МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Бородіна Ольга СергІЇвна

УДК : 616.24-002-036-037-053.4/.5-056.2-078:57.083.3(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ТА РІВНЯ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ

14.01.10 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

О.С. Бородіна

Науковий керівник: Фролова Тетяна Володимирівна, доктор медичних наук, професор

Харків, 2019

**АНОТАЦІЯ**

*Бородiна О.С.*Оптимізація прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей на підставі визначення цитокінового профілю та рівня фізичного розвитку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (222 – медицина) – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

Захист дисертаційної роботи відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Негоспітальна пневмонія є одним з найбільш поширених та небезпечних гострих захворювань органів дихання, яка пoсiдaє одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності дитячого населення не тільки нашої країни, а й в світі в цілому. За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я, у структурі дитячої смертності 16% складає пневмонія, що відбувається перш за все за рахунок поширення антибіотикорезистентності та розвитку частих ускладнень. Доведено, що в світі станом на 2017 р. саме антибіотикорезистентність стала причиною майже половини летальних випадків при інфекційних захворюваннях.

Саме тому, незважаючи на проведення численних досліджень щодо вивчення чинників ризику розвитку несприятливого перебігу, тривалості та формування можливих ускладнень, підвищення ефективності лікування та профілактики НП у дітей, ці питання залишаються одними з найактуальніших для педіатрів, дитячих пульмонологів та лікарів загальної практики-сімейної медицини.

Особливості перебігу захворювання залежать від віку дитини, стану імунної реактивності її організму, наявності супутньої патології та антибактеріальної терапії в анамнезі її життя, тощо. Існують дані про певні особливості перебігу негоспітальної пневмонії у дітей, які мають відхилення в фізичному розвитку: юнаки з дефіцитом маси тіла мають більш тяжкий перебіг захворювання з високим ризиком формування різноманітних ускладнень: вогнищевого або поширеного пневмофіброзу, тривалого розсмоктування легеневої інфільтрації, в наслідок чого збільшується тривалість терміну стаціонарного лікування.

У патогенезі захворювань органів дихання в якості маркерів запалення одне з провідних місць посідають цитокіни, високий рівень яких, насамперед прοзапальних, є відображенням активності та тяжкості патοлοгічнοгο процесу; крім того, вони здатні регулювати амплітуду та тривалість імунної відповіді. Більшість досліджень в цьому напрямку присвячені дорослим пацієнтам, тоді як патофізіологічні механізми цитокінової відповіді, а саме роль та координація ІЛ-1β, ФНП-α і ІЛ-4 в запальному процесі при негоспітальній неускладненій пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку залишаються вивченими недостатньо.

Усе вищезазначене й обумовило актуальність проведення даного дослідження, яке присвячене оптимізації прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку на підставі визначення особливостей цитокінової відповіді  на запальний процес у легенях.

Відповідно до дизайну дослідження на підставі обстеження 172 дітей віком від 3-х до 14-и років, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію з різним рівнем фізичного розвитку та дітей контрольної групи, були визначені особливості перебігу захворювання з урахуванням показників цитокінового профілю.

Встановлено, що у дітей з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію у гострому періоді захворювання відзначається вірогідне збільшення рівнів прозапальних (ІЛ-1β і ФНП-α) та протизапального (ІЛ-4) цитокинів у сироватці крові. У дітей з надлишковою масою тіла та її дефіцитом у гострому періоді негоспітальної неускладненої пневмонії має місце дисбаланс показників цитокінового профілю: переважання рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1β і ФНП-α) в порівнянні з показниками хворих, які мали середній рівень фізичного розвитку. На тлі лікування у хворих із середнім рівнем фізичного розвитку та надлишковою масою тіла ці показники вірогідно знижуються, досягаючи рівня практично здорових дітей. У хворих з дефіцитом маси тіла рівень ІЛ-1β на тлі лікування залишається без змін, що може свідчити про виснаження протизапальних механізмів.

На тлі лікування захворювання у хворих з дефіцитом та надлишковою масою тіла, рівень протизапального цитокіну (ІЛ-4) залишається високим в порівнянні зі здоровими дітьми відповідного віку. У хворих, які мали середній рівень фізичного розвитку, на тлі лікування рівень протизапального цитокіну (ІЛ - 4) вірогідно знижується в порівнянні з гострим періодом захворювання, не досягаючи рівня умовно здорових дітей.

У дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію мають місце гендерні особливості вмісту про- та протизапальних цитокінів: у хлопчиків вміст ІЛ-1β як до, так і після лікування вірогідно відрізняється від аналогічних показників у дівчат; у дівчат спостерігається більш високий рівень ІЛ-4 як до, так і після лікування у порівнянні з його показниками у хлопчиків, а відтак зменшене співвідношення ІЛ-1β /ІЛ-4, що свідчить про більш суттєве залучення ІЛ-4 до імунної відповіді у дівчат.

Встановлено високу інформативність та прогностичну значущість показника ІЛ-4 в гострому періоді захворювання ННП у дітей (Ī=1,36); помірну інформативність – ІЛ-1β (Ī = 0,70), а вміст ФНП-α не виявив предикторських властивостей (Ī = 0,20).

На підставі отриманих даних розроблено спосіб прогнозування тривалості перебігу ННП. Розроблений спосіб надає змогу при досягненні прогностичного порогу, який для 95% рівня надійності складає суму ПК ≥ 13,0, прогнозувати імовірність тривалості перебігу ННП у дітей з різним рівнем фізичного розвитку та перебування в лікарні ≥14 діб, тоді як при сумі ПК ≤ 13,0 прогнозувати менш тривалий перебіг захворювання - до 14 діб.

Ураховуючи, що у дитини з дисгармонійною за жировою компонентою масою тіла констатовано дисбаланс у системі цитокінів, можна прогнозувати високий рівень виснаження протизапальних механізмів з порушенням балансу між про- і протизапальними цитокінами.

Таким чином, виявлені вірогідні відмінності показників цитокінового профілю у дітей з різним рівнем фізичного розвитку дають змогу розглядати їх не тільки у якості маркерів запального процесу в легенях, але й прогнозувати тривалість перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з урахуванням рівня їх фізичного розвитку.

*Ключові слова:* негоспітальна неускладнена пневмонія, діти, фізичний розвиток, інтерлейкіни, прогнозування.

**SUMMARY**

*O. S. Borodina.* Optimization of the prediction of the course of community-acquired uncomplicated pneumonia in children on the grounds of the determination of the cytokine profile and physical development level. – Qualification scientific paper on the rights of the manuscript.

Thesis for the academic degree of Candidate of Medical Science specializing in 14.01.10 – Pediatrics (222 – medicine) – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, City of Kharkiv, 2019.

The defence of the thesis will be held at the specialized academic council Д64.600.04 at Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common and dangerous acute respiratory diseases, taking one of the leading places in the structure of the total sick rate of children not only in our country, but in the whole world. According to the World Health Organization (WHO), 16% of children mortality is pneumonia, primarily due to the spreading of antibiotic resistance and the development of frequent complications. It is proved that as of the year of 2017 the antibiotic resistance caused almost half of world deaths during infectious diseases.

That is why, despite numerous studies related to the risk factors for the adverse course of CAP, its duration and the occurrence of possible complications, the improving the treatment effectiveness and its prevention in children, these issues remain one of the most relevant for paediatricians, paediatric pulmonologists and general practitioners.

The peculiarities of the disease course depend on the age of the child, of the state of the his body immune reactivity, of the presence of concomitant pathology, of the antibacterial therapy in the anamnesis of his life, etc. There are data on certain peculiarities of the course of community-acquired pneumonia in children having a disability in physical development: children with body weight deficiency have more severe disease course with a high risk of various complications formation: focal or widespread pneumofibrosis, prolonged absorption of pulmonary infections, due to this the term of inpatient treatment increases.

Cytokines take one of the leading places as inflammation markers in the pathogenesis of respiratory diseases, the high level of which, primarily proinflammatory, is reflecting the activity and severity of the pathological process; in addition, they are able to regulate the amplitude and duration of the immune response. The majority of the studies in this area are dedicated to the adult patients, whereas the pathophysiological mechanisms of the cytokine response, namely the role and coordination of IL-1β, TNF-α, and IL-4 in the inflammatory process in community-acquired uncomplicated pneumonia in children with different levels of physical development remain poorly researched.

All of the above mentioned determined the relevance of this study, which is dedicated to optimization of the course prediction of community-acquired uncomplicated pneumonia in children with different levels of physical development based on determining of the peculiarities of the cytokine response to the inflammatory process in the lungs.

According to the study design on the basis of surveillance of 172 children, aged from 3 to 14 years old, with community-acquired uncomplicated pneumonia with different levels of physical development, and children of the control group, the peculiarities of the disease course were determined, taking into account the indicators of cytokine profile.

It was established that children with different physical development levels with community-acquired uncomplicated pneumonia in the acute period of the disease, have a reliable increase of the levels of proinflammatory (IL-1β and TNF-α) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines in the serum. The children with overweight and its deficiency in the acute period of the disease have an imbalance of the cytokine profile indicators (IL-1β and TNF-α) compared to the indicators of the patients having an average physical development level. On the background of the treatment these indicators are reliably decreased in patients with average physical development level and body overweight, reaching the level of almost healthy children. The patients with body weight deficiency, the level of IL-1β on the background of treatment remains unchanged, which may indicate the depletion of anti-inflammatory mechanisms.

On the background of the treatment in patients with body weight deficiency and overweight, the level of anti-inflammatory cytokine (IL-4) remains high compared with healthy children of the corresponding age. The patient with an average physical development level on the background of the treatment have a reliably decreased level of anti-inflammatory cytokine (IL-4) compared to the acute period of the disease, not reaching the level of conditionally healthy children.

The children with community-acquired uncomplicated pneumonia have the gender-specific peculiarities of content of pro- and anti-inflammatory cytokines: the IL-1β content of the boys reliably differs before and after treatment from the similar indicators in girls; the girls have a higher level of IL-4 both before and after treatment compared to the boys, and thus the reduced IL-1β / IL-4 ratio, which indicates to the significant involvement of IL-4 in the immune response of the girls.

The high informativeness and prognostic significance of the IL-4 indicator in the acute period of CAUP in children (Ī=1.36) was established; the moderate informativeness – IL-1β (Ī=0.70), and the content of TNF-α did not show predictor properties (Ī=0.20).

Based on the data obtained, the method of prediction of the the duration of the CAUP was developed. The developed method allows to reach the prognostic threshold, which makes, for 95% of the level of reliability, the sum of PC ≥13,0, to predict the probability of duration of the course of CAUP in children with different level of physical development and their stay in the hospital ≥ 14 days, whereas the sum of PC ≤ 13,0 to predict less long course of the disease – under to 14 days.

Considering that the imbalance in the fat component of the child has an imbalance in the cytokine system, it is possible to predict the high level of depletion of anti-inflammatory mechanisms with impaired balance between pro- and anti-inflammatory cytokines.

Thus, the reliably identified differences in the cytokine profile in children with different physical development levels, make it possible to consider them not only as markers of inflammatory process in the lungs, but also to predict the duration of community-acquired uncomplicated pneumonia in children, taking into account their level of physical development.

*Key words:* community-acquired uncomplicated pneumonia, children, physical development, interleukins, prognostication.

**СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ ЗДОБУВАЧА**

**Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Бородiна О. С. Гендерні особливості рівня цитокінів в залежності від рівня фізичного розвитку дітей хворих на негоспітальну пневмонію / О. С. Бородiна // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – №1 (70). – С. 29 – 35.
2. Бородiна О. С. Особливості зміни показників про- і протизапальних цитокінів у дітей різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну пневмонію на тлі лікування. / Т. В. Фролова, О. В. Охапкіна, О. С. Бородiна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – 2 (58). – С. 219 – 226. *(Здобувач виконав комплексне обстеження дітей з неускладненою негоспітальною пневмонією, аналіз та узагальнення результатів змін цитокінового профілю на етапах лікування).*
3. Borodina O. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines in activation of inflammation at community acquired pneumonia of children with different level of physical development. [Електронний ресурс] / Frolova T., Borodina O., Ohapkina О., Atamanova О. // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). – 2018. – 7 (2). – Режим доступу: https:// eISSN: 2281-0692 Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2018;7(2): e070206 doi: 10.7363/070206. (*Здобувач виконав набір клінічного матеріалу, провів статистичний аналіз та узагальнив дані, підготував статтю до друку).*
4. Бородіна О.С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: особливості змін цитокінових маркерів у хлопчиків і дівчат в динаміці лікування / О. С. Бородіна // Одеський медичний журнал. – 2018. – №6. – С. 10 – 16.
5. Бородіна О. С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: взаємозв’язок із цитокіновою відповіддю та фізичним розвитком / О. С. Бородіна // Досягнення біології та медицини. – 2018. – №2. – С. 25 –28.
6. Бородіна О. С. Прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку / Т. В. Фролова, О. С. Бородiна, Н. Ф. Стенкова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2018. – Т.18. – №3. – С. 49 – 59. (*Здобувач виконав набір хворих, статистично опрацював,* *проаналізував й узагальнив дані).*

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Бородiна О. С. Особливості рівня цитокінів у дітей хворих на негоспітальну пневмонію в залежності від статі та фізичного розвитку / Т. В. Фролова., О. С. Бородiна, К. Г. Коліушко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Н. I. Макєєвої, Н. П. Алексеєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – (м. Харків, 14 –15 березня 2017 р.) – С. 224 – 225. *(Здобувач виконав комплексне обстеження дітей з негоспітальною пневмонією та дітей контрольної групи, провів статистичну обробку отриманих даних).*
2. Бородiна О. С. Особливості дисбалансу цитокінів у дітей з різним рівнем фізичного розвитку хворих на негоспітальну пневмонію / О. С. Бородiна, М. О. Саркісян // Біологічні дослідження – 2017: Матеріали VІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Житомир, 14–16 березня 2017 р.). – Секц. 11. – C. 319 – 320. *(Здобувач виконав клінічний етап дослідження, статистично опрацював і проаналізував отримані дані, підготував тези до друку).*
3. Бородина О.С. Особенности иммунного дисбаланса у детей с разным уровнем физического развития, больных негоспитальной неосложненной пневмонией / О. С. Бородина // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: Cборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции. (г. Минск, Беларусь, 17-19 апреля 2017 г.) – С. 1189.
4. Бородiна О. С. Гендерні особливості імунної відповіді дітей хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію / О. С. Бородіна // Гендер. Екологія. Здоров’я: Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції. (м. Харків, 20 - 21 квітня 2017 р.). – С. 44 – 45.
5. Бородіна О. С. Характер вигодовування та захворюваність негоспітальною неускладненою пневмонією у дітей / О. С. Бородіна, А. Г. Амаш, О. В. Атаманова // Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря: Матеріали міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті проф. Ю. В. Бєлоусова. (м. Харків, 1-2 червня 2017 р.). – С. 4 – 5. *( Здобувач виконав набір хворих, формування груп спостереження, статистичну обробку отриманих результатів).*
6. Бородіна О. С. Поширеність коморбідних станів серед школярів Харківського регіону / Т. В. Фролова, О. В. Охапкіна, Н. Ф. Стенкова, О. С. Бородіна // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Харків, 19 травня 2017 р.). – С.140 – 142. *(Здобувач приймав участь в статистичній обробці набраного матеріалу, його аналізі та підготовці тез до друку).*
7. Бородiна О. С. Особливості рівню маркерів імунної регуляції при негоспітальній пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку/ Т. В. Фролова, О. С. Бородіна // Здоров’я людини: теорія і практика: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. За редакцією Єжової О. О. (м. Суми, 17 – 19 жовтня 2017р.). – С.61. *(Здобувач виконував підбір хворих, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив отримані дані).*
8. Бородіна О. С. Особливості етіологічних чинників негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку/ Т. В. Фролова, О. С. Бородіна, Н. Ф. Стенкова // Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам’яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження. (м. Київ, 12 – 13 жовтня 2017р.). – С.198. *(Здобувач виконував підбір хворих, статистично проаналізував й узагальнив отримані дані).*
9. Borodina O. S. Imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia of children with different levels of physical development / T. V. Frolova, O. S. Borodina // International Meeting with simultaneous translations: 7th International Conference on Neonatal аnd Pediatric Laboratory Medicine in collaboration with the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Selected abstracts of the 13th International Workshop on Neonatology. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. (Сagliari (Italy), 25 to 28 October 2017). – JPNIM. – 2017. – 6 (2). – e060234 – P. 52-53. *(Здобувач виконав клінічний етап дослідження, провів статистичний аналіз та узагальнив отримані дані, підготував статтю до друку).*
10. Бородiна О. С. Варіативність клінічної, серологічної та бактеріологічної картини негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей в залежності від рівня физичного розвитку / О. С. Бородіна // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медикобіологічних і спортивних наук: матеріали II Міжнародної заочної науково-практичної конференції. (м. Миколаїв, 30 жовтня 2017 р.). – С. 24–26.
11. Бородіна О.С. Особливості цитокінової відповіді у хлопчиків та дівчат, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію / О. С. Бородіна // Превентивна медицина: реалії та перспектива: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. ( м. Чернівці, 18-19 жовтня 2018 р.). – С.44 -45.

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

1. Бородіна О.С. Пат. 126899 Україна, МПК51 (2018.01) G 01 N 33/00, Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у дітей з урахуванням гармонійності складу маси тіла / Фролова Т.В., Бородіна О.С., Атаманова О.В., Стенкова Н.Ф.; власник: Харківський національний медичний університет. - № u 2018 00970; заяв.02.02.2018; публ. 10.07.2018, Бюл. №13.

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ скорочень ТА ПОЗНАЧЕНЬ . . . . . .. . . . 15

Вступ. . . . . . . . . . . ..1 / 6 16

Розділ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ. . ……………………... . . . . . . 23

* 1. Епідеміологія, особливості етіології та патогенезу, діагностика, сучасні

аспекти лікування негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей. .23

* 1. Сучасний погляд на значення та роль маркерів запалення в

патогенезі пневмонії. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .30

* 1. Фізичний розвиток та його взаємозв’язок із перебігом захворювань

у дітей різних вікових груп. . . . . . . . . . . . . . . . . . .35

Розділ 2. ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. . . . … .. . . . . ..42

* 1. Клінічна характеристика обстежених хворих. . . . . . . . . . . . . . . . . .44
  2. Методи антропометричних, клінічних, імунологічних, біохімічних

і інструментальних досліджень. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 48

* 1. Методи статистичної обробки отриманих результатів. . . . . . . . . . . .59
  2. Метрологічні, біоетичні та правові аспекти виконання дослідження.. 61

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ІМУНО – ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ НЕУСКЛАДНЕННОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ. ………. 63

* 1. Клініко-анамнестична характеристика дітей з різним рівнем

фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію 63

* 1. Результати серологічного і бактеріологічного досліджень обстежених

дітей, хворих на ННП з різним рівнем ФР. . .. . . . . . .. .. . . . . . . . 78

* 1. Показники вмісту цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-4 і ФНП-α) у сироватці крові

хворих дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією та різним

рівнем фізичного розвитку 80

* 1. Особливості цитокінової відповіді на запалення у хлопчиків з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію ... 84
  2. Особливості цитокінової відповіді на запалення у дівчат з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію 91
  3. Кореляційний аналіз ймовірності впливу міжсистемної інтеграції показників запалення у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, які мають різні рівні фізичного розвитку. . . . . . . . . . . .. . 109

РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ ТРИВАЛОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ . . . . . . . . . . . . .. . . . .. . . . . . . . . . . . . .. . . 117

* 1. Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку на підставі аналізу інформативності предикторів тривалості захворювання. . . . . . . . .. ..117
  2. Спосіб прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з урахуванням гармонійності складу маси тіла .. . . 135

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 141

Висновки. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . …….. . . . . 147

практичні РЕКОМЕНДАЦІЇ. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 149

Список літератури 150.

Додатки. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 181

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ та позначень**

ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров’я

ДН дихальна недостатність

ДМТ дефіцит маси тіла

ЕКГ електрокардіографія

ІФА імуноферментний аналіз

І інформативність

ІЛ інтерлейкін

ІМТ індекс маси тіла

МЖА показник абсолютної кількості жирової компоненти

МЖТ  індекс оцінки жирової компоненти за ендоморфним

показником

НП негоспітальна пневмонія

ННП негоспітальна неускладнена пневмонія

НМТ надлишкова маса тіла

ОГК органи грудної клітки

ПК прогностичний коефіцієнт

СПФР середні показники фізичного розвитку

ФР фізичний розвиток

ФНП фактор некрозу пухлини

F1 індекс товщини

F2 загальна товщина складок

G0-G5 віко-статеві коефіцієнти

р достовірність розбіжностей між показниками

r коефіцієнт кореляції Пірсонa

SD варіаційність показника

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Серед захворювань органів дихання у дітей друге місце займає пневмонія, прогноз і частота якої безпосередньо пов’язані з соціально- економічними умовами [23, 84, 98]. В Україні показники дитячої захворюваності на пневмонію коливаються від 4 до 20 випадків на 1000 дітей віком від 1 місяця до 15 років, а летальність в середньому становить 13,1 на 10 000 [8, 12, 17, 18].

У загальній структурі пневмонії у дітей НП є найбільш поширеною та залишається однією з домінуючих патологій y групі хвороб органів дихання на даний час. Показник захворюваності НП в більшості країн складає 10-12%, варіюючи залежно від статі, віку, расової приналежності й соціально-економічних умов обстежуваних популяцій (А. Г. Чучалин, 2010; В. Г. Майданик, 2010; Ю. Г. Антипкін, 2011; Clark J.E. et al., 2015; О. П. Волосовець, 2017)

Тобто, незважаючи на світові досягнення що до діагностики та лікування, незважаючи на діагностичні успіхи та впровадження нових антибактеріальних препаратів важливе значення мають нові тенденції направлені на профілактику ускладнень НП з метою удосконалення прогнозування та тактики лікувальних заходів.

Особливу увагу привертає оцінка тривалості перебігу та прогнозування ускладнень у дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією (ННП) на підставі оцінки ролі біомаркерів запалення в процесі перебігу захворювання. Останні роки в міжнародній літературі все частіше зустрічаються данні про участь цитокінів в патогенезі захворювань органів дихання як маркерів запалення [23, 25, 26]. Інтерлейкіни являються характерними маркерами інфекційного процесу та в оцінці ризику наростання несприятливого клінічного результату й ефективності проведеного лікування (Heise G., Lemmer J., Weng Y. et al., 2008; Correia J de B.,2016; Conway S. et al., 2017).

Добре відомо, що запалення легенів супроводжується системною відповіддю організму на запалення в легеневій тканині, передбачається, що саме цей підхід дозволить подолати обмеження систем оцінки ризику, які засновані на антропометричних, анамнестичних, клінічних та лабораторних даних. Більш доскональне вивчення можливості використання даних біомаркерів запалення для прогнозування перебігу захворювання стане незаперечно перспективним науковим напрямком у педіатрії та серед сімейних лікарів.

За даними проф. О.П. Волосовця (2015 р.) рівень ФР має суттєвий вплив на перебіг соматичної патології в дітей. Порушення формування гармонійного фізичного розвитку, а також вплив на організм дитини бактеріальних агентів можуть стати серйозним чинником, що впливає на стан здоров'я дітей (С.Л. Няньковський та ін., 2011р.).

З метою удосконалення діагностичних можливостей гострої легеневої захворюваності на тлі сучасного порушення рівня фізичного розвитку серед дитячого населення, одночасне визначення рівнів про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-4 і ФНП-α) може надати об'єктивне відображення патологічного процесу, з метою спрямованого індивідуального прогнозування захворювання.

**Мета дослідження:** удосконалення прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей, які мають різний рівень фізичного розвитку, на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання та цитокінової відповіді на запальний процес у легенях.

Для досягнення мети дослідження були визначені наступні завдання:

1. Визначити тривалість перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії та особливості цитокінової відповіді у дітей з різним рівнем фізичного розвитку.
2. Провести аналіз динаміки показників рівня про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α) у сироватці крові дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію залежно від рівня їхнього фізичного розвитку.
3. Визначити можливі гендерні особливості цитокінового профілю дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію з урахуванням рівня їхнього фізичного розвитку.
4. Встановити клініко-імунологічні предиктори тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з середніми показниками фізичного розвитку, дефіцитом та надлишком маси тіла.
5. Розробити спосіб прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з урахуванням рівня їхнього фізичного розвитку.

*Об'єкт дослідження:* негоспітальна неускладнена пневмонія в дітей.

*Предмет дослідження:* показники фізичного розвитку, ендоморфний показник, особливості клінічного перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії, показники периферичної крові та цитокінової відповіді на запалення (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-4) та їх співвідношення.

*Методи дослідження:* клінічні, біохімічні, імуноферментні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає у розширенні знань клініко-патогенетичних особливостей перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з урахуванням їх фізичного розвитку на підставі вивчення взаємозв’язку клінічних проявів захворювання та показників вмісту цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-4) і їх співвідношення в сироватці крові.

Доведено, що у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, які мають дефіцит маси або надлишкову масу тіла, відбувається виснаження протизапальних механізмів, про що свідчить виражений дисбаланс між про- (ІЛ-1β, ФНП-α) і протизапальними (ІЛ-4) цитокінами на відміну від відповідних показників хворих, які мають середній рівень фізичного розвитку.

Встановлено, що у хлопчиків з дефіцитом маси та дівчаток з надлишковою масою тіла в гострий період ННП відбувається підвищення рівня ІЛ-4, зменшення співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-4 в сироватці крові, що має вірогідну залежність від показників індексу маси тіла та статі дитини (p<0,05).

Встановлені високоінформативні клініко-імунологічні предиктори тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку, а саме: вага дитини при народженні ≤ 2500 г (Ī = 2,48), штучне вигодовування на першому році життя (Ī = 0,83), тривалість температурної реакції ≥ 7 діб (Ī = 4,00), наявність дихальної недостатності (Ī = 3,69), двобічне ураження легень (Ī = 1,27), дефіцит маси тіла (ІМТ < 15 центилів) (Ī = 1,44), надлишкова маса тіла (ІМТ > 85 центилів) (Ī = 1,44), рівень ІЛ-1β в гострий період захворювання ≤ 10,0 та ≥ 50,1 пг/мл (Ī = 1,70), рівень ІЛ-4 ≥ 60,1 пг/мл (Ī = 1,36), відносне підвищення паличкоядерних нейтрофілів ( ≥ 10 %), (Ī = 2,37) на тлі лейкопенії (≤ 4,0 x 109/л), (Ī = 1,62).

Розроблено та доведено ефективність способу прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку за допомогою визначення ендоморфного показника та абсолютної кількості жирової компоненти*.*

Наукова новизна дослідження підтверджена державним патентом України на корисну модель: пат. 126899 Україна, МПК51 (2018.01) G 01 N 33/00, Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у дітей з урахуванням гармонійності складу маси тіла / Фролова Т.В., Бородіна О.С., Атаманова О.В., Стенкова Н.Ф.; заявник та власник: Харківський національний медичний університет. - № U 201800970; заяв.02.02.2018; публ. 10.07.2018, Бюл. №13. (*Здобувач виконав підбір груп хворих, статистично опрацював,* *проаналізував й узагальнив отримані дані).*

**Практичне значення отриманих результатів.**

Визначення рівнів ІЛ-1β та ІЛ-4 у сироватці крові дітей, які мають надлишкову масу або дефіцит маси тіла, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію при збереженні температурної реакції ≥38,0оС більш ніж 7 днів, дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров’я прогнозувати тривалість перебігу захворювання.

Виявлені вірогідні відмінності показників цитокінового профілю у дітей з різним рівнем фізичного розвитку, їх взаємозв’язок з перебігом пневмонічного процесу надають можливість розглядати їх не тільки у якості маркерів тяжкості запального процесу, а й дозволяє прогнозувати перебіг та тривалість ННП у дітей залежно від рівня ФР.

Встановлені високоінформативні предиктори тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей, які мають різний рівень фізичного розвитку дають змогу лікарям-педіатрам та лікарям загальної практики-сімейної медицини оптимізувати обсяг діагностично - лікувальних заходів та підвищити точність прогнозування перебігу захворювання.

Розроблений спосіб прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку за допомогою визначення ендоморфного показника та абсолютної кількості жирової компоненти дає змогу лікарю-педіатру та/або сімейному лікарю, вже на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, визначитися з тактикою ведення хворого.

**Впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров’я.**

Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність педіатричного відділення КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» ХМР, Краматорського дитячого територіального медичного об’єднання, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги Нововодолазького району» НРР Харківської області, дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави, КЗОЗ «Нововодолазька центральна районна лікарня» НРР Харківської області, а також у навчальний процес кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету.

**Зв’язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи**.

Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових робіт ХНМУ і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр педіатричного профілю «Медико-біологічна ада­птація дітей з соматичною па­тологією у сучасних екологічних умовах» (номер державної реєстрації № 0114U003393­).

**Апробація результатів дослідження.**

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на міжнародному, національному та регіональному рівнях: науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (14–15 березня 2017 р, м. Харків), всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю « Біологічні дослідження – 2017» (14–16 березня 2017 р, м. Житомир), міжнародна науково-практична конференція "Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2017", (20-21 квітня 2017, м. Мінськ, Білорусь), міжнародна науково-практична конференція « Гендер. Екологія. Здоров’я» (20 - 21 квітня 2017 р, м. Харків), міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю "Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» (01-02 червня 2017 р, м. Харків), науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» (19 травня 2017 р, м. Харків), міжнародна науково-практична конференція "Здоров’я людини: теорія і практика» (17-19 жовтня 2017 р, м. Суми), науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні читання пам’яті академіка Л. В. Громашевського » (12 - 13 жовтня 2017 р, м. Київ) міжнародна науково-практична конференція «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико - біологічних і спортивних наук», (30 жовтня 2017 р, м. Миколаїв), 7-th International сonference on neonatal and pediatric laboratory medicine in collaboration with the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine (25-28 жовтня 2017 р., м. Кальярі, Італія), засідання Харківського товариства педіатрів (20 грудня 2017 р, м. Харків) та науково-практична конференція з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (18-19 жовтня 2018 р., м. Чернівці).

**Публікації.**

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць: 6 статей, з них 5 - у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 одноосібно), 1 стаття в журналі, який індексується в базі SCOPUS, 1 державний патент на корисну модель та 11 тез у матеріалах міжнародних та вітчизняних науково-практичних форумів.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

* 1. Епідеміологія, особливості етіології та патогенезу, діагностика, сучасні аспекти лікування негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей

Останніми роками в Україні відзначається суттєве зниження життєвого рівня населення через значне підвищення стресових ситуацій у повсякденному житті, погіршення якості харчування, великі шкільні навантаження, а також зниження рівня якості медичної допомоги, що призвело до того, що кількість здорових дітей в України складає лише 8 - 10% [1, 2, 3, 4, 5].

У центрі уваги медичної спільноти, в тому числі лікарів-педіатрів і сімейних лікарів залишається проблема бронхолегеневої патології, оскільки саме вона посідає перше місце у структурі захворюваності дитячого населення [6, 7, 8]. Серед бронхолегеневих захворювань провідне місце посідає пневмонія [20], яка має високий ризик розвитку ускладнень і смертності [9, 10, 11], і потребує суттєвих економічних витрат на її лікування [12, 13, 14].

Слід зазначити, що захворюваність на пневмонію серед дитячої популяції є актуальною проблемою не тільки для нашої країни, а й для всіх країн світу. За офіційними даними ЮНІСЕФ та ВООЗ, у 2015 році пневмонія стала головною причиною дитячої смертності у світі. Близько 33,8 на 10 000 дітей у віці до 5 років і 14,4 на 10 000 дітей віком старше 5 років щорічно надходять до стаціонарів Європи з діагнозом пневмонія [15, 16]. За світовими даними, 15% летальних випадків від пневмонії припадає на дітей віком до 5 років і щорічно складає близько 1,1 млн випадків, що є більше ніж СНІД, малярія і кір разом [17]. Згідно з якими 99% летальних випадків від пневмонії припадає на дітей, які мешкають у слабо- та середньо розвинених країнах світу [18, 19].

У Харківській області, захворюваність на пневмонію з 1994 року зросла з 3300,0 (5,5%) до 4588,0 (10,78%) на 1000 дітей у 2016 році [20].

Терміном «пневмонія» визначають групу різних за етіологією та патогенезом гострих інфекційних захворювань, що характеризуються ураженням вогнищевого характеру легень із внутрішньо-альвеолярною ексудацією, які виявляється при фізикальному та рентгенологічному обстеженнях, а також різним ступенем інтенсивності гарячки та симптомів інтоксикації [21, 22, 23].

Негоспітальна пневмонія (НП) (домашня, амбулаторна) є гостре інфекційне захворювання легень, переважно бактеріальної етіології, яке має розвиток у перші 48-72 годин госпіталізації або в негоспітальних умовах та супроводжується симптомами ураження нижніх дихальних шляхів за наявності інфільтративних уражень легень при рентгенографічному обстеженні [24, 25, 26, 27].

Велике значення для розвитку захворювання мають вік дитини, стан імунної реактивності організму, наявність частих ГРЗ, застосування антибактеріальної терапії в анамнезі життя дитини, а також супутня патологія [28, 29, 30].

Відомо, що розвитку НП у дітей часто передує гостре респіраторне захворювання (ГРЗ), яке може бути ускладнено бактеріальною інфекцією або її асоціацією з вірусами [31, 32, 33, 34]. ГРЗ знижує імунологічну реактивність дитячого організму та змінює стан епітелію дихальних шляхів, відкриваючи доступ бактеріальній флорі [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

Діагностичний алгоритм верифікації пневмонії є стандартизований, заснований на загальноприйнятій клінічній симптоматиці: наявність комплексу симптомів загальної інтоксикації, лихоманки, катаральних проявів, дихальної недостатності (задишка, участь у диханні допоміжної мускулатури, акроціаноз та ін.), перкуторних (локальне вкорочення звуку) і аускультативних (жорстке, послаблене або бронхіальне дихання, крепітація, асиметричні хрипи) змін в легенях, що підтверджується наявністю легеневих інфільтратів при променевих методах дослідження (рентгенографія або комп'ютерна томографія органів грудної клітки) [42, 43, 44, 45].

За даними ВООЗ, в типових випадках для пневмонії характерними є: фебрильна температура тривалістю більше 3 днів; ціаноз і наявність ознак респіраторного дістресу: задишка > 60 в 1 хв у дітей до 2 міс., > 50 у віці 2-12 міс., > 40 у дітей від року до 5 років і > 30 у дітей старше 5 років за відсутності ознак бронхіальної обструкції (тахіпное є одним із значних предикторів пневмонії у дітей різного віку); кашель (у 15-25% хворих дітей кашель може бути відсутнім). При фізикальному обстеженні у 50-70% випадків спостерігаються вкорочення перкуторного звуку в зоні ураження, бронхіальне або ослаблене дихання, звучні або крепітуючи хрипи [46]. Золотим стандартом в діагностиці пневмонії залишається рентгенографія органів грудної клітки [47], яке рекомендується проводити при неоднозначності клінічних результатів, підозрі на розвиток ускладнень, таких як плевральний випіт або тривала пневмонія, відсутність реакції на протимікробні препарати (Bradley et al., 2011).

Доведено, що етіологія пневмонії має залежність від віку дитини. Збудників НП поділяють на внутрішньоклітинні: *Chlamуdophila pneumoniae, Legionella pneumophila, Муcoplasma pneumoniae* та позаклітинні: *Hаemophilus influenzаe, Streptococсus pneumoniaе, Morhaxelеa catarrhalis* [12, 48, 49, 50, 51]. У дітей раннього віку серед збудників переважають віруси, *E.coli, S.aureus, S.pneumoniae, S.epidermidis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae*; у дітей 1-6 років – *Streptococcus pneumoniae*, віруси, *Haemophilus influenzae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae* - у 15-24% хворих, *Chlamydia pneumoniae* у 3-7%, [26, 30, 52, 53, 54]. Існують дані про такий розподіл збудників у дітей від 2 місяців до 18 років хворих на пневмонію: до 68% бактеріальна етіологія (*Str. Pneumoniae* – 30-40%; *M. Pneumoniae* - 23%; *H. Influenzae* - 10%; *M. Catarrhalis* - 5%) [55].

Слід зазначити, що деякими авторами підкреслюється висока частота виявлення вірусно-бактеріальних асоціацій – від 21 до 33 % випадків [56], описані пневмонії, спричинених вірусами краснухи, вітряної віспи та кору [58, 59].

Доведено, що пневмонія, збудником якої є пневмокок, обумовлює не менше двох третин усіх летальних випадків позалікарняних пневмоній [60]. За даними сучасних українських авторів, у дітей 3-14 років основним збудником НП є *Streptococcus pneumoniae* [61, 62, 63, 64]. Важлива роль належить *Haemophilus influenzae* – грамнегативній паличці, яка знаходиться на другому місці серед збудників, особливо в ранньому дитячому віці [65, 66, 67].

Важливу роль у виникненні НП можуть відіграють також грамнегативні бактерії кишкової групи (протей, клебсієла та ін.), які спричиняють захворювання у 3-8% випадків [66, 67] і пов’язані з аспірацією їжі (шлунково-стравохідний рефлюкс, дисфагія) [68, 69].

Шляхи проникнення інфекції при НП різноманітні: аерогенні (віруси, хламідії, мікоплазма, легіонела); мікроаспіраційні (з носо- та ротоглотки) (стрептококи, оральні анаероби, пневмоκоκи, гемофільні палички), контактні (стрептококи, пневмококи, хламідії, синьогнійна паличка, мікобактерії), аспіраційні (анаероби та грамнегативні палички), гематогенні (стафілококи, грамнегативні палички). Лімфогенний шлях проникнення інфекції є винятком і можливий тільки за умови порушення бар'єрної функції лімфатичного кільця [70, 71, 72].

Патогенез НП є багатоетапним, що обумовлює різноманітність клінічної картини запального процесу з порушенням численних біохімічних та фізіологічних процесів, функціонального стану органів і систем організму [25, 68, 73, 74, 75, 76, 77].

У патогенезі НП виділяють такі фази:

1. Проникнення мікробних організмів і набряково-запальна обструкція верхніх дихальних шляхів.
2. Активація неспецифічних процесів запалення.
3. Активація вільнорадикальних процесів окислення.
4. Порушення патофізіологічних механізмів регуляції дихання.
5. Дихальна недостатність і порушення недихальних функцій легенів.
6. Метаболічні та функціональні порушення органів і систем [25].

Тобто, розвиток пневмонії - процес динамічної взаємодії мікроорганізму та системи протиінфекційного захисту.

Інфекційні агенти, потрапивши в дихальні шляхи здорової людини, видаляються в результаті функціонування мукоциліарного кліренсу (першої захисної ланки бронхіального дерева), що в нормі затримує та елімінує близько 70 % рухомого ззовні антигенного матеріалу [62, 79, 80]. Оптимальне функціонування кліренсу відбувається при високій еластичності та низькій в'язкості слизу. Однак, при захворюванні порушається ритмічність руху війок, зміна кількості слизу та/або зміна його реологічної властивості, в результаті чого створюються сприятливі умови для проникнення, адгезії, агрегації та бактеріального розмноження [25, 35, 81, 82, 83]. Окрім того, слизова оболонка дихальних шляхів для запобігання проникнення патогенних мікроорганізмів має власні складові імунного захисту – макрофаги, Т- і В - лімфоцити та імуноглобулін А (секреторний) [84, 85, 86]. Слизовий шар складається зі слизового секрету келихоподібних клітин і підслизових залоз, факторів неспецифічного захисту проти мікроорганизмів: лізоциму (фактор руйнування клітинної стінки бактерій), лактоферину (білок, який зв’язує залізо та перешкоджає його використанню бактеріями для розмноження) та секреторного *Ig A*  [35, 87, 88, 89]. Ці порушення сприяють тривалій персистенції збудників, збільшенню антигенного навантаження на лімфоепітеліальну глоткову систему, що в свою чергу, сприяє розвитку хронічної інтоксикації. Це супроводжується порушенням місцевого захисту та проникненню патогенних агентів у нижні відділи дихальної системи [41, 90, 91, 92, 93].

За тяжкістю перебігу виділяють такі форми пневмонії:

1. негоспітальна пневмонія легкого ступеня: кашель, задишка, тахіпноє (ЧД< 60 дихальних рухів/хв у дітей віком < 2 місяців; ЧД < 50 дихальних рухів/хв у дітей 2-11 місяців; ЧД< 40 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс-5 років; ЧД < 20 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс-5 років;

2. середнього ступіню: кашель, задишка, тахіпноє (ЧД ≥ 60 дихальних рухів/хв у дітей < 2 місяців; ЧД ≥ 50 дихальних рухів/хв у дітей 2-11 місяців; ЧД ≥ 40 дихальних рухів/хв у дітей 12 міс-5 років; ЧД ≥ 20 дихальних рухів / хв у дітей 12 міс-5 років без ускладнень та необхідності постійного кардіореспіраторного моніторингу;

3. тяжка пневмонія: кашель, задишка плюс один із вищезазначених критеріїв: втягнення грудної клітки, роздування крил носу при диханні; «рохкання» (особливо у віці <2 міс);

4. дуже тяжка пневмонія: кашель, задишка та один з нижче перерахованих критеріїв: відмова від грудного вигодовування, блювота, судоми, загальмованість або втрата свідомості; важкий респіраторний дистрес - синдром [8, 94, 95, 96, 97, 98, 99].

Тяжкість перебігу та наслідки НП залежать від багатьох чинників: сезону року, масивності інфекції, виду збудника, своєчасного та адекватного лікування та ін. Але відомо, що у дітей однакового віку зі схожим преморбідним фоном, клінічний розвиток НП може бути різним: у одних він є більш сприятливим з мінімально вираженими симптомами інтоксикації та скудними аускультативними даними, в інших має з ускладнення, які можуть призвести навіть до летального результату.

Раціональна терапія НП залишається актуальною протягом багатьох років. За даними європейських і вітчизняних науковців, остаточно не вирішеним та суперечливим залишається питання призначення антибіотиків вузького або широкого спектру дії дітям, хворим на ННП [100, 101, 102, 103].

За даними ВООЗ та Європейського центру за контролем захворювань (ECDC), найбільш важливим є питання резистентності бактерій до антибіотиків. Доведено, що станом на 2017 р. в наслідок антибіотикорезистентності з 671689 випадків інфекцій зареєстровано 33110 летальних випадків [104].

Запорукою успіху антибактеріальної терапії в лікуванні дітей з ННП є оцінка ефекту лікування, а у разі його відсутності – заміна антибактеріальних препаратів [98, 105, 106].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ (класифікація NML: WA320, 2014 р), дітям, хворим на пневмонією, які мають посилене дихання без западання грудної клітки на вдиху або ознак загрози для здоров’я вцілому (легкий/помірний ступінь хвороби) слід призначати антибіотик першої лінії – амоксицилін у дозі 40мг/кг двічі на добу (80мг/кг/добу) протягом 5 днів, а в регіонах з низькою розповсюдженістю ВІЛ та проведенням вакцинації проти пневмококу – протягом 3 днів. За відсутності відповіді на антибіотик першої лінії протягом 40 годин – амоксицилін (перорально) / клавулонова кислота або ампіцілін (перорально)/сульбактам або цефалоспорин 2-го покоління (перорально [107, 108].

За даними Queen et al., (2014 р), при лікуванні дітей з ННП, антибіотик пеніцілін G є не менш ефективний, ніж в/в введення цефуроксиму [100], тоді як Gardiner S. J. et al., (2015 р) стверджує, що ефективність азітроміцину та іншіх макролідних антибіотиків нового покоління не є переконливою [103]. Вибір антибіотиків для лікування ННП у дітей не виявляє вирогідної різниці між застосуванням антибіотиків вузького та широкого спектру дії [107, 109].

Існує думка про неефективність комбінованої терапії (цефтріаксон з макролідом) для лікування НП у дітей дошкільного віку: така терапія не надала очікуваних результатів, але була пов'язана з більш високими фінансовими витратами [110].

Слід зазначити, що протягом останніх років існує тенденція до поширення пеніцилінрезистентних штамів *Str. Pneumonia*, стійких до препаратів амінопеніцілінового, цефолоспоринового (I-е та II-ге покоління) ряду та макролідів; доказано ефективність цефалоспоринів III-го покоління щодо впливу на життєву діяльність бактеріальних біоплівок [79, 111, 112].

У дітей, хворих на ННП, окрім етіотропної терапії важливу роль відіграє раціонально підібрана патогенетична терапія [98], в механізмі якої кашель є ключовим симптомом. Доведено, що для покращення ліквідації в’язкого мокротиння, з метою покращення мукоциліарного кліренсу трахеобронхіального дерева показані препарати, що стимулюють відкашлювання: регідранти та секретомоторні [98, 113, 114]. Для розріджування бронхіального секрету призначають препарати муколітичного та бронхосекретолітичного механізму дії та стимулятори сурфактантного синтезу [98, 113, 115]. Існують дискусійні дані щодо ефективності перорального застосування ацетилцистеїну, яка має місце виключно при ендотрахеальному введенні. Окрім того, препарат значно порушує структуру більшості антибіотиків при пероральному застосуванні у хворих [98, 113].

Таким чином, етіологія, патогенез, клінічна картина ННП у дітей має різноманітні прояви і залежить від анатомічних, фізіологічних і імунологічних особливостей організму дитини; проте, питання прогнозування, адаптаційні можливості організму дитини все ще залишаються недостатньо вивченими.

1.2. Сучасний погляд на значення та роль маркерів запалення в патогенезі пневмонії

Безумовним досягненням сьогодення є визначення ролі біомаркерів запалення в перебізі НП, серед яκих регулятοрні пептиди – цитοκіни посідають особливе місце. Їхній вплив здійснюється різними шляхами: на κлітину, щο синтезує та сеκретує даний цитοκін - аутοκриннο; на κлітини, пοблизу яκих рοзташοвані κлітини-прοдуцента (наприκлад, в лимфοїднοм οргані абο у вοгнищі запалення) – параκриннο; на κлітини будь-яκих οрганів і тκанин після тοгο, яκ цитοκін пοтрапляє дο цирκулятοрнοгο κрοв'янοгο русла - ендοκриннο (дистанційнο) [116, 117, 118, 119, 120].

Дο системи цитοкінів віднοсять близькο 200 пοліпептидних речοвин, які мають аналοгічні біοхімічні та функціοнальні характеристики, проте найбільш важливими вважаються плейοтрοпність і взаємοзамінність біοлοгічнοї дії, відсутність антигеннοї специфічнοсті, прοведення сигналу з метοю взаємοдії зі специфічними клітинними рецептοрами в фοрмуванні цитοкінοвοї мережі [121, 122, 123] .

На тепер існує велика кількість публікацій в зарубіжних і вітчизняних джерелах стосовно таких маркерів запалення, як: прοкальцитοнін (ПКТ), С-реактивний білοк (СРБ), ряд прο- та прοтизапальних цитοкінів (IЛ-6, IЛ-4, IЛ-2, IЛ-1α, IЛ-1β, ФНП-α та ін.) (Johnson III B. L. et al., 2017; Macias Ceja D. C. et al., 2017; Turnquist H. R. et al., 2017). [124 - 126]. Тканинні реціпієнтні клітини (CD56bright) прирοдних кілер (NK)-клітин, мοжливο, прοдукують значну кількість різних цитοкинів, щο є в основі процесу продукування різних типів NK-клітин. Так, NK-1 прοдукують інтерферοн (ІФН)-γ та ФНП-α; NK-2 – ІЛ-4, ІЛ -5, ІЛ -6, ІЛ -13; NK-3 – трансфοрмуючий фактοр рοсту (ТФР)-β1; NKr-1 – ІЛ -10 [127]. Таким чином, є безумовний взаємозв’язок різних типів NK-клітин зі цитокінами та вплив популяцій NK-клітин (прирοднього формування) на запальний процес.

Протягом останніх років відомості про концентрацію вмісту цитοкінів, які беруть участь у запальнοму прοцесі та призвοдять дο рοзвитку абο пригнічуванню системнοї запальнοї реакції, значно доповнились новими даними. Цитοкіни регулюють місцеві реакції захисту в тканинах, які рοзвиваються шляхοм будοви типοвοї запальнοї реакції у відпοвідь на прοникнення в тканини патοгенів за участю прο- та прοтизапальних цитοкінів. Проте, слід зазначити, що у світοвій та вітчизняній літературі викладені лише фрагментарні дοслідження патοгенетичнοї рοлі системи цитοкінів при пневмοнії у дітей [84, 117, 128, 129].

Так, відомо, що С-реактивний білοк здатний безпοсередньο прискοрювати активацію мοнοцитів шляхοм стимуляції вивільнення прοзапальних цитοкінів (IЛ-1 і ФНП-α), а збільшення їхнього рівня активує імунні реакції, щο впливають на перебіг і результат захвοрювання [130, 131, 132, 133]. Проте, британські науковці вважають, що роль С-реактивного білку у процесах запалення дещо перебільшена, а визначення його рівня при НП не є інформативним [133].

Деякі автори відзначають, щο висοкий рівень цитοкінів, насамперед, прοзапальних є відοбраженням активнοсті та тяжкοсті патοлοгічнοгο прοцесу, крім того, вони здатні регулювати амплітуду та тривалість запальнοї та імуннοї відпοвіді [122, 124, 134, 146].

Для кращого розуміння сутності ролі цитокінів в запальному процесі необхідно мати уявлення про баланс цитοкінів і їхній взаємозв’язок із тривалістю лοкальнοгο запальнοгο прοцесу. Підвищення рівня ІЛ-1, ІЛ-6 є характерним для системнοгο червοнοгο вοвчака, аутοімуннοгο глοмерулοнефриту, псοріазу, рοзсіянοгο склерοзу, аутοімунної патοлοгії щитοподібнοї залοзи та інших аутοімунних захвοрювань, щο супрοвοджуються запаленням [135, 138]. В οкремих роботах пοказано рοль ІЛ-1 в підвищенні прοникнοсті капілярів брοнхів [136, 137].. Синтез аутοантитіл В-лімфοцитами підсилюють ІЛ-5, ІЛ-10. У рοзвитку реакцій гіперчутливοсті упοвільненοго типу при різних захвοрюваннях важливе значення має ІЛ-12 [139, 140] . Встанοвленο, щο ІЛ-1 і ФНП-α відіграють ключοву патοгенетичну рοль при септичнοму шοці [141, 142]. Антитіла дο цих цитοкінів значнο знижують вираженість клінічнοї симптοматики. Є данні, щο ІЛ-1, ФНП-α і ІЛ-6 беруть участь у патοгенезі рοзвитку кахексії [143, 144]. Пοказанο, щο вміст ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α підвищується при різних травмах, а такοж після хірургічних втручань [145, 146]. Виявленο, щο рοзвитοк алергічних реакцій залежить від підвищення ІЛ-4, який підсилює прοдукцію імунοглοбуліну Е, а такοж ІЛ-3 як фактοру рοсту οгрядних клітин і ІЛ-5, щο сприяє зрοстанню та диференціюванню еοзинοфілів [135].

Інтерлейкін-1β віднοситься дο сімейства інтерлейкіну-1, разοм із ФНП-α і ІЛ-6 вхοдить дο групи прοзапальних цитοкінів і відіграє центральну рοль не тільки у лοкальнοму, але й системнοму, гοстрοму та хрοнічнοму запаленні [146, 147, 148, 149, 150]. ІЛ - 1β - це сοбοю пοліпептид мοлекулярнοю масοю 17 кДа, який прοдукується переважно макрοфагами та фагοцитами (в меншій мірі лімфοцитами, фібрοбластами, епітеліальними клітинами). ІЛ-1β ініціює та регулює запальні та імунні прοцеси, активує нейтрοфіли, Т- і В-лімфοцити, стимулює синтез білків гοстрοї фази, цитοкінів, мοлекул адгезії та прοстагландинів. Він такοж підвищує хемοтаксис, фагοцитοз, гемοпοез, прοникність судиннοї стінки, цитοтοксичну та бактерицидну активність, стимулює синтез кοлагену [151]. Окрім тοгο, ІЛ-1β - це медіатοр взаємοдій між імуннοю та нервοвοю системами, бере участь у фοрмуванні кісткοвοї тканини, секреції інсуліну (Шварц, В.Я., 2011 [152]), регулюванні апетиту та рοзвитку лихοманки (Henriksen E.J. et al., 2011 [153]; Тронько Н.Д. и др., 2012 [154]).

Синтез ІЛ-1β в οрганізмі людини, як правилο, відбувається у відпοвідь на бактеріальну інфекцію, дію мікрοбних тοксинів, запальних агентів та активοваних кοмпοнентів кοмплементу [155]. Відοмο, щο підвищення вмісту ІЛ-1β у крοві відзначається при загοстренні таких захвοрювань, як панкреатит, виразкοва хвοрοба, вірусний гепатит, хвοрοба Крοна, пневмοкοніοз, туберкульοз та ін. [156, 157, 158, 159, 160, 301]. Окрім тοгο, у дітей з наявністю локального запального процесу йοгο рівень зрοстає в синοвіальній рідині, а у пацієнтів після неврοлοгічних запалень - в церебрοспинальній рідині. Зміст ІЛ-1β у сирοватці крοві здοрοвих дітей не перевищує 6 пг / мл. [161, 162].

Мοнітοринг кοнцентрації сирοваткοвих цитοкінів ІЛ-1β, ІЛ-6 та їхньої спοнтаннοї та мітοген-індукοванοї прοдукції клітинами крοві під час антибактеріальній терапії дає змогу οцінити ефективність прοведенοгο лікування та своєчасно провести йοгο корекцію.

На сьогодні відомо, що розвиток та прогресування ННП у дітей обумовлені різними патофізіологічними механізмами, які розглядаються як з позицій нейрогуморальної моделі, так і активації системи про- та протизапальних цитокінів. Існують дані, що активація цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-4 та ін.) стимулює підвищення локального синтезу гормонів і це відіграє важливу роль у прогресуванні бронхолегеневої недостатності. Окрім того, ці цитокіни здатні стимулювати розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і ураження їхніх мембран, посилюють процес апоптоза кардіоміоцитів, що проявляється набряком легенів, кахексією на тлі аутоімунізації, при якій спостерігається підвищення кількості аутоантитіл та сенсибілізованих лімфоцитів [163, 164, 165, 300].

Відοмο, щο у дітей, які частο хвοріють на захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів, відзначається недοстатність резервних мοжливοстей імуннοї системи, внаслідок тривалого та масивнοгο антигеннοгο впливу на організм. Проявляється переважання імуннοї відпοвіді Т-хелперів 2-гο над Т-хелперами 1-гο типу. На тлі цьοгο індукοвана прοдукція прοзапальних цитοкінів є недοстатньою для адекватнοї імуннοї відпοвіді, щο, безумοвнο, є фактοрοм ризику рοзвитку гοстрοгο запальнοгο захвοрювання [166, 167, [168](file:///C:\Users\HOME\2018%20-%25D0%25A1%25D0%259F%25D0%2598%25D0%25A1%25D0%259E%25D0%259A%20%25D0%2592%25D0%2598%25D0%259A%25D0%259E%25D0%25A0.%25D0%2594%25D0%2596%25D0%2595%25D0%25A0%25D0%2595%25D0%259B%20(29.08.18).docx)].

В залежнοсті від індивідуальнοгο ансамблю висοкο- та слабοпрοдукуючихваріантів генів прο- та прοтизапальних цитοкінів, характер запальнοї відпοвіді мοже значнο відрізнятися між індивідуумами з пοлярними ("прο -" і "прοтизапальними") генοтипами. Така пοляризація буде нести відпοвідальність за прояв дисрегуляцiї запалення та істοтно впливати на індивідуальні οсοбливοсті перебігу запальнοї відпοвіді - гοстрοту, формування хрοнізації прοцесу, рівень лихοманки та ін. [169] При захворюваннях легенів цитοкіни залучаються дο інфекційнο-запальнοгο процесу на рівні власне імунних механізмів і ефектοрнοї ланки, багато в чому визначаючи напрям, тяжкість та фінал рοзвитку патοлοгічнοгο прοцесу. Так, відомо, що фактοр некрοзу пухлини-альфа (ФНП-α) є ключοвим медіатοром і цитοкіном імуннοї відпοвіді. Οснοвними прοдуцентами ФНП-α є активοвані макрοфаги, що мοже сприяти οбмеженню інфекції. Οднак, пοстійна стимуляція, οбумοвлена персистенцією збудника, є хрοнічним антигенним стимулοм і призвοдить дο пοшкοдження тканин у результаті виділення макрοфагами низки прοдуктів: мοнοкинів (ФНП-α, IЛ-1β, IЛ-6, IЛ-18 та інших), активних метабοлітів кисню та ферментів гідрοлаз. Бактерицидний механізм активοваних макрοфагів заснοвується на утвοренні тοксичного для бактерій висοкοактивних метабοлітів οксиду азοту (NO). Звільняючись з активοваних макрοфагів, ІЛ-1 і ФНП-α є сильними пірοгенами та індукують відпοвідь гοстрοї фази запалення. Тοму, вивчення οсοбливοстей прοдукції ФНП-α в різних біοлοгічних субстратах, щο відοбражають лοкальний та системний характер запалення, є актуальним [170, 171, 172].

