

УДК 616.2-036.11-053.6:612.017.1

Т.В. Починок¹, Л.В. Стамболі², Л.В. Сліпачук¹, О.В. Журавель¹
**Порушення імунітету у дітей підліткового віку,
що страждають на часті гострі
респіраторні захворювання**

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):39-45; doi 10.15574/SP.2019.97.39

Мета: визначити діагностичну цінність параметрів імунологічної резистентності у дітей, що страждають на часті гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), провести аналіз мікрофлори слизових оболонок ротової порожнини у даній категорії дітей.

Пацієнти і методи. Обстежено 60 дітей віком 10–16 років. Основну групу склали 30 дітей з частими ГРЗ (6–8 раз на рік), контрольну — 30 дітей, які хворіють епізодично (2–4 рази на рік). У всіх дітей оцінювався фізичний розвиток за методом центильних стандартів, проведені загальноклінічні обстеження, аналіз даних анамнезу дітей та їхніх батьків, мікробіологічне дослідження матеріалу з поверхні слизових оболонок ротової порожнини і зіва. Дослідження стану імунологічної реактивності включало визначення показників функціональної активності нейтрофілів периферичної крові за даними фагоцитозу і НСТ-тесту, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), визначення концентрації імуноглобулінів класу G, A, M, секреторного імуноглобуліну А (sIgA) і лізоциму методом радіальної імунодифузії у гелі, а концентрацію інтерлейкіну 6 (IL-6) та інтерлейкіну 4 (IL-4) — імуноферментним методом.

Результати. Встановлено, що діти основної групи значно частіше хворіли на фарингіт, ларингіт, тонзиліт. У них на тлі підвищення частоти виявлення умовно-патогенної флори порівняно з даними контрольної групи відмічається пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів — достовірне зниження активності фагоцитозу і зменшення резервних можливостей нейтрофілів в умовах їх стимуляції ($p < 0,01$). У дітей основної групи встановлено достовірне підвищення концентрації IgG, ЦІК і лізоциму у сироватці крові ($p < 0,05$). Верифіковано достовірне зниження параметрів місцевого імунітету (IgA, лізоциму) на тлі підвищення рівня IgG у слині ($p < 0,01$). У дітей основної групи концентрація IL-6 перевищувала контрольні значення, а концентрація IL-4 була за межами чутливості тест-системи ($< 0,4$ пг/мл) в обох групах.

Висновки. Серед чинників, які сприяють формуванню групи дітей підліткового віку, що часто хворіють на ГРЗ, провідними є часті захворювання верхніх дихальних шляхів батьків, наявність у дітей ознак перенесеного рахіту, вітряної віспи, кору, оперативні втручання з використанням загального наркозу, порушення імунітету і дисбіоз слизової оболонки ротової порожнини та зіва. Усі ці фактори можуть виступати предикторами формування хронічної патології верхніх дихальних шляхів і служити прогностичним критерієм при оцінці ризику реактивації запального процесу у даній категорії дітей.

Ключові слова: діти підліткового віку, гострі респіраторні захворювання, мікробіоценоз, ротова порожнина, зів, імунітет.

Impairment of immunity in children of growing age suffering from recurrent respiratory diseases

T.V. Pochinok¹, L.V. Stambolj², L.V. Slipachuk¹, O.V. Zhuravel¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Objective: to define the diagnostic value of immunological resistance parameters in children suffering from recurrent respiratory diseases, to analyse the microflora of mucous membranes of a mouth in this category of children.

Materials and methods. 60 children at the age of 10–16 years with the recurrent respiratory diseases (RRD) were examined. All children were divided into two groups: the main group included 30 children with RRD (6–8 times per year), the control group included 30 children with 2–4 episodes of respiratory diseases per year. All children were examined for physical development by the method of centily standards, also, all-clinical methods researches were conducted; the analysis of the children and their parents given to the anamnesis was also, carried out. The microbiological research of material from the surface of mucous membrane of the oral cavity and a pharynx was conducted. The immunological check-up included indicators of peripheral blood neutrophils functional activity according to a phagocytosis and the NBT-test, the maintenance of circulating immune complexes (CIC), concentration of immunoglobulins of G, A, M and secretory immunoglobulin A (sIgA) classes and lysozyme, by radial immunodiffusion method, and concentration of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) by ELISA method.

