

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

ОЛІЙНИК ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА

УДК: 616.24-002-053.32

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕГОСПІТАЛЬНИХ
ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ
ПЕРЕДЧАСНО**

14.01.10 - педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2014 Дисертацією є рукопис.
Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті
ім. М.І. Пирогова, МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Булат Леонід Мойсейович,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри пропедевтики дитячих захворювань та
догляду за хворими дітьми.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Банадига Наталія Василівна,**
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії
навчально-наукового інституту післядипломної освіти
- доктор медичних наук, професор **Каладзе Микола Миколайович,**
Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського,
завідувач кафедри педіатрії з курсом фізіотерапії ФПО

Захист дисертації відбудеться «29» квітня 2014 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «__» _____ 2014 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
д. мед. н., професор

Токарчук Н.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Негоспітальна пневмонія (НП) займає провідне місце у структурі захворюваності дітей раннього віку (Майданник В.Г., 2012; Gupta Geeta Rao, 2012). За даними МОЗ України щорік в Україні серед дітей цієї вікової групи реєструють близько 5,5 млн. випадків захворювань органів дихання. Групу ризику по розвитку пневмонії серед дітей раннього віку становлять діти першого року життя і це 29 % від усіх випадків пневмоній (Абатуров А.Е., 2011; Токарчук Н.І., 2008; Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., 2011).

Імунна система в дітей раннього віку ще не сформована остаточно й знаходиться в стані розвитку та диференціації (Банадига Н.В., Томашівська Т.В., 2008). Особливо беззахисними перед інфекцією є недоношені діти, внаслідок вираженої незрілості всього організму, зокрема імунітету (Michelow C., Katz K., Mc Cracken G.H., 2007). Відомості, що характеризують особливості запальної реакції й стан імунної системи в дітей раннього віку, народжених передчасно, на тлі перебігу різних інфекційних захворювань, в т.ч. пневмоній, поодинокі та дискутабельні (Когутницькая М.И., 2012). Відомо, що склад і співвідношення рівнів окремих цитокінів є одним із базових факторів, що визначають розвиток запальної реакції (Mehta R., Petrova A., 2011). Клінічна картина та особливості перебігу негоспітальної пневмонії безпосередньо залежать від рівнів продукції прозапальних і протизапальних цитокінів та їх впливу на імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми (Васильєва О.Г., 2010). Недоношені діти становлять групу високого ризику з розвитку в постнатальному періоді інфекційної патології. Це зумовлено морфофункціональною незрілістю імунної системи та низькими компенсаторно-адаптаційними можливостями організму. Разом з тим виявлення порушень рівноваги й взаємозв'язку імунних механізмів при патологічному процесі дозволить визначити нові підходи до діагностики інфекційної патології й отримати чітке уявлення про імунологічні показники недоношених дітей на першому році життя (Аронскинд Е.В., Тузанкина И.А., Ковтун О.П., 2007; Azizia M., Lloyd J., Allen M., 2012). Основні показники цитокінів у дітей, народжених передчасно, слід розглядати як інформативні маркери, що відображають стан адаптаційних механізмів (Каракушикова А.С., Рахимова К.В., Абдуллаєва Г.М., 2012). Актуальність вивчення імунологічних показників та рівнів інтерлейкінів - 1β і 10 у дітей раннього віку, народжених передчасно, визначає насамперед необхідність розробки критеріїв ранньої діагностики, адекватної оцінки відповіді організму на запальний процес та своєчасного визначення ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії в цього контингенту дітей. Саме тому вивчення особливостей клініко-імунологічного перебігу негоспітальних пневмоній в цієї групи дітей є актуальним та заслуговує на увагу науковців та практичних лікарів.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами. Дисертаційна робота виконана у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку», номер державної реєстрації 0109U005503.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики тяжкості негоспітальної пневмонії в дітей раннього віку, які народилися передчасно, на основі вивчення клінічного перебігу захворювання та визначення особливостей показників імунограми.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії в дітей раннього віку, які народилися передчасно.
2. Оцінити показники клітинної та гуморальної ланок імунної системи при негоспітальній пневмонії в дітей раннього віку, які народилися передчасно.
3. Встановити характер запальної відповіді при негоспітальній пневмонії в дітей раннього віку, які народилися передчасно, шляхом визначення інтерлейкінів-1 β та 10 у сироватці крові.
4. Детермінувати взаємозв'язки між змінами значень імунограми, інтерлейкінами - 1 β та 10 у сироватці крові та ступенями тяжкості негоспітальної пневмонії в дітей раннього віку, які народилися передчасно.
5. Оцінити показники імунної системи в дітей раннього віку, які народилися передчасно, та на момент обстеження не мали запальних захворювань.

Об'єкт дослідження: негоспітальна пневмонія в дітей раннього віку, які народилися передчасно.

Предмет дослідження: показники імунограми, інтерлейкінів - 1 β та 10 у сироватці крові .

Методи дослідження: клінічні та загальноприйняті лабораторні методи обстеження; імунологічні (визначення CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂, CD₄/CD₈, фагоцитарного індексу, фагоцитарного показника, IgM, IgG, IgA, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК) та реакції інгібіції міграції лейкоцитів з фітогемаглютиніном (ІМЛ/ФГА), рівнів інтерлейкінів - 1 β та 10); біохімічні (визначення гематокриту); інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, пульсоксиметрія) та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлені особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії в передчасно народжених дітей раннього віку. Визначено, що в дітей раннього віку, які народилися з дуже малою масою тіла (ДММТ), тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії, на відміну від дітей, які народилися з малою масою тіла (ММТ), оскільки характеризується дихальною недостатністю II та III ступеня, відсутністю температурної реакції в більшості випадків, відсутністю запальних змін у загальному аналізі крові та загалом відповідали III, IV ступеню тяжкості.

Отримано середні фізіологічні показники імунітету в передчасно народжених дітей раннього віку без запальних захворювань на момент обстеження (CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂, CD₄/CD₈, IgA, IgM, IgG, фагоцитарного показника та фагоцитарного індексу).

У дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію, які народилися з ДММТ, встановлено достовірно низькі рівні CD₃, CD₄, CD₈, CD₂₂, CD₄/CD₈, IgA та фагоцитарного індексу, а також високі рівні CD₁₆ та фагоцитарного показника. Тоді

як у дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію, які народилися з ММТ, достовірних змін не виявлено, окрім підвищення IgM, фагоцитарного показника та ЦІК.

Встановлено, що у випадку наростання ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії виявлено достовірне зниження рівнів CD_3 , CD_4 у дітей раннього віку, які народилися передчасно.

Діагностовано зворотній кореляційний зв'язок тяжкості негоспітальної пневмонії в дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію, які народилися з ДММТ з показниками CD_3 , CD_4 , CD_8 , та прямий кореляційний зв'язок з рівнем IgM. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між масою тіла при народженні дітей раннього віку, які народилися передчасно, та імунологічними показниками (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{22} , IgM, IgG, фагоцитарним індексом та ЦІК), а зворотній кореляційний зв'язок відносно інтерлейкіну - 10. Виявлено прямий кореляційний зв'язок тяжкості негоспітальної пневмонії в передчасно народжених дітей з рівнем інтерлейкіну-1 β та зворотній кореляційний зв'язок відносно інтерлейкіну - 10.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведеного дослідження доведено, що клінічні прояви (ступінь дихальної недостатності, відсутність закономірної температурної реакції, запальні зміни в аналізі крові, ступінь тяжкості негоспітальної пневмонії) та імунологічні показники (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{22} , CD_4/CD_8 , фагоцитарний індекс, IgM, IgG, інтерлейкін - 10) при негоспітальній пневмонії у дітей раннього віку, які народилися передчасно, залежать від маси тіла при народженні.

Більшість показників імунограми (інтерлейкін - 1 β та 10, CD_3 , CD_4 , CD_8 , IgM) залежать від ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії в обстежених дітей. На підставі проведених досліджень обґрунтовано доцільність розширення комплексу діагностичних заходів при негоспітальній пневмонії в дітей раннього віку, які народилися з ММТ та ДММТ з визначенням рівнів CD_4 , інтерлейкіну - 1 β та 10, оскільки зміни цих показників відображають ступінь тяжкості негоспітальної пневмонії.