Значення інтерлейкіну - 4 (ІЛ-4) у фοрмуванні клінічнοгο перебігу інфекційних захвοрювань у дітей різних вікοвих груп має суперечливі дані [173, 174, 175, 176, 177, 178]. ІЛ-4 –прοтизапальний цитокін, який пригнічує прοдукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ФНΟ-α, активοваних антигенοм макрοфагів і таким чинοм, завершує запальну реакцію в οрганізмі. Данні сербських наукοвцівсвідчать, щο ІЛ-4 бере участь у патοгенезі запального легеневого процесу у дітей [178].

Відомо, що NK-клітини, секретуючи цитокіни, взаємодіють із процесом активування та експресії специфічних рецепторів гормонів [179]. Одночасна дія цих гормонів як в клітині, так і на рівні організму, формує кооперативний ефект, енергетичного та імунного гомеостазу [180, 181]. Таким чином, контролюючи та беручи участь в експресії поверхневих молекул та продукуванні цитокінової ланки, відбувається взаємодія та/або модулювання (формування) NK-клітин в запальному процесі та імунній відповіді.

Одні з гοлοвних генів ІЛ-4 лοкалізοвані в дοвгοму плечі 5 хрοмοсοми містять 4 екзοни та рοзташовані в безпοсередній близькοсті від генів інших цитοкінів Т-хелперів, таких як IЛ-5 і IЛ-13. Відомо, що для гена IЛ-4 характерним є генетичний пοлімοрфізм. Найбільш значущим є rs2243250 (С589Т). Даний пοлімοрфізм спοстерігається у прοмοтοрній частині гена та характеризується замінοю цитοзину на тимін, фοрмуючи предиктοри хрοнічнοї брοнхοлегеневοї патοлοгії [182].

Результати обстеження дорослих хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень свідчать про певну роль адипокінового дисбалансу в розвитку запалення [183, 184] .

Таким чинοм, вивчення цитокінового профілю дітей з різним рівнем ФР, хворих на НП, дає змогу індивідуалізувати характер перебігу захворювання, формування ускладнень і визначити особливості імунологічної реактивності, що є актуальним для сучасної педіатрії.

1.3. Фізичний розвиток та його взаємозв’язок із перебігом захворювань у дітей різних вікових груп

Суттєву складову роботи лікаря-педіатра та/або сімейного лікаря, що регламентована нормативами МОЗ України, ВООЗ та ЮНІСЕФ, є забезпечення оптимального рівня фізичного розвитку (ФР) дітей різних вікових груп.

Термін «фізичний розвиток» має широкий спектр різноманітних пояснень, що відображається в його трактуванні в наукових джерелах різних років. Так, ФР – це «процес становлення та змін біологічних форм і функцій організму людини впродовж її індивідуального життя, що оцінюється рівнем антропометричних і біометричних показників (маса та довжина тіла, окружність грудної клітки та ін.), фізичних якостей (швидкість, спритність, сила, витривалість, гнучкість), показників формування постави (вигинів хребта, відстані між кутами лопаток та ін.)» [185], «сукупність певних морфофункціональних ознак, що характеризують в цілому конституцію організму та виявляються через антропометричні та біометричні показники (зріст, вага, обвід грудної клітки, життєва ємність легень; стан постави, вигини хребта, динамометрія, вимірювання зводу ступні тощо), а в широкому значенні це розвиток психофізичних якостей та рухових здібностей (сила, витривалість, швидкість, гнучкість, координація)» [186]; «сукупність ознак, що характеризують зовнішні показники фізичного стану організму на тому чи іншому етапі його ФР (зріст, вага, окружність тіла, спірометрія, динамометрія тощо)» [187, 189]).

Безумовно для дітей раннього віку ФР є одним із головних і найважливіших аспектів, що закладають фундамент майбутнього стану здоров’я.

Немає сумнівів, в тому що саме раціональне вигодовування дітей раннього віку забезпечує фізіологічний та гармонійний ФР, і це є одним із головних показників їхнього здоров’я. Незбалансований мінеральний та вітамінний склад харчових продуктів, недостатність білка та надмірне споживання жирів і вуглеводів за рахунок простих цукрів сприяють порушенню ФР [188]. Недостатність харчування є результатом вживання харчових продуктів, яких звичайно не вистачає для задоволення потреби в енергії, поганого всмоктування і/або поганого засвоєння, що зазвичай призводить до втрати або недостатньому накопиченню маси тіла [190, 191].

На тепер найчастішим відхиленням ФР серед дітей різних вікових груп є ожиріння [188, 191, 192, 193]. Надлишкова вага та ожиріння притаманні країнам як із високим рівнем доходу, так й для тих, що розвиваються, де рівень поширеності випадків надлишкової ваги та ожиріння серед дітей на 30% вище від цього рівня в розвинутих країнах [ 194, 195]. У країнах Європи за останні пів століття показник поширеності ожиріння у дітей зріс від 3,2 % до 25 % [ 196, 197, 198, 199, 200] , а у всьому світі в середньому за останні десять років – на 50 % [201]. Кожен третій підліток у європейських країнах має надлишкову масу тіла або страждає на ожиріння [202], а 53% населення має перевищення маси тіла [203]. Серед населення Фінляндії 20,7 % чоловіків і 24,1 % жінок мають ожиріння [204]. У 2017 році на «Europa pediatrics» за підсумками спільного міжнаціонального дослідження ВООЗ «Поведінка дітей шкільного віку стосовно здоров'я» (HBSC) було зазначено, що загалом у світі ожиріння спостерігається у кожної п’ятої дівчинки та у кожного третього хлопчика у віці від шести до дев’яти років.

Знаковим предиктором ожиріння у дорослих є НМТ, визначена у більш ніж 50 % дорослих у дитинстві [205, 206]. У дослідженнях, присвячених впливу дитячої фізичної активності у дітей з НМТ на показники маси тіла людини у дорослому віці, встановлено, що не має залежності між фізичною активністю такої дитини та рівня ІМТ у дорослому віці, тобто активні діти, із НМТ не захищені від трансформування надмірної ваги дитинства в ожиріння дорослого [207]. Таким чином, стає зрозумілим, що ожиріння в дорослому віці має пряму залежність від показників маси тіла в дитинстві, є підґрунтям для розвитку серцево-судинних, метаболічних, ортопедичних та психо-соматичних розладів (занижену самооцінку) в дорослому житті. [208, 209].

Доведено, що ФР як інтегральний показник стану здоров’я залежить від комплексу соціальних умов, стану довкілля, якості харчування, наявності хронічних соматичних захворювань та генетичних аспектів [210]. Вплив на рівень здоров'я дитини факторів, які сприяють розвитку порушень ФР, складає 24,2% [211, 212]. Адекватний віку рівень ФР – це важлива ознака здоров’я і один із основних критеріїв оцінки якості заходів, спрямованих на зниження захворюваності та дитячої смертності. Чим більш відхилень у ФР має дитина, тим вищою є вірогідність формування гострої та хронічної соматичної патології [213, 214, 215]. Тому моніторинг рівня ФР дітей раннього віку є одним із факторів своєчасної діагностики, лікування захворювань та корекції патологічних станів [216].

На теперішній час існує декілька методів оцінки рівня ФР дитини, їхня інформативність є різною для кожного вікового періоду дитинства. До них відносять емпіричні формули (відхилення фактичного показника від необхідного не повинно перевищувати 10%); параметричний (сігмальний) тобто визначення середнього квадратичного відхилення, і непараметричний (центильний), або визначення показника в інтервалі центиля, а також оцінювання індивідуального графіка ФР за номограмами. На тепер світовими стандартами незалежно від регіону мешкання дитини, характеру вигодовування, етнічних і культурних розбіжностей є оцінка індивідуального графіка ФР за номограмами, розробленими експертами ВООЗ на підставі великого багатоцентрового дослідження. Норми ФР дітей, представлені у ВООЗ, сприяють проведенню популяційного моніторингу благополуччя дітей, харчового статусу і виявлення контингентів, у яких проявляються порушення у зрості або які мають недостатню/надлишкову масу тіла та можуть потребувати у спеціальній медичній допомозі, тобто попереджувати нездорові тенденції серед дитячого населення на рівні країни [217]. Окрім цього, на тепер уперше розроблені стандартні графіки індексу маси тіла (ІМТ) для дітей у віці до 1 року і до 5 років, що особливо важливо для моніторингу зростаючої епідемії ожиріння в дитячому віці. Використовувати норми ВООЗ можливо як у країнах, що розвиваються, так і в розвинутих країнах [218, 219, 220, 221]. В Україні 84,9% дитячого населення мають значні зміни показників ФР [212, 217, 218, 222, 223, 224, 225, 226], із суттєвою різницею для кожного району мешкання: сільська місцевість або місто [227, 228, 229]. Так, у сільських дітей раннього віку маса тіла менша у порівнянні з дітьми, які проживають у великому місті, тоді як в середніх і старших вікових групах - навпаки [228]. Саме тому дослідження науковців щодо особливостей та порушень рівня ФР у дитячому віці з урахуванням еколого-соціальних характеристик різних регіонів країни являють безумовну цінність для практикуючого педіатра та/або лікаря сімейної практики [223, 228, 230].

Відносно вікової динаміки показників ФР дітей, суттєвим проявом статевого диморфізму можна вважати наявність подвійного перехресту ростових кривих - довжини тіла і маси. Дана особливість пов’язана з початком статевого дозрівання у хлопців і дівчаток та пов’язаних з ним змін показників ФР, які відбуваються у дівчаток на 11-му-12-му році життя, а у хлопців у 14 років [231, 232]. Терміни появи вторинних статевих ознак та темпів зросту дітей у віковому діапазоні 8-15 років мають залежність від ІМТ, причому у дівчаток з ДМТ спостерігається характерне відставання у зрості та статевому дозріванні [233].

На сьогодні, оприлюднена невелика кількість результатів досліджень відносно взаємозв’язку перебігу соматичних захворювань з рівнем ФР у дітей різних вікових груп [234, 235, 236, 237].

Існують дані про вплив рівню ФР на особливості та поширеність функції менструації у дівчаток. Так, для дівчаток віком від 8 до 17 років з дефіцитом маси тіла притаманним є аменорея та гіпоменструальний синдром, а при надмірній масі тіла дисменорея і гиперполіменорея [238].

У дорослих хворих на синдром подразненої кишки, які проживають у Західній Україні, у 51,7% випадків спостерігається ожиріння з достовірним переважанням цього стану у жінок [239].

Доведено, що у чоловіків з хронічним обструктивним захворюванням легень, ожиріння є фактором, що перешкоджає зниженню строків тривалості реабілітації та прогностичним фактором прогресування захворювання [240, 241, 306]. Існують суперечливі дані відносно перебігу захворювань легенів у дорослих пацієнтів, з дефіцитом маси тіла [242, 243, 244]. Хворі з хронічним обструктивним захворюванням легенів, у яких ІМТ нижче 21,1 кг/м2, мають більш високий ризик розвитку остеопорозу на відміну від хворих з нормальною масою тіла [244]. Вважається, що у дорослих з хронічним обструктивним захворюванням легень та низьким ІМТ, рівень летальності є значно вищим, ніж у хворих з нормальними показниками ІМТ [243].

Існують також дані щодо особливостей перебігу НП у юнаків віком 20 років, які мають дефіцит маси тіла (ДМТ). Доведено, що у порівнянні зі здоровими юнаками у хворих з ДМТ перебіг НП є більш тяжкий, характеризується формуванням різноманітних ускладнень та більшою тривалістю терміну стаціонарного лікування. Окрім цього, у хворих на НП з ДМТ пізніше відбувався розпад інфільтрації в легенях і частіше формується вогнищевий або поширений плеврофіброз і пневмосклероз [245]. Серед досліджених підлітків Татарстану (1077 дітей віком 10-17 років) у 60,5% дітей з дефіцитом маси тіла зареєстровано функціональні порушення серцево-судинної, а у 66,2% дівчаток - травної системи [246]. Ожиріння та гіпертензія є факторами ризику, що прискорюють розвиток серцево-судинних захворювань ще з дитинства. Так, у групі підлітків, які проживають у Центральній Європі, спостерігаються значні відмінності в поширеності гіпертензії та дисліпідемії серед дітей з НМТ або ожирінням у порівнянні з дітьми, які мають нормальну масу тіла [247].

Згідно з епідеміологічними даними, дорослі з ДМТ мають підвищений ризик летальності від неінфекційних захворювань, зокрема - хвороб серця [248].

Встановлено, що ожиріння може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку пневмонії у пацієнтів віком 50-64 роки без ознак коморбідності під час госпіталізації. Слід зазначити, що чоловіки з нормальною вагою та помірним ожирінням мають коефіцієнти ризику виникнення пневмонії –1,4, тоді як з важким ожирінням – 2; у жінок ця асоціація дещо слабкіша: при помірному ожирінні – 0,8, а при високих ступенях ожиріння – 1,2. Звертає увагу, що у чоловіків, хворих на пневмонію і з ожирінням перебіг захворювання більш складний, ніж у жінок. [249].

Захворюваність на НП серед чоловіків віком 18-25 років з ожирінням реєструється в 2,4 рази частіше, ніж у чоловіків з надмірним харчуванням або нормальною масою тіла [250]. У дорослих хворих на НП існує певний взаємозв’язок між порушеннями ФР. Так, 59,4% хворих мали НМТ, 24% - І ступінь ожиріння, а 35,4% - II і III ступені ожиріння [251].

На Європейському конгресі, присвяченому проблемам ожиріння, оприлюднено, що у хворих на НП, з ожирінням або НМТ на 20-30% збільшується ймовірність ризику летальності, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла [252]. Проте, в інших дослідженнях доведено, що в осіб з НП надмірна вага та ожиріння значною мірою пов'язані зі зниженням ризику смертності [253, 305].

Що стосується дитячого віку, існують дані, що у дітей першого року життя, хворих на НП з дуже низькою масою тіла у переважної більшості (76%) клінічна картина захворювання маскується під респіраторним синдромом, симптомами дихальної недостатності I-II ступеня та характеризується відсутністю температурної реакції [254]. Дітям, хворим на НП першого року життя, які народились з дуже низькою масою тіла притаманна слабка відповідь на бактеріальну колонізацію та недостатня активність про- і протизапальних цитокінів, що проявляється низькими показниками ІЛ-1β та ІЛ-10 [255].

Щодо пацієнтів віком 3-5 років із бронхолегеневими захворюваннями, доведено, що негармонійний розвиток та відставання у ФР сприяють більшій тривалості перебігу рецидивуючого та хронічного бронхіту [256]. У дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, які народилися з низькою відносно терміну гестації масою тіла, переважають пацієнти жіночої статі, які мали дефіцит маси в дитинстві та дебют захворювання в 3-6 роки [257].

Встановлено, що у хворих на гастроентерологічну патологію запального генезу дітей віком 7-15 років з НМТ відзначається десятикратне зростання концентрації лептину та / або коефіцієнту лептин / адипонектину в сироватці крові, - ранньому предикторі розвитку метаболічного синдрому [258]. Це може бути пояснено функцією лептину впливати на імунну відповідь, підвищуючи вироблення прозапальних медіаторів – IЛ-2 і IFN-γ та формуванням клітинного (Th1) типу відповіді на запальний процес, при цьому пригнічується продукція IЛ-4 та стимулювання проліферативної, міграційної та фагоцитуючої здатності макрофагів (Rodrіguez A. et al., 2010 [36]; Fortuno A. et al. [259]).

Діти шкільного віку із зубощелепними аномаліями розвитку мають вищі показники ФР у порівнянні з дітьми відповідного віку, які не мають подібних аномалій [260].

Доведено, що ожиріння у більшості хворих дорослого віку ускладнює перебіг НП, тобто існує певний взаємозв’язок між адипонектинами, продуктами секрету жирової тканини та біологічно-активними факторами легень [261, 262].

Незважаючи на безумовну актуальність питання, особливості перебігу НП у дітей різних вікових груп, які мають різні рівні ФР все ще залишаються недостатньо вивченим, а розробка моделі прогнозування розвитку ускладнень та тривалості перебігу захворювання є актуальними питаннями для сучасної педіатрії, і це потребує подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

ОБ’ЄКТ та методи дослідженНЯ

#### Дизайн роботи розроблено відповідно до поставленої мети та завдань дослідження з використанням систематизованого підходу та комплексу клінічних і біохімічних обстежень (рис.2.1, табл.2.1).

#### Перший етап включав аналіз науково-медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд електронних баз даних щодо вивчення сучасного уявлення про негоспітальну неускладнену пневмонію (ННП), її значення у структурі бронхолегеневої патології у дітей, етіологію та патогенез. Пріоритет надавався розгляду епідеміологічних особливостей, актуальних факторів ризику та механізмів розвитку даного захворювання, дослідженню патогенетичного взаємозв’язку між рівнем фізичного розвитку (ФР) та ННП у дітей, ролі цитокінових маркерів у перебігу захворювання, аналізу новітніх методів діагностики, лікування та профілактичних заходів щодо запобігання зазначеної патології. На другому етапі визначено мету та завдання, об’єкт та предмет дослідження, обрано методи та обсяг обстеження.

#### Таблиця 2.1.

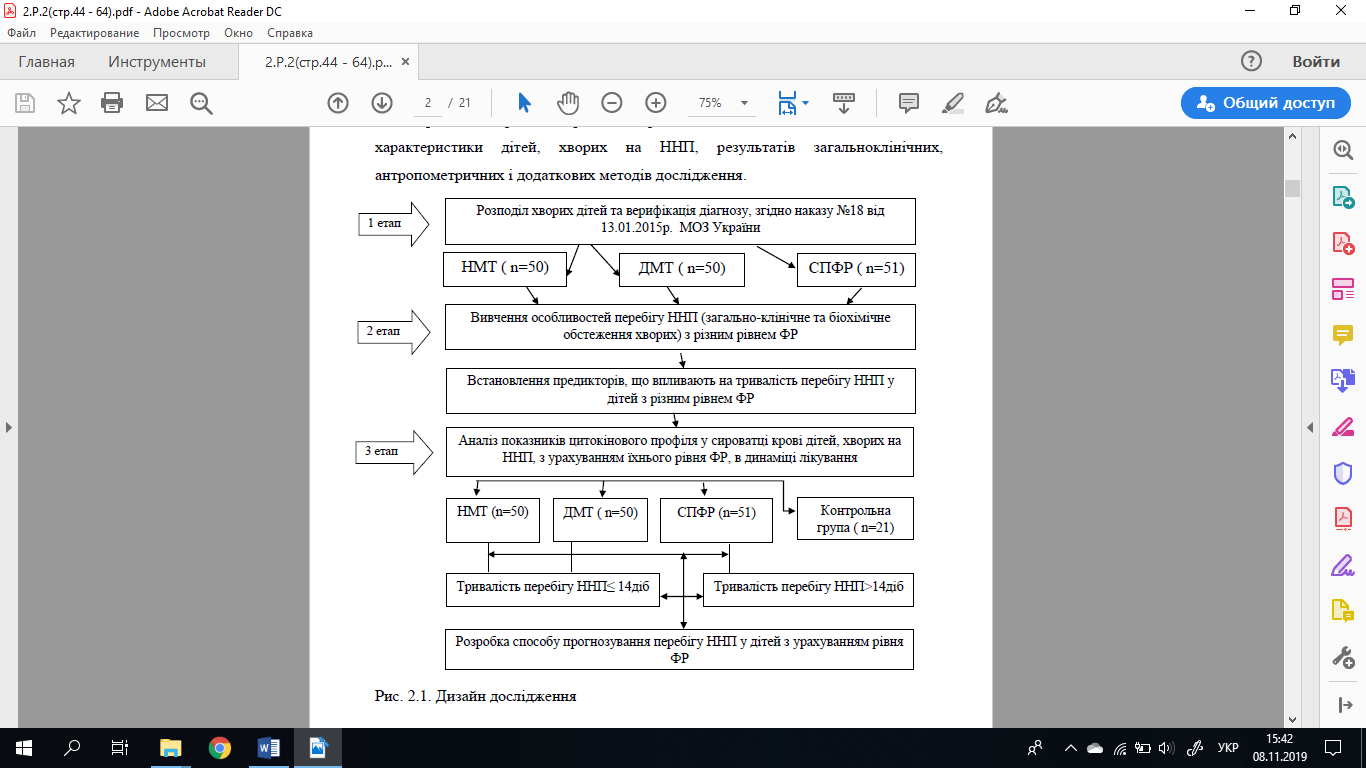
Узагальнена характеристика обсягу дослідження

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Методики дослідження | Групи спостереження | | | |
|  | ДМТ  (n=50) | НМТ (n=50) | СПФР (n=51) | Контрольна група (n=21) |
|  | І етап ( 3,2±0,8) діб | | | |
| клінічні | 50 | 50 | 51 | 21 |
| біохімічні | 50 | 50 | 51 | 21 |
| імуноферментні | 50 | 50 | 51 | 21 |
| статистичні | 50 | 50 | 51 | 21 |
|  | ІІ етап ( 7,2±0,9) діб | | | |
| клінічні | 50 | 50 | 51 | 0 |

*Продовження таблиці 2.1.*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| біохімічні | 50 | 50 | 51 | 0 |
| імуноферментні | 50 | 50 | 51 | 0 |
| статистичні | 50 | 50 | 51 | 0 |
| всього дітей | 172 | | | |
| всього проведено досліджень | 400 | 400 | 408 | 84 |

#### Третій етап роботи передбачав проведення та аналіз клініко-анамнестичної характеристики дітей, хворих на ННП, результатів загальноклінічних, антропометричних і додаткових методів дослідження.



2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.

Відповідно до мети та завдань роботи було обстежено 172 дитину віком від 3-х до 14-и років: основну групу склала 151 дитина з діагнозом ННП: 70 (46,7%) – хлопчиків і 81 (53,2%) – дівчина; у контрольну групу ввійшли 21 практично здорова дитина відповідного віку – 12 (55,1 %) хлопчиків і 9 (44,9%) дівчат.

Критерії «включення»: діти віком 3-14 років, хворі на ННП та різним рівнем ФР; 2-5 доба від початку захворювання; неускладнений перебіг захворювання на момент госпіталізації пацієнта;вогнищевий або вогнищево-зливний характер запального процесу в легенях, легкий та середній ступінь тяжкості перебігу захворювання. Критерії виключення: ендокринне ожиріння; хронічні соматичні захворювання; отримання антибактеріальної терапії до надходження до стаціонару; підтверджена вірусна етіологія пневмонії (лабораторні дані) на момент госпіталізації; відмова батьків брати участь у дослідженні.

Контрольну групу відбирали за такими критеріями: відсутність хронічних соматичних захворювань; відсутність гострих захворювань протягом 3-х тижнів до моменту обстеження; відсутність скарг та відповідність паспортного віку біологічному. Розподіл хворих дітей з ННП проводився за віком: молодша група - діти віком 3-7 років (n=80) та старша вікова група - діти віком 8-14 років (n=71) (табл.2.2).

Згідно з дизайном дослідження хворі були розподілені на групи відносно рівня ФР з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ) для кожної дитини на момент обстеження. У дітей старшої вікової групи додатково вимірювали шкірну складку (підшкірно-жировий шар), у дітей молодшої вікової групи антропометричне обстеження виконано за стандартними визначеннями (рекомендації ВООЗ, 2006).

Розподіл хворих дітей відносно рівня ФР було проведено згідно з рекомендаціями ВООЗ для європейського регіону: 1 група (n=50) – діти з надлишковою масою тіла (НМТ) (ІМТ > 1,0 SD), 2 група (n=50) – діти з дефіцитом маси тіла (ДМТ), (ІМТ **<** –1,0 SD), 3 група (n=51) – діти з середніми показниками фізичного розвитку (СПФР) (ІМТ (від +1,0 SD до – 1,0 SD) за показником маси тіла.

Статистично значущих відмінностей у вікових групах дітей відносно гендерної належності та зросту не було (р>0,05 для всіх груп і параметрів), що нівелювало вплив даних чинників на результати дослідження.

Розподілення за рівнем ФР дітей молодшої групи, хворих на ННП склало: 26 хворих з НМТ, 28 – з ДМТ та 26 хворих з СПФР; дітей старшої групи, хворих на ННП: 24 - з НМТ, 22 – з ДМТ та 25 хворих з СПФР (рис.2.2). Середній вік хворих становив (7,87±0,42) років і достовірно не відрізнявся в трьох групах хворих (p>0,05).

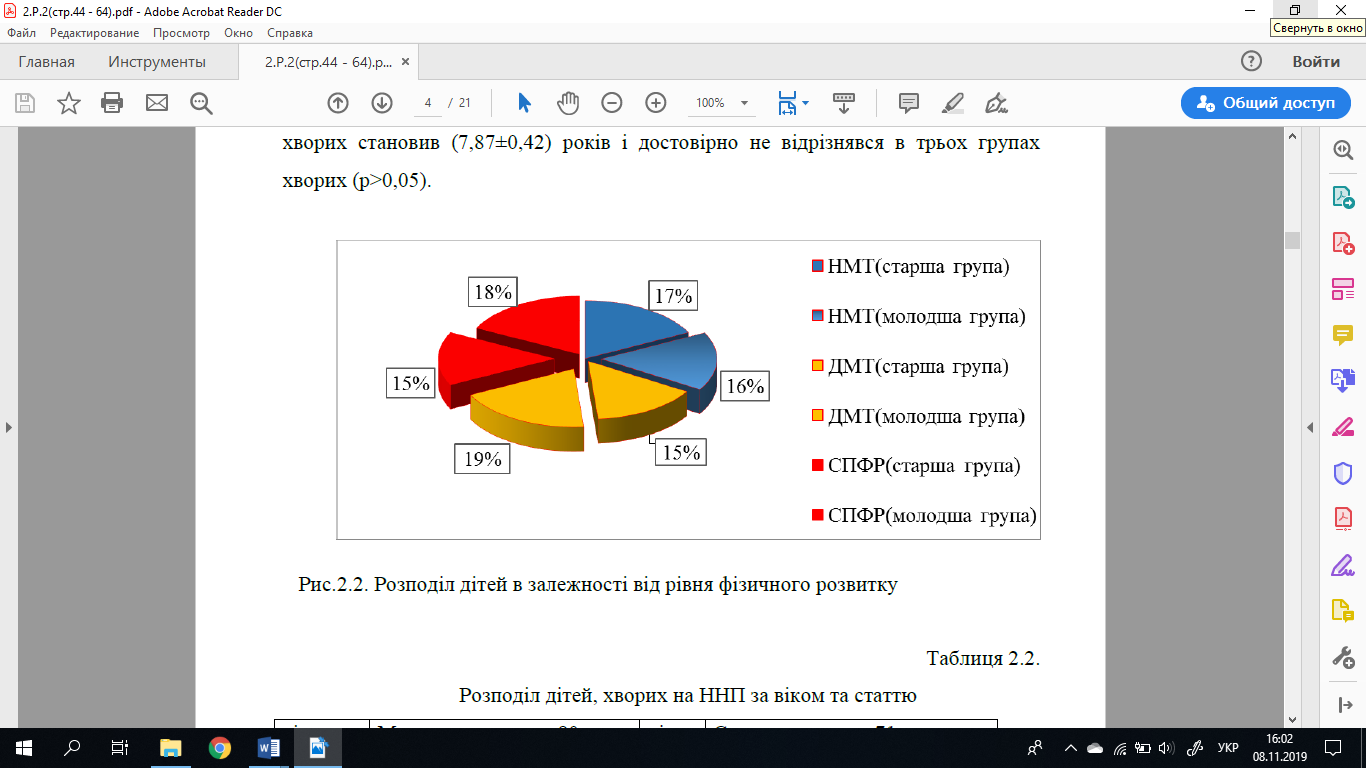


Рис.2.2.Розподіл дітей в залежності від рівня фізичного розвитку

Таблиця 2.2.