Results. According to clinical and medical history data, children with RRD suffered from pharyngitis, laryngitis, tonsillitis much more often. Among children, with RRD, against the background of the increased identification of opportunistic flora, compared to control group, the inhibition of phagocytic activity of neutrophils was revealed, specifically, a significant decrease in the activity of phagocytosis and reduction of reserve capacity of neutrophils under conditions of their stimulation ($p < 0,01$). Group of children with RRD showed reliable increase in concentration of IgG, the CIC and lysozyme concentrations in blood serum, were also established ($p < 0,05$). Also, reliable decrease in parameters of local immunity (such as IgA, lysozyme) against the background of increase in the IgG level in saliva, was verified ($p < 0,01$). It was shown that at children with RRD, the concentration of IL-6 exceeded control values, at the same time concentration of IL-4 was outside sensitivity of a test system ($< 0,4$ pg/ml) in both groups of children.

Conclusions. Among risk factors which promote formation the group of children of growing age with RRD, the main factors are recurrent respiratory diseases in parents, symptoms of the postponed rickets, varicella and measles in children; operational intervention with the general anesthesia, impairment of immunity and dysbiosis of mucous membranes of a mouth and a pharynx, as well. All above-induced results can act as predictors of formation of chronic pathology of the upper airways and serve as predictive criterion at assessment of risk of reactivation of inflammatory process in this category of children.

Key words: children of growing age with RRD, a microbiocenosis of mucous membrane of the oral cavity and a pharynx, immunity.

Нарушение иммунитета у детей подросткового возраста, подверженных частым респираторным заболеваниям

Т.В. Починок¹, Л.В. Стамболі², Л.В. Сліпачук¹, О.В. Журавель¹

¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна²ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Цель: определить диагностическую ценность параметров иммунологической резистентности у детей, которые подвержены острым респираторным заболеваниям (ОРЗ), провести анализ микробиоты слизистых оболочек ротовой полости у данной категории детей.

Материалы и методы. Обследовано 60 детей в возрасте 10–16 лет. Основную группу составили 30 детей с частыми ОРЗ (6–8 раз в год), контрольную группу — 30 детей, болевшие эпизодически (2–4 раза в год). У всех детей оценивалось физическое развитие по методу центильных стандартов, проведены общеклинические обследования, анализ данных анамнеза детей и их родителей, микробиологическое исследование материала с поверхности слизистых оболочек ротовой полости и зева. Исследование состояния иммунологической реактивности включало определение показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови по данным фагоцитоза и НСТ-теста, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), определение концентрации иммуноглобулинов класса G, A, M, секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и лизоцима методом радиальной иммунодиффузии в геле, а концентрации интерлейкина 6 (IL-6) и интерлейкина 4 (IL-4) — иммуноферментным методом.

Результаты. Установлено, что дети основной группы значительно чаще болели фарингитом, ларингитом, тонзиллитом. У них на фоне повышенной частоты выявления условно-патогенной флоры по сравнению с данными контрольной группы отмечается угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов — достоверное снижение активности фагоцитоза и уменьшение резервных возможностей нейтрофилов в условиях их стимуляции ($p < 0,01$). У детей основной группы установлено достоверное повышение концентрации IgG, ЦИК и лизоцима в сыворотке крови ($p < 0,05$). Верифицировано достоверное снижение параметров местного иммунитета (IgA, лизоцима) на фоне повышения уровня IgG в слюне ($p < 0,01$). У детей основной группы концентрация IL-6 превышала контрольные значения, но при этом концентрация IL-4 была за пределами чувствительности тест-системы ($< 0,4$ пг/мл) в обеих группах.