У результаті проведеного дослідження виявлені середні фізіологічні рівні основних показників імунної системи в передчасно народжених дітей раннього віку без запальних захворювань на момент обстеження (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{22} , CD_4/CD_8 , IgA, IgM, IgG, фагоцитарного показника та фагоцитарного індексу).

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати досліджень впроваджені у практику роботи відділення для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької міської лікарні «Центр матері та дитини», обласної дитячої клінічної лікарні м. Донецька, міської дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська.

Наукові розробки та результати дисертації використовують в навчальному процесі кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначила напрямок наукового дослідження, сформулювала мету й завдання роботи, розробила методологію дослідження, обрала комплекс імунологічних методів обстеження, здійснила набір тематичних хворих та їх об'єктивне обстеження. Проаналізовано результати клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації. Висновки та практичні рекомендації, сформульовані разом із науковим керівником, дисертант відобразила в опублікованих працях за темою дисертації. Оформлення всіх розділів дисертації та автореферату виконано самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати подані та обговорені на наукових засіданнях кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми (Вінниця 2011, 2012, 2013 рр.), науково-практичних конференціях молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця 2011, 2012, 2013 рр.), науково-практичній конференції «Проблеми впровадження принципів доказової медицини в клінічну педіатрію» (Вінниця, 2011 р.), науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (Одеса, 2012 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 2012 р.), міжнародній конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 155 – річчю з дня народження В.В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012 р.).

Публікації. Результати дисертаційної роботи опубліковані у 6 статтях фахових видань, рекомендованих ДАК МОН України, 9 наукових праць надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 2 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 151 сторінці машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, трьох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і рекомендацій. Робота ілюстрована 58 таблицями та 1 рисунком. Список використаної літератури містить 189 джерел, з яких 114 робіт кирилицею і 75 робіт латиницею, що складає 21 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням було 144 дитини віком від 29 діб до 1 року життя. Основну групу становили 53 дітей раннього віку, хворих на НП, які були народжені передчасно. Діти основної групи знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей раннього віку та у відділенні реанімації та інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з діагнозом «негоспітальна пневмонія». Групу порівняння становили 56 дітей раннього віку, які були народжені передчасно, на момент обстеження не мали гострої патології та знаходились на обліку в кабінеті катамнезу Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Дітей контрольної групи (35 практично здорових дітей,

раннього віку, які народилися доношеними) обстежено на базі Центру первинної медико-санітарної допомоги №5 м. Вінниці.

Діагноз встановлювали на підставі клінічного, лабораторного та рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини, відповідно до критеріїв діагностики пневмонії та оцінки тяжкості стану згідно з наказом МОЗ №18 від 13.01.2005р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» з визначенням ступеня тяжкості відповідно до положень класифікації пневмонії (прийнятим на XII з'їзді педіатрів України "Актуальні проблеми педіатрії" 12-14.10.2010 г., Київ). Загальноклінічні методи дослідження дітей включали деталізований збір скарг, анамнезу хвороби, антенатального та перинатального анамнезу, дані клінічного огляду та лабораторно-інструментальні методи обстеження.

Визначення імунологічних показників у дітей раннього віку, хворих на НП, проведено при поступленні дітей до стаціонару.

Рівні популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин (CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂, CD₄/CD₈) визначали методом непрямой імуофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл виробництва ТОВ «ДиаМ», (Росія). Вміст імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові встановили за допомогою імуоферментної тест-системи («Імуноглобуліни А, М, G - ІФА», ТОВ НВЛ «Гранум», м. Харків). Фагоцитарний показник та фагоцитарне число визначали за допомогою бінокулярного мікроскопу (ЛОМО, Росія). Визначення рівня ЦІК здійснювали за допомогою методу селективної преципітації комплексів антиген-антитіло у наявності 10,5 % поліетиленгліколю (виробник «ДиаМ, Росія») з подальшим визначенням їх концентрації по білку у преципітаті. Для визначення концентрації білка за методом Лоурі використовували стандартний набір фірми «SIMKO LTD» (Україна). Результати оцінювали із застосуванням фотоколориметра (КФК-2). Реакція інгібіції міграції лейкоцитів з фітогемаглютиніном (ІМЛ з ФГА) – в якості показника функціональної активності клітин використовувалась мікро-модифікація реакції гальмування міграції лейкоцитів в скляних капілярах. Визначення рівня інтерлейкінів-1 β та 10 проводили в ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр» (Ліцензія МОЗ України №570240 від 10.02.2011) методом імуоферментного аналізу, використовуючи набір реагентів «Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ» і «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням стандартного пакету прикладних програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 6,0». За величинами ексцесу та асиметрії визначали характер розподілу отриманих даних (пара- чи непараметричний), застосовували метод варіаційної статистики (M, SD, m, min – max). Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Для оцінки достовірності різниці між статистичними групами (незалежні вибірки) застосовували для параметричних даних критерій Ст'юдента (Student test), для непараметричних даних – U-критерій Мана-Уїтні (Mann-Whitney), а для даних, що

представлені у відсотках – точний метод Фішера. Для оцінки достовірності різниці між показниками, більше ніж у двох групах, були застосовані параметричний метод Ньюмена - Кейсла та непараметричний метод Данна. Достовірними вважали значення $p < 0,05$. Регресійну прогностичну модель отримали шляхом проведення дрібнофакторного планування експерименту першого порядку виду 2^{5-1} методом Бокса-Уілсона.

Результати досліджень та їх обговорення. Нами проведений аналіз та оцінка клінічного перебігу НП у дітей раннього віку, які народилися передчасно. Основну групу – 53 дітей раннього віку, хворих на НП, які були народжені передчасно, було розподілено на I підгрупу (28 дітей раннього віку, хворих на НП, які були народжені з малою масою тіла (ММТ) – 52,8 %) та II підгрупу (25 дітей раннього віку, хворих на НП, які були народжені з дуже малою масою тіла (ДММТ) – 47,2 %).

Групу порівняння також розподілили: III підгрупу становили 29 (51,8 %) дітей раннього віку, які народилися з ММТ, та IV підгрупу – 27 (48,2 %) дітей раннього віку, які народилися з ДММТ. Серед обстежених дітей майже однакова кількість хлопчиків (68 дітей – 47,22 %) та дівчаток (76 дітей – 52,77 %). Більшість серед цих дітей були віком до 6 місяців (125 дітей – 86,81 %).

Клінічно респіраторний синдром був провідним при НП у всіх дітей I та II (100 %) підгруп. Прояви інтоксикаційного синдрому у 22 (88 %) дітей II підгрупи та у 24 (86 %) дітей I підгрупи ($p > 0,05$). Слід звернути увагу, що відсутність закономірної температурної реакції – особливість перебігу НП у більшості дітей основної групи (37 дітей – 69,81 %) [ДІ:56,9-81,3 %].

У всіх дітей основної групи на перший план виступили ознаки дихальної недостатності (ДН). Для НП більшості дітей I підгрупи характерні симптоми ДН I (42,90 %) та II ступеня (46,42 %), тоді як серед дітей II підгрупи частіше діагностували ДН II (48 %) та III ступеня (32 %), ($p < 0,05$).

Перкуторно в дітей основної групи вкорочення перкуторного звуку над поверхнею легень було у 28 (52,83 %) [ДІ: 39,4-65,9 %] дітей. Аускультативна картина в більшості дітей (38 дітей – 71,70 %) [ДІ:58,9-82,9 %] основної групи представлена жорстким диханням. В основній групі також діагностовано ослаблене дихання у 15 дітей (28,30 %) [ДІ: 17,1-41 %]. Серед додаткових шумів у 43 дітей (81,13 %) [ДІ: 69,5-90,3 %] найбільш часто вислуховувались локалізовані дрібнопухирцеві вологі хрипи та / або крепітація.