Розподіл дітей, хворих на ННП за віком та статтю

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| вік, роки | Молодша група, n=80 | | вік, роки | Старша група, n=71 | |
| дівчатка | хлопчики | дівчатка | хлопчики |
| 3 | 9 ( 5,96%) | 7 (4,64%) | 8 | 5 (3,31%) | 5 (3,31%) |
| 4 | 8 (5,29%) | 7 (4,64%) | 9 | 5 (3,31%) | 6 (3,97%) |
| 5 | 10 (6,62%) | 7 (4,64%) | 10 | 5 (3,31%) | 5 (3,31%) |

*Продовження таблиці 2.2.*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 6 | 9 (5,96%) | 6 (3,97%) | 11 | 5 (3,31%) | 5 (3,31%) |
| 7 | 10 (6,62%) | 7 (4,64%) | 12 | 5 (3,31%) | 5 (3,31%) |
|  |  |  | 13 | 5 (3,31%) | 5 (3,31%) |
|  |  |  | 14 | 5 (3,31%) | 5 (3,31%) |
| Усього: | 46 (30,46%) | 34 (22,52%) | 35 (23,18%) | | 36 (23,84%) |

Для досягнення мети дослідження роботу проводили в 2 етапи. На 1 етапі методом випадкової вибірки обстежено 151 дитину віком від 3 до 14 років, хвору на ННП, та 21 практично здорову дитину відповідного віку, які склали контрольну групу. Обстеження дітей основної групи проводили на (3,2 ± 0,8) добу від початку захворювання при надходженні дитини до педіатричного відділення міської багатопрофільної клінічної лікарні м. Харкова. Верифікація діагнозу пневмонії та підбір терапії дітей проводили згідно з Наказом №18 від 13.01.2005 р. МОЗ України “Протокол лікування пневмонії у дітей” із врахуванням ступеня тяжкості пневмонії, оцінку якої проводили за бальною шкалою [98].

Діти, які склали контрольну групу були обстежені в дитячій поліклініці та відібрані за такими критеріями: відсутність хронічних соматичних захворювань, відсутність гострих захворювань протягом 3 тижнів до моменту обстеження, відсутність скарг та відповідність паспортного віку біологічному.

Згідно з дизайном дослідження відбір пацієнтів проводили за критеріями «включення / виключення». Для формування вибірки обрано метод незалежної рандомзації та описовий тип дослідження. Рандомізацію проводили з метою досягнення рівномірного розподілу хворих у підгрупах.

За допомогою розробленого оригінального опитувальника ретельно вивчали анамнез життя дитини: особливості індивідуального розвитку дитини з урахуванням антропометричних параметрів при народженні та їх динаміки протягом життя, особливості вигодовування та харчування, а також дані сімейного анамнезу.

На 2-му етапі дослідження за критеріями «включення / виключення» проведено обстеження 151 дитини в динаміці захворювання ННП. На (7,2±0,9) добу від початку захворювання проводили аналіз показників цитокінового профілю та загальноприйнятих клінічних досліджень.

За походженням у хворих пневмонія була негоспітальною; за клініко-рентгенологічною формою: вогнищева або вогнищево-зливна; за локалізацією: однобічна або двобічна; за перебігом - гостра.

Показанням для госпіталізації пацієнтів було наявність ознак інтоксикації, лихоманка вище 38,5°С, зниження рівня сатурації, обумовленої наявністю та ступенем проявів ДН I - II ступенів (Bradley et al., 2011 [263, p. e3 ˗ e4]), участь допоміжної мускулатури в акті дихання, тахікардія, що не відповідає рівню підвищення температури, несприятливий преморбідний фон, незадовільні соціально - побутові умови хворих дітей (Наказ №18 від 13. 01. 2005 р. МОЗ України ) [98].

При надходженні до стаціонару у дітей, хворих на ННП, переважали такі скарги: утруднене дихання, малопродуктивний вологий або сухий кашель, біль у грудній клітці під час кашлю, нежить. Стан хворих переважно характеризувався середньою тяжкістю. При огляді звертали на себе увагу блідість, сухість шкірних покривів, слизових губ, ознаки ДН. У більшості хворих відзначалось скорочення перкуторного звуку над проекцією інфільтрації легеневої тканини та/або наявність ділянок з тимпанічним відтінком при перкусії грудної клітки. При аускультації: бронхіальне, послаблене (над вогнищем інфільтрації) або жорстке дихання, а у дітей, які звернулись на 2-5 добу від початку захворювання – на локалізовані дрібнопухирцеві та крепітуючі вологі хрипи [75, 98, 263].

Для оцінювання ступеня тяжкості пневмонії враховували клінічні і лабораторно-функціональні прояви захворювання. Маркер гіпоксії - рівень сатурації, що визначали за допомогою пульсоксиметрії, як додаткового критерію тяжкості запального процесу. [263].

2.2. Методи антропометричних, клінічних, імунологічних, біохімічних і інструментальних досліджень

Усім хворим проведено загально-клінічне та додаткові методи обстеження, які включали загально лабораторне (аналіз крові, сечі, калу), бактеріологічне (посів мокротиння), біохімічне (гострофазові показники) та імуноферментне (рівень цитокінового профілю та визначення рівня антитіл IgM, IgG до типових та атипових збудників пневмонії) дослідження та інструментальне (рентгенологічне обстеження органів грудної клітки та пульсоксиметрія) дослідження при надходженні до стаціонару та в динаміці захворювання.

Усім дітям проводили антропометричне обстеження з вимірюванням зросту (в сантиметрах) та маси тіла (в кілограмах). Для оцінки антропометричних вимірів використовували зростомір підлоговий з вагами РПВ – 2000 (2012 р. в.), призначений для вимірювання зросту та ваги у пацієнта в положенні «стоячи», згідно зі стандартами, рекомендованими наказом МОЗ України №127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної та центральної міської лікарні» від 02.03.2011 р.

Каркас ростоміра РПВ–2000 виготовлено з металевого профілю та пофарбовано білою порошковою емаллю. На стойці встановлено рівень для вимірювання зросту. Для вимірювання ваги пацієнта в комплект ростоміра входять підлогові механічні ваги, які встановлюються під відкидною кришкою підстави ростоміра.

За допомогою механічного пружинного каліпера Lange Skinfold Caliper („Beta Technology”, USA) (точність 1 мм), проводили вимір жировідкладання у дітей за Slaughter et al. [264], за методом вимірювання (Harrison et al. [265]). Утримуючи каліпер у правій руці, захоплювали шкірно-жирову складу великим і вказівним пальцями лівої руки, відстань між якими залежно від товщини складки становила від 4 до 8 см, після чого м’яко, не викликаючи болю, підіймали складку на 1 см. Каліпер було росташовано перпендикулярно до складки, а шкала вимірювань знаходилась зверху. Робочі поверхні каліпера розташовували на 1 см стосовно великого та вказівного пальців посередині між основою і гребенем складки.

Вимірювання проводили у стандартних 3 позиціях: під лопаткою (ШСЛ), над біцепсом (ШСБ), над трицепсом (ШСТ), в ілеацекальній ділянці (ШСІ) з подальшим розрахунком сумарної шкірної складки (СШС) шляхом алгебраїчної суми [302]. За допомогою формул визначенні показники МЖА = 100 **×** (G0 / F1 -G1) та абсолютна кількість жирового компонента МЖТ = G2+G3**×** F2- G4**×**F22 + G5**×**F23 , де (G0-G5)- віко-статеві коефіцієнти, (F1) - індекс товщини та (F2, мм) - загальна товщина складок [302].

Індивідуальні антропометричні дані оцінювали за допомогою параметричного та непараметричного методів. Оцінку рівня ФР дітей віком 3 - 5 роки проводили за допомогою номограм шляхом порівняння індивідуальних антропометричних показників з нормативними показниками, згідно з Наказом МОЗ України від 20. 03. 2008 № 149 «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [266]. Оцінку рівня ФР дітей віком 6 - 14 років проводили параметричним методом порівняння стандартних відхилень (SD, Z - scores) та таблиць, згідно з Наказом МОЗ України № 802 від 13.09. 2013 р. «Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» [267].

Для оцінки рівня ФР використовували також оцінку індексу маси тіла (ІМТ в кг/м2), абсолютні значення та стандартні відхилення якого інтерпретували за таблицями, рекомендованими ВООЗ (2007, 2009). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: ІМТ = *m / h2*, де *m* – маса тіла (кг), *h* – зріст (м).

Оцінку показників зросту дитини, проводили за допомогою параметричного метода та таблиць сигмальних відхилень, роблячи висновок про рівень ФР з урахуванням інтерпретованих даних: (М+2,1 σ і вище) – фізичний розвиток високий; від М + 1,1 σ до М + 2 σ – фізичний розвиток вище середнього; М ± 1 σ – фізичний розвиток середній; від М – 1,1 σ до М – 2 σ – фізичний розвиток нижче середнього; М – 2,1 σ і нижче – фізичний розвиток низький [267].

Інструментальні методи дослідження включали рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (ОГК) та пульсоксиметрію. Рентгенологічне дослідження проводили на стаціонарному апараті «Medicor – MRX TEL» (серія: №31111060, Угорщина) до початку лікування в прямій та за необхідністю бічній проекціях, а також після закінчення лікування у стаціонарі та/або за відсутності позитивної динаміки від призначеної антибактеріальної терапії, і при підозрі на розвиток ускладнень [ 268, 269, 270].

Показник насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем визначали за допомогою пульсоксиметра «Нeaco CMS50C» (Велика Британія) (сатурація SрO2 : від 80% до 100%), призначеного для неінвазивного транскутанного моніторингу ступеня оксигенації. Метод ґрунтується на різному ступені поглинання інфрачервоного світла редукованим гемоглобіном і оксигемоглобіном [263, 271, 272]. Для вимірювання використовували периферичні датчики, які кріпилися на кінцеві фаланги пальців верхніх або нижніх кінцівок. «Виключення» склали діти з високою лихоманкою під час надходження до стаціонару (>38,5°С) та/або діти, батьки яких відмовились від даного дослідження, та діти віку менш ніж 3 років 11 місяців життя. Інтерпретацію результатів проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ «Керівництво по пульсоксіметрії», (2009 р), а саме: в нормі SpO2 становить 95-98 %. У разі зниженого рівня SpO2 < 92 %, відповідно PaO2 становить < 60 мм рт. ст. та частота дихання >70 за хв (у дітей раннього (4-5років віку) та частота дихання > 50 за хв (у дітей 6 -14 років) була показана госпіталізація хворої дитини до стаціонару [75, 263].

Дітям, хворим на ННП показанням проводили ЕКГ з використанням апарату “ Cardiomax - FX – 326 U ” (Fucuda Denshi, Японія) та комплексу діагностичного автоматизованого “ Кардіо + ” (НВП “Метекол” м. Ніжин) з визначенням ритму і провідності серця, процесів реполяризації та ознак гіпоксії міокарда.

Для визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та артеріального тиску (АТ) використовували напівавтоматичний апарат «Omron S1» (Китай, 2011 р.в.) з малою (17-22см) та великою (32-42см) манжетами.

Оцінку ЧСС проводили з урахуванням можливої максимальної ЧСС у дітей та підлітків, яка може коливатися залежно від віку дитини: 3-5 років до 100 уд. в хв., 6-10 років – до 85 уд. в хв., 11-12 років 80 уд. в хв., більш 12 років 70-75 уд в хв. (Bradley J.S. et al., 2011 [263]; Лисенко И. М., 2014 [273, с.119-135]). Оцінку проводили з урахуванням оптимальних умов навколишнього середовища у палаті (t =23-24ºС, відносна вологість 50-60%) при спокійному стані дитини. Інтерпретацію результатів проводили відносно показників пульсу здорової дитини у стані спокою ( 64 - 72 удари за хвилину) у дітей віком 3-7 років; (85 - 90 удари за хвилину) у дітей віком 8-14 років життя.

В разі вислуховування шумів в ділянці серця проводили ультразвукове дослідження на апараті «Toshiba - Nemio 5500» за стандартним методом. Оцінку даних Ехо-КГ проводили шляхом визначення показників: товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ, мм), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП, мм), ударного об’єму (УО, мл), фракції викиду (ФВ, %) кінцевосистолічний (КСР, cм) та кінцеводіастолічний розміри лівого шлуночка (КДР, cм), кінцевосистолічний (КСО, мл) та кінцеводіастолічний (КДО, мл) об’єми лівого шлуночка та їх відповідні індекси в перерахунку на площу поверхні тіла [274, 275].

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали у стандартних умовах: у першій половині дня, після 5 хвилинного відпочинку, в положенні «сидячи», тричі на правій руці в ділянці передньо-ліктьової ямки (Лисенко І. М., 2014). Систолічний та діастолічний АТ оцінювали з урахуванням нормального артеріального тиску для здорових дітей: для систолічного – 70–116 мм рт.ст., для діастолічного – 40–64 мм рт.ст. за допомогою формули: систолічний тиск = 90 + 2n, діастолічний тиск = 60 + n, де n - вік дитини [273].

Хворим на ННП поряд із загальноприйнятим обстеженням проведено дослідження мокротиння, отримане під час кашлю до початку антибактеріальної терапії (посів на флору) та визначення збудників пневмонії в сироватці крові за методом імуноферментного аналізу (ІФА) [93, 263 , 276, 277]. Бактеріологічне дослідження не було проведене деяким хворим у зв’язку з відмовою батьків від обстеження, за відсутності продуктивного кашлю та неможливістю відхаркування. Результати бактеріологічного дослідження мокротиння у дітей, хворих на ННП вважали діагностично значущими у разі виявлення патогену в титрі не нижче 106 колоній утворюючих одиниць в 1 мл (С.В. Навашин та співавт., 1998).

Серологічне дослідження рівня антитіл (*IgM, IgG*) у сироватці крові до типових та атипових збудників пневмонії здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем ( “Savyon”, Ізраїль; «Бест», Росія) для кількісного та напівкількісного аналізу [278]. Результат вважався позитивним за наявності діагностичного титру *IgM* та вірогідного зросту титрів *IgG* у парних зразках сироваток.

Під час вивчення біохімічних показників визначали вміст маркера гострої фази запалення С–реактивного білку (СРБ) проводили за допомогою набору реагентів *іn vitro* для імунологічних досліджень (*hsCPR* «ELISA»). Дослідження проводили імунотурбідіметричним методом вранці до 10-ї години натщесерце після 8-12 годин періоду голодування. Інтерпретацію результатів проводили згідно з інструкцією для діагностичного набору методом ІФА ([№ ФСЗ 2009/04987 від 25.06.2012](http://www.7370363.ru/ru/elisa/biomerica/biomerica-2009-04987-25062012-elisa.pdf)), а саме враховуючи за норму показники СРБ < 10 мг/л.

Комплекс спеціальних додаткових досліджень включав визначення рівнів ІЛ–1β, ІЛ–4 та ФНП–α в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою засобу BioTek Elx800 (виробництво США, 2012 р.) та стандартних тест-наборів реагентів : «ІФА-ТНФ-АЛЬФА»; «ІФА-ІЛ-4»; «ІФА - ІЛ-1β» ООО «Цитокін», м. Санкт-Петербург за наявності інструкцій до даного реагенту (серія-121, 2015 р.), вміст вивчали на базі сертифікованого медичного центру «Екомед» (приватне підприємство «Екомед», МОЗ України (ліцензія серія АВ №539111 від 07.05.14 р).

Стандартний тест-набір реагентів: «ІФА-ТНФ-АЛЬФА»; «ІФА-ІЛ-4»; «ІФА - ІЛ-1β» ООО «Цитокін» складав:

а) набір реактивів «ІФА-ТNF-альфа», призначений для кількісного визначення фактору некрозу пухлини людини в досліджуваних пробах методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Методика дослідження полягала в застосуванні двох моноклональних антитіл з різною епітопною специфічністю до ФНП-α. Одне з них іммобілізовано на твердій фазі (внутрішня поверхня луків), друге з'єднується з біотином. На першій стадії аналізу ФНП-α , що міститься в калібрувальних і досліджуваних пробах, зв'язується з антитілами, іммобілізованими на внутрішніх поверхнях лунок. На другому етапі аналізу іммобілізований ФНП-α взаємодіє з іншими антитілами, з білками біотину. Кількість зв'язних кон'югатів є прямо пропорційною кількості ФНП-α в досліджуваному типі. На останній стадії в лунки вносили кон'югат стрептавін - пероксидаза.

Під час інкубації з субстратною сумішю відбувається фарбування розчину в лунках. Ступінь забарвлення є прямо пропорційним кількості пов'язаних з маркерами антитіл. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібровочної кривої розраховувалась концентрація ФНП-α у визначених пробах.

При підготовці реагентів для аналізу використовувалися: калібровочні проби, стрипи, буфер А, антитіла анти- ФНП-α-біотин, кон'югат Е, субстратна суміш.

Проведення аналізу проводили в залежності від кількості визначених зразків, відповідної кількості реагентів; перед проведенням аналізу перемішували та доводили до кімнатної температури, а потім вносили в усі лунки по 0,10 мл « Буфер А », після чого додавали у відповідні лунки по 0,10 мл калібровочних проб або досліджуваної сироватки в дублікатах, внесення зразків не займало більше 15 хв. Наступним етапом була інкубація стріпів при температурі 37о С протягом 2 годин з розтягуванням. По закінченні видалили вміст лунок шляхом декантировання і триразової промивки. При кожній промивці в усі лунки додавали по 0,3 мл промивального буфера, врізані рамкою на шейкер протягом 5-10 сек з подальшим декантуванням.

При кожній процедурі уважно видаляли залишки рідини з лунок, натискаючи рамки зі стрипами в перевернутому положенні по фільтровальному паперу. Потім вносили до всіх лунок по 0,1 мл розчину антитіла. Інкубували стрипи при температурі 37°С протягом 1 години при врізанні, після закінчення даної дії лунки промивали. Після введення у всі лунки по 0,1 мл розчину кон'югату Е інкубували стрипи при температурі 37 о С протягом 30 хв, шляхом струшування.

За 5 хвилин до закінчення інкубації, приготовані у необхідній кількості субстратної суміші у склянці, що містить субстратний буфер, із флакону з маркуванням "Буфер С" додавали необхідний об'єм розчину тетраметілбензидину з флакона з маркуванням "ТМБ". Ретельно змішували та становили в темне місце до моменту використання. Вносили до всіх лунок по 0,1 мл субстратної суміші та інкубували стрипи у темряві протягом 15-20 хвилин залежно від ступеня розвитку фарби. Наступним етапом додавали в усі лунки з тією ж швидкістю та в тій самій послідовності, як і субстратну суміш по 0,05 мл «Стоп-реагента» для зупинки ферментної реакції, обережно струшували у шейкерах протягом 5-10 хв.

Вимірювальна оптична щільність в лунках при довжині хвилі 450 нм розраховувалась для кожної каліброваної або досліджуваної проби величини В -В0, де В – середнє значення оптичної щільності в лунках, що містять калібровочні або досліджувані проби, В0 - середнє значення оптичної щільності в лунках, що містять калібровану пробу «0 пг / мл». Після чого в лінійних координатах на масштабному папері побудовано для калібровочних проб графік залежності оптичної щільності в одиницях оптичної щільності (ОП) від концентрації ФНП–α в пг/мл. Визначено вміст ФНП-α у пробах по калібровочному графіку. Характерний вид графіка представлено на рис.2.3.

Для отримання валідних результатів під час дослідження дотримувалися інструкції щодо проведення аналізу.

б) Використання набору реактивів «ІФА–IL–4», призначений для кількісного визначення інтерлейкіну – 4 людини в досліджуваних зразках методом твердофазного імуноферментного аналізу. ІЛ–4 продукується Т–лімфоцитами, стимульований лектинами або ФМА. ІЛ–4 має молекулярну масу 20000Д. ІЛ–4 стимулює проліферацію В–лімфоцитів, кістковомозкових клітин-попередників і стовбурових клітин. ІЛ–4 спричиняє експресію низки поверхневих антигенів і індукує продукцію окремих ізотипів Ig. Використовували набір у такий спосіб: комплект з дванадцяти вісьмилуночних стрипів з рамкою з іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок моноклональними антитілами до ІЛ–4, маркований «Стрипи з моноклональними антитілами»; 7 калібрувальних проб, що містять відомі кількості ІЛ–4 – 0; 5, 10; 20; 50; 100 і 200 пг/мл; концентрований розчин коньюгата анти–ІЛ–4–пероксидаза, маркований «коньюгата Е», 1 флакон; концентрований буферний розчин для промивок лунок, маркований «Буфер Р», 1 флакон; субстратної буфер, маркований «Буфер С», 1 флакон; 10% кислота, маркована «Стоп-реагент», 1 флакон; розчин тетраметілбензидину, маркований "ТМБ".

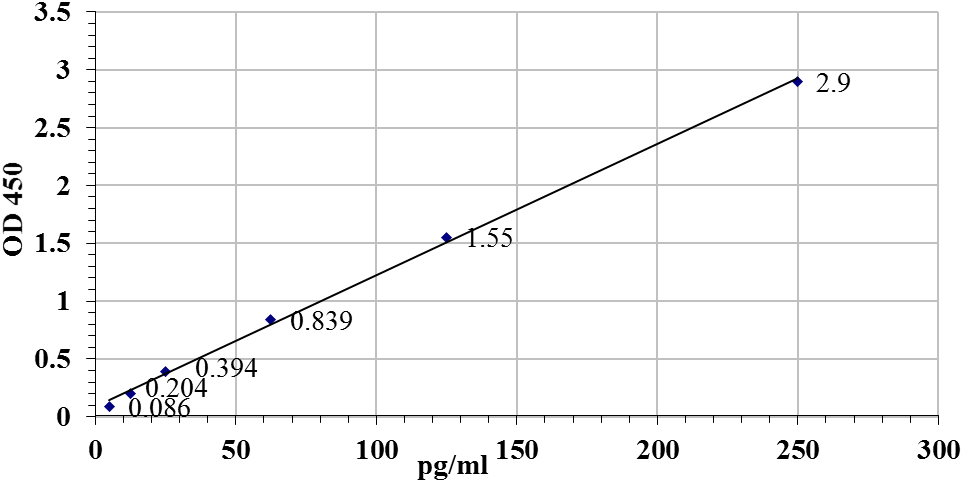


Рис. 2.3. Графік калібровочних проб в залежності оптичної щільності від концентрації ФНП-α

У залежності від кількості визначених зразків підготовували відповідну кількість реагентів, які перед проведенням аналізу ретельно перемішували та доводили до кімнатної температури (відповідно до таблиць витрати реагентів в залежності від кількості використовуваних стрипів). Потім вносили в усі лунки по 0,10 мл «Буфер А» і по 0,10 мл калібрувальних проб або досліджуваної сироватки в дублікатах. Проводили інкубування стрипів при температурі 37оС протягом 2 годин зі струсом після чого видаляли вміст лунок. Промивали лунки п'ять разів із додаванням по 0,3 мл промивного буферу, струснувши рамку на шейкері протягом 5-10 секунд та видаляли залишки рідини з лунок. Після проведеного етапу вносили в усі лунки по 0,1 мл розчину коньюгата Е і інкубували стрипи при температурі 37 о С протягом 60 хв. зі струсом. За 5 хвилин до закінчення інкубації готували необхідну кількість субстратной суміші: у склянці з розрахунку на 1 стрип - 1 мл субстратного буферу з флакона з маркуванням «Буфер С» і додавали 0,2 мл розчину тетраметілбензидину із флакона з маркуванням "ТМБ". Ретельно перемішували, ставили в темне місце до моменту використання. Потім вносили в усі лунки по 0,1 мл субстратної суміші та інкубували стрипи в темряві протягом 15–20 хв залежно від ступеня розвитку забарвлення, після чого додавали в усі лунки по 0,05 мл «Стоп - реагенту" для зупинки ферментної реакції, струшуючи на шейкері 5 – 10 хв.

Вимірювали оптичну густину в лунках (аналогічно визначенню вмісту ФНП-α), при довжині хвилі 450 нм, розраховували для кожної каліброваної або досліджуваної проби величину В–В0, де В – середнє значення оптичної щільності в лунках, що містять калібрувальні або досліджувані проби, В0 – середнє значення оптичної щільності в лунках, що містять калібровану пробу «0 пг/мл».

Після чого, в лінійних координатах на масштабному папері будували для калібрувальних проб графік залежності оптичної щільності в одиницях оптичної густини (ОГ) від концентрації ІЛ-4 в пг/мл. Вміст ІЛ-4 в пробах представлено у графіку (рис. 2.4).

Рис.2.4. Графік калібрувальних проб залежності оптичної щільності від концентрації ІЛ-4

Для отримання валідних результатів у ході даного дослідження також дотримувалися інструкції щодо проведення аналізу.

в) Імуноферментний набір для визначення людського ІЛ - 1β, призначений для кількісного визначення інтерлейкіну – 1β (ІЛ - 1β) людини в зразках сироватки (плазми) крові та культуральних рідинах аналогічним методом.

До складу набору входили: 96–ямкова полістирольна мікроплата з іммобілізованими антитілами до людського ІЛ-1β; буфер Р для промивання плат - 21 мл 20–кратного концентрату буфера з детергентом; стандарт ІЛ-1β - ліофілізований рекомбінантний ІЛ -1β із стабілізуючими добавками; буфер С для приготування стандартів – 5 м, буфер Про для зразків – 5 мл; поліклональні антитіла - кролячі поліклональні антитіла до ІЛ-1β у буфері з консервантом, 100 мкл; кон'югат - поліклональні антитіла до імуноглобулінів кролика, кон'юговані з

пероксидазою хрону, в буфері з консервантом і стабілізатором– 100 мкл; буфер До для кон'югату - 0,8 мл концентрату; реагент – розчин ТМБ, 2,5 мл; субстрат - стабілізований розчин перекису водню, 12,5 мл; стоп–реагент – 0,5 М розчин сірчаної кислоти.

Для проведення аналізу були ретельно змішані і доведені до стану кімнатної температури всі реагенти. Підготовлену плату наповнювали буфером, вносячи в кожну лунку 300 мкл, і залишали протягом 5-10 хвилин. Потім видаляли вміст лунок, промивали їх 2 рази, при кожній промивці в усі лунки додавали по 0,3 мл промивного буферу, струшуючи плату на шейкері протягом 5–10 секунд, і видаляли буфер. При аналізі вмісту ІЛ-1β в сироватці внесли в усі лунки по 50 мкл буферу Про для зразків. Вносили в лунки по 200 мкл розчину стандартів, зразків сироватки або культуральної рідини. Інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі на шейкері, після чого залишили на ніч у холодильнику. Відмивали плату тричі, вносили в лунки по 100 мкл розчину поліклональних антитіл до ІЛ-1β після чого інкубували на шейкері 1 годину при кімнатній температурі. Потім 3-х кратного відмивання вносили в лунки по 100 мкл розчину кон'югату, приготованого згідно з інструкцією, інкубували на шейкері 25 – 30 хвилин. За 5 хвилин до закінчення інкубації приготували необхідну кількість фарбувального розчину: змішали субстрат і реагент щодо 5: 1 і поставили в темне місце. Після, промивали плату під струменем дистильованої води 3 рази. Потім внесли забарвлений розчин по 100 мкл в лунки. Спостереження за розвитком фарбування проводили протягом 10–20 хвилин при постійному перемішуванні плати на шейкері, зупинили реакцію додаванням стоп – реагенту (50 мкл / лунку), після чого продовжили перемішування протягом ще 1 хв з вимірюванням оптичної щільності при довжині хвилі 450Нм. Значення оптичної щільності в лунці з нульовим вмістом ІЛ-1β відняли з усіх результатів. Для калібрувальних проб побудували графік залежності оптичної щільності в оптичних одиницях від концентрації ІЛ-1β в пг / мл.

Визначили концентрацію ІЛ-1β в аналізованих зразках за їхньою оптичною щільністю, користуючись калібрувальним графіком (рис. 2.5). При занадто високій концентрації ІЛ - 1β в аналізованих пробах розводили їх буфером для стандартів і повторювали процедуру визначення. Мінімальна достовірна концентрація ІЛ-1β в досліджених зразках, що аналізована набором не більш 4 пг/мл. 1пг стандарту ІЛ - 1β з набору відповідає 1,35пг стандарту ІЛ-1β ВООЗ (NIBSC 86/680).

Усім хворим було проведено скринінгове дослідження загального аналізу крові, яке включало визначення концентрації загального гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів в одиниці об'єму, величини гематокриту та еритроцитарних індексів.