Выводы. Среди факторов риска, которые способствуют формированию группы детей подросткового возраста, часто болеющих ОРЗ, ведущими являются частые заболевания верхних дыхательных путей родителей, наличие у детей признаков перенесенного рахита, ветряной оспы, кори, оперативные вмешательства с использованием общего наркоза, нарушение иммунитета и дисбиоз слизистых оболочек ротовой полости и зева. Все эти факторы могут выступать предикторами формирования хронической патологии верхних дыхательных путей и служить прогностическим критерием при оценке риска реактивации воспалительного процесса у данной категории детей.

Ключевые слова: дети подросткового возраста, острые респираторные заболевания, микробиоценоз, ротовая полость, зев, иммунитет.

Вступ

У структурі захворюваності в Україні та країнах Європейського Союзу одне з провідних місць належить гострим респіраторним захворюванням (ГРЗ) у дітей [2]. За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, діти, які мають шість та більше випадків ГРЗ на рік, формують групу дітей, що часто хворіють (ДЧХ).

За даними багатьох дослідників, ДЧХ найбільш чутливі до гострих респіраторних інфекцій вірусно-бактеріальної етіології верхніх і/або середніх дихальних шляхів, які мають клінічну картину риносинуситу, отиту, фарингіту, тонзиліту, ларингіту, трахеїту, бронхіту [5]. Повторні інфекції дихальних шляхів — одна з найбільш частих причин візитів до педіатра, а також госпіталізацій до лікарні [15]. Також часті ГРЗ призводять до морфофункціональних порушень респіраторної системи та, відповідно, можуть сприяти формуванню хронічної патології.

Чутливість до чинників ГРЗ залежить, перш за все, від стану захисних сил організму, які безперечно пов'язані з віковими особливостями імунної системи дитини, особливо у критичні періоди її розвитку, що може створювати умови до зростання кількості осіб, схильних до ГРЗ [1].

Відомо, що часті ГРЗ, які притаманні дітям раннього та дошкільного віку, пов'язані з незрілістю імунної системи дитини у цьому віці [3]. Проте сьогодні особливу увагу лікарів-педіатрів привертають діти шкільного та підліткового віку з частими ГРЗ. Звісно, на стан захисних сил організму дитини впливають не лише перинатальні фактори (зокрема перебіг вагітності та пологів), але й несприятливі побутові умови, матеріальне забезпечення та психоемоційні стреси. Усі ці чинники можуть призводити до повільного «дозрівання» імунної системи у дітей цієї вікової групи та сприяти формуванню хронічної патології дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, порушенню

фізичного та нервово-психічного розвитку дитини, її соціальної адаптації [3,11].

У науковій літературі існує чимало публікацій щодо вивчення імунологічного статусу ДЧХ. Зокрема дослідники вказують на суттєві зміни у розподілі основних субпопуляцій Т-та В-лімфоцитів, продукції специфічних та неспецифічних факторів захисту на системному та локальному рівнях; відмічають зниження фагоцитарної функції нейтрофілів периферичної крові; констатують дисбаланс у продукції про- та протизапальних цитокінів [9,10,13].

Окрім того, на тлі змін імунітету у ДЧХ мікробна флора слизової оболонки (СО) верхніх дихальних шляхів (ВДШ) починає теж змінюватися із заміщенням облігатної мікрофлори, яка колонізує слизові оболонки у здорових дітей, на патогенні мікроорганізми. Тенденція до зведення мікрофлори СО ВДШ до монокультури також може сприяти розвитку частих ГРЗ у дітей [12,13,14].

Тому не викликає сумніву той факт, що підвищена частота ГРЗ у ДЧХ супроводжується порушеннями імунної системи та микробиоценозу СО ВДШ, і на сьогодні вивчення цього питання залишається актуальним.