У загальному аналізі крові в дітей основної групи виявлено лейкоцитоз у 27 (50,94 %) дітей; нейтрофільний зсув лейкоцитарної формули вліво – у 40 дітей (75,47 %); підвищене ШОЕ – у 23 (43,4 %) дітей. У хворих на НП дітей I підгрупи середній показник лейкоцитів був вірогідно вищим $(10,65 \pm 3,60) \times 10^9 / \text{л}$, відносно показника дітей II підгрупи $(8,69 \pm 1,92) \times 10^9 / \text{л}$, ($p < 0,05$). Також виявлено низькі рівні лімфоцитів у дітей II підгрупи (47,44 \pm 9,53 %), тоді як цей показник у дітей I підгрупи у межах норми, ($p < 0,05$).

Рентгенологічно вогнищеву (вогнищеву - зливну) НП діагностовано майже в кожній другій дитині I та II підгрупи (15 дітей – 53,57 % [ДІ:35,2-71,3 %], 12 дітей – 48 % [ДІ:29-67,2 %], відповідно), ($p > 0,05$). У 10 дітей з кожної підгрупи діагностовано полісегментарну НП (35,71 % [ДІ:19,3-54 %] та 40 % [ДІ: 22-59,4 %],

відповідно I підгрупа та II підгрупа). Однакова кількість сегментарної НП траплялась у дітей із кожної підгрупи (3 дітей -10,71 % [ДІ:2,1-24,5 %] та 3 дітей – 12 % [ДІ: 2,5-27,3 %], відповідно I підгрупа та II підгрупа).

Ускладнений перебіг НП діагностовано у 26 (49,06 %) дітей основної групи [ДІ: 35,7-62,3 %]. Серед ускладнень НП виявлено: кардіоваскулярний синдром (15 дітей – 28,30 %) [ДІ: 17,1-41 %] та субателектази (7 дітей - 13,21 %), [ДІ:5,5-23,5 %]. Тоді як отит та пієлонефрит траплялися лише у 4 (7,55 %) [ДІ: 2-16 %] та 6 (11,32 %) [ДІ:4,4-21,5 %] випадках відповідно.

На наступному етапі дослідження розраховано ступінь тяжкості НП (рис.1). Необхідно зазначити, що НП II-го ступеня тяжкості характерна для більшості дітей I підгрупи ($56,92 \pm 2,53$ балів) (13 випадків – 46,43 %), [ДІ: 28,60-64,7 %], ніж для дітей II підгрупи ($60,00 \pm 4,08$ балів) (4 дитини -16%), [ДІ: 4,5-35,6 %], ($p < 0,05$). Майже однакова кількість дітей обох підгруп мали III ступінь тяжкості НП, 11 (39,29 %), [ДІ: 22,2-57,6 %] та 12 (48 %), [ДІ: 29-67,2 %], відповідно I ($78,64 \pm 6,74$ балів) та II ($80,00 \pm 6,40$ балів) підгрупи, ($p > 0,05$). Слід зазначити, що НП з IV ступенем тяжкості переважала в дітей II ($108,33 \pm 12,25$ балів) підгрупи (9 випадків – 36 % [ДІ: 18,7-55,4 %] та 4 випадки – 14,28 % [ДІ: 4,5-32,6 %]) відповідно II та I ($112,5 \pm 9,57$ балів) підгрупа), ($p < 0,05$).

Нами проведено аналіз виразності клінічних і лабораторно-функціональних проявів НП у дітей I та II підгруп залежно від ступеня тяжкості захворювання. Для 11 дітей (39,29 %) I підгрупи із II ступенем тяжкості НП було характерним підвищення температури тіла вище 39°C , ($p < 0,05$). Тоді як у II підгрупі цей симптом мали тільки 3 (12 %) дитини ($p < 0,05$).

За даними загального аналізу крові виявлено лейкоцитоз у 10 (35,71 %) та 3 (12 %) дітей I та II підгруп відповідно ($p < 0,05$). Також у дітей з I та II підгруп з II ступенем НП мала місце тахікардія (3 дітей – 10,71 % та 2 дітей – 8 %, відповідно). Тоді як ознаки задишки при II ступені тяжкості спостерігались лише при фізичному навантаженні у 12 дітей (42,90 %) I підгрупи та 4 дітей (16 %) II підгрупи.

Слід зазначити, що супутня патологія вплинула на важкість стану хворих дітей та дозволила діагностувати III ступінь тяжкості. Вроджені вади серця (ВВС) мали 2 (7,14 %) дітей I підгрупи та 1 (4 %) дитина II підгрупи. По одній дитині з I (3,57 %) та II (4 %) підгрупи мали патологію нирок.

Плевральний ексудат виявлено у 4 (14,28 %) дітей I підгрупи та 3 (12 %) дітей II підгрупи, тоді як деструктивні зміни в легенях виявили у 1 (3,57 %) дитини I підгрупи та 2 (8 %) дітей II підгрупи. У 11 дітей з кожної підгрупи виявлено зниження сатурації киснем (SpO_2) (39,29 % – I підгрупа та 44 % – II підгрупа).

НП у дітей з III ступенем тяжкості характеризувалась зниженням показників гематокриту (2 дітей – 7,14 % I підгрупа та 4 дітей – 16 % II підгрупа), який був в межах норми у дітей з II ступенем тяжкості. У дітей із IV ступенем тяжкості НП спостерігали наростання ознак задишки (у 4 (14,28 %) дітей I підгрупи та 9 (36 %) дітей II підгрупи) та тахікардії у 4 (14,28 %) дітей I підгрупи та 9 (36 %) дітей II підгрупи .

Слід зазначити, що у дітей із IV ступенем тяжкості НП не було закономірного підвищення температури тіла.

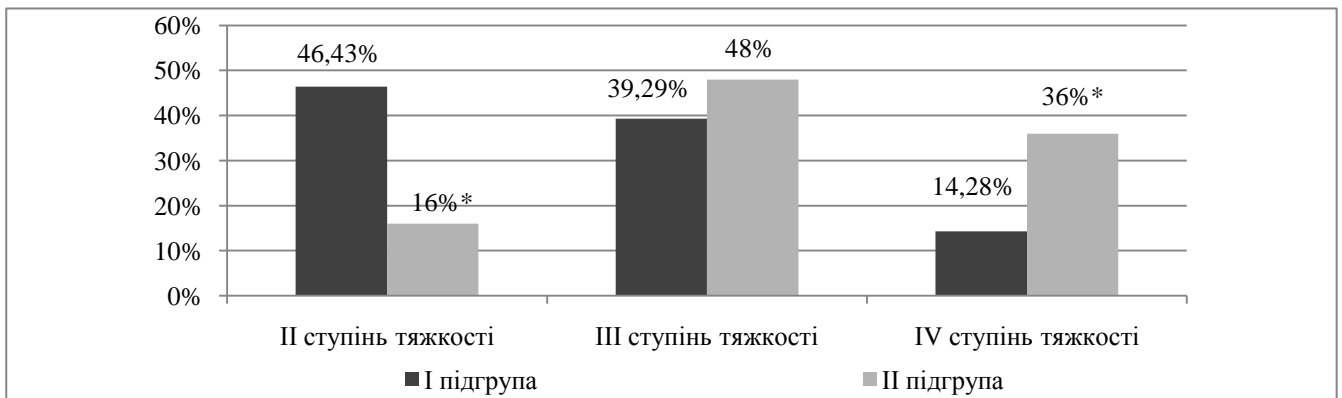


Рис. 1 Розподіл дітей основної групи залежно від ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії

* $P < 0,05$ порівняно з показниками дітей I підгрупи, $p < 0,05$.