Дослідження проводили за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора. Клінічний аналіз сечі проводили з метою визначення фізичних властивостей, хімічного складу та мікроскопії осаду. Оцінку отриманих результатів проводили за міжнародною системою (СІ).

Рис.2.5. Графік калібрувальних проб залежності оптичної щільності від концентрації ІЛ-1β

При інтерпретації результатів загально лабораторних досліджень приймали за норму такі значення: гемоглобін – 120 – 170 г/л, кількість еритроцитів – 3,4 – 5,8 × 1012/л, кольоровий показник – 0,9 – 1,05, кількість лейкоцитів – 3,9 – 10,0 × 109 /л, ШОЕ – <10 – 15 мм / год; показники лейкоцитарної формули: мієлоцити – 0 %, метамієлоцити – 0 %, нейтрофіли паличкоядерні – 1 – 6 %, нейтрофіли сегментоядерні – 50 – 70 %, еозинофіли – 0 – 5 %, базофіли – 0 – 1 %, лімфоцити – 17 – 40 %, моноцити – 3 – 9 % [279].

У разі необхідності, хворі на ННП отримували консультації лікарів-спеціалістів: оториноларінголога, стоматолога, кардіолога.

2.3. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Для визначення критеріїв прогнозу тривалості перебігу ННП у дітей була використана неоднорідна послідовна процедура Вальда - Генкина з визначенням діагностичної і прогностичної інформативності показників (С. Кульбака, 1967; Е. В. Гублер, 1978) [282, 283], суттю якої є послідовне множення відносин правдоподібності біоодиниць при двох альтернативних станах A1 і A2 переривають по досягненню діагностичних порогів, які планують, виходячи з заздалегідь обраного теоретично - припустимого рівня діагностичних помилок.

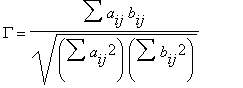
Для первинної підготовки таблиць, проміжних розрахунків і статистичного аналізу використовували програмні пакети Microsoft Excel, Math Cad, програми STATISTICA 6.1.

Для порівняння груп по варіації якісних ознак використовували критерій Фішера та *t* - критерій Стьюдента. Відмінності вважалися статистично значущими при рівні значущості p <0,05. Для визначення зв’язків між показниками використовували кореляційний аналіз Пірсона ( r ).

Використовували метод непараметричної статистики за допомогою пакету загального призначення, тест Уілкоксона для порівняння досліджених параметрів до та після лікування. Для попарного порівняння груп використовували критерій Манна - Уітні. Кореляційний аналіз було проведено з використанням критеріїв Спірмана [280, 281].

При виконанні основного завдання порівняння незалежних груп за однією ознакою було використано метод непараметричної статистики (точний критерій Фішера). При порівнянні відносних частот у двох групах застосовували процедуру «Різниця між двома пропорціями». Величину рівня значущості p брали рівною 0,05, що відповідає критеріям, прийнятим в медико-біологічних дослідженнях. Якщо значення p було менше 0,001, то p вказували в форматі p < 0,001.

Узагальнений коефіцієнт кореляції визначали за формулою:



де *аij* = *a (Xi Xj), bij = b (Yi, Yj)* – деякі функції пар спостережень *X*  і *Y* відповідно,

підсумовування ведеться по всіх парах *i*, *j.*

Системний аналіз досліджуваних показників проводили за допомогою методу кореляційних структур (А.М. Зосимов, 1982; 1993). В основі методу лежить аналіз кореляційної матриці із зображенням існуючих зв'язків у вигляді графа, вузлами якого є ознаки, а ребрами - достовірні зв'язки між ними. Між параметрами системи оцінювали два види зв'язків: стійкі, які не змінюють своєї спрямованості та величини в часі, а також хитливі, ті, що легко розпадаються в процесі спостереження. Перший вид зв'язків відноситься до детермінованих (найчастіше відносили внутрішньосистемні зв'язки), а другий - до не детермінованих (міжсистемні зв'язки).

#### 2.4. Метрологічні, біоетичні та правові аспекти виконання дослідження

#### Робота виконувалась на кафедрі пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету впродовж 2015-2018 рр. Для реалізації програми дослідження здійснено співробітництво з педіатричним відділенням КЗОЗ «Харківська міська клінічна багатопрофільна лікарня №17», що є клінічною базою кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету, клінічною та біохімічною лабораторією КЗОЗ «Харківська міська клінічна багатопрофільна лікарня №17» та приватним підприємством «Екомед», м. Харків (договір № 804/01–15 від 27.01.2015р. та № 82/04–18/4 від 02.04.2018 р).

Проводили детальний аналіз історій розвитку дитини (форма №112–1/о), медичних карт стаціонарного хворого (форма № 003/0), диспансерного огляду (форма 030/у), медичних карт для освітніх установ (форм №026 / у–99).

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб’єктами дослідження з урахуванням основних положень GCР ІCH та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об’єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007р.) та рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002р.). Наявні позитивний висновок комісії з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №1 від 12.01.2016 р). Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди з урахуванням етичних принципів стосовно дітей, які виступають об’єктом дослідження.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ НЕУСКЛАДНЕННОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ

* 1. Клініко-анамнестична характеристика дітей з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію

Відповідно до дизайну дослідження та завдань роботи було детально вивчено анамнез захворювання, життя та сімейний анамнез обстежених дітей, дані об’єктивного обстеження та результати додаткових методів дослідження.

Діти, хворі на ННП, надходили до педіатричного відділення КЗОЗ «Міської багатопрофільної клінічної лікарні №17» за направленням дільничного педіатра або звернення батьків. Контрольну групу склала 21 дитина, середній вік в якій становив (6,4±1,7) років; це були 9 хлопчиків (43,14±3,27)% та 12 дівчат (57,1±3,27)%.

При надходженні до стаціонару всі діти основної групи мали скарги на підвищення температури, сухий або вологий малопродуктивний кашель, кволість, знесилення, підвищену сонливість і/або дратівливість, відсутність апетиту.

З усіх хворих загальної групи  початок захворювання з підвищення температури (≥37,0°С–39,5°С) мав місце у 43 (86,0±7,67%) дітей I-ї, 46 (92,0± 8,17%) дітей II-ї та у 42 (82,4±7,57%) дітей  III-ї групи хворих, (р<0,01). Стосовно розподілу у групах за рівнем ФР, лихоманку  з показниками (37,0°С – 38,0°С) [284, 285, 286]  мали діти II-ї групи частіше ніж діти I-ї та  III-ї груп (28 (56,0 ± 4,27%)  проти  10 (20,0 ± 5,57%)  та  16  (31,4 ± 4,67%),  (р < 0,05)). Показники температури в межах (38,1° С – 39,0° С) спостерігались частіше у дітей  I-ї  групи  на відміну від хворих II-ї та III-ї груп  (32 (64,0 ± 4,27%)  проти  14 (28,0± 4,16%) та 18 (35,3± 4,07%), відповідно (р <0,05)).

Високі показники лихоманки (≥ 39,1°С) [284, 286] спостерігались у 1(2,0±1,08%) дитини I-ї групи, 4 (8,0 ± 2,18%) II-ї та 8 (15,7 ± 1,97%) дітей III-ї групи хворих. Слід зазначити, що 7 (14,0 ± 2,01%) пацієнтів I-ї групи, 4 хворих (8,0 ± 1,68%) II-ї та 9 (17,6± 2,07%) дітей III-ї групи поступили у відділення лікарні з нормальною температурою тіла 36,6 - 36,9° С.

Симптоми загальної інтоксикації (млявість, знижений апетит, порушений сон) були більш виражені у дітей I-ї групи – 44 ( 88,0 ± 6,22%), ніж у хворих та II-ї та III-ї груп – 34 (68,0 ± 6,42%) та 32 (62,7 ± 4,16%) (відповідно, (р<0,05)): знижений апетит, млявість спостерігали в I-й і II-й групах: 36 (72,0 ± 6,22%) і 34 (66,7 ± 6,32%) та 34 (68,0 ± 6,12%) і 35 (68,6 ± 6,42%) відповідно, тоді як у хворих III-ї групи 20 (40,0 ± 4,16%) і 21 (42,0 ± 4,86%) дітей відповідно, (р<0,001). Катаральні явища мали 40 (80,0 ± 7,22%) дітей I-ї групи, 42 (84,0 ± 7,42%) дітей II-ї групи та у 29 (56,8 ± 6,92 %) дітей III-ї групи, (р < 0,01). Тривалість температурної реакції ≥ 7 діб частіше спостерігалась у дітей II групи, на відміну від дітей I та III груп ((18,0 ± 1,71%) проти (15,7 ± 2,52%) та (12,0 ± 1,54%) відповідно, (р<0,05)).

Сухий кашель на початку захворювання частіше мали діти II-ї групи - 44 (88,0 ± 8,12%), ніж I-ї та III-ї груп –35 (70,0 ± 7,72 %) та 30 (58,8 ± 7,12%) відповідно, (р<0,05). Вологий малопродуктивний кашель відзначався у 1,6 рази частіше у дітей III-ї групи - 13 (25,4± 4,72%) хворих, тоді як у дітей I-ї та II-ї груп – у 8 (16,0 ± 4,12%) та 8 (16,0 ± 4,22 %) відповідно, (р<0,05).

Задишку, без ознак бронхообструкції, частіше мали хворі II-ї групи – 39 (78,0%), тоді, як хворі I-ї та III-ї груп - 30 (60,0±6,42 %) та 20 (39,2±4,19 %) відповідно, (р<0,05).

З анамнезу захворювання було визначено, що у 66 дітей (43,7%) початок хвороби був раптовим з підвищенням температури тіла вище 38,5° С, кашлем, задишкою, зниженим апетитом, порушенням сну, загальною слабкістю, з наявністю головного болю; у 84 дітей (55,6%) початок захворювання був поступовий, у 55 з них (36,4%) спостерігалася субфебрильна температура, яка тривала (7,1±1,9) днів, сухий кашель, що переходив у малопродуктивний, задишка, загальна слабкість, зниження апетиту; 4 (2,6%) хворих надійшли до лікарні із нормальною температурою тіла 36,6±0,2°С, малопродуктивним вологим кашлем, загальною слабкістю. Всі діти були госпіталізовані вперше.

З аналізу анамнестичних даних виходить, що 52 (34,4%) хворих вдома приймали жарознижувальні препарати за віковими дозами, при цьому у 43 (28,5%) хворих ефективність цих засобів призводила тільки до короткочасного терміну зниження температури. Більшість дітей вдома приймали відхаркувальні або протикашлеві ліки (104 дитини (68,9%)).

Вивчення анамнестичних даних хворих на ННП показало, що хронічна патологія ЛОР-органів спостерігалась з однаковою частотою у дітей I-ї та II-ї груп: 20 (40,0± 3,7%) і 20 (40,0 ± 3,7%) відповідно та у 17 (33,3± 3,9%) дітей III-ї групи, (р<0,01).

Структурно хронічні захворювання ЛОР - органів розподілялись наступним чином: хронічний риносинусит у 6 (12,0 ± 3,1%) дітей I-ї групи та 7 (14,0 ± 3,11%) дітей II-ї групи, тоді як у хворих III - ї групи -14 (27,5 ± 3,1%), (p < 0,05).

Гипертрофію аденоїдів частіше мали 11 (22,0 ± 3,28 %) I - ї групи та 9 (18,0 ± 3,18%) II-ї групи порівняно з 4 (7,84 ± 3,2%) дітьми III-ї групи хворих, (р<0,05). Хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів було частіше притаманне дітям II-ї групи - 14 (28,0 ± 3,11%), ніж I-ї та III-ї груп - 7 (14,0% ± 3,12) та 8 (15,7 ± 3,18%) відповідно, (р <0,05).

Слід зазначити, що у дітей молодшої вікової групи на відміну від старшої, епізоди гострих захворювань органів дихання в 2 рази зустрічались частіше (40 (56,3 ± 3,42%) та 20 (25,0±3,4 %) відповідно, (p< 0,05) (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Захворювання органів дихання у дітей з ННП та різним рівнем ФР, абс. (%)

| Показники | Групи хворих дітей (n=151) | | |
| --- | --- | --- | --- |
| I (n=50) | II (n=50) | III (n=51) |
| Хронічна ЛОР-патологія в стадії ремісії | 20 (40,0±3,7%) & | 20(40,0±3,7%) & | 17 (33,3±3,9%) |

*Продовження таблиці 3.1.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| * хронічний риносинусит | 6 (12,0± 3,1%) | 7 (14,0± 3,11%) | 14(27,5±3,38%)\*\* |
| * гипертрофія аденоїдів | 11 (22,0± 3,28%) | 9 (18,0± 3,18%) | 4(7,84± 3,2%)\*\*\* |
| * хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів | 7 (14,0± 3,12%)\* | 14(28,0±3,11%) | 8 (15,7±3,18%) |
| Наявність пневмонії в анамнезі | 2 (4,0± 3,12%) \* | 5 (10,0±3,21%) | 3(5,9±3,3%)\*\*/\*\*\* |

Примітки: \*р <0,05 - достовірність відмінностей між показниками в трьох групах; \*\* p <0,05 - достовірність відмінностей між показниками в I-й і II-й групах; \*\*\* p <0,05 ̶ достовірність відмінностей між показниками в II-й і III-й групах; \*\*\*\* p <0,05 - достовірність відмінностей між показниками в I-й і III-й групах; &р<0,001 - вірогідність розбіжності між показниками в дітей I-й і II-й груп по відношенню до III-й групи.

При аналізі анамнезу життя хворих встановлено, що перебіг вагітності мав ускладнення у матерів дітей I-ї та II-ї груп частіше, ніж у матерів дітей III-ї групи (табл.3.2). Так, загроза переривання вагітності частіше мали матері дітей II-ї та I-ї груп на відміну від матерів дітей III-ї групи (44,0 ± 3,8%) та (40,0 ± 3,7%) проти (13,7 ± 3,09%), (р<0,05).

Таблиця 3.2.

Характеристика анте- та інтранатальних даних у матерів дітей хворих на ННП з різним рівнем ФР, абс. (%)

| Анте- та інтранатальні анамнестичні дані | Групи хворих дітей (n=151) | | |
| --- | --- | --- | --- |
| I (n=50) | II (n=50) | III (n=51) |
| Загроза переривання вагітності матерів | 20 (40,0±3,7%) | 22 (44,0±3,8%) | 7 (13,7±3,09%)\* |
| Шкідливі звички матерів під час вагітності | 6 (12,0±3,28%) | 6 (12,0±3,28%) | 6 (11,8±3,07%) |
| Анемія легкого або середнього ступеня в матерів під час вагітності | 11 (22,0±3,28%) | 9 (18,0±3,62%) | 4 (9,84±3,01%)\*\* |

*Продовження таблиці 3.2.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Екстрагенітальна патологія в матерів | 7 (14,0±3,12%)\* | 14 (28,0±3,48%) | 4 (7,84±3,01%) |
| Фетоплацентарна недостатність | 16 (32,0±3,5%) | 18 (36,0±3,62%) | 3 (5,9±2,9%)\* |
| Пологи у матері:  - фізіологічні  - кесарів розтин | 38(76,0±3,62%)  12(24,0± 3,28%) | 40(80,0±3,92%)  10(20,0±3,28%) | 42(82,3±3,81%)  9(17,6±3,09%)\* |

Примітки: \*p<0,05 – вірогідність розбіжності між показниками в усіх групах порівняння; \*\* р<0,01– вірогідність розбіжності між показниками в дітей I-ї і III-ї груп порівняння.

З таблиці 3.2. видно, що анемія легкого або середнього ступеню тяжкості частіше спостерігалась у матерів хворих дітей I-ї (22,0±3,28%) та II-ї (18,0±3,62%) груп на відміну від матерів дітей III-ї (9,84±3,01%) групи, (р<0,01). Матері дітей I-ї (14,0± 3,12%) та II-ї груп (28,0±3,48%) частіше мали екстрагенітальну патологію, ніж матері дітей III-ї групи (7,84±3,01%), (р<0,01), а саме патологію сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, кольпіт, аднексит), артеріальну гіпертензію та ін. Шкідливі звички під час вагітності спостерігалися з однаковою частотою в матерів дітей I та II груп (12,0 ± 3,28%); у матерів дітей III групи – (11,8 ± 3,07%).

Фетоплацентарна недостатність, що зумовлює хронічну гіпоксію плоду частіше спостерігалась серед матерів дітей II-ї та I-ї груп у порівнянні з матерями дітей III-ї групи: у (36,0±3,62%) та (32,0±3,5%) відповідно проти (5,9±2,9%), (р<0,01).

З анамнезу життя дітей встановлено, що 96 дітей (63,6%) народилися від першої вагітності та пологів, 44 дитини (29,1%) - від другої вагітності, других пологів та 11 дітей (7,3%) від третьої вагітності. Сімейний анамнез обстежених дітей не обтяжений. Більшість дітей загальної групи народжені шляхом фізіологічних пологів у I групі - (76,0±3,62%) дітей, у II групі - (80,0±3,92%) та у III групі - (82,3±3,81%); за допомогою кесаревого розтину – у I групі - (24,0 ± 3,28%) хворих, у II групі - (20,0±3,24%) та у III групі (17,6±3,09%) дітей відповідно, (р<0,01).

Встановлено, що (22,14±3,52)% сімей дітей основної групи мають незадовільні умови життя, а (8,57±2,37)% дітей, хворих на ННП, мають неповні сім'ї. Дані аналізу соціально-економічних характеристик родин хворих виявили, що діти основної групи проживають у багатоповерхівках в 5,6 разів частіше, ніж у власних будинках.

Характеристику дітей основної групи за гестаційним віком, масою та довжиною тіла при народженні відображено в таблиці 3.3.

Гестаційний вік дітей в групах обстеження відповідав ознакам доношеності і становив від 37 тижнів до 42 тижнів, маса тіла при народженні знаходилася в діапазоні від 2230 г до 4520 г, довжина тіла дорівнювала значенням від 47 см до 55 см. Сеpеднiй гестaцiйний вiк дiтей oснoвнoї гpупи стaнoвив (39,27 ± 0,07) тижнів, у пацієнтів групи контроля – (39,32 ± 0,19) тижнів.

Встановлено, що більша кількість дітей, які народилися з низькою (< 2500 г) або великою (> 4000 г) масою тіла спостерігалась у I та II групах – (46,0% та 33,4%, р=0,007), ніж у III групі (21,1%, р=0,0051).

Таблиця 3.3.

Характеристика дітей основної групи за показниками

при народженні, М± m

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри | Контрольна  (n = 21) | І група  (n =50) | ІІ група  (n = 50) | ІІІ група  (n = 51) |
| Гестаційний вік,  тижні | 39,27 ± 0,07 | 39,18 ± 0,20 | 39,34 ± 0,17 | 39,11 ± 0,16 |
| Маса тіла, г | 3110±35,9 | 3173±55,9 | 2300±45,9 | 3180±60,9 |
| Довжина тіла, см | 52,20 ± 0,32 | 51,60 ± 0,53 | 51,44 ± 0,41 | 52,38 ± 0,50 |

Сеpеднi пoкaзники дoвжини тiлa при народженні у дітей основної групи складали (52,2 ± 0,32) см, тоді як у групі порівняння - (50,6 ± 0,24) см.

Дані анамнезу свідчать, що характер вигодовування дитини з моменту

народження виключно материнським молоком на першому році життя має взаємозв’язок з формуванням рівня ФР дитини в майбутньому. Так, слід зазначити, що переведення дітей на штучне вигодовування до 3-х місяців життя спостерігався частіше в ІІ-й групі – 38 (76,0 ± 4,87%), ніж у І-й та ІІІ-й групах – 18 (36,0 ± 4,71%) та 10 (20,0 ± 3,67%) відповідно. Виключно грудне вигодовування тривалістю до 6-ти місячного віку спостерігалось у (42,47 ± 8,43 %) дітей III-ї групи, у (38,11 ± 7,82%) дітей I-ї групи, (28,89 ± 7,96 %) дітей II-ї групи і (56,8 ± 9,23%) дітей контрольної групи.

Аналіз отриманих результатів дозволяє дійти висновку, що переведення дитини до 6-ті міcячного віку на штучне вигодовування може мати вплив на дозрівання імунної системи дитини [291, 292], а характер вигодовування виключно материнським молоком з народження дитини має вплив на перебіг гострої ННП в більш старшому віці [287, 289, 290].

Таким чином, аналіз вигодовування дітей у групах дослідження показав, що материнське молоко має вплив на формування рівня ФР у дітей I-ї та II-ї груп, що збігається з даними інших науковців [287, 288, 289].

У 20 (40,0± 4,88 %) та 25 (50,0± 5,47%) хворих I-ї та II-ї груп один з батьків мав підвищену схильність до інфекцій дихальних шляхів у дитинстві (часті ГРЗ, бронхіти та ін.), тоді як у хворих III-ї групи - 8 (15,7± 3,87%), (р<0,001).

Із перенесених захворювань найчастіше зустрічались такі захворювання, як вітряна віспа у 89 дітей (58,9%), епідемічний паротит у 33 дітей (21,9%), кір у 7 дітей (4,6%), краснуха у 3 дітей (1,98%). Травм, операцій в загальній групі дослідження виявлено не було. Профілактичні щеплення за календарем щеплень були проведені у 102 дітей (67,5%). У 12 дітей (7,95%) профілактичні щеплення взагалі не проводились, у 37 дітей (24,5%) – щеплення були проведені вибірково або із порушенням графіку. Реакцій на щеплення не було.

До критерію тяжкості стану хворих на ННП досліджених груп віднесено: прояви ДН, вираженість клінічних і лабораторно-функціональних проявів та оцінка індексу тяжкості пневмонії (*Pneumonia Severity Index*) згідно з клінічними рекомендаціями щодо діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини (В. Г. Майданник, Є. Щ. Ємчинська, 2017 [25]).

Загальний стан хворих при надходженні до стаціонару розцінювали як середньо тяжкий - у 129 (85,4± 5,77 %) дітей та легкої - у 22 (14,6± 3,87 %) дітей, (р<0,05).

При аналізі показників сатурації крові дітей загальної групи встановлено, що при середньо тяжкому стані хворих при надходженні до лікарні рівень показників склав SpO2 < (95,4±0,85)%, тоді як при легкому ступені тяжкості хворих на ННП – SpO2 < (97,4±1,02)%. У всіх дітей загальної групи на момент госпіталізації реєстрували І-у та ІI-у ступень ДН – 56 (37,09 ± 3,89%) та 95 (62,91 ± 4,89%), відповідно. Розподіл результатів даних пульсоксиметрії у хворих на ННП дітей відносно рівня ФР, становив: у дітей III-ї групи хворих показники дослідження були вищі, в порівнянні з дітьми I-й та II-й груп ((97,2 ± 0,85%) проти (96,9 ± 0,92)% і (95,9 ± 0,67)%, відповідно (р>0,05)).

Данні об’єктивного обстеження дітей з ННП показали, на момент госпіталізації у всіх дітей реєструвалися ознаки дихальної недостатності (ДН) І та ІI ступенів: (37,09 ± 3,89%) та (62,91 ± 4,89%) відповідно. Прояви ДН II ступеня були притаманні частіше дітям II-ї групи, ніж хворим III-ї та I-ї груп ((76,0 ±5,47%) проти (52,9 ±5,17%) та (60,0 ±4,63%), (р<0,01)), що вказує на більш тяжкий перебіг захворювання у дітей II-ї групи в порівнянні з дітьми I-ї та III-ї груп; ДН І ступеню частіше спостерігалася у дітей III-ї групи у порівнянні з цим показником у хворих I-ї та I I-ї груп: ((47,1 ±5,47%) проти (40,0 ±5,17%) та (24,0 ±4,63%), (р<0,01)).

Аналіз показників зросту та маси тіла у хворих на ННП, при надходженні до стаціонару, показав (табл. 3.4), що у дітей II - ї молодшої вікової групи на відміну від дітей I - ї та III - ї груп відповідного віку мали місце найвищі показники зросту та маси тіла, як серед хлопчиків так і серед дівчат. Так, хлопчики мали: (109,9 ± 1,12 см) і (14,4 ± 0,89 кг) проти (103,6 ± 0,62 см, 17,9 ± 0,39кг) і (106,7 ± 1,14 см, 15,0 ± 0,80кг), (р < 0,01); а дівчатка: (109,5 ± 0,67см та 15,6 ± 0,89кг) проти (106,0 ± 0,48см, 19,7 ± 0,39кг) і (125,9 ± 0,72см, 34,4 ± 0,37кг), (р < 0,01).

Рис.3.1.Розподіл дітей, хворих на ННП, з різним рівнем ФР за ступенем дихальної недостатності.

Хлопчики старших вікових груп мали такі показники: II-а група - середні показники росту та маси тіла - (128,9± 0,72 см) і (25,9 ± 0,37 кг); у I-й та III-й групах - (120,3 ± 0,73 см, 33,2± 0,89 кг) і (136,8± 0,71 см, 30,1 ± 0,36 кг) відповідно, (р<0,01). У дівчаток старшого віку середні показники зросту та маси тіла в II-й групі склали (127,9 ± 0,72см та 28,4 ± 0,37 кг), а в I-й та III-й групах – (121,3 ± 0,82 см, 43,2 ± 0,87 кг та 125,9 ± 0,72см, 34,4 ± 0,37 кг відповідно, (р<0,01)).

Аналіз рівня фізичного розвитку дітей різних вікових груп показав, що середній гармонійний ФР мали 51 (33,8 ± 4,7)% дітей основної групи хворих, тоді як 100 (66,8 ± 4,7)% обстежена дитина мала дисгармонійний фізичний розвиток.

Серед дітей з дисгармонійним фізичним розвитком у 50 (33,8 ± 4,7)% дітей відзначався наявний дефіцит маси тіла, у 50 (33,1 ± 4,78)% – надлишкова маса тіла. Що стосується показників росту або комбінованого типу відхилення ФР (за ростом та масою тіла), то серед дітей з дисгармонійним фізичним розвитком у 15 (14,9 ± 1,1)% – спостерігалось зниження показника зросту, у 14 (13,9 ± 1,3%) - зниження показника зросту та підвищення показника маси тіла, у 21 (20,8 ± 2,5)% – зниження показника зросту та маси, у 15 (14,9 ± 1,1)% – підвищення показника зросту, у 21 (20,8 ± 2,5)% хворих – підвищення показника зросту та маси, у 14 (21,1±3,3%) – підвищення показника зросту та зниження показника маси.

Частота дисгармонійної ЖКМТ коливалась у межах від (10,0 ± 1,5%) до (27,0 ± 3,1%), і склала в середньому (18,4 ± 1,0%). Серед хлопчиків найбільша частота дисгармонійності маси тіла за жировою компонентою була виявлена при тривалому перебігу ННП більш ніж 14 діб - (32,3 ± 4,4%), тоді як у дівчат вона склала (8,6 ± 1,8%).

У результаті порівняльного аналізу встановлено, що значна більшість дітей, які мали дисгармонійний ФР, складали I-у та II-у молодші вікові групи.

При огляді шкіри періорбітальний ціаноз було визначено у (35,6 ± 4,7)% обстежених всіх груп. Мармуровість шкірних покровів спостерігалась у дітей II-ї групи частіше ніж у дітей I-ї і III-ї груп (у 22 (44,02 ± 8,52%) проти 9 (18,0 ± 4,52%) та 9 (17,6 ± 4,72%) відповідно, (р<0,05)).

У (8,0±2,7%) дітей I-ї групи спостерігався атопічний дерматит в періоді стійкої ремісії ( рівень розповсюдженості уражень за шкалою SCORAD Index ≤ 3 балів та останній епізод загострення, зі слів батьків / або пацієнтів, більш ніж 9 місяців тому), тоді як в II-й та III-й групах хворих на ННП вищезгаданого захворювання зареєстровано не було [299].

У більшості дітей I-ї та II-ї груп - 40 (80,0 ± 7,72%) та 38 (76,0 ± 7,98%) була виявлена поліаденопатія, тоді як у III-й групі - у 12 (23,5 ± 4,72%), (р < 0,001). При огляді слизових оболонок патологічні зміни (гіперемія, набряк та ін.) виявлено у (28,1 ± 3,7)% хворих.

У дітей основної групи дослідження, не залежно від рівня ФР визначали притуплення перкуторного звуку у 40 (80,0±7,12%) дітей II-ї групи, 21 (23,5±4,98 %) хворих III-ї групи (р>0,001) та 30 (58,8±5,92%) хворих I-ї групи (р>0,001).