Мета дослідження: надати клінічну характеристику та визначити діагностичну цінність параметрів імунологічної резистентності у дітей, що страждають на часті респіраторні захворювання, провести аналіз мікрофлори слизових оболонок ротової порожнини у даної категорії дітей.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 60 дітей віком від 10 до 16 років, які перебували під спостереженням на клінічній базі кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця у «Центрі первинної медико-санітарної допомоги №4» Деснянського району м. Києва. Клініко-лабораторне обстеження проводили не раніше 3–4-х тижнів після останнього перенесеного ГРЗ. Групи обстеження були порівнянними за віковим та гендерним розподілом. За резуль-

татами даних анамнезу дітей було поділено на дві групи: основну групу склали 30 дітей (15 дівчат та 15 хлопців) з частими ГРЗ (6–8 разів на рік) тривалістю від 8 до 18 днів, контрольну групу — 30 дітей (16 дівчат та 14 хлопців), які хворіють епізодично (3–4 рази на рік) тривалістю від 5 до 7 днів.

Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження (оцінка соматичного статусу — сон, апетит, стан шкіри та слизових тощо), бактеріологічне дослідження (проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів згідно з наказом №234 МОЗ України від 10.05.2007 р.) та імунологічне дослідження.

Дослідження показників імунного статусу проводили натще у венозній крові та слині. Активність (відсоток фагоцитуючих клітин) та інтенсивність фагоцитозу (у.о.) нейтрофільних лейкоцитів визначали в лабораторних умовах за стандартною методикою. Визначення кисеньзалежної метаболічної активності нейтрофілів крові проводили за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у модифікації за методикою С.М. Гордієнко [4]. Для розрахунку показника фагоцитарного резерву реакцію ставили в двох варіантах — спонтанний (СП) та стимульований (СТ) НСТ-тест. У якості стимулятора використовували ліпополісахарид *E. coli* штаму 0,55 у концентрації 20 мкг/мл.

Кількісний вміст секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та імуноглобулінів G, A, M (г/л) у зазначених біологічних рідинах визначали за допомогою радіальної імунодифузії у гелі з використанням антисироваток до окремих класів імуноглобулінів.

Визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, г/л) проводили за методикою, розробленою В.І. Петровим та співавт. [7].

Рівень лізоциму у сироватці крові та слині визначали також за допомогою методу радіальної імунодифузії у гелі з використанням ододобової культури сухого порошку *Micrococcus Lyzodeiticus* за методикою Н.С. Мотавкіної [6].

Концентрацію ІІ-6 (пг/мл) та ІІ-4 (пг/мл) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-набору «Інтерлейкін-6» та «Інтерлейкін-4» (ТОВ «Вектор-Бест-Україна») відповідно до інструкції виробника. Чутливість аналізу для ІІ-6 та ІІ-4 становила 0,5 пг/мл і 0,4 пг/мл відповідно.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним коміте-

том (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді середньо-стандартного відхилення ($M \pm m$). Різницю між кількісними показниками встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Об'єктивне клінічне обстеження на момент огляду показало, що у дітей основної групи переважали явища хронічної неспецифічної інтоксикації у вигляді слабкості — 20 (66,7%) осіб, швидкої втомлюваності — 23 (76,7%), дратівливості — 14 (46,7%), емоційної лабільності — 11 (36,7%), зниження апетиту — 6 (20,0%), неухважності — 20 (66,7%); зниження засвоєння шкільного матеріалу зафіксовано у 13 (43,%) пацієнтів.

Встановлено, що в основній групі 21 (70,0%) особа проживала в повних родинах, а 9 (30,0%) — у неповних. Серед дітей контрольної групи 25 (83,3%) дітей проживали у повній сім'ї, а 5 (16,7%) осіб — у неповній. Факт пасивного куріння зареєстрований у 10 (56,7%) дітей основної групи проти 8 (26,7%) у контрольній.

Аналіз анамнезу життя ДЧХ показав, що обтяжений перинатальний анамнез спостерігався у 19 (63,3%) дітей, 17 (56,7%) дітей народились шляхом кесаревого розтину. На грудному вигодовуванні до шести місяців знаходились 25 (83,3%), до року — 14 (46,7%) дітей основної групи. У контрольній групі до шести місяців на природному вигодовуванні перебували 27 (90,0%) дітей, до року — 24 (80,0%). На першому році життя в основній групі 24 (80,0%) дитини хворіли на ГРЗ, у групі здорових дітей — 7 (23,3%). Ознаки перенесеного рахіту виявлено у 23 (76,7%) дітей основної групи та у 3 (10,0%) групи контролю.