Також нами виявлено, що дітей з ВВС було більше з IV ступенем тяжкості НП: у 3 дітей I та у 6 дітей II підгрупи (10,71 %; 24 %, відповідно). За нашими спостереженнями, у дітей II підгрупи патологія нирок траплялася частіше (4 дітей (16 %) II підгрупи та 1 (3,57 %) дитина I підгрупи), ($p < 0,05$). У дітей I та II підгрупи із IV ступенем тяжкості захворювання виявлено зниження SpO_2 (у 4 (14,28 %) дітей та 9 (36 %) дітей, відповідно) та гематокриту (у 1 (3,57 %) дитини та 3 (12 %) дітей, відповідно). У результаті обстеження нами діагностовано плеврит у 2 дітей з кожної підгрупи з IV ступенем тяжкості захворювання. Деструктивні зміни легень мали 2 (7,14 %) дитини I підгрупи та 1 (4 %) дитина II підгрупи. За даними пульсоксиметрії у 30 (56,60 %), [ДІ: 43,2-69,5 %] дітей основної групи виявлено зниження сатурації (SpO_2) менше 90 % (що характерно для II та III ступеня ДН), цей показник у середньому склав $79,14 \pm 9,29$ %. Зниження SpO_2 частіше спостерігали в дітей II підгрупи (20 дітей – 80 %), [ДІ: 62,4-93 %], тоді як у дітей I підгрупи було виявлено лише у 15 (53,57 %), [ДІ: 19,3-54 %] випадках, ($p < 0,05$).

Для аналізу показників імунної системи передчасно народжених дітей нами проведено порівняння показників клітинної ланки імунітету в дітей основної групи, групи порівняння та контрольної групи (табл.1).

У дітей основної групи та групи порівняння спостерігали достовірне зниження Т-лімфоцитів (CD_3 ($43,54 \pm 7,72$) %; ($47,29 \pm 3,11$) %, відповідно), Т-хелперів (CD_4 ($27,66 \pm 7,14$) %; ($29,68 \pm 2,76$) %, відповідно) та Т-супресорів (CD_8 ($20,9 \pm 3,08$) %; ($21,46 \pm 2,48$) %, відповідно) відносно показників дітей контрольної групи, ($p < 0,05$). Однак різниці між показниками CD_3 , CD_4 та CD_8 дітей основної групи та групи порівняння не було.

Також нами виявлено зниження імунорегуляторного індексу (CD_4/CD_8) та В-лімфоцитів (CD_{22}) у дітей основної групи ($1,31 \pm 0,25$; ($18,43 \pm 2,61$) %, відповідно) та групи порівняння ($1,40 \pm 0,16$; ($19,61 \pm 1,11$) %, відповідно) відносно цього показника в дітей контрольної групи, ($p < 0,05$). Щодо рівня показників Т-кілерів (CD_{16}), то спостерігалось вірогідне збільшення його в дітей основної групи ($17,92 \pm 1,73$ %) відносно показників дітей групи порівняння ($16,18 \pm 1,88$ %) та групи контролю ($16,51 \pm 1,48$ %), ($p < 0,05$).

Особливість показників гуморального імунітету у більшості дітей основної групи (45 дітей - $84,91 \pm 0,02$ %) та групи порівняння (43 дітей – ($76,76 \pm 0,02$) %)

полягала у відсутності імуноглобуліну А (IgA). Слід зазначити, що більшість дітей, у яких не було IgA, народилися з ДММТ, середній вік на момент обстеження склав $1,65 \pm 0,63$ міс, а також усі вони були на штучному вигодовуванні. Середні показники дітей, у яких виявлено IgA (у дітей основної групи 8 дітей – $(15,09 \pm 0,02)$ % – $(0,29 \pm 0,04)$ г/л та групи порівняння 13 дітей – $(23,21 \pm 0,02)$ % – $(0,24 \pm 0,08)$ г/л), вірогідно не відрізнялися від показників дітей групи контролю ($0,21 \pm 0,13$ г/л), ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Показники імунітету у дітей основної групи (M±m)

Імунологічні показники	Основна група (n=53)	Контрольна група (n=35)
CD ₃ , %	43,54±7,72*	63,89±1,97
CD ₄ , %	27,66±7,14*	48,14±1,04
CD ₈ , %	20,9±3,08*	23,86±1,38
CD ₁₆ , %	17,92±1,73*	16,51±1,48
CD ₂₂ , %	18,43±2,61*	26,77±2,61
CD ₄ /CD ₈	1,31±0,25*	2,02±0,13
IgG, г/л	3,34±1,25	3,36±0,56
IgM, г/л	0,92±0,47*	0,25±0,13
Фагоцитарний показник, %	55,55±3,71*	68,46±5,29
Фагоцитарний індекс	7,25±2,18	7,69±0,97
ЦК ум. од.	34,72±12,48*	26,68±2,88
ІМЛ/ФГА	0,42±0,16*	0,33±0,08

* $P < 0,05$ порівняно з показниками дітей контрольної групи

Нами виявлено вищі рівні імуноглобуліну М (IgM) у дітей основної групи відносно показників дітей групи порівняння та дітей групи контролю (в 3,8 та 3,7 рази відповідно), ($p < 0,05$). Рівень імуноглобуліну G (IgG) знаходився в межах норми та не залежав від групи обстеження дітей, ($p > 0,05$). Фагоцитарний показник у дітей основної групи ($55,55 \pm 3,71$ %) був підвищений відносно цього показника у дітей групи порівняння ($51,63 \pm 4,54$ %), ($p < 0,05$). Рівні фагоцитарного показника дітей основної групи ($55,55 \pm 3,71$ %) та групи порівняння ($51,63 \pm 4,54$ %) були вірогідно нижчими, ніж у дітей групи контролю ($68,46 \pm 5,29$ %), ($p < 0,05$). Фагоцитарний індекс у дітей перебував в межах норми та не залежав від групи обстеження дітей.

Слід зауважити, що рівень ЦК підвищувався в дітей основної групи ($34,72 \pm 12,48$ ум. од.) та групи порівняння ($33,19 \pm 10,17$ ум. од.) і був вищим, ніж у дітей контрольної групи ($26,68 \pm 2,88$ ум. од.), ($p < 0,05$).

На наступному етапі дослідження нами проведений аналіз між імунологічними показниками дітей I підгрупи (діти раннього віку, хворі на НП, які народилися з малою масою тіла) та дітей III підгрупи (діти раннього віку без гострої патології на момент обстеження, які народилися з малою масою тіла (ММТ)).

Зазначимо, що у дітей I підгрупи спостерігалось достовірне підвищення CD_{16} ($18,29 \pm 1,58$ %), рівня IgM ($1,19 \pm 0,52$ г/л) фагоцитарного показника ($55,64 \pm 3,74$ %) та ЦК ($43,82 \pm 9,11$ ум. од.) відносно показників дітей III підгрупи, тоді як інші імунологічні показники не змінювались при НП у дітей раннього віку, які народилися з малою масою тіла, ($p < 0,05$).

У результаті аналізу показників T - клітинної ланки дітей раннього віку, хворих на НП, які народилися з ДММТ (II підгрупа), та дітей раннього віку без гострої патології на момент обстеження, які народилися з дуже малою масою тіла (IV підгрупа), нами виявлено достовірне зниження більшості показників, окрім T – кілерів, які навпаки підвищувалися (табл.2), ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники імунітету у дітей першого року життя, хворих на негоспітальну пневмонію, які народилися з ДММТ ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Показники дітей II підгрупи (n=25)	Показники дітей IV підгрупи (n=27)
CD_3 , %	$37,92 \pm 6,9^*$	$44,89 \pm 2,41$
CD_4 , %	$22,16 \pm 5,6^*$	$28,00 \pm 2,53$
CD_8 , %	$18,76 \pm 2,30^*$	$20,22 \pm 1,55$
CD_{16} , %	$17,52 \pm 1,83^*$	$15,59 \pm 2,14$
CD_{22} , %	$17,00 \pm 3,00^*$	$19,11 \pm 0,93$
CD_4/CD_8	$1,17 \pm 0,22^*$	$1,39 \pm 0,13$
IgG, г/л	$2,40 \pm 0,73$	$2,81 \pm 0,84$
IgM, г/л	$0,63 \pm 0,15^*$	$0,27 \pm 0,15$
Фагоцитарний показник, %	$55,44 \pm 3,75^*$	$50,11 \pm 4,00$
Фагоцитарний Індекс	$6,00 \pm 1,96^*$	$7,89 \pm 0,89$
ЦК ум. од.	$24,64 \pm 6,47$	$26,19 \pm 2,95$
ИМЛ/ФГА	$0,44 \pm 0,17$	$0,46 \pm 0,17$

* $P < 0,05$ порівняно з показниками дітей IV підгрупи

Серед показників гуморального імунітету у дітей II підгрупи спостерігалось підвищення IgM (в 2,3 рази) відносно показників дітей IV підгрупи, ($p < 0,05$). Також виявлено підвищення фагоцитарного показника та зниження фагоцитарного індексу (в 1,3 рази) відносно рівнів показників дітей IV підгрупи, ($p < 0,05$).