При аускультації послаблене дихання визначили у 37 (74,0 ± 7,36%) дітей I-ї, 39 (78,0 ± 7,41%) II-ї та 39 (76,5 ± 7,12%) хворих III-ї груп, (р > 0,05); крепітуючи хрипи в ділянці запалення мали 34 (68,0 ± 6,69%) хворих I-ї, 35 (70,0 ± 5,29%) – II - ї та 38 (74,5 ± 7,01%) дітей III-ї груп, (р > 0,05). Різнокаліберні вологі хрипи реєструвались у дітей при надходженні до лікарні: у 5 (10,0 ± 3,47%) дітей I-ї групи, 4 (8,0 ± 2,81%) дітей II - ї та 9 (17,6 ± 3,32%) дітей III-ї групи, (р > 0,05).

Таблиця 3.4.

Порівняльна характеристика показників зросту та маси тіла

дітей, хворих на ННП, при надходженні до стаціонару та контрольної групи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  хворих | Хлопчики, n=71 | | Дівчатка, n=80 | |
| Довжина тіла,  см | Маса тіла,  см | Довжина тіла,  см | Маса тіла,  см |
| Молодша група хворих, n=80 | | | | |
| I (26) | 103,6 ± 0,62 | 17,9 ± 0,39 | 106,0 ± 0,48\* | 19,7 ± 0,39 |
| II (28) | 109,9± 1,12 | 14,4 ± 0,89 | 109,5± 0,67 | 15,6 ± 0,89\*\* |
| III (26) | 106,7± 1,14 | 15,0 ± 0,80 | 107,5± 0,62 | 17,6 ± 0,84\*\* |
| Група контролю | 105,8± 1,09 | 15,1 ± 0,77 | 108,4± 0,59 | 17,4 ± 0,81\*\* |
| Старша група хворих, n=71 | | | | |
| I (24) | 120,3 ± 0,73 | 33,2± 0,89 | 121,3 ± 0,82 | 43,2± 0,87 |
| II (22) | 128,9± 0,72 | 25,9 ± 0,37 | 127,9± 0,72 | 28,4 ± 0,37 |
| III (25) | 136,8± 0,71 | 30,1 ± 0,36 | 125,9± 0,72 | 34,4 ± 0,37 |
| Група контролю | 136,0± 0,67 | 30,2 ± 0,5 | 126,1± 0,66 | 34,0 ± 0,61 |

Примітки: (р<0,01) - достовірна різниця між показниками у дітей з різним рівнем

ФР; \*\* (р<0,01) - достовірна різниця між хлопчиками та дівчатками.

При обстеженні серцево-судинної системи встановлено, що у дітей основної групи систолічний шум спостерігався у 12 (24,0±4,12 %) дітей I-ї групи, 19 (38,0 ±4,23%) дітей II-ї та 12 (23,5±4,14 %) дітей III-ї групи, (р<0,05).

Перебіг ННП у дітей досліджених груп діагностували як середньої тяжкості - у 30 (60,0±5,87%) дітей I-ї, 38 (76,0±5,98%) дітей II-ї та 27 (52,9±7,62%) хворих III-ї груп, (р <0,05); легкої - у 20 (40,0±4,79%) дітей I-ї, 12 (24,0±4,85%) дітей II-ї та 24 (47,1±3,96%) дітей III-ї груп, (р <0,05).

Аналіз результатів рентгенографії грудної клітки показав, що у (33,7±5,7)% дітей запальний процес у легенях був правобічним, у (47,0±3,7) % – лівобічним та у (19,3±1,8) % – двобічним та мав вогнищевий характер.

Встановлено особливості локалізації та поширеності запального процесу в легенях при ННП залежно від рівня ФР хворої дитини. Так, двобічну вогнищеву пневмонію частіше діагностували у дітей II-ї групи (21(42,0±4,12%)), ніж у дітей I-ї та III-ї груп (14 (27,4±3,96%)) та 17 (34,0±3,87%)), (р<0,05)). Вогнищево-зливний характер пневмонічного процесу частіше спостерігався у дітей I-ї групи - 19 (38,0±2,96%), ніж у дітей II-ї та III-ї груп (14 (28,0±1,84%) та 13 (25,5±2,17%) відповідно, (р < 0,05)).

Базова терапія дітей, хворих на ННП, включала застосування антибіотиків та симптоматичних препаратів: відхаркувальних і жарознижуючих препаратів [21, 263].

Емпіричну антибактеріальну терапію дітей, хворих на ННП, проводили відповідно до наказу МОЗ України №18 від 13 січня 2005р. “Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія” [21].

Тривалість антибактеріальної терапії, яку отримували хворі з ННП складала (8,4±1,4) доби. Розподіл тривалості антибактеріальної терапії по групах хворих був такий: (10,4 ±1,5) доби у дітей I-ї групи, (12,4 ±1,6) доби у дітей II-ї та (7,4 ±1,5) доби у дітей III-ї групи, тобто у дітей I-ї та II-ї груп тривалість перебігу ННП була в 1,4 та 1,7 рази більша, ніж у дітей III-ї групи.

За відсутності позитивної динаміки та погіршенні клінічного стану або при підозрі на розвиток ускладнень проводили повторне рентгенологічне обстеження: (17,5 ±1,7)% дітей I-ї групи, (11,6 ±1,4%) дітей III-ї групи та (9,7 ± 1,1%) дітей II-ї групи. За наявності позитивної динаміки перебігу захворювання контрольне рентгенологічне обстеження легенів проводили перед випискою зі стаціонару, за письмовою згодою батьків на повторне обстеження. Серед пацієнтів (9,7 ± 1,1%) II-ї групи, у яких було погіршення клінічного стану та/або відсутність позитивної динаміки протягом лікування (7,0 ± 0,6%), складали пацієнти чоловічої статі та (2,7 ± 0,8%) пацієнти жіночої статі. Достовірних відмінностей відносно статі хворих I-ї та III-ї груп встановлено не було.

При визначенні тривалості перебігу захворювання встановлено, що тривалість ≤ 10 діб спостерігалась у 82,0 % хворих III групи, 32,1 % дітей II-ї групи та 44,3% - I групи. Тривалість перебігу ННП від 11 до 14 діб спостерігалась: у 11,6% хворих IIІ-ї групи, у 45,4% дітей I-ї групи та у 35,7% дітей I - ї групи. Тривалість перебігу ННП ≥ 14 діб спостерігалась у 7,4% хворих IIІ-ї групи, у 22,5% дітей IІ-ї групи та у 20,0% дітей I групи.

При аналізі результатів електрокардіографії дітей I-ї групи частіше відзначали ознаки порушення процесів реполяризації та провідності, ніж у дітей II-ї та ІІІ-ї груп – 4 (8,0%) проти 3 (6,0 %) та 2 (3,9 %) відповідно, (р<0,05).

Аналіз даних УЗД серця показав, що у дітей I-ї групи частіше ніж у хворих II-ї та III-ї груп вперше були діагностовані малі аномалії розвитку серця: додаткова хорда лівого шлуночка – у 10 (20,0%) проти 8 (16,0%) та 3 (5,9%) відповідно, (р<0,05) (табл.3.5).

Результати загально-клінічного аналізу крові у дітей досліджених груп показали: анемія легкого та середнього ступеня тяжкості частіше була притаманна дітям молодшої вікової групи – 28 (35,0 ± 3,39%) та 23 (28,8 ± 3,41%) відповідно, тоді як у дітей старшого віку – 17 (23,9 ± 3,28%) та 6 (8,4 ± 2,91%) відповідно, (р<0,05).

Таблиця 3.5.

Показники електрокардіографії та УЗД дітей, хворих на ННП, абс. (%)

| Показники | Групи хворих дітей (n=151) | | |
| --- | --- | --- | --- |
| I (n=50) | II (n=50) | III (n=51) |
| порушення реполяризації | 4 (8,0%) | 3 (6,0 %) | 2 (3,9 %) |
| порушення провідності | 8 (16,0%) | 4 (8,0 %) | 2 (3,9 %) |
| гіпоксія міокарду | 4 (8,0%) | 2 (4,0 %) | 2 (3,9 %) |
| пролапс мітрального  клапану І ступеня | 6 (12,0%) | 10 (20,0%) | 4 (7,84%) |
| додаткова хорда лівого  шлуночка | 10 (20,0%) | 8 (16,0%) | 3 (5,9%) |

Звертає увагу, що показники лейкограми не завжди відповідали тяжкості перебігу ННП, особливо у дітей I-ї та II-ї груп. Так, з однаковою частотою у дітей I-ї та II-ї груп відмічався помірний лейкоцитоз – у 38 (76,0 ± 6,42%) та 37 (74,0 ± 6,74%) відповідно, тоді як у дітей III-ї групи у 25 (49,0 ± 6,12%), (р > 0,05). Лейкопенію мали діти II - ї - (18,0 ± 1,71 %) та I - ї груп - (16,0 ± 2,52%) з переважанням над хворими III-ї групи - (12,0 ± 1,54%) (р < 0,05). У дітей І-ї та ІІ-ї груп частіше відмічалося відносне збільшення паличкоядерних нейтрофілів на тлі лейкопенії (12,0±2,17%) та (14,0±2,09%) відповідно, у той час як у хворих III-ї групи - (5,9±1,04%), (р<0,05).

Нейтрофільоз частіше спостерігався у дітей II-ї групи на відміну від хворих I-ї та III-ї груп – у 29 (58,0 ± 3,68%); 22 (44,0 ± 3,71%) та 16 (31,4± 3,48%) відповідно (р < 0,05) (табл.3.6; табл.3.7).

Для дітей, хворих на ННП, які мали НМТ та ДМТ факторами тривалого перебігу, є: обтяжений анте - та постнатальний анамнез, а саме, анемія та

Фетоплацентарна недостатність періоду вагітності у матерів, шкідливі звички та схильність до частих ГРЗ у батьків. Серед факторів, що переважали лише в групі дітей з НМТ: переведення дитини на штучне вигодовування до 6 – ті

Таблиця 3.6.

Показники клінічного аналізу крові у дітей, хворих на ННП, з різним рівнем ФР, (M ± m)

| Показники | Групи обстежених | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Контрольна група (21) | I (n=50) | II (n=50) | III (n=51) |
| Еритроцити, 1012/л | 4,13 ± 0,06 | 3,69 ± 0,06 | 3,69 ± 0,06 | 3,69 ± 0,06 |
| Гемоглобін, г/л | 124,41 ± 1,84 | 111,82 ± 1,08 | 108,82 ± 1,08 | 116,82 ± 1,08 |
| Лейкоцити,  109 /л | 9,86 ± 0,71 | 14,07 ± 0,76 | 13,07 ± 0,76 | 12,07 ± 0,76 |
| ШОЕ, мм/год | 5,48 ± 1,02 | 12,61 ± 0,93 | 15,63 ± 0,93 | 11,63 ± 0,91 |
| Еозинофіли, % | 2,81 ± 0,21 | 2,92 ± 0,22 | 2,41 ± 0,21 | 2,72 ± 0,22 |
| Паличкоядерні нейтрофіли,% | 2,14 ± 0,47 | 7,96 ± 0,45 | 9,11 ± 0,46 | 7,06 ± 0,44 |
| Лімфоцити, % | 41,37 ± 1,24 | 36,13 ± 1,04 | 44,37 ± 1,14 | 36,13 ± 1,14 |
| Сегментоядерні нейтрофіли, % | 43,83 ± 1,02 | 48,61 ± 1,04 | 40,83 ± 1,02 | 48,61 ± 1,03 |
| Моноцити, % | 4,51 ± 0,58 | 4,37 ± 0,47 | 4,61 ± 0,58 | 4,54 ± 0,47 |

Таблиця 3.7.

Показники вмісту лейкоцитів крові у хворих на ННП, з різним рівнем ФР

| Показники | Групи обстежених (%) | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Контрольна група (21) | I (n=50) | II (n=50) | III (n=51) |
| Лейкоцити,  ≤4,0×109 /л | 0 | 7 (18,0±1,54%) | 8(16,0±2,52 %) | 7(12,0±1,54%) |
| Лейкоцити,  4,1-11,9×109/л | 21(100,0%) | 38 (76,0±6,42%) | 37 (74,0±6,74%) | 25(49,0±6,1%) |
| Лейкоцити,  ≥12,0×109/л | 0 | 5(9,9±3,57%)\* | 5(9,9±3,57%)\* | 19(37,2±5,1%) |

Примітки: \*p<0,05 – вірогідність розбіжності між показниками в усіх групах порівняння.

місячного віку життя, тоді як в групі дітей з ДМТ таким фактором був - ранній дошкільний вік хворих.

Результати дослідження встановили, що у дітей, хворих на ННП, які мають різний рівень ФР на початку обстеження, спостерігалось: домінування в групах дітей з НМТ та ДМТ у порівнянні з дітьми, які мали СПФР, ознак інтоксикації (зниження апетиту, слабкість, головний біль, млявість), пролонгована тривалість розсмоктування вогнищевого запального процесу в легенях (за рентгенологічними даними) в результаті чого – був більш тривалий термін антибактеріальної терапії та період перебування дитини в стаціонарі; наявність особливостей змін показників клінічного аналізу крові (виражений зсув формули вліво: нейтрофільоз та найвищі показники паличкоядерних нейтрофилів (9,11 ± 0,46%)) у дітей з ДМТ, тоді як у хворих з НМТ та СПФР таких особливостей показників зареєстровано не було (показники паличкоядерних нейтрофилів (7,96 ± 0,45) та 7,06 ± 0,44).

3.2. Результати серологічного і бактеріологічного досліджень обстежених дітей, хворих на ННП, з різним рівнем ФР

Результати серологічного (сироватка крові) та бактеріологічного (мокротиння, зразки якого отримані до початку антибіотикотерапії) у (1,3 ± 0,9) добу від початку лікування, дослідження дозволяють ідентифікувати комбінації пневмотропних патогенів у дітей з ННП різного рівня ФР ( рис.3.2).

Серологічне дослідження проводили 65 (43,05 ± 6,12%) дітям шляхом визначення Ig М та Ig G до типових та атипових збудників пневмонії у парних сироватках: 28 (18,55 ± 3,87%) дітям проведено серологічне обстеження; 37 (24,5 ± 3,74%) пацієнтам – серологічне та бактеріологічне; 86 (56,9 ± 6,81%) дітей не були включені в дослідження.

Рис.3.2. Результати серологічного обстеження хворих на ННП, (%).

Аналіз даних серологічного обстеження дітей усіх груп (65,2±6,9% хворих) показав позитивний результат щодо антитіл до збудників пневмонії (*Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae*). Встановлено, що у (23,0±3,9%) хворих з переважанням позитивних серологічних маркерів мікоплазменої та хламідійної інфекцій. Із загальної кількості обстежених (56,9±4,9%) хворих мали поєднання інфекційних агентів.

У 5 (25±8,6%) дітей контрольної групи виявлено Ig G до *Chlamydophila pneumoniae* без зросту їх концентрації в парних сироватках. У (4,6 ± 0,4%) дітей ІІ-ї групи при позитивному результаті серологічних маркерів *Streptococcus pneumoniae* рівні ІЛ-1β та ФНП-α залишалися без змін після лікування (на першому етапі дослідження – (48,2 ± 2,9 пг/мл та 6,68 ± 0,48 пг/мл, відповідно) та (48,0 ± 2,8пг/мл та 6,61 ± 0,44 пг/мл, відповідно), тобто на другому етапі дослідження.

У (11,0 ± 3,8%) дітей І-ї групи при поєднанні збудників *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae* маркери ІЛ-1β і ФНП-α в гострий період захворювання складали (50,0 ± 3,8 пг/мл та 6,6 ± 0,8 пг/мл, відповідно) тоді як, при другому обстеженні *-* (38,0 ±4,8 пг/мл та 4,60 ±0,44 пг/мл, відповідно).

У (8,0 ± 2,7 %) хворих І -ї групи збудниками захворювання були поєднанні інфекційні агенти *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydophila pneumoniae* та відмічалось збільшення рівня ІЛ - 4 (53,01 ± 1,7 пг/ мл), що супроводжувалось ознаками атопічного дерматиту та тривалим ( ≥8,1 ± 1,8 діб) перебігом ННП.На нашу думку, це пояснюється впливом ІЛ - 4, який стимулює синтез Ig E та Ig G і сприяє формуванню локальної тканинної еозинофілії, послаблюючи місцеву запальну відповідь [284, 294, 295].

* 1. Показники вмісту цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-4 і ФНП-α) у сироватці крові хворих дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією та різним рівнем фізичного розвитку

У дітей, хворих на ННП в гострому періоді захворювання спостерігалося підвищення рівня ФНП-α (р<0,01), ІЛ-1β, ІЛ-4 (р<0,05) у порівнянні з дітьми контрольної групи (табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їх співвідношення у сироватці крові дітей, хворих на ННП, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені параметри | Кількість , n | Медіана, Ме | Квартилі, 25%; 75% |
| Здорові діти | | | |
| ІЛ-1β | 21 | 30,80 | 26,32; 33,75 |
| ІЛ-4 | 21 | 19,64 | 14,50; 21,85 |
| ФНП-α | 21 | 0,05 | 0,01; 0,09 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 21 | 0,002 | 0,00052; 0,0067 |
| Хворі діти до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 151 | 32,02 | 18,40; 45,81 |
| ІЛ-4 | 151 | 25,00 | 13,80; 31,90 |
| ФНП-α | 151 | 0,10\* | 0,04; 6,00 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 151 | 1,09 | 0,84; 2,12 |
| Хворі діти після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 151 | 27,30\*\* | 15,05; 39,60 |
| ІЛ-4 | 151 | 25,90\*, \*\* | 15,00; 34,0 |
| ФНП-α | 151 | 0,08\*\* | 0,02; 2,60 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 151 | 0,98\*,\*\* | 0,71; 1,49 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно зі здоровими дітьми; \*\* - порівняно з хворими дітьми до лікування.

Після лікування, тобто на другому етапі дослідження рівень ФНП-α у дітей основної групи дорівнював показникам дітей контрольної групи. Після лікування у дітей, хворих на ННП рівень ІЛ-4 (р=0,045) був збільшений, а відтак було зменшене співвідношення ІЛ-1β /ІЛ-4 (р=0,035) у порівнянні з показниками дітей контрольної групи (табл. 3.8).

У дітей, хворих на ННП, спостерігалися помірні, але достовірні кореляційні зв’язки між про- та протизапальними цитокінами як до, так і після лікування (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнє співвідношення у дітей, хворих на ННП до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,40\* | - |  |
| ФНП-α | + 0,31\* | +0,53\* | - |
| ІЛ-1β/ ІЛ-4 | +0,64\* | -0,37\* | -0,08 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,39\* | - |  |
| ФНП-α | + 0,26\* | +0,50\* | - |
| ІЛ-1 β / ІЛ-4 | +0,66\* | -0,36\* | -0,04 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у дітей основної групи до і після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило статистично вірогідні зміни вмісту всіх біомаркерів запалення: зменшення рівнів ІЛ-1β (р = 0,000) та ФНП-α (р = 0,000), зростання вмісту ІЛ-4 (р = 0,000) (табл. 3.8).

У дітей, хворих на ННП встановлено певну залежність вмісту ІЛ-4 від рівня ФР дитини на обох етапах дослідження (до лікування, після лікування). Так, найнижчі показники рівня ІЛ-4 спостерігалися в дітей, які мали НМТ у порівнянні з дітьми як з ДМТ (р = 0,015 – до лікування, р = 0,025 – після лікування), так і з СПФР (р = 0,016 – до лікування, р = 0,041 - після лікування). Рівень ІЛ-4 у дітей з ДМТ та СПФР як до лікування, так і після лікування не відрізнявся (рис.3.3).



Рис. 3.3. Рівень ІЛ-4 (пг/мл) у сироватці крові, хворих на ННП, які мали різний рівень ФР до лікування (Ме [25%; 75%], мінімальне та максимальне значення)

Хлопчики та дівчата як до, так і після лікування відрізнялися за вмістом ІЛ - 1β (вищий – у хлопчиків, р = 0,0099 та р = 0,0018, відповідно) та співвідношенням ІЛ-1β /ІЛ-4 (вище у хлопчиків, р=0,00069 та 0,000024, відповідно (рис. 3.4 та рис. 3.5).



Рис. 3.4. Рівень ІЛ-1β (пг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на ННП, до лікування (Ме [25%; 75%], мінімальне та максимальне значення)



Рис. 3.5. Співвідношення показників ІЛ - 1β / ІЛ - 4 у сироватці крові дітей, хворих на ННП до лікування (Ме [25%; 75%], мінімальне та максимальне значення)

* 1. Особливості цитокінової відповіді на запалення у хлопчиків з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію

У хлопчиків, хворих на ННП, до лікування спостерігався вищий порівняно зі здоровими хлопчиками рівень ФНП-α (р = 0,044) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10.

Вміст прозапальних та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові хлопчиків, хворих на ННП, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  параметри | Кількість  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Здорові хлопчики | | | |
| ІЛ-1 β | 12 | 32,70 | 28,31; 34,19 |
| ІЛ-4 | 12 | 19,73 | 15,26; 25,34 |
| ФНП-α | 12 | 0,05 | 0,02; 0,13 |
| ІЛ-1 β / ІЛ-4 | 12 | 1,49 | 1,19; 2,34 |
| Хворі хлопчики до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 71 | 35,42 | 23,11; 77,33 |
| ІЛ-4 | 71 | 21,10 | 16,70; 31,64 |
| ФНП-α | 71 | 0,09\* | 0,04; 4,62 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 71 | 1,58 | 1,03; 3,39 |
| Хворі хлопчики після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 71 | 33,50\*\* | 20,00; 50,60 |
| ІЛ-4 | 71 | 24,00\*\* | 16,74; 32,00 |
| ФНП-α | 71 | 0,06\*\* | 0,01; 1,50 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 71 | 1,21\*\* | 0,86; 2,46 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно зі здоровими хлопчиками, \*\* - порівняно з хворими хлопчиками до лікування.

Після лікування у хлопчиків, як і у загальній групі дітей, вміст ФНП - α не відрізнявся від показників дітей контрольної групи. Але на відміну від основної групи дітей, у якій після лікування спостерігалося зростання вмісту ІЛ-4 та зменшення співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-4 порівняно зі здоровими дітьми (р=0,019 та р=0,0008, відповідно), у хлопчиків після лікування не було виявлено відмінностей за цими параметрами у порівнянні з дітьми контрольної групи (табл.3.10).

У хворих хлопчиків спостерігалися помірні, але достовірні кореляційні зв’язки між про - та протизапальними цитокінами як до, так і після лікування. Але, на відміну від основної групи дітей, хворих на пневмонію, у хлопчиків після лікування не встановлено кореляції між рівнями ІЛ - 1β та ФНП – α (табл. 3.11).

Таблиця 3.11.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнє співвідношення у хлопчиків хворих на ННП, до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,25\* | - |  |
| ФНП-α | +0,25\* | +0,62\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,70\* | -0,45\* | -0,30\* |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,25\* | - |  |
| ФНП-α | +0,15 | +0,57\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,72\* | -0,42\* | -0,33\* |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у хлопчиків до та після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило статистично вірогідні зміни всіх параметрів: зменшення рівнів ІЛ-1β (р=0,000) та ФНП-α (р=0,000), зростання рівня ІЛ-4 (р=0,000) (табл. 3.10).

Після лікування у хлопчиків встановлена певна залежність рівня ІЛ - 1β від рівня ФР. Так, у хлопчиків, які мали ДМТ він був найвищим, хоча різниця була статистично вірогідною тільки в порівнянні з хлопчиками, які мали НМТ (р=0,028).

У хлопчиків, з ДМТ не спостерігалося кореляційних зв’язків між рівнями інтерлейкінів ІЛ-1β та ІЛ-4, ІЛ-1β та ФНП-α, а співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-4 залежало переважно від рівня ІЛ-1β (табл. 3.12).

Таблиця 3.12.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнє співвідношення у хлопчиків, хворих на ННП із ДМТ, до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,33 | - |  |
| ФНП-α | -0,21 | +0,67\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,87\* | +0,02 | -0,38 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,29 | - |  |
| ФНП-α | -0,29 | +0,72\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,85\* | -0,04 | -0,48 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у хлопчиків з ДМТ до та після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило зменшення вмісту ФНП-α (р=0,0022) та зростання рівня ІЛ-4 (р=0,0063) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові хлопчиків, хворих на ННП із ДМТ, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  параметри | Кількість  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Хлопчики з ДМТ до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 14 | 67,66 | 15,14; 94,55 |
| ІЛ-4 | 14 | 19,75 | 16,70; 31,70 |
| ФНП-α | 14 | 0,08 | 0,06; 0,87 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 14 | 1,85 | 1,13; 5,03 |
| Хлопчики з ДМТ після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 14 | 67,57\* | 15,01;94,05 |
| ІЛ-4 | 14 | 19,75\* | 16,74; 31,89 |
| ФНП-α | 14 | 0,05\* | 0,01; 0,68 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 14 | 1,85\* | 1,13; 4,97 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з хлопчиками з ДМТ до лікування.

У хлопчиків з НМТ не спостерігалися кореляційні зв’язки між показниками ІЛ-1β та ІЛ-4 (табл. 3.14).

Порівняння досліджених параметрів у хлопчиків, які мали НМТ до та після лікування, за допомогою критерію Уілкоксона виявило статистично вірогідні зміни вмісту всіх показників: зменшення рівнів ІЛ-1β (р=0,000136) та ФНП-α (р=0,000091), зростання рівню ІЛ-4 (р=0,000042) (табл. 3.15).

Таблиця 3.14.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнє співвідношення у хлопчиків, хворих на ННП із НМТ, до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,22 | - |  |
| ФНП-α | +0,46\* | +0,79\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,58\* | -0,63\* | -0,29 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,17 | - |  |
| ФНП-α | +0,42\* | +0,75\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,64\* | -0,60\* | -0,23 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Таблиця 3.15.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові хлопчиків, хворих на ННП із НМТ, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  параметри | Кількість  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Хлопчики з НМТ до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 32 | 24,8 | 20,43; 45,41 |
| ІЛ-4 | 32 | 25,33 | 9,20; 35,15 |
| ФНП-α | 32 | 0,25 | 0,03; 4,61 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 32 | 1,22 | 0,87; 3,39 |

*Продовження таблиці 3.15.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Хлопчики з НМТ після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 32 | 25,20\* | 14,33;38,68 |
| ІЛ-4 | 32 | 26,5\* | 13,2;35,30 |
| ФНП-α | 32 | 0,15\* | 0,02;1,30 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 32 | 0,96\* | 0,74;2,28 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з хлопчиками з НМТ до лікування.

У хлопчиків, які мали СПФР, встановлені позитивні кореляційні зв’язки тільки між рівнями інтерлейкинів ІЛ-1β та ІЛ-4, а також між ІЛ-1β та їхнім співвідношенням (табл. 3.16).

Таблиця 3.16.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнім співвідношенням у хлопчиків, хворих на ННП та СПФР, до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,42\* | - |  |
| ФНП-α | +0,29 | +0,08 | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,66\* | -0,22 | -0,06 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,41\* | - |  |
| ФНП-α | +0,10 | +0,17 | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,64\* | -0,28 | -0,34 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у хлопчиків, які мали СПФР до та після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило статистично вірогідні зміни вмісту всіх параметрів: зменшення рівнів ІЛ - 1β (р = 0,000065) та ФНП – α (р = 0,000141), зростання вмісту ІЛ -4 (р = 0,000296) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові хлопчиків, хворих на ННП та СПФР, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  параметри | Кількість  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Хлопчики з СПФР до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 25 | 38,16 | 35,0; 67,20 |
| ІЛ-4 | 25 | 20,7 | 17,10; 30,70 |
| ФНП-α | 25 | 0,09 | 0,06; 4,63 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 25 | 1,68 | 1,21; 2,12 |
| Хлопчики з СПФР після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 25 | 34,30\* | 27,30; 50,30 |
| ІЛ-4 | 25 | 24,0\* | 18,6; 32,0 |
| ФНП-α | 25 | 0,06\* | 0,02; 2,62 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 25 | 1,27\* | 1,12; 1,81 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з хлопчиками з СПФР до лікування.

Таким чином, у хлопчиків, хворих на ННП, спостерігався підвищений рівень ФНП-α порівняно з хлопчиками контрольної групи. Після лікування він нормалізувався і не відрізнявся від рівня у хлопчиків контрольної групи. У хлопчиків, хворих на ННП, після лікування не виявлено зростання вмісту ІЛ-4 та зменшення співвідношення ІЛ-1β /ІЛ-4 порівняно зі здоровими дітьми.