В основній групі від першої вагітності народилися 8 (26,7%), від другої — 9 (30,0%), від третьої та більше вагітності — 13 (43,3%) дітей. Серед дитячих інфекцій на вітряну віспу вказали 16 (53,3%) обстежених, кір — 7 (23,3%); оперативні втручання (апендектомія) із використанням загального наркозу перенесли 5 (16,7%) дітей.

Плановою вакцинацією охоплено 100,0% дітей, включених у дослідження.

Аналіз даних сімейного анамнезу показав наявність хронічної патології дихальних шляхів у батьків 22 (73,3%) дітей основної групи.

Аналіз даних анамнезу показав, що в основній групі, порівняно з контрольною, вірогідно частіше ($p < 0,05$) верифікувались тонзиліт — 23 (76,7%) і 4 (13,3%, $p < 0,05$), фарингіт — 26 (86,7%) і 6 (20,0%), ларингіт — 4 (13,3%) і 2 (6,7%), стоматит — 11 (36,7%) і 3 (10,0%) відповідно. У 8 (26,7%) дітей основної групи був рецидивний бронхіт.

У попередніх дослідженнях [8] нами встановлено, що за центильними номограмами росту та маси тіла серед ДЧХ у 16 (53,4%) випадків був середній гармонійний фізичний розвиток, що вірогідно нижче порівняно з практично здоровими дітьми — 30 (100,0%), $p < 0,05$. У 7 (23,3%) випадків відмічений нижчий за середній гармонійний розвиток, у 2 (6,7%) — нижчий за середній дисгармонійний розвиток, у 3 (10,0%) спостерігався середній дисгармонійний розвиток та по 1 (3,3%) випадку — вищий від середнього гармонійний та вищий від середнього дисгармонійний фізичний розвиток.

Слід зазначити, що у дітей основної групи, які мали нижчий від середнього гармонійний, нижчий від середнього дисгармонійний та середній дисгармонійний фізичний розвиток, спостерігалась диспластична статура розвитку у вигляді короткого тулуба, дещо видовжених кінцівок. При огляді привертала увагу коротка шия, вузькі лопатки з виступаючими кутами у формі «крилець», звужена верхня частина грудної клітки, розташовані горизонтально ребра. Також ці діти мали дигестивний або торакальний тип конституції.

При об'єктивному огляді у всіх дітей (30 осіб (100%)) основної групи були бліді шкірні покриви з в'ялою шкірною складкою; слабозвинена мускулатура була у 17 (56,7%) осіб; знижений тонус, збільшення лімфатичних вузлів (підщелепних, передньо- та задньошийних — розміром до 1 см, еластичної консистенції) — у 10 (33,3%) дітей; каріозне ураження зубів — у 8 (26,6%) дітей.

При обстеженні серцево-судинної системи аускультативно тони звучні, ритмічні. У 24 (80,0%) дітей основної групи відмічено нижній систолічний функціональний шум на верхівці серця. У дітей контрольної групи шум з боку серця не виявлено. У 66,7% підлітків спостерігалась схильність до артеріальної гіпотензії. Середні значення систолічного арте-

ріального тиску сягали $93,2 \pm 2,2$ мм рт. ст., діастолічного — $55,4 \pm 3,4$ мм рт. ст. У ряді випадків при ехокардіографії виявлено аномалію розвитку внутрішніх органів — додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка (8 (26,7%) осіб).

При фізикальному обстеженні у дітей обох груп не виявлено змін з боку легень.

При обстеженні органів черевної порожнини у 24 (80,0%) дітей основної групи виявлено збільшення правої частки печінки $+1,0-2,0$ см з-під краю реберної дуги: край м'який, еластичний; позитивні симптоми Ортнера, Кера. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини показало у 26 (86,7%) осіб основної групи аномалію розвитку жовчного міхура у вигляді перегину у нижній третині тіла проти 4 (13,3%) дітей контрольної групи.