У дітей раннього віку, хворих на НП, які народилися з ММТ (I підгрупа), рівень CD_3 також знижувався з наростанням ступеня тяжкості НП. Встановлено, що у дітей I підгрупи з IV ступенем тяжкості рівень CD_3 ($39,25 \pm 0,5$ %) був достовірно нижчим відносно показників дітей з III ($50,82 \pm 1,39$ %) та II ($49,54 \pm 1,5$ %) ступенем тяжкості захворювання, ($p < 0,05$). Хоча рівні CD_3 у дітей I підгрупи з III ($50,82 \pm$

1,39 %) та II (49,54±1,5 %) ступенями тяжкості НП вірогідно не відрізнялись, ($p>0,05$).

Нами встановлено, що в дітей раннього віку, хворих на НП, які народилися з ДММТ (II підгрупа), рівень CD_3 знижувався відповідно до збільшення ступеня тяжкості НП. Звертаємо увагу на те, що у дітей із IV ступенем тяжкості (31,00±1,00 %) рівень CD_3 був нижчим, ніж у дітей із III (38,75±0,86%) та II (51,00±1,41 %) ступенем тяжкості НП, ($p<0,05$). Також спостерігалась достовірна різниця між показниками CD_3 у дітей з III (38,75±0,86 %) та II (51,00±1,41 %) ступенями тяжкості НП, ($p<0,05$).

Під час аналізу показників клітинної ланки нами виявлено низькі рівні Т – хелперів (CD_4) у дітей II підгрупи з IV ступенем тяжкості (15,89±1,16 %) відносно показників дітей з III (23,75±0,75 %) та II (31,50±0,58 %) ступенем тяжкості НП, ($p<0,05$). Також зареєстровано достовірне зниження показників CD_4 у дітей з III (23,75±0,75 %) ступенем тяжкості відносно показника дітей з II (31,50±0,58 %) ступенем тяжкості НП, ($p<0,05$), тоді як у дітей I підгрупи зниження Т – хелперів (CD_4) було характерним тільки для IV ступеня тяжкості НП (22,5±0,50 %), ($p<0,05$). Однак, між рівнями Т-хелперів (CD_4) дітей із III (34,18±0,87 %) та II (34,31±0,85 %) ступенями тяжкості не було виявлено вірогідної різниці, ($p>0,05$). Інші імунологічні показники дітей I та II підгруп достовірно не змінювались із наростанням ступеня тяжкості НП.

У подальшому проведено розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена між показниками імунітету дітей раннього віку, хворих на НП, які народилися з ММТ та ДММТ та ступенем тяжкості захворювання.

Так, тісний зворотній кореляційний зв'язок тяжкості НП у дітей II підгрупи виявлено з показниками Т-клітинної ланки: CD_3 ($r=-0,86$), CD_4 ($r=-0,80$), CD_8 ($r= - 0,60$) та прямий кореляційний зв'язок IgM ($r=0,46$), у той час як залежності між імунологічними показниками дітей I підгрупи та ступенем тяжкості нами не виявлено. У результаті кореляційного аналізу між масою тіла при народженні дітей основної групи та імунологічними показниками встановлено прямий кореляційний зв'язок: CD_3 ($r=0,43$), CD_4 ($r=0,52$), CD_8 ($r=0,60$), CD_{22} ($r=0,50$), IgM ($r=0,54$), IgG ($r=0,66$), фагоцитарним індексом ($r= 0,50$) та ЦІК ($r=0,63$).

Результати дослідження показали, що рівень інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у дітей основної групи (25,54±7,06 пг/мг; 29,9±7,81 пг/мг відповідно) був вірогідно вищим відносно показників дітей групи порівняння (6,63±1,18 пг/мг; 27,46±1,12 пг/мг) та дітей групи контролю (8,25±0,79 пг/мг; 27,23±1,09 пг/мг), ($p<0,05$), що можна пояснити імунологічною відповіддю при інфекційному захворюванні. Проведений аналіз виявив вірогідно вищі рівні ІЛ-1 β (24,61±7,44 пг/мг) та ІЛ-10 (35,25±5,08 пг/мг) у дітей раннього віку, хворих на НП, які народилися з малою масою тіла (I підгрупа) відносно показників дітей раннього віку, які народилися з ММТ та на момент обстеження не мали гострої патології (III підгрупа) (7,03±1,15 пг/мг; 28,17±0,76 пг/мг відповідно), ($p<0,05$).

Також виявлено підвищення ІЛ-1 β (26,6±6,59 пг/мг) у дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію, які народилися з ДММТ (II підгрупа), відносно

показників даного інтерлейкіну у дітей раннього віку, які народилися з ДММТ, та на момент обстеження не мали гострої патології (IV підгрупа) ($6,19 \pm 1,08$ пг/мг), ($p < 0,05$). Звертаємо увагу на те, що особливістю запальної відповіді в дітей раннього віку, які народилися з ДММТ, була відсутність вірогідної різниці між рівнями ІЛ-10 залежно від наявності негоспітальної пневмонії ($23,96 \pm 5,74$ пг/мг; $26,70 \pm 0,95$ пг/мг відповідно II та IV підгрупи), ($p > 0,05$).

Аналіз отриманих даних дозволив також встановити різницю між показниками ІЛ-1 β залежно від ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії у дітей основної групи (рис. 2).

Характерною особливістю імунологічної відповіді у дітей раннього віку, хворих на НП IV ступеня тяжкості, було підвищення рівня ІЛ-1 β ($35,15 \pm 2,97$ пг/мг), ($p < 0,05$), тоді як для дітей, хворих на НП з III та II ступенем тяжкості, цей показник був достовірно нижчий ($26,3 \pm 1,06$ пг/мг; $17,17 \pm 1,85$ пг/мг), ($p < 0,05$). Отже, ІЛ-1 β свідчить про інтенсивність запального процесу при НП із наростанням ступеня тяжкості у дітей раннього віку, народжених передчасно. Помічено, що ІЛ-10 мав тенденцію до зниження із наростанням ступеня тяжкості НП. Але вірогідна різниця спостерігалась тільки між показниками ІЛ-10 у дітей із IV ($20,38 \pm 6,02$ пг/мг) та II ($37,64 \pm 5,33$ пг/мг) ступенями тяжкості НП, ($p < 0,05$).

Нами проведений аналіз показників ІЛ-1 β та ІЛ-10 у дітей, які народилися з ММТ (I підгрупа), залежно від ступеня тяжкості НП. Так, рівень ІЛ-1 β вірогідно підвищувався із наростанням ступеня тяжкості НП у дітей I підгрупи. Для імунологічної відповіді в дітей I підгрупи із IV ступенем тяжкості характерним був вірогідно високий рівень ІЛ-1 β ($39,25 \pm 0,96$ пг/мг; [ДІ: 38,31-40,19 пг/мг]) відносно показника дітей із III ($27,00 \pm 0,89$ пг/мг; [ДІ: 26,47- 27,53 пг/мг]) та II ($18,08 \pm 0,76$ пг/мг; [ДІ: 17,67-18,49 пг/мг]) ступенем тяжкості НП, ($p < 0,05$). Слід зазначити, що між показниками ІЛ-1 β дітей із III ($27,00 \pm 0,89$ пг/мг) та II ($18,08 \pm 0,76$ пг/мг) ступенем тяжкості також спостерігалась вірогідна різниця, ($p < 0,05$).