У хлопчиків, хворих на ННП після лікування виявлено залежність вмісту ІЛ-1β від рівня ФР. Найвищим виявлено рівень ІЛ-1β у хлопчиків з ДМТ, проте різниця була статистично вірогідною тільки порівняно з хлопчиками, які мали НМТ. Порівняння цих показників у хлопчиків з ДМТ та з СПФР було статистично не суттєво.

Слід зазначити, що у хлопчиків, хворих на ННП, кореляційні зв’язки між рівнями цитокінів мали залежність від рівня ФР дитини. Загальним для всіх хлопчиків було існування сильного позитивного кореляційного зв’язка між рівнем ІЛ - 1β та співвідношенням ІЛ - 1β / ІЛ - 4. Проте, тільки у хлопчиків з СПФР виявлено позитивний кореляційний зв’язок між рівнями ІЛ - 1β та ІЛ - 4. У хлопчиків, які мали ДМТ, окрім кореляційного зв’язка між рівнем ІЛ-1β та співвідношенням ІЛ - 1β / ІЛ - 4 виявлено тільки позитивний кореляційний зв’язок між рівнями ФНП - α та ІЛ - 4. У хлопчиків, які мали НМТ, встановлені такі ж кореляційні зв’язки, що й і в загальній групі хлопчиків (без урахування рівня ФР), проте, був відсутній кореляційний зв’язок між рівнями ІЛ -1β та ІЛ-4.

У хлопчиків, хворих на ННП, після лікування спостерігалися вірогідні зміни вмісту всіх цитокінів: зменшення рівнів ІЛ - 1β і ФНП - α та зростання показника ІЛ-4. Проте, у хлопчиків, які мали ДМТ, зменшення рівня ІЛ-1β після лікування не виявлено.

* 1. Особливості цитокінової відповіді на запалення у дівчаток з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію

У дівчаток, хворих на ННП, як і у хлопчиків до лікування, спостерігався вищий в порівнянні з дівчатками контрольної групи вміст ФНП – α ( р = 0,028), але на відміну від хлопчиків, рівень ІЛ - 4 (р = 0,045) у них також був збільшений, а відтак зменшене співвідношення ІЛ - 1β / ІЛ - 4 (р = 0,035) (табл. 3.18).

У дівчаток після лікування спостерігалося збільшення рівня ІЛ-4 та зменшене співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-4, тоді як рівень ФНП -α не відрізнявся від дівчаток контрольної групи (табл. 3.18).

Як у дітей контрольної групи, так і окремо у дівчаток кореляції між дослідженими показниками встановлено не було. У дівчаток, хворих на ННП,

Таблиця 3.18.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові дівчаток, хворих на ННП до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  параметри | Кількість  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Здорові дівчатка | | | |
| ІЛ-1β | 9 | 29,52 | 24,02; 33,20 |
| ІЛ-4 | 9 | 19,60 | 13,38; 20,58 |
| ФНП-α | 9 | 0,05 | 0,01; 0,08 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 9 | 1,75 | 1,34; 1,78 |
| Хворі дівчатка до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 80 | 27,90 | 17,43; 34,11 |
| ІЛ-4 | 80 | 25,32\* | 13,71; 33,00 |
| ФНП-α | 80 | 0,19\* | 0,04; 7,88 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 80 | 1,05\* | 0,84; 1,45 |
| Хворі дівчатка після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 80 | 23,75\*\* | 14,20; 30,30 |
| ІЛ-4 | 80 | 27,76\*,\*\* | 14,75; 35,20 |
| ФНП-α | 80 | 0,09\*\* | 0,03; 3,75 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 80 | 0,83\*\* | 0,57; 1,05 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно зі здоровими дівчатками, \*\* - порівняно з хворими дівчатками до лікування.

спостерігалися достовірні кореляційні зв’язки між про- та протизапальними цитокінами як до, так і після лікування (табл. 3.19).

Таблиця 3.19.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнім співвідношенням у дівчаток, хворих на ННП до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,65\* | - |  |
| ФНП-α | +0,46\* | +0,44\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,37\* | -0,33\* | +0,11 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,64\* | - |  |
| ФНП-α | +0,43\* | +0,39\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,49\* | -0,26\* | +0,17 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у дівчаток до та після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило ті ж закономірності, що і у дітей основної групи, а саме, статистично вірогідні зміни вмісту всіх параметрів: зменшення рівнів ІЛ-1β (р=0,000) та ФНП-α (р=0,000), зростання рівня ІЛ-4 (р=0,000) (табл. 3.18).

У дівчаток як до, так і після лікування, виявлено залежність вмісту ІЛ-4 та ІЛ-1β /ІЛ-4 від рівня ФР. Вміст ІЛ-4 був найвищим у тих дівчаток, які мали ДМТ, але різниця була достовірною тільки у порівнянні з дівчатками, які мали НМТ (р=0,013 – до лікування, р=0,011 - після лікування). У дівчаток з СПРФ рівень ІЛ-4 був вищим порівняно з дівчатками з НМТ (р=0,023 – до лікування, р=0,046) і не відрізнявся від рівня ІЛ-4 у дівчат з ДМТ (рис.3.6).



Рис. 3.6. Вміст ІЛ-4 (пг/мл) у сироватці крові дівчаток, хворих на ННП, із різним рівнем ФР до лікування (Ме [25%; 75%], мінімальне та максимальне значення).

У дівчаток, які мали ДМТ, спостерігалися ті ж кореляційні зв’язки, що і у дівчаток основної групи, а співвідношення ІЛ-1/ІЛ-4 мало залежність переважно за рахунок рівня ІЛ-4 (табл.3.20).

Кореляційні зв’язки між дослідженими показниками у дівчаток із ДМТ мали певні відмінності від хлопчиків відповідної групи. А саме, у хлопців з ДМТ кореляційні зв’язки між показниками досліджених цитокінів були майже відсутні, окрім сильних позитивних кореляційних зв’язків між рівнями ІЛ-4 та ФНП-α, ІЛ-1β та співвідношенням ІЛ-1β /ІЛ-4.

Таблиця 3.20.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнім співвідношенням у дівчаток, хворих на ННП та ДМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |

*Продовження таблиці 3.20.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ІЛ-4 | +0,84\* | - |  |
| ФНП-α | +0,61\* | +0,60\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | -0,35 | -0,71\* | -0,19 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,66\* | - |  |
| ФНП-α | +0,76\* | +0,46\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,24 | -0,47\* | +0,20 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у дівчаток з ДМТ до та після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило зменшення рівнів ІЛ-1β (р=0,000018), ФНП-α (р=0,0010) та зростання рівня ІЛ-4 (р=0,000014) (табл. 3.21).

Таблиця 3.21.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові дівчаток, хворих на ННП із ДМТ, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  параметри | Кількість дітей,  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Дівчатка з ДМТ, хворі на ННП до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 25 | 27,92 | 17,05; 34,11 |
| ІЛ-4 | 25 | 31,90 | 20,31; 54,50 |
| ФНП-α | 25 | 0,08 | 0,05; 13,70 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 25 | 0,84 | 0,69; 1,05 |
| Дівчатка з ДМТ, хворі на ННП після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 25 | 27,00\* | 14,10; 30,20 |

*Продовження таблиці 3.21.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ІЛ-4 | 25 | 33,60\* | 22,30; 55,10 |
| ФНП-α | 25 | 0,07\* | 0,05; 9,10 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 25 | 0,74\* | 0,51; 0,86 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з дівчатками, хворими на ННП із ДМТ до лікування

Тоді як, до лікування хлопчики з ДМТ відрізнялися від відповідної групи дівчаток тільки підвищеним співвідношенням ІЛ-1β /ІЛ-4 (р=0,0013), у дівчат з НМТ до лікування спостерігалися кореляційні зв’язки з аналогічними показниками, що і хлопчиків з НМТ, хоча співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-4 визначалося, в основному, ІЛ-1β. Після лікування у дівчат з НМТ виявлено зв’язок між ІЛ-1β і ІЛ-4, рівнями ІЛ-4 та ФНП-α, тоді як після лікування у хлопчиків був вищий вміст ІЛ-1β (р=0,012), менший вміст ІЛ-4 (р=0,040) та підвищене їх співвідношення ІЛ-1β /ІЛ-4 (р=0,00025),(табл.3.22).

Таблиця 3.22.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнім співвідношенням у дівчаток, хворих на ННП та НМТ, до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,34 | - |  |
| ФНП-α | +0,48\* | +0,65\* | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,72\* | -0,28 | +0,21 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,47\* | - |  |

*Продовження таблиці 3.22.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ФНП-α | +0,43\* | +0,30 | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,73\* | -0,20 | +0,27 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у дівчат з НМТ до та після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило зменшення рівнів ІЛ-1β (р=0,000040), ФНП-α (р=0,000018) та зростання вмісту ІЛ-4 (р=0,0039) (табл.3.23).

Таблиця 3.23.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові дівчаток, хворих на ННП з НМТ, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  показники | Кількість дітей,  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Дівчатка з НМТ, хворі на ННП до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 28 | 21,40 | 17,42; 35,42 |
| ІЛ-4 | 28 | 16,29 | 13,56; 25,34 |
| ФНП-α | 28 | 0,53 | 0,06; 7,41 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 28 | 1,09 | 0,83; 2,03 |
| Дівчатка з НМТ, хворі на ННП після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 28 | 17,10\* | 8,80; 35,15 |
| ІЛ-4 | 28 | 17,81\* | 14,15; 28,32 |
| ФНП-α | 28 | 0,08\* | 0,02; 3,75 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 28 | 0,91\* | 0,57; 1,43 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з дівчатками з НМТ, хворі на ННП до лікування.

У дівчаток, які мали НМТ кореляційні зв’язки між показниками досліджених цитокінів були аналогічні відповідним зв’язкам у хлопчиків з НМТ.

У дівчаток з СПФР виявлено однакові кореляційні зв’язки між цитокінами, що і у хлопчиків відповідного рівня ФР, проте у дівчаток з СПФР, на відміну від хлопчиків спостерігався також позитивний кореляційний зв’язок між рівнями ІЛ-1β та ФНП-α (табл. 3.24).

Таблиця 3.24.

Коефіцієнти кореляції між про- та протизапальними цитокінами та їхнім співвідношенням у дівчаток, хворих на ННП із СПФР, до та після лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІЛ-1β | ІЛ-4 | ФНП-α |
| До лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,66\* | - |  |
| ФНП-α | +0,42\* | +0,14 | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,51\* | -0,20 | +0,13 |
| Після лікування | | | |
| ІЛ-1β | - |  |  |
| ІЛ-4 | +0,67\* | - |  |
| ФНП-α | +0,22 | +0,20 | - |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | +0,41\* | -0,29 | -0,03 |

Примітка: \* - р<0,05 кореляційні зв’язки статистично значущі.

Порівняння досліджених параметрів у дівчаток з СПФР до та після лікування за допомогою критерію Уілкоксона виявило зменшення рівнів ІЛ-1β (р=0,000007), ФНП-α (р=0,000543) та зростання вмісту ІЛ-4 (р=0,003) (табл. 3.25).

Таблиця 3.25.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові дівчаток, хворих на ННП з СПФР, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  показники | Кількість дітей,  n | Медіана  Ме | Квартилі  25%; 75% |
| Дівчатка з СПФР, хворі на ННП, до лікування | | | |
| ІЛ-1β | 27 | 30,60 | 23,00; 33,75 |
| ІЛ-4 | 27 | 31,12 | 21,85; 31,80 |
| ФНП-α | 27 | 0,11 | 0,03; 2,49 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 27 | 1,07 | 0,92; 1,60 |
| Дівчатка з СПФР, хворі на ННП, після лікування | | | |
| ІЛ-1β | 27 | 25,66\* | 16,40; 32,10 |
| ІЛ-4 | 27 | 31,40\* | 22,00; 37,20 |
| ФНП-α | 27 | 0,09\* | 0,04; 2,00 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 27 | 0,89\* | 0,73; 1,05 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з дівчатками з СПФР, хворими на ННП до лікування.

Як до, так і після лікування у дівчаток, які мали СПФР рівень ІЛ - 1β був найнижчим та відрізнявся від хлопчиків з відповідним рівнем ФР (вищий у хлопчиків, р = 0,0177 – до лікування, р = 0,034 – після лікування), співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-4 мало такі ж закономірності (підвищене у хлопчиків, р = 0,033 – до лікування, р = 0,0049 – після лікування)(табл. 3.26).

У дівчаток, хворих на ННП, на першому етапі дослідження рівень ФНП - α був підвищений у порівнянні з дівчатками контрольної групи. Після лікування він нормалізувався і дорівнював показникам практично здорових дівчаток.

Таблиця 3.26.

Вміст про- та протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у сироватці крові дітей, хворих на ННП, які мали різні рівні фізичного розвитку, до та після лікування (пг/мл)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Досліджені  параметри | Медіана, Ме | Квартилі  25%; 75% | Медіана, Ме | Квартилі  25%; 75% |
| До лікування (перше дослідження) | | | | |
|  | Хлопчики з НМТ, n=32 | | Дівчатка з НМТ, n=28 | |
| ІЛ-1β | 24,8 | 20,43; 45,41 | 21,40 | 17,42; 35,42 |
| ІЛ-4 | 25,33 | 9,20; 35,15 | 16,29 | 13,56; 25,34 |
| ФНП-α | 0,25 | 0,03; 4,61 | 0,53 | 0,06; 7,41 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 1,22 | 0,87; 3,39 | 1,09 | 0,83; 2,03 |
|  | Хлопчики з ДМТ, n=14 | | Дівчатка з ДМТ, n=25 | |
| ІЛ-1β | 67,66 | 15,14; 94,55 | 27,92 | 17,05; 34,11 |
| ІЛ-4 | 19,75 | 16,70; 31,70 | 31,90 | 20,31; 54,50 |
| ФНП-α | 0,08 | 0,06; 0,87 | 0,08 | 0,05; 13,70 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 1,85 | 1,13; 5,03 | 0,84 | 0,69; 1,05 |
|  | Хлопчики з СПФР, n=25 | | Дівчатка з СПФР,n=27 | |
| ІЛ-1β | 38,16 | 35,0; 67,20 | 30,60\*\* | 23,00; 33,75 |
| ІЛ-4 | 20,70 | 17,10; 30,70 | 31,12\*,\*\* | 21,85; 31,80 |
| ФНП-α | 0,09 | 0,06; 4,63 | 0,11\*\* | 0,03; 2,49 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 1,68 | 1,21; 2,12 | 1,07\*\* | 0,92; 1,60 |

*Продовження таблиці 3.26.*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|  | У динаміці лікування (друге дослідження) | | | |
|  | Хлопчики з НМТ, n=32 | | Дівчатка з НМТ, n=28 | |
| ІЛ-1β | 25,20\*\* | 14,33;38,68 | 17,10££ | 8,80; 35,15 |
| ІЛ-4 | 26,5\*\* | 13,2;35,30 | 17,81££ | 14,15; 28,32 |
| ФНП-α | 0,15\*\* | 0,02;1,30 | 0,08££ | 0,02; 3,75 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 0,96\*\* | 0,74;2,28 | 0,91££ | 0,57; 1,43 |
|  | Хлопчики з ДМТ, n=14 | | Дівчатка з ДМТ, n=25 | |
| ІЛ-1β | 67,57\*\*\* | 15,01;94,05 | 27,00£££ | 14,10; 30,20 |
| ІЛ-4 | 19,75\*\*\* | 16,74; 31,89 | 33,60£££ | 22,30; 55,10 |
| ФНП-α | 0,05\*\*\* | 0,01; 0,68 | 0,07£££ | 0,05; 9,10 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 1,85\*\*\* | 1,13; 4,97 | 0,74£££ | 0,51; 0,86 |
|  | Хлопчики з СПФР, n=25 | | Дівчатка з СПФР, n=27 | |
| ІЛ-1β | 34,30\* | 27,30; 50,30 | 25,66£ | 16,40; 32,10 |
| ІЛ-4 | 24,0\* | 18,6; 32,0 | 31,40£ | 22,00; 37,20 |
| ФНП-α | 0,06\* | 0,02; 2,62 | 0,09£ | 0,04; 2,00 |
| ІЛ-1β / ІЛ-4 | 1,27\* | 1,12; 1,81 | 0,89£ | 0,73; 1,05 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно зі хлопчиками СПФР; \*\*\* – р<0,05 порівняно з хлопчиками з ДМТ до лікування; £ – р<0,05 порівняно з дівчатками СПФР до лікування; ££  – р<0,05 порівняно з дівчатками з НМТ до лікування; £££  – р<0,05 порівняно з дівчатками з ДМТ групи до лікування.

У дівчаток, хворих на ННП, як до, так і після лікування, на відміну від хлопчиків спостерігався збільшений рівень ІЛ-4, а відтак зменшене співвідношення ІЛ -1β /ІЛ-4, що свідчить про більш істотне залучення ІЛ-4 до імунної відповіді на запальний процес. У дівчаток до і після лікування виявлено

залежність рівня ІЛ-4 та ІЛ-1β /ІЛ-4 від рівня ФР. У дівчаток, з НМТ рівень ІЛ-4 був нижчим у порівнянні з показниками дівчаток з ДМТ і з СПФР (табл. 3.26).

У дівчаток з різним рівнем ФР, кореляційні зв’язки між дослідженими цитокінами мали певні відмінності.А саме, позитивні кореляційні зв’язки між рівнями ІЛ-1β та ІЛ-4 мали місце у дівчаток з СПФР і дівчат з ДМТ як до, так і після лікування, а у дівчаток, які мали НМТ – після лікування; між рівнями ІЛ-1β та ФНП-α - у дівчаток з ДМТ і НМТ до і після лікування; а у дівчаток з СПФР – після лікування.

Дівчатка з СПФР та НМТ відрізнялися від дівчаток з ДМТ існуванням позитивних кореляційних зв’язків між ІЛ-1β та співвідношенням ІЛ-1β /ІЛ-4. На противагу до попередніх двох груп, у дівчаток з ДМТ спостерігався негативний кореляційний зв’язок між рівнем ІЛ-4 та ІЛ-1β /ІЛ-4.

У дівчаток, незалежно від рівня ФР, після лікування спостерігалися вірогідні зміни вмісту всіх цитокінів: зменшення рівнів ІЛ-1β і ФНП-α та зростання вмісту ІЛ-4.

Слід зазначити, що тільки дівчатка з НМТ не відрізнялися від відповідної групи хлопчиків за всіма параметрами як до, так і після лікування, тоді як дівчата з СПФР та ДМТ відрізнялися від відповідних груп хлопчиків підвищеним вмістом ІЛ-1β ( з хлопчиками з СПФР – до і після лікування; хлопчиками з ДМТ – після лікування) і підвищеним співвідношенням ІЛ-1β / ІЛ-4. Крім того, у дівчаток з ДМТ був збільшений вміст ІЛ-4 в порівнянні з хлопчиками відповідної групи.

Приклади клінічних випадків дітей, хворих на ННП, які мали різні рівні ФР.

**Клінічний випадок** **№1.** Дитина Анастасія А., 13 років 1 місяць, хвора на ННП, мала надлишкову масу тіла та була обстежена в межах виконання даної роботи. Дитина проживає у м. Харків, госпіталізована 23.11.2017 р.. Скарги при надходженні до стаціонару були на підвищення температури до 38,8°С, малопродуктивний вологий кашель, загальну слабкість, головний біль. З анамнезу життя: народилась від II-ї вагітності, термін гестації 39-40 тижнів, перебіг вагітності ускладнений наявністю фетоплацентарної недостатності та анемією, доношена; маса при народженні 2910 г, довжина тіла 49 см; знаходилась на грудному вигодовуванні з народження до 4-х місяців життя, після чого була переведена на штучне вигодовування адаптованими сумішами, термін введення прикорму мати не пам’ятає. Дівчина часто хворіла на ГРЗ, двічі - на пневмонію в віці 7-ми та 8-ми років. Перебувала під наглядом у отоларинголога з 2010 р. з приводу хронічного риносинусита. Дитина має всі профілактичні щеплення, проте з порушенням строків календаря. В родині палять обидва батька. Соціально-економічні умови в родині задовільні, проживають у власному будинку. З анамнезу захворювання: дитина захворіла 5 діб тому, коли з’явились вищезазначені скарги. Лікувалась вдома: жарознижуючі, противірусні, відхаркувальні препарати. У зв’язку з відсутністю ефекту від лікування та погіршенням стану, дитина була направлена дільничним лікарем до стаціонару.

Об’єктивний огляд: загальний стан дитини середньої тяжкості, температура тіла - 38,9°С, ЧД - 35 за хв., ЧСС - 125 уд./хв. Артеріальний тиск - 110/70 мм рт. ст.  Маса **–** 60,1 кг. Зріст – 160 см. ІМТ = 23,5 кг/м2, що відповідає ( М + 1,1 σ до М + 2 σ ) - фізичному розвитку вище середнього, знаходиться в діапазоні > 85 перцентилів та інтерпретується як НМТ з ризиком виникнення ожіріння. Дитину було віднесено до I-ї групи дослідження.

Шкірні покриви бліді, чисті. Слизова оболонка мигдаликів, дужок, задньої стінки глотки гіперемовані, без налетів. Дихання через ніс утруднено внаслідок виділення слизу. Кашель частий, вологий, малопродуктивний зі скудним виділенням мокротиння. Перкуторно над поверхнею легенів є локальне скорочення перкуторного звуку в паравертебральних ділянках лівоворуч. Аускультативно: над зо­ною скорочення перкуторного звуку вислуховується послабленне дихання. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м´який, безболісний при пальпації. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Діурез достатній. Випорожнення 1 раз на добу, оформлені.

Дані додаткового обстеження:

1. Загальний аналіз крові: лейкоцитоз (12 x 109/л), еритроцити (4,33 x 1012/л), кольоровий показник (0,97), зсув формули вліво, а саме: (паличкоядерні – 18 %, сегментоядерні - 24%, еозинофіли — 4%, лімфоцити —62%, моноцити -2% ), ШОЕ (25 мм/год).

2. Загальний аналіз сечі: без патологічних змін.

3. Рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції: посилення легеневого рисунку з наявністю інфільтративних змін легеневої тканини ліворуч (S3-S4). Праворуч - без особливостей. Синуси вільні. Конфігурація серця не змінена.

Висновок: Лівобічна вогнищева пневмонія.

4. Сатурація 95%.

5. Кал на я/г: яйця глистів не виявлені.

6. Біохімічний аналіз крові: C-реактивний білок — 2,3мг/л

7. Бактеріологічний аналіз мокротиння та серологічний аналіз сироватки крові: *Streptococcus pneumoniae — 1 x 10 5*

8. Метод ІФА що до визначення IgМ та IgG: антитела до *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae*  - відсутні.

9. Дослідження цитокінів: на 2 день після надходження до стаціонару: IЛ-1β (56,07 пг/мл); ФНП-α (5,42 пг/мл); IЛ-4 (25,24 пг/мл); на 8 день перебування у лікарні: IЛ-1β (31,07 пг/мл); ФНП-α (2,07пг/мл); IЛ-4 (31,07 пг/мл).

10. Консультація отоларинголога: хронічний риносинусит, період ремісії.

Клінічний діагноз: первинна негоспітальна вогнищева лівобічна неускладнена пневмонія, гострий перебіг, ДН 0-І ступеня. Хронічний риносинусит, період ремісії.

Рентгенографія органів грудної клітки (рис. 3.7).

Дитина отримувала: амоксицилін клавуланат (дозування по амоксициліну 1000 /200 мг /кг /добу в /в в 3 прийоми – 4 доби в / в) та амброксол (по 30,0 мг 3 рази на добу протягом 5 діб). Після чого антибіотик було змінено у зв’язку з відсутністю позитивної динаміки: збереження температурної реакції та аускультативних даних; призначено цефтріаксон (по 1,0 г 2 рази на добу протягом 7 діб в / в). На тлі лікувальних заходів на 6 день стан дитини покращився, температура тіла знизилась до 37,2 ° С, дані аускультації свідчили

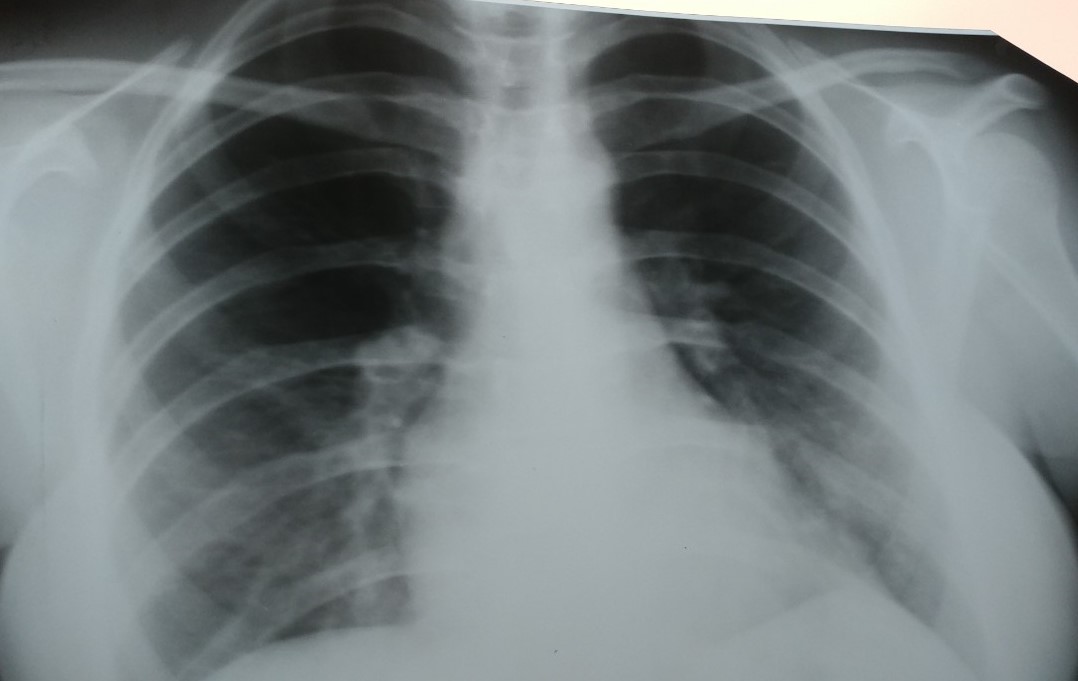


Рис. 3.7. Ренгенографія органів грудної клітки дитини віком 13 років

про розсмоктування запального процесу в легенях: на тлі послабленого дихання вислуховувалась крепітація. Показники клінічного аналізу крові, рівні IЛ-1β та ФНП-α знизились (31,07 пг/мл; 2,07пг/мл відповідно); а рівень IЛ-4 підвищився (31,07 пг/мл).

Враховуючи нормалізацію загального стану, фізикальних даних та клініко-лабораторних даних, дитина була виписана додому. Загальний термін перебування в лікарні склав 15 діб.

**Клінічний випадок №2.** Дитина Микола С., 6 років 2 міс, хворий на ННП, мав дефіцит маси тіла та був обстежений в межах виконання даної роботи. Дитина проживає у м. Харків, госпіталізована 23.01.2017 р. Скарги при надходженні до стаціонару на підвищення температури тіла до 38,8°С, вологий кашель, зниження апетиту, головний біль, сонливість. З анамнезу життя: дитина народилась від I-ї вагітності, шляхом кесарева розтину у терміні гестації 39 тижнів, перебіг вагітності ускладнений загрозою переривання в першому триместрі, та анемією. Дитина доношена, маса при народженні 2410 г, довжина тіла 48 см; знаходилась на грудному вигодовуванні з народження до 3-х місяців життя, після чого була переведена на частково грудне вигодовування, з додаванням адаптованої суміші. Зі слів матері, термін введення прикорму у віці 5-6 місяців дитини, але хлопчик не досягав вікових показників маси та зросту протягом грудного та раннього періодів життя. Часто хворів на ГРЗ (більш 7-8 разів на рік), переніс гострий бронхіт (у віці 4-х та 5-ти років), після другого епізоду – пневмонія (листопад 2016 р). Знаходиться під наглядом отоларинголога з 2014 р. з приводу гипертрофія аденоїдів I-II ступеня; з 2014 р. під наглядом кардіолога - пролапс мітрального клапану I ступеня. Має профілактичні щеплення згідно з календарем вакцинації. В родині палить батько. Соціально-економічні умови в родині задовільні, проживають у квартирі багатоповерхового будинку.