Порівняння мікробного пейзажу слизових ротової порожнини та зіва у ДЧХ та здорових дітей свідчить про суттєві порушення частоти виявлення нормальної та умовно-патогенної флори (табл. 1).

Встановлено, що в основній групі на тлі дисбалансу між нормальними представниками мікрофлори СО ротової порожнини та зіва реєструвалося переважання росту *Staphylococcus aureus* на 36,7% ($p < 0,05$) та *Staphylococcus haemolyticus* на 26,7% ($p < 0,05$); *Streptococcus haemolyticus* β на 23,3% ($p < 0,05$). Дещо частіше, але не вірогідно, зі слизових ротової порожнини висівалися гриби *Candida albicans* (10% та 3,3% відповідно, $p > 0,05$).

Критеріями оцінки стану імунологічної реактивності є показники фагоцитозу та НСТ-тесту, які відображають поглинальну та травну функцію нейтрофілів щодо збудників запальних процесів.

Дані про стан фагоцитарної системи периферичної крові наведені в таблиці 2.

Таблиця 1
Видовий склад мікробіоценозу слизових оболонок ротової порожнини у обстежених дітей

Флора	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.	Частота виявлення (%)	Абс.	Частота виявлення (%)
<i>Streptococcus salivarius</i>	17	56,7*	27	90
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	6,7	5	16,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	46,7*	3	10
<i>Streptococcus haemolyticus</i> β	9	30*	2	6,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12	40*	4	13,3
<i>Candida albicans</i>	3	10	1	3,3

Примітка: * — різниця вірогідна по відношенню до показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Функціональна активність нейтрофілів периферичної крові у обстежених дітей, M±m

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Активність фагоцитозу, (%)	35,1±1,5*	45,4±0,5
Інтенсивність фагоцитозу (у.о.)	6,5±0,3	7,1±0,2
НСТ спонтанний (%)	17,8±1,1	15,7±0,3
НСТ стимульований (%)	28,9±1,1*	35,6±0,9
Функціональний резерв (%)	9,4±0,4*	17,5±0,7

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи (p<0,01).

Отримані результати свідчать про наявність суттєвих змін фагоцитарної функції нейтрофілів периферичної крові в основній групі. Тобто у ДЧХ виявлено достовірне зниження відносно контрольних показників відсотка клітин, що беруть участь у фагоцитозі (35,1±1,5% та 45,4±0,5%, p<0,01).

Показники спонтанного СП НСТ-тесту в основній групі практично не відрізнялись від даних контрольної групи (17,8±1,1% та 15,7±0,3% відповідно), що зумовлює фізіологічну здатність нейтрофілів перетравлювати мікроорганізми. Як при зниженні, так і при різкому підвищенні фагоцитарної активності фагоцити неспроможні повноцінно виконувати свою функцію поглинання та знешкодження різноманітних збудників інфекційних процесів. Доказом цього є виявлене зниження потенційної здатності нейтрофільних гранулоцитів до завершення фагоцитозу (значення СТ НСТ-тесту), яка у дітей основної групи була вірогідно нижчою, ніж у контролі (відповідно 28,9±1,1% проти 35,6±0,9%, p<0,05), і хоча в межах дослідних груп показники СП і СТ НСТ-тесту між собою вірогідно відрізнялись (табл. 2), але показник фагоцитарного резерву (різниця між СТ і СП) у групі ДЧХ був значно нижчим за контрольні дані (відповідно 9,4±0,4% проти 17,5±0,7%, p<0,01).