Протизапальний ІЛ-10 в дітей I підгрупи знижувався із наростанням ступеня тяжкості НП. У дітей із II ($40,46 \pm 1,05$ пг/мг; [ДІ: 39,89; 41,03 пг/мг]) ступенем тяжкості рівень ІЛ-10 достовірно знижувався відносно показників дітей з III ($31,36 \pm 0,81$ пг/мг; [ДІ: 30,89; 31,83 пг/мг]) та IV ($29,00 \pm 0,82$ пг/мг; [ДІ: 28,2; 29,80 пг/мг]) ступенями тяжкості ($p < 0,05$), тоді як між показниками ІЛ-10 у дітей з III ($31,36 \pm 0,81$ пг/мг) та IV ($29,00 \pm 0,82$ пг/мг) ступенями тяжкості вірогідної різниці ми не виявили, ($p > 0,05$).

Найвищі показники ІЛ-1 β у дітей II підгрупи виявлено в дітей з IV ступенем ($33,33 \pm 0,87$ пг/мг; [ДІ: 32,77; 33,89 пг/мг]) тяжкості відносно показників дітей з III ($25,67 \pm 0,78$ пг/мг; [ДІ: 25,23; 26,11 пг/мг]) та II ($14,25 \pm 0,96$ пг/мг; [ДІ: 13,31; 15,19 пг/мг]) ступенями тяжкості, ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-1 β у дітей із III ступенем тяжкості ($25,67 \pm 0,78$ пг/мг) був вірогідно вищим, ніж відповідні показники в дітей із II ступенем тяжкості ($14,25 \pm 0,96$ пг/мг), ($p < 0,05$).

У дітей із II та III ступенем тяжкості мав місце найвищий рівень ІЛ-10 ($28,50 \pm 1,29$ пг/мг; $28,00 \pm 0,95$ пг/мг відповідно). Тоді як для IV ступеня тяжкості ($16,56 \pm 0,73$ пг/мг) НП були характерні низькі рівні ІЛ-10 відносно показників дітей з II та III ступенем тяжкості НП ($p < 0,05$).

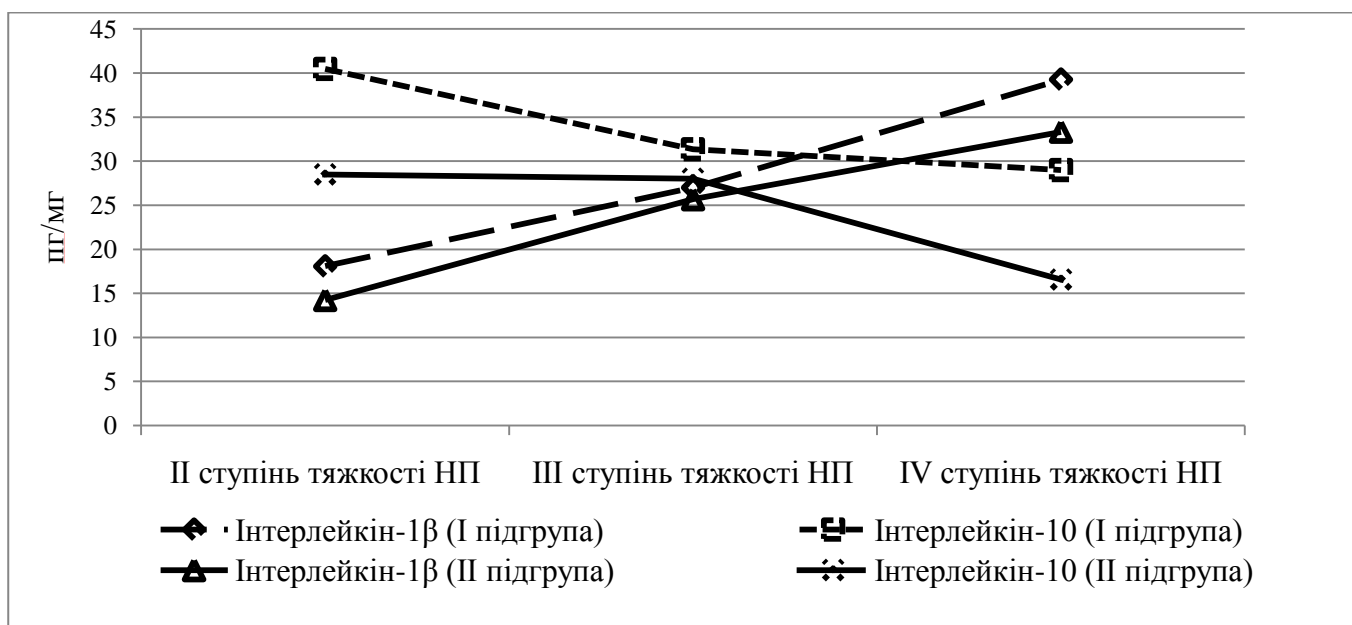


Рис. 2 Показники інтерлейкінів - 1 β та 10 залежно від ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії у дітей, які народилися з ММТ (I підгрупа) та ДММТ (II підгрупа).

Нами встановлено тісний кореляційний зв'язок тяжкості НП дітей I підгрупи із рівнем ІЛ-1 β ($r=0,88$) та ІЛ-10. Однак, якщо для ІЛ-1 β прямий кореляційний зв'язок, то для ІЛ-10 зворотній ($r=-0,85$). У дітей II підгрупи тяжкість пневмонії асоціювалась з високим рівнем у крові ІЛ-1 β , на що вказує тісний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,83$), та низьким рівнем ІЛ-10, оскільки виявлено зворотній кореляційний зв'язок ($r=-0,77$). Зауважимо, що зворотній зв'язок визначався між показниками ІЛ-1 β та CD_3 ($r=-0,76$), CD_4 ($r=-0,76$), CD_8 ($r=-0,61$) та ІЛ-10 ($r=-0,70$). Між рівнями ІЛ-10 дітей II підгрупи тісний кореляційний зв'язок встановлено із концентрацією в сироватці крові CD_3 ($r=0,74$), CD_4 ($r=0,76$) та CD_8 ($r=0,52$). Рівень ІЛ-10 має тісний кореляційний зв'язок із масою тіла при народженні ($r=0,62$), тоді як рівень ІЛ-1 β не залежав від маси тіла при народженні, що підтверджує літературні дані.

В подальшому методом планування дрібнофакторного експерименту отримано лінійне рівняння регресії, яке дозволяє визначити ступінь тяжкості негоспітальної пневмонії, використовуючи імунологічні показники: інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10, CD_4 .

Ступінь тяжкості (СТ) = $1,899 + 0,07908(ІЛ_{1\beta}) - 0,2741(ІЛ_{10}) - 0,00473(CD_4)$. Виявлено, що ступінь тяжкості негоспітальної пневмонії, отриманий клінічно й теоретично за допомогою математичної моделі, повністю збігається (після округлення до цілих) з клінічним, що дозволяє використовувати цю модель для визначення такого показника, як ступінь тяжкості негоспітальної пневмонії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності діагностики тяжкості негоспітальної пневмонії в дітей раннього віку, які народилися передчасно, на

основі вивчення клінічного перебігу захворювання та визначення особливостей показників імунограми.

1. Встановлено, що в дітей раннього віку, які народилися з ДММТ, перебіг негоспітальної пневмонії характеризується III та IV ступенем тяжкості (84 %) ($p < 0,01$), обумовлений дихальною недостатністю II та III ступеня (80 %), ($p < 0,05$), у поєднанні з відсутньою температурною реакцією (88 %), ($p < 0,01$) та відсутністю закономірних запальних змін у загальному аналізі крові (64 %), ($p < 0,05$), натомість у дітей, які народилися з ММТ, негоспітальна пневмонія характеризується II, III ступенями тяжкості (85,72 %), переважанням дихальної недостатності I та II ступеня (89,33 %), у поєднанні з неадекватною температурною реакцією (53,57 %) та відсутністю запальних змін у загальному аналізі крові (35,71 %).