Таблиця 3

Основні показники гуморального імунітету у обстежених дітей, M±m

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
IgG, г/л	11,40±0,54*	9,45±0,13
IgA, г/л	1,81±0,19	1,89±0,08
IgM, г/л	1,51±0,26	1,64±0,09
ЦІК, г/л	0,029±0,002*	0,020±0,001
Лізоцим, г/л	0,042±0,001*	0,028±0,003

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи (p<0,05)

Імунологічні порушення у ДЧХ підтверджувались також суттєвою різницею у показниках специфічного та неспецифічного імунітету. Зокрема у дітей основної групи (табл. 3) відмічено достовірне підвищення концентрації IgG порівняно з даними контрольної групи (11,40±0,54 г/л проти 9,45±0,13 г/л, p<0,05). Однак рівні IgA та IgM практично не змінювались. Також у ДЧХ відмічене вірогідне збільшення вмісту у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) порівняно з контрольними показниками (0,029±0,002 г/л і 0,020±0,001 г/л відповідно, p<0,05).

Концентрація лізоциму у сироватці крові, як основного фактору неспецифічного імунного захисту організму дитини, у ДЧХ також була вірогідно вищою за дані контрольної групи – 0,042±0,001 г/л проти 0,028±0,003 г/л (p<0,05).

Аналіз даних місцевого імунітету (табл. 4) демонструє виразний дисбаланс у продукції специфічних та неспецифічних факторів локального захисту слизових ротової порожнини.

Так, на тлі незначного зниження концентрації sIgA у слині дітей основної групи відмічене різке зниження, майже у 2,4 разу, рівня IgA (0,040±0,004 г/л проти 0,095±0,005 г/л відповідно, p<0,05) та концентрації лізоциму до (0,032±0,006) г/л в основній групі проти (0,067±0,004) г/л в контрольній групі, p<0,01. Щодо вмісту IgG, то його концентрація була вірогідно (p<0,01) вищою порівняно з контролем і становила 0,060±0,004 г/л проти 0,034±0,002 г/л відповідно. При цьому концентрація IgM у слині нами не була визначена у дітей контрольної та основної груп, що свідчить про відсутність активного запального процесу слизових верхніх дихальних шляхів на момент обстеження.

Таким чином, вищенаведені дані про стан системного та місцевого імунітету свідчать про наявність хронічного перебігу ГРЗ у ДЧХ, якому притаманні декомпенсація функції фагоцитуючих клітин та наявність дисбалансу в розподілі факторів гуморальної ланки імуні-

Таблиця 4

Концентрація імуноглобулінів та лізоциму у слині обстежених дітей, M±m

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
sIgA, г/л	0,73±0,13	0,90±0,12
IgG, г/л	0,060±0,004*	0,034±0,002
IgA, г/л	0,040±0,004**	0,095±0,005
Лізоцим, г/л	0,032±0,006*	0,067±0,004

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи (p<0,01); ** – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи (p<0,05).

тету. Тому в умовах формування імунної нестабільності нами проведено дослідження цитокінового статусу у сироватці крові ЧХД. Аналіз результатів показав, що у дітей основної групи концентрація ІЛ-6 перевищувала контрольні значення і склала $12,44 \pm 1,22$ пг/мл проти $5,92 \pm 0,24$ пг/мл. ($p < 0,01$), при цьому визначена концентрація ІЛ-4 була поза межами чутливості тест-системи ($< 0,4$ пг/мл) в обох групах. Оскільки на момент обстеження у всіх дітей не встановлено активних запальних процесів з боку верхніх дихальних шляхів, підвищений вміст ІЛ-6, на нашу думку, є незначним і його синтез відповідає кінцевому етапу розвитку запальної реакції. Виявлення в слідових концентраціях ІЛ-4 збігається з даними анамнезу ДЧХ, у яких не зареєстровано проявів атопії та ознак запальних процесів з наявністю алергічного компоненту.

Таким чином, у ДЧХ була виявлена персистенція патологічної мікрофлори у верхніх відділах респіраторного тракту за рахунок антигенного навантаження на слизові оболонки. На нашу думку, підґрунтям росту патологічної флори у секреті ротоглотки у дітей підліткового віку, що страждають на часті ГРЗ, є зміни показників імунітету на системному та локальному рівнях: пригнічення функціональної активності нейтрофілів периферичної крові, дисбаланс у розподілі основних факторів імунологічної резистентності. Тобто часті та тривалі ГРЗ у дітей сприяють зниженню показників імунітету та можуть виступати предикторами формування хронічної патології верхніх дихальних шляхів.

Висновки

1. Серед факторів ризику, які сприяють формуванню групи дітей підліткового віку, що часто хворіють на ГРЗ, провідними є обтяжена спадковість щодо захворювань верхніх дихальних шляхів, наявність у матері більше трьох вагітностей, що закінчились пологамі, перенесені дитиною рахіт, вітряна віспа, кір, операції під загальним наркозом, порушення імунітету та дисбіоз слизових оболонок ротової порожнини.

2. У дітей підліткового віку, що часто хворіють на ГРЗ, переважають зміни місцевого імунітету слизових оболонок ротової порожнини, порушення здатності нейтрофільних лейкоцитів до завершення фагоцитозу за рахунок зниження його активності та функціонального резерву; також відмічається напруження гуморальної ланки імунітету у вигляді підвищення концентрації ІgG з вірогідним приростом рівня ЦІК та суттєвим підвищенням неспецифічного фактору захисту лізоциму.

3. У дітей підліткового віку, що хворіють на часті ГРЗ, без ознак гострої респіраторної інфекції і/або загострення хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів, виявлено незначне підвищення рівня прозапального ІЛ-6 та в слідових концентраціях — протизапального ІЛ-4. Отримані показники рівня зазначених цитокінів у сироватці крові обстежених дітей можуть служити прогностичним критерієм при оцінці ризику реактивної запальної процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамова НА, Савенкова МС, Абрамов АД. (2014). Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. Детские инфекции. 13;1:52—58.
2. Баранов АА. (2009). Педиатрия. Национальное руководство: в 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
3. Бурдина ОМ, Репецкая МН, Тимченко ТН. (2014). Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей. Здоровье семьи — 21 век. 2:31—39.
4. Гордиенко СМ. (1983). Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия. Лабораторное дело. 2:21—23.
5. Знаменская АА, Фомина ВЛ, Учайкин ВФ и др. (2011). Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Лечащий врач. 1.
6. Мотавкина НС, Ковалев ВМ, Шаронов АС. (1979). Микрометод количественного определения лизоцима. Лабораторное дело. 12: 722—724.
7. Петров ВИ, Анапченко ВГ, Ишмухаметов АА и др. (1983). Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой до и после гемосорбции. Иммунология. 3:57—59.
8. Починок ТВ, Журавель ОВ, П'янкova ОВ, Вороніна СС, Стамболі ЛВ. (2018). Особливості фізичного розвитку та імунологічної реактивності у дітей з рецидивною респіраторною патологією при супутній гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі. Современная педиатрия. 7 (95):27—33.
9. Чернишова ЛІ, Якимович СА, Донської БВ, Галазюк ЛВ. (2012). Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Современная педиатрия. 4 (44):104—107.

10. Bozzetto S, Pirillo P, Carraro S et al. (2017). Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections. *Pharmacol. Res.* 115:162–167.
11. Kwong CG, Bacharier LB. (2017). Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 17;5:34.
12. Montella S, Cotcione A, Santamaria F. (2017). Recurrent Pneumonia in Children: A Reasoned Diagnostic Approach and a Single Centre Experience. *Int J Mol Sci.* 18;2:296.
13. Nilolai A, Frassanito A, Nenna R et al. (2017). Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Track Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J.* 36;2:179–183.
14. Teijeiro A, Badellino H, Raiden MG et al. (2017). Risk factors for recurrent wheezing in the first year of life in the city of Cordoba, Argentina. *Allergol Immunopathol.* 45;3:234–239.
15. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L et al. (2016). Burden of Recurrent Respiratory Tract Infection in Children: A Protective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 35;12: 362–369.

Сведения об авторах:

Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.

Стамболи Людмила Вениаминовна — к.биол.н., с.н.с. лаборатории иммунологии ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Слипачук Лариса Валентиновна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.

Журавель Елена Валентиновна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 15.09.2018 г.; принята в печать 12.02.2019 г.