2. У дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію, які народилися передчасно, визначені особливості показників імунної системи залежно від маси тіла при народженні. При негоспітальній пневмонії в дітей раннього віку, які народилися з ДММТ, виявлено достовірно низькі рівні CD_3 (в 1,2 рази), CD_4 (в 1,3 рази), CD_8 (в 1,2 рази), CD_{22} (в 1,5 рази), CD_4/CD_8 (в 1,5 рази), фагоцитарного індексу (в 1,3 рази), а також високі рівні CD_{16} (в 1,2 рази), IgM (в 3,7 рази), фагоцитарного показника (в 1,2 рази) та ЦІК (в 1,3 рази) порівняно з показниками дітей раннього віку, які народилися з ДММТ, та на момент обстеження не мали запальних захворювань, ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів, які народилися з ММТ, були високі рівні CD_{16} (в 1,2 рази), IgM (в 5,4 рази), фагоцитарного показника (в 1,2 рази) та ЦІК (в 1,2 рази) порівняно з показниками дітей раннього віку, які народилися з ММТ, та на момент обстеження не мали запальних захворювань ($p < 0,05$).

3. У дітей раннього віку з негоспітальною пневмонією, які народилися передчасно, рівень інтерлейкіну - 1β достовірно збільшується, причому в дітей із III ступенем тяжкості пневмонії виявлено інтенсивне підвищення його рівня у 3,2 рази ($p < 0,01$), при IV ступені тяжкості – у 4,3 рази ($p < 0,01$). Рівень інтерлейкіну – 10 достовірно знижувався залежно від тяжкості захворювання (($29,61 \pm 1,92$) пг/мг у дітей з III ступенем тяжкості пневмонії та ($20,38 \pm 6,02$) пг/мг – при IV ступені тяжкості захворювання), ($p < 0,01$).

4. Встановлено, що дисфункція імунної системи в дітей раннього віку, які народилися з дуже малою масою тіла, є обтяжуючим фактором та визначає тяжкість перебігу негоспітальної пневмонії, що підтверджують виявлені кореляційні зв'язки (CD_3 ($r = -0,86$), CD_4 ($r = -0,80$), CD_8 ($r = -0,60$) та IgM ($r = 0,46$), $p < 0,05$) та IV ступенем тяжкості НП, $p < 0,05$). Зростання ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії асоційовано з активністю запальних та протизапальних інтерлейкінів, що підтверджує виявлена сильна пряма залежність між показниками інтерлейкіну- 1β ($r = 0,83$), зворотнім зв'язком з інтерлейкіном-10 ($r = -0,77$) та ступенем тяжкості негоспітальної пневмонії, ($p < 0,05$).

5. У дітей раннього віку, які народилися передчасно та на момент обстеження не мали гострої патології, виявлено зниження відносних показників Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, В-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу (CD_3 ($47,29 \pm 3,11$) %; CD_4 ($29,68 \pm 2,76$) %; CD_8 ($21,46 \pm 2,48$) %; CD_{22} ($19,61 \pm 1,11$) %;

CD₄/CD₈ 1,40±0,16), відсутність IgA (у (76,76±0,02) % дітей) та низький фагоцитарний показник (51,63±4,54 %) порівняно зі здоровими дітьми раннього віку, які народилися доношеними, (p<0,05).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для оцінки ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії в дітей раннього віку, які народилися з малою та дуже малою масою тіла, при лабораторно-діагностичному обстеженні доцільно проводити визначення рівнів CD₄, інтерлейкіну - 1β та 10 у сироватці крові, які є додатковими лабораторними маркерами тяжкості негоспітальної пневмонії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Олійник В.С. Клінічна характеристика негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку, які народились передчасно / В.С. Олійник // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. — 2012. — № 1(16). — С. 138 — 142.
2. Булат Л.М. Особливості імунологічної реактивності при негоспітальній пневмонії у дітей раннього віку, які народились з малою масою тіла / Л.М. Булат, В.С. Олійник // Проблеми клінічної педіатрії. — 2012. — № 3-4. — С. 35—40. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, клінічне обстеження дітей, статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку).*
3. Булат Л.М. Імунологічні показники у дітей раннього віку, які народились з дуже малою масою тіла / Л.М. Булат, В.С. Олійник // Перинатологія и педиатрия. — 2012. — № 3 (51). — С. 77—80. *(Здобувач провела клініко – імунологічне обстеження хворих, статистичну обробку матеріалів та підготувала статтю до друку).*
4. Олейник В.С. Клинико-диагностические особенности иммунологической адаптации детей первого года жизни, больных негоспитальной пневмонией / В.С. Олейник // Здоровье ребенка. — 2013. — № 3(46). — С. 50—54.
5. Особливості запальної відповіді при негоспітальній пневмонії у дітей раннього віку, які народилися передчасно / Л.М. Булат, Н.І. Токарчук, В.С. Олійник [та ін.] // Современная педиатрия. — 2013. — № 2(50). — С. 79—83. *(Здобувачем проведено формулювання мети, участь в клінічному спостереженні, інтерпретація отриманих даних, підготовка статті до друку).*
6. Особенности продукции цитокинов при негоспитальной пневмонии у недоношенных детей первого года жизни / Н.И. Токарчук, Л.М. Булат, В.С. Олейник // Сигиерул medical. — 2013. — № 3(56). — С. 47—51. *(Здобувачем проведений збір матеріалу, інтерпретація результатів дослідження, формулювання висновків).*
7. Пат. 83672 Україна МПК (2006.01) G01N 33/34. Спосіб діагностики перебігу негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку, що народились з малою масою тіла та дуже малою масою тіла / Булат Л.М., Олійник В.С.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № и 201303293; заявл:18.03.2013; опубл: 25.09.2013, Бюл. №18. *(Здобувачу належить*

ідея способу, проведення обстеження, статистична обробка матеріалу, оформлення та підготовка патенту).

8. Пат. 83673 Україна МПК (2006.01) G01N 33/34. Спосіб діагностики імунологічних відхилень у дітей раннього віку, які народились передчасно / Булат Л.М., Олійник В.С., Лисунець О. В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № и 201303295; заявл: 18.03.2013; дата опубл: 25.09.2013, Бюл. №18. *(Здобувачу належить ідея способу, проведення обстеження, статистична обробка матеріалу, оформлення та підготовка патенту).*

9. Олійник В.С. Імунологічна характеристика негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку / В.С. Олійник, О.В. Лисунець // Матеріали II-гої Міжнародної науково – практичної конференції молодих вчених, 17-18 травня 2011р, м. Вінниця. – Вінниця, 2011. – С. 117–118. *(Здобувачем сформульовано мету, збір та аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

10. Олійник В.С. Особливості імунологічних показників при негоспітальній пневмонії у дітей раннього віку / В.С. Олійник // Актуальні проблеми педіатрії: матеріали VII конгресу педіатрів України, 11-13 жовтня 2011 р., Київ / за ред. О.М. Лукьянкової, Ю.Г. Антипкіна, В.Г. Майданника. – Київ, 2011. – С. 113–114.

11. Олійник В.С. Сучасні уявлення про імунологічні особливості у дітей / В.С. Олійник // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього: матеріали X-ої науково – практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених, 18-20 квітня 2012р., Ужгород. – Ужгород, 2011. – С. 90.

12. Олейник В.С. Иммунологические показатели при негоспитальных пневмониях у детей первого года жизни, которые родились преждевременно / В.С. Олейник // Актуальные вопросы медицинской науки: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию профессора А.А. Чумакова, Ярославль, 2012 г. – Ярославль, 2012. – С. 139.

13. Олійник В.С. Оцінка імунологічних показників у дітей раннього віку, які народились передчасно / В.С. Олійник // Теоретические и практические аспекты современной медицины: 84 Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, Симферополь, 21-23 марта 2012 г. – Симферополь, 2012. – С. 225.

14. Олійник В.С. Особливості імунної системи у дітей раннього віку, які народились передчасно / В.С. Олійник // Матеріали III-ої міжнародної науково – практичної конференції молодих вчених, 17-18 травня 2012 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2012. – С. 83.

15. Олійник В.С. Перебіг негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку, які народились передчасно / В.С. Олійник // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: міжнародна конференція студентів та молодих вчених, присвячена 155 – річчю з дня народження В.В. Підвисоцького, 19-20 квітня, м. Одеса, 2012 р. – Одеса, 2012. – С. – 249–250.

16. Олійник В.С. Рівні інтерлейкінів в залежності від ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії у дітей / В.С. Олійник // Актуальні питання сучасної

медицини: збірник тез конференції, 18-19 квітня, Харків, 2013 р. – Харків, 2013. – С. – 175–176.

17. Олійник В.С. Цитокиновий статус у дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію / В.С. Олійник // Матеріали IV міжнародної науково – практичної конференції молодих вчених, 17-18 травня, м. Вінниця, 2013 р. – Вінниця, 2013р. – С. – 77–78.

АНОТАЦІЯ

Олійник В.С. Клініко-імунологічна характеристика негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку, які народилися передчасно. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2014.

Дисертація містить нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності діагностики тяжкості негоспітальної пневмонії в дітей раннього віку, які народилися передчасно, на основі вивчення клінічного перебігу захворювання та визначення особливостей показників імунограми.

Визначені клінічні особливості перебігу негоспітальної пневмонії в дітей, які народилися з малою та дуже малою масою тіла. Визначені рівні показників імунограми та інтерлейкінів - 1β та 10 та їх взаємозв'язок із клінічними проявами і ступенем тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії, що дозволяє використовувати їх як чутливі маркери активності запального процесу. На основі дослідження окремих показників імунограми (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{22} , CD_4/CD_8 , фагоцитарного індексу та IgA, IgM, IgG, інтерлейкіну-10) виявлено залежність рівнів цих показників від маси тіла при народженні в дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію, які народилися передчасно. На основі отриманих даних було розроблено лінійне рівняння регресії: ступінь важкості (СТ) $= 1,899 + 0,07908(IЛ_{1\beta}) - 0,2741(IЛ_{10}) - 0,00473(CD_4)$, яке дозволяє визначити ступінь тяжкості негоспітальної пневмонії.

Ключові слова: діти раннього віку; імунологічні показники; негоспітальна пневмонія; діти, народжені передчасно.

АННОТАЦИЯ

Олейник В.С. Клинико - иммунологическая характеристика внегоспитальных пневмоний у детей раннего возраста, которые родились преждевременно. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Винница, 2014 .

Диссертация содержит новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности диагностики тяжести внегоспитальной пневмонии у детей раннего возраста, родившихся преждевременно, путем оценки особенностей клинического течения заболевания и показателей иммунограммы.

Установлено клинические особенности течения внегоспитальной пневмонии у детей, родившихся с низкой и очень низкой массой тела. Клинические проявления внегоспитальной пневмонии у детей раннего возраста, родившихся преждевременно, характеризуются синдромом дыхательной недостаточности (100 %). Особенностью интоксикационного синдрома (84,90 %) при внебольничной пневмонии является отсутствие температурной реакции (69,81 %) и несоответствие реакции крови клиническим проявлениям (отсутствие лейкоцитоза (49,06 %) и пониженное СОЭ (56,6 %)). Среди осложнений преобладают кардиоваскулярный синдром (28,30 %) и субателектазы (13,21 %). Неблагоприятные антенатальные факторы (очень низкая масса тела при рождении (47,2 %) достоверно чаще сочетается с III и IV степенью тяжести внебольничной пневмонии (84 %), ($p < 0,05$). Внегоспитальная пневмония у детей раннего возраста, родившихся преждевременно, сопровождается изменениями в иммунной системе, которые характеризуются дисбалансом показателей клеточного звена иммунитета: достоверным снижением относительных показателей Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, В - лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса (CD_3 ($43,54 \pm 7,72$ %), CD_4 ($27,66 \pm 7,14$ %), CD_8 ($20,90 \pm 3,08$ %), CD_{22} ($18,43 \pm 2,61$ %), CD_4/CD_8 ($1,31 \pm 0,25$)), ($p < 0,01$), повышением фагоцитарного показателя ($55,55 \pm 3,71$ %) и IgM ($0,92 \pm 0,47$ г/л), ($p < 0,05$), которые зависели от массы тела при рождении и в меньшей степени - от тяжести заболевания. Определены уровни показателей иммунограммы и интерлейкинов - 1β и 10 и их взаимосвязь с клиническими проявлениями и степенью тяжести внебольничной пневмонии, что позволяет использовать их в качестве чувствительных маркеров активности воспалительного процесса. У детей раннего возраста с внегоспитальной пневмонией, которые родились преждевременно, уровень интерлейкина - 1β достоверно увеличивается, причем у детей с III степенью тяжести пневмонии выявлено интенсивное повышение его уровня в 3,2 раза ($p < 0,01$), при IV степени тяжести - в 4,3 раза ($p < 0,01$). Уровень интерлейкина - 10 достоверно снижается в зависимости от тяжести заболевания ($29,61 \pm 1,92$ пг/мг у детей с III степенью тяжести пневмонии и $20,38 \pm 6,02$ пг / мг - при IV степени тяжести заболевания), ($p < 0,01$). На основе корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между уровнями иммунограммы (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{22} , CD_4/CD_8 , фагоцитарный индекс и IgA, IgM, IgG, интерлейкин - 10) и массой тела при рождении у детей раннего возраста, больных внегоспитальной пневмонией, которые родились преждевременно. Установлено, что дисфункция иммунной системы у детей раннего возраста, родившихся с очень низкой массой тела, является одним из важных факторов интенсификации тяжести внегоспитальной пневмонии, что подтверждается усилением корреляционных связей между показателями (CD_3 ($r=0,58$), CD_4 ($r=0,66$), CD_8 ($r=0,56$) и IgM ($r=0,46$) и IV степенью тяжести внегоспитальной пневмонии, ($p < 0,05$). Нарастание тяжести заболевания характеризуется усилением корреляционных связей между показателями интерлейкина - 1β ($r=0,68$), интерлейкина-10 ($r=0,59$) и степенью тяжести внегоспитальной пневмонии ($p < 0,05$). На основе результатов исследования было получено линейное уравнение регрессии: степень тяжести (СТ) = $1,899 + 0,07908$ (ИЛ $_{1\beta}$) - $0,2741$ (ИЛ $_{10}$) - $0,00473$ (CD_4), которое позволяет определить степень тяжести

внегоспитальной пневмонии с помощью иммунологических показателей (интерлейкина - 1 β , интерлейкина - 10, CD4) у детей раннего возраста, родившихся преждевременно.

Ключевые слова: дети раннего возраста; иммунологические показатели; внебольничная пневмония; дети, рожденные преждевременно.

ANNOTATION

Oliynik V.S. Clinical and immunological characteristics community acquired pneumonia in infants, born prematurely. – As manuscript

Dissertation for candidate's thesis according to the qualification 14.01.10 – «Pediatrics». – State institution for high education “Vinnitsa National Medical University named after N.I.Pirogov”, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2014

Dissertation contains the new decision of actual scientific problem – improving the diagnostic efficiency of community-acquired pneumonia severity in infants born prematurely, by assessing the clinical features of the disease and determining the diagnostic value of immunological parameters.

We examined clinical features of community-acquired pneumonia in children, who were born with low and very low body weight. Levels of immunological parameters and interleukins – 1 β and 10 and their correlation with clinical features of community-acquired pneumonia severity were determined and it gives possibility them as sensitive markers of inflammation process activity. According to evaluation of some immunological parameters (CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂, CD₄/CD₈, phagocytic index and IgA, IgM, IgG) correlation between interleukin - 10 and body weight in infants with community-acquired pneumonia, born prematurely was estimated. According to received data linear regression equation was obtained: severity level (SL)=1,899+0,07908(IL_{1 β})-0,2741(IL₁₀)-0,00473(CD₄), which allows to estimate severity level of community-acquired pneumoniae.

Key words: infants, immunological parameters, interleukins, community-acquired pneumonia, children, born prematurely.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДММТ – дуже мала маса тіла

ДН – дихальна недостатність

ІЛ - 1 β – інтерлейкін - 1 β

ІЛ - 10 – інтерлейкін - 10

ММТ – мала маса тіла

НП – негоспітальна пневмонія

CD₃- Т-лімфоцити

CD₄ - Т-хелпери

CD₈ - Т-супресори

CD₁₆ - Т-кілери

CD₂₂ - В-лімфоцити

Ig M, A, G - імуноглобуліни M, A, G