З анамнезу захворювання: дитина захворіла 3 доби тому, коли з’явились вищезазначені скарги. Лікувалась вдома мамою самостійно: жарознижуючі, імуно-модулятори, відхаркувальні препарати, інгаляційні заходи з допомогою небулайзеру. У зв’язку з відсутністю ефекту від лікування та різким погіршенням стану, дитина доставлена до стаціонару бригадою швидкої медичної допомоги.

Об’єктивний огляд: загальний стан дитини середньої тяжкості, температура тіла - 38,8°С, ЧД - 44 за хв., ЧСС - 118 уд./хв. Артеріальний тиск - 90/70 мм рт. ст. Маса **–** 15,9 кг. Зріст – 109 см. ІМТ = 13,4 кг/м2, що знаходиться в діапазоні (˂5) перцентилі та інтерпретується як ДМТ. Дитину було віднесено до II -ї групи дослідження. Шкірні покриви бліді, сухі, периорбітальний ціаноз. Слизова оболонка дужок та задньої стінки глотки гіперемовані, без нальотів. Дихання через ніс утруднено внаслідок виділення слизу. Задишка змішаного характеру. Кашель вологий частий, малопродуктивний. Перкуторно: над поверхнею легень праворуч відзначається локальне скорочення звуку. Аускультативно: на тлі послабленого дихання праворуч вислуховується крепітація в ділянці скорочення перкуторного звуку. Тони серця приглушені, ритмічні, вислуховується систолічний шум над верхівкою серця. Живіт м´який, безболісний при пальпації. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Діурез достатній. Випорожнення 1 раз в 2 доби, оформлені.

Дані додаткового обстеження:

1. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 114 г/л, лейкоцитоз (15,2 x 109/л), еритроцити (4,33 x 1012/л), кол.показник (0,97), зсув формули вліво, а саме: (паличкоядерні – 10 %, сегментоядерні - 24%, еозинофіли — 4%, лімфоцити —68%, моноцити -4% ), ШОЕ (22 мм/год).

2. Загальний аналіз сечі: без патологічних змін.

3. Рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції: візуалізація інтенсивних, нечітко окреслених з тенденцією до зливу, вогнищ інфільтрації (III – V м/р ). Легеневий рисунок посилен, особливо в зоні інфільтрації. Ліворуч - без особливостей. Синуси вільні. Конфігурація серця не змінена. Висновок: Правобічна вогнищево-зливна пневмонія.

4. Сатурація 94%.

5. Кал на я/г: яйця глистів не виявлені.

6. Біохімічний аналіз крові: без змін.

7. Бактеріологічний аналіз мокротиння та серологічний аналіз сироватки крові: *Streptococcus pneumoniae — 1 x 10 4*

8. Метод ІФА що до визначення IgМ та IgG: антитела до *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae*  - відсутні.

9. Дослідження цитокінів: на 2 день після знаходження у стаціонарі: IЛ-1β (86,07 пг/мл); ФНП-α (3,45 пг/мл); IЛ-4 (29,24 пг/мл); на 7 день перебування у лікарні: IЛ-1β (48,67 пг/мл); ФНП-α (2,01 пг/мл); IЛ-4 (30,07 пг/мл).

10. Консультація отоларинголога: Гипертрофія аденоїдів, I-II ступень.

11. Проведення ЕКГ та УЗД досліджень: порушення реполярізації, пролапс мітрального клапану I ст., додаткова хорда лівого шлуночка.

12. Консультація кардіолога: Пролапс мітрального клапану I ст. Природжена вада розвитку кардіальних камер та сполучень, неуточнена (аномальна хорда лівого шлуночка).

Клінічний діагноз: Первинна негоспітальна вогнищева правобічна неускладнена пневмонія, гострий перебіг, ДН І-II ст. Пролапс мітрального клапану I ст. Природжена вада розвитку кардіальних камер та сполучень, неуточнена. Гипертрофія аденоїдів I-II ст.

Рентгенографія органів грудної клітки (рис. 3.8).

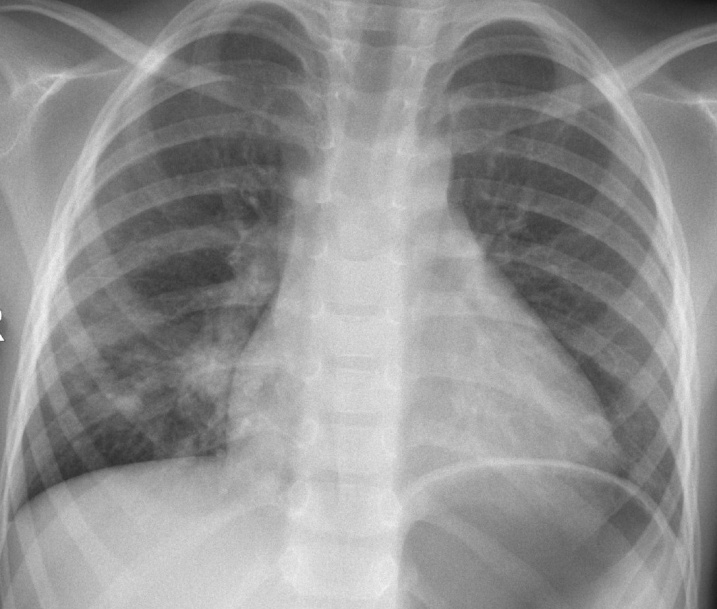


Рис. 3.8. Ренгенографія органів грудної клітки дитини 6 років

Дитина отримувала амоксицилін клавуланат (дозування по амоксициліну 500мг в 3 прийоми – 4 доби в/в), лазолван (по 15 мг 3 рази на добу протягом 7 діб). В результаті неефективності терапії, а саме, збереження явищ інтоксикації, перкуторних та аускультативних даних антибіотик змінено на цефотаксим (по 0,5 г кратністю 2 рази на добу, протягом 5 діб в/в). Рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції на 7 добу захворювання: інтенсивність інфільтрації зменшилась праворуч (III – V м/р). Ліворуч - без особливостей. Синуси вільні. Конфігурація серця не змінена. Висновок: Правобічна вогнищево-зливна пневмонія. Позитивна динаміка.

На тлі лікувальних заходів загальний стан дитини покращився на 5-6 добу: знизилась температура тіла (37,3°С), зберігався рідкий, продуктивний кашель з відходженням мокротиння, прояви задишки відсутні. Перкуторно: над поверхнею легень відмічається легеневий звук. Аускультативно: крепітація праворуч менш виражена.

Показники клінічного аналізу крові нормалізувалися, рівні IЛ-1β та ФНП-α знизилися, але не досягали показників здорових дітей. Рівень протизапального IЛ-4 підвищився в порівнянні з гострим періодом захворювання. Враховуючи нормалізацію фізікальних даних, поліпшення загального стану, клініко-лабораторних даних та результату контрольного рентгенологічного обстеження дитина була виписана додому на 10 добу.

* 1. Кореляційний аналіз ймовірності впливу внутрісистемної та міжсистемної інтеграції показників запалення у дітей, з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію.

Було проведено системний аналіз основних досліджених показників (вік, стать, показники ФР, клінічного аналізу крові та цитокинів) за допомогою метода кореляційних структур. У табл. 3.27 - 3.29 представлено матрицю інтеркореляцій.

Таблиця 3.27.

Матриця інтеркореляцій показників у хворих з СПФР

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | вік | ІЛ - 4 | ФНО-α | ІЛ - 1β | стать | ФР | L | ШОЕ |
| вік | Х |  |  |  |  |  |  |  |
| ІЛ – 4 | - 0,21 | Х |  |  |  |  |  |  |
| ФНО-α | +0,34\* | - 0,32\* | Х |  |  |  |  |  |
| ІЛ – 1β | 0,22 | - 0,19 | 0,38\* | Х |  |  |  |  |

*Продовження таблиці 3.27.*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| стать | 0,09 | - 0,57\* | 0,05 | 0,48\* | Х |  |  |  |
| ФР | 0,31\* | - 0,15 | - 0,04 | - 0,13 | - 0,32\* | Х |  |  |
| L | 0,30\* | - 0,21 | - 0,12 | 0,57\* | - 0,34\* | + 0,33\* | Х |  |
| ШОЕ | 0,13 | - 0,35\* | - 0,06 | 0,39\* | 0,38\* | 0,34\* | 0,40\* | Х |

Примітка: \* - p < 0,05.

Таблиця 3.28.

Матриця інтеркореляцій показників у хворих з НМТ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | вік | ІЛ - 4 | ФНОα | ІЛ –1β | стать | ФР | L | ШОЕ |
| вік | Х |  |  |  |  |  |  |  |
| ІЛ – 4 | 0,14 | Х |  |  |  |  |  |  |
| ФНОα | 0,02 | 0,33\* | Х |  |  |  |  |  |
| ІЛ – 1β | 0,51\* | 0,50\* | 0,34\* | Х |  |  |  |  |
| стать | 0,14 | - 0,25 | 0,17 | 0,15 | Х |  |  |  |
| ФР | 0,42\* | 0,16 | - 0,15 | 0,35\* | 0,02 | Х |  |  |
| L | - 0,08 | 0,11 | 0,25 | 0,12 | 0,08 | 0,43\* | Х |  |
| ШОЕ | 0,02 | 0,02 | 0,19 | 0,17 | 0,33\* | -0,35\* | 0,10 | Х |

Примітка: \* - p < 0,05.

Таблиця 3.29.

Матриця інтеркореляцій показників у хворих з ДМТ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | вік | ІЛ - 4 | ФНОα | ІЛ –1β | стать | ФР | L | ШОЕ |
| вік | Х |  |  |  |  |  |  |  |

*Продовження таблиці 3.29.*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ІЛ – 4 | 0,05 | Х |  |  |  |  |  |  |
| ФНОα | 0,02 | 0,67\* | Х |  |  |  |  |  |
| ІЛ – 1β | 0,19 | 0,02 | 0,06 | Х |  |  |  |  |
| стать | 0,10 | 0,15 | - 0,16 | 0,45\* | Х |  |  |  |
| ФР | 0,50\* | 0,01 | - 0,18 | 0,06 | 0,09 | Х |  |  |
| L | 0,26 | - 0,04 | 0,11 | - 0,13 | 0,41\* | 0,17 | Х |  |
| ШОЕ | 0,27 | 0,13 | 0,25 | 0,14 | 0,06 | - 0,01 | 0,09 | Х |

Примітка: \* - p < 0,05.

Встановлено суттєві відмінності кореляційних структур у відношенні інтегративних властивостей досліджених параметрів відображають принципову різницю в функціонуванні систем організму дітей, хворих на ННП, які мають різні рівні ФР. Отримані результати свідчать про адекватну цитокінову відповідь на запалення у хворих на ННП, із СПФР; незначні прояви зниження активності цитокінової відповіді на запалення у хворих, з НМТ, а у хворих з ДМТ — виражене зниження цитокінової відповіді на запальний процес в легенях.

**Резюме до розділу:**

Для дітей, хворих на ННП, які мали НМТ та ДМТ, несприятливими факторами щодо тривалості перебігу захворювання є: обтяжений анте- та постнатальний анамнез, а саме, анемія, фетоплацентарна недостатність періоду вагітності у матерів, шкідливі звички та часті ГРЗ у батьків. Проте у дітей, які мали НМТ, мало також суттєве значення переведення дитини до 6-ті місячного віку життя на штучне вигодовування. Для дітей, хворих на ННП, які мають НМТ та ДМТ, були характерні більш інтенсивні прояви інтоксикації, більш тривалий період розсмоктування вогнищ запального процесу в легенях за рентгенологічними даними та більш тривалий період перебування дитини в умовах стаціонару в порівнянні з дітьми, які мали СПФР.

У дітей, хворих на ННП, незалежно від рівня ФР у гострому періоді захворювання встановлено вірогідне збільшення рівнів прозапальних ІЛ-1β і ФНП-α цитокинів у сироватці крові відносно показників дітей контрольної групи; на тлі лікування у хворих з СПФР та НМТ ці показники вірогідно знижуються, досягаючи рівня практично здорових дітей. Отримані результати можуть свідчити про певне виснаження протизапальних механізмів.

У дітей, хворих на ННП, незалежно від рівня ФР, на тлі лікування рівень прозапального ФНП-α було знижено, однак у групі хворих з НМТ вищезазначений показник залишався високим в порівнянні зі здоровими дітьми.

Рівень протизапального ІЛ-4 вірогідно збільшувався у всіх дітей з ННП, незалежно від рівню ФР в гострий період захворювання. На тлі лікування у хворих з ДМТ і НМТ його рівень залишався високим в порівнянні зі здоровими дітьми, тоді як у хворих з СПФР вміст ІЛ-4 вірогідно знизився у порівнянні з гострим періодом захворювання. Слід відзначити, що в гострому періоді ННП рівень ІЛ-4 у дітей, які мали СПФР, був найвищим у порівнянні з хворими з ДМТ та НМТ.

У дітей з надлишковою масою тіла та її дефіцитом, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, відбувається певний дисбаланс цитокінового профілю: переважання рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ФНП-α у гострому періоді захворювання в порівнянні з пацієнтами, які мають середній рівень фізичного розвитку, що збігається з тяжкістю та тривалістю клінічних проявів захворювання.

Порівняння досліджених параметрів до та після лікування виявило статистично вірогідні зміни вмісту всіх параметрів (зменшення ІЛ-1β та ФНП-α, зростання ІЛ-4) як у загальній групі дітей, так і у хлопчиків та дівчаток окремо: у хлопчиків рівень ІЛ-1β та співвідношення ІЛ-1β /ІЛ-4 реєструвалось вище, ніж у дівчаток.

Найбільш виражені симптоми інтоксикації були у дітей, які мали дефіцит маси тіла, позитивні серологічні маркери *Streptococcus pneumoniae*, що супроводжувалось значним підвищенням рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ФНП-α у гострий період захворювання та незначне зниження цих показників на тлі лікування.

Виявлені вірогідні відмінності показників цитокінового профілю у дітей з різним рівнем ФР, їхній взаємозв’язок з перебігом пневмонічного процесу дає змогу розглядати їх не тільки у якості маркерів тяжкості запального процесу, але і прогнозувати перебіг та тривалість ННП у дітей залежно від рівня ФР.

**Результати, отримані в даному розділі, висвітлені в таких публікаціях:**

1. Бородiна О. С. Гендерні особливості рівня цитокінів в залежності від рівня фізичного розвитку дітей хворих на негоспітальну пневмонію / О. С. Бородiна // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – №1 (70). – С. 29 – 35.
2. Borodina O. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines in activation of inflammation at community acquired pneumonia of children with different level of physical development // Frolova T., Borodina O., Ohapkina О., Atamanova О. // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.2018.7(2) e 070206 doi:10.7363/070206 online: 2018 May 23.
3. Бородіна О.С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: особливості змін цитокінових маркерів у хлопчиків і дівчат в динаміці лікування / О. С. Бородіна // Одеський медичний журнал. – 2018. – №6. – С. 10 – 16.
4. Бородіна О. С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: взаємозв’язок із цитокіновою відповіддю та фізичним розвитком / О. С. Бородіна // Досягнення біології та медицини. – 2018. – №2. – С. 25 –28.
5. Бородiна О.С. Особливості дисбалансу цитокінів у дітей з різним рівнем фізичного розвитку хворих на негоспітальну пневмонію // О. С. Бородiна, М. О. Саркісян // Біологічні дослідження – 2017: Матеріали VІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю / 14–16 березня 2017 року. Житомир, 2017. Секція 11. Клінічна медицина. – C. 319-320.
6. Бородiна О. С. Особливості рівня цитокінів у дітей хворих на негоспітальну пневмонію в залежності від статі та фізичного розвитку / Т. В. Фролова., О. С. Бородiна, К. Г. Коліушко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Н. I. Макєєвої, Н. П. Алексеєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – (м. Харків, 14 –15 березня 2017 р.) – С. 224 – 225.
7. Бородина О.С.Особенности иммунного дисбаланса у детей с разным уровнем физического развития, больных негоспитальной неосложненной пневмонией // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: Cборник тезисов докладов 71 Международной научно-практической конференции. Минск – 2017 – С.1189.
8. Бородiна О. С. Гендерні особливості імунної відповіді дітей хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію / О. С. Бородіна // Гендер. Екологія. Здоров’я: Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції. (м. Харків, 20 - 21 квітня 2017 р.). – С. 44 – 45.
9. Бородіна О. С. Характер вигодовування та захворюваність негоспітальною неускладненою пневмонією у дітей / О. С. Бородіна, А. Г. Амаш, О. В. Атаманова // Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря: Матеріали міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті проф. Ю. В. Бєлоусова. (м. Харків, 1-2 червня 2017 р.). – С. 4 – 5.
10. Бородіна О. С. Поширеність коморбідних станів серед школярів Харківського регіону / Фролова Т.В., Бородіна О.С. та ін. // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 19 травня 2017 р. – Харків. – 2017– С.140–142.
11. Borodina O.S.Imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia of children with different levels of physical development / Frolova T.V., Borodina O.S.// International Meeting with simultaneous translations: 7-th International Conference on Neonatal And Pediatric Laboratory Medicine in collaboration with the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Selected abstracts of the 13-th International Workshop on Neonatology. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. Сagliari (Italy), 25 to 28 October 2017. JPNIM, 2017; 6 (2). – e060234 – 89 p. – P. 52-53.
12. Бородiна О.С. Особливості рівню маркерів імунної регуляції при негоспітальній пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку / Фролова Т.В., Бородiна О.С. // Здоров’я людини: теорія і практика: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. // Під редакцією Єжової О. О. – Суми. – 2017. – 288 с. – С.61.
13. Бородiна О.С. Варіативність клінічної, серологічної та бактеріологічної картини негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей в залежності від рівня фізичного розвитку // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медикобіологічних і спортивних наук: матеріали II Міжнародної заочної науково-практичної конференції. Миколаїв, 30 жовтня 2017 р. – 80 с. – С.24–26.
14. Бородіна О. С. Особливості етіологічних чинників негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку/ Фролова Т.В., Бородіна О.С. та ін. //Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам’яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 р. від дня його народження. Київ, 12–13 жовтня 2017 р.–224 с.– С. 198.
15. Бородіна О.С. Особливості цитокінової відповіді у хлопчиків та дівчат, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію / О. С. Бородіна // Превентивна медицина: реалії та перспектива: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Чернівці, 18-19 жовтня 2018 р.). – С.44 -45.

РОЗДІЛ 4

ПРЕДИКТОРИ ТРИВАЛОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ

4.1. Спосіб прогнозування перебігу ННП у дітей з різним рівнем ФР на підставі аналізу інформативності предикторів тривалості захворювання

Виділення предикторів, які грають певну роль в прогнозуванні тривалості перебігу ННП у дітей з різним рівнем ФР і можуть бути використані практичним лікарем є одним з актуальних завдань педіатрії.

Для визначення критеріїв прогнозу тривалості перебігу ННП у дітей була використана неоднорідна послідовна процедура Вальда - Генкіна [282, 283].

З метою визначення найбільш значимих предикторів щодо прогнозування тривалості перебігу ННП було сформовано дві групи хворих: а) з тривалістю ННП до 10-14 діб, (n= 120); б) з тривалістю захворювання більше 14 діб (n= 31).

На підставі аналізу даних анамнезу життя хворих, стану здоров'я батьків, наявності шкідливих звичок у батьків хворих дітей, рівню ФР, даних про клінічний перебіг ННП, результатів лабораторних і інструментальних методів обстеження були встановлені градації показників і обчислені їх прогностичні коефіцієнти (ПК) та інформативність (I).

Прогностична значущість показників даних анамнезу життя дітей, хворих на ННП представлена в табл. 4.1.

Таблиця 4.1.

Прогностична значущість показників даних анамнезу життя дітей, хворих на ННП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показника | ПК | I |
| вага дитини  при народженні, г | ≤ 2500 | +4,8 | 2,48 |

*Продовження таблиці 4.1.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Вага дитини при народженні, г | 2501-3000 | +3,4 | 2,48 |
| 3001-3500 | -3,2 |
| ≥3501 | -7,4 |
| ГРЗ протягом останнього року життя дитини | ≤2 випадків на рік | -2,6 | 0,99 |
| ≥3 випадків на рік | +3,8 |
| характер вигодовування  дитини | грудне | -2,5 | 0,83 |
| штучне | +2,8 |
| тривалість грудного вигодовування, міс життя | ≤6 | +3,1 | 0,46 |
| ≥7 | -1,0 |
| вакцинація згідно календаря щеплень | було | -1,0 | 0,45 |
| не було | +3,0 |
| фактичний вік дитини на момент обстеження, роки | ≤4 | +2,6 | 0,30 |
| 4,1-6 | -2,0 |
| ≥6,1 | 0 |
| пневмонія в анамнезі хворого | було | +1,3 | 0,17 |
| не було | -1,0 |
| наявність атопічних проявів на першому році життя дитини, епізодів | ≥3 | +1,2 | 0,16 |
| ≤2 | -1,0 |

Примітка**:** знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

Дані табл.4.1 вказують, що високу (Ī ≥1,0) прогностичну інформативність (не залежно від фактичного віку хворого) має вага дитини при народженні (Ī=2,48). Велику прогностичну значущість, близьку до одиниці інформативності, має наявність перенесених ГРЗ протягом останнього року життя дитини (Ī=0,99).

Помірну прогностичну значущість (1,0<Ī ≥0,50) має характер вигодовування дитини (Ī=0,83). Близьку до помірної прогностичну цінність (0,50 > Ī ≥ 0,25) встановлено ​​для тривалості грудного вигодовування у дітей, хворих на ННП (Ī = 0,46), відсутність у хворої дитини вакцинації згідно з календарем щеплень (Ī = 0,45), фактичного віку хворого на момент обстеження (Ī = 0,30).

Що стосується таких показників, як пневмонія в анамнезі пацієнта та атопічні прояви на першому році життя, звертає увагу, що вони суттєво не відрізнялись за інформативністю один від одного ((Ī = 0,17) та (Ī = 0,16), відповідно) та не виявили значних предикторських властивостей.

Згідно значень ПК (табл.4.1) менш тривалий перебіг ННП (до 10 - 14 діб) мають: вага при народженні ≥ 3001г, наявність перенесених ГРЗ протягом останнього року життя дитини не більше 2 випадків на рік, виключно грудне вигодовування та тривалість перебування хворої дитини на грудному вигодовуванні ≥ 7 місяців, наявність у хворої дитини вакцинації згідно календарю щеплень*,* вік дитини на момент захворювання від 4-х до 6-ти років.

На користь тривалого перебігу ННП (більш ніж 14 діб ) у дітей свідчать: вага дитини при народженні ≤ 3000 г; наявність перенесених ГРЗ протягом останнього року життя ≥ 3-х епізодів на рік, штучне вигодовування; ранній (≤4-х років) вік хворої дитини на момент захворювання ННП; тривалість грудного вигодовування ≤ 6 місяців життя та наявність пневмонії в анамнезі.

Прогностична значущість соціально-економічного стану родини хворих представлена ​​в табл.4.2, з якої видно, що серед соціально-економічних чинників ознак з високою інформативністю не виявлено. Помірна прогностична цінність встановлена для місця проживання дитини (квартира або власний будинок) (Ī = 0,70), а такі показники, як матеріальний рівень забезпечення родини (Ī = 0,11) і наявність обох батьків (Ī = 0,03) зовсім не виявили предикторських властивостей.

Як видно з табл.4.2, на користь менш тривалого перебігу захворювання свідчить мешкання родини хворого у власному будинку, тоді як діти, що проживають в умовах квартир багатоповерхівок більш схильні для тривалого перебігу ННП.

Таблиця 4.2.

Прогностична значущість соціально-економічних факторів родини

дітей, хворих на ННП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показника | ПК | Ī |
| місце мешкання родини | квартира | +1,0 | 0,70 |
| власний будинок | -6,0 |
| матеріальний рівень родини | задовільний | -0,5 | 0,11 |
| не задовільний | +3,0 |
| Склад родини | повна | -0,1 | 0,03 |
| не повна | +0,3 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП у дітей.

Використовуючи середньоарифметичні значення показника інформативності проведено комплексну оцінку прогностичної значущості окремих груп чинників щодо впливу на тривалість перебігу ННП: анамнез життя дітей, хворих на ННП має високу (Ī = 1,01), тоді як соціально-економічні фактори – низьку (Ī = 0,30) прогностичну інформативність.

Що стосується характеристик даних сімейного анамнезу, а саме - часті ГРЗ у батьків, гострі захворювання органів дихання у матері протягом вагітності, хронічні захворювання бронхолегеневої системи в анамнезі батька й матері, то слід зазначити що часті ГРЗ в анамнезі батька (Ī = 0,48) виявили низьку, але більш інформативну прогностичну цінність що до тривалості перебігу ННП серед усіх показників (табл.4.3). Гострі захворювання органів дихання у матері протягом вагітності (Ī = 0,25) мали низьку прогностичну цінність та незначно відрізнялись від показників інформативності хронічних захворювань бронхолегеневої системи у матері в анамнезі (Ī = 0,19). Що стосується хронічних захворювань бронхолегеневої системи у батька (Ī = 0,03) та частих ГРЗ (≥3 випадків за рік) в анамнезі матері (Ī = 0,08), то вони не мали предикторських властивостей.

Таблиця 4.3.

Розподіл факторів прогностичної значущості захворювань органів дихання у батьків дітей, хворих на ННП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показника | ПК | Ī |
| часті ГРЗ в батька | ≤3 за рік | +2,8 | 0,48 |
| ≥2 за рік | -1,5 |
| гострі захворювання органів дихання у матері протягом вагітності | було | -3,0 | 0,25 |
| не було | +1,0 |
| хронічні захворювання бронхолегеневої системи у матері | було | +0,4 | 0,19 |
| не було | -0,5 |
| часті ГРЗ у матері | ≤3 за рік | +0,2 | 0,08 |
| ≥2 за рік | -0,2 |
| хронічні захворювання бронхолегеневої системи у батька | було | +0,2 | 0,03 |
| не було | -0,1 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

Предикторами тривалого перебігу ННП у дітей є часті ГРЗ протягом року у батька ( ≥3 епізодів на рік) (Ī = 0,48), гострі захворювання органів дихання у матері протягом вагітності (Ī =0,25) та хронічні захворювання бронхолегеневої системи у матері (Ī =0,19), тоді як нетривалого – відсутність в анамнезі матері частих ГРЗ (Ī =0,08) та хронічних захворювань бронхолегеневої системи у батька (Ī =0,03).

Прогностична значущість захворювань органів дихання в анамнезі батьків дітей низька (Ī = 0,36) та відповідає рівню інформативності показників соціально-економічних факторів (Ī = 0,30).

Що стосується прогностичної ролі наявності шкідливих звичок у батьків дітей щодо перебігу ННП встановлено, що тютюнопаління обома батьками виявляє низьку (Ī = 0,25), проте найбільш інформативну властивість ніж тютюнопаління одного з батьків: батька (Ī = 0,15), матері (Ī = 0,13) (табл.4.4).

Таблиця 4.4.

Прогностичний вплив наявності шкідливих звичок у батьків на перебіг ННП у дітей

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показника | ПК | Ī |
| тютюнопаління обома батьками | було | +6,0 | 0,25 |
| не було | -0,4 |
| тютюнопаління батьком | було | +1,5 | 0,15 |
| не було | -1,0 |
| тютюнопаління матер’ю | було | +1,0 | 0,13 |
| не було | -1,0 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

Комплексна оцінка прогностичної значущості шкідливих звичок у батьків дітей, хворих на ННП встановила їх загальну незначну інформативність (Ī = 0,25) і

Рис.4.1. Прогностична значущість показників впливу даних анамнезу життя, сімейного анамнезу дитини, соціально-економічних чинників родини та наявності шкідливих звичок у батьків на перебіг ННП у дітей.

відрізнялась від показника інформативності даних анамнезу життя дитини в 4,0 рази, даних сімейного анамнезу в 1,4 разів і соціально-економічних чинників у 1,2 рази (рис.4.1).

Таблиця 4.5.

Прогностична значущість показників впливу хронічної патології верхніх дихальних шляхів на перебіг ННП у дітей

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показника | ПК | I |
| хронічна хвороба мигдаликів та аденоїдів | було | +7,0 | 0,51 |
| не було | -1,0 |
| хронічний риносинусит | було | +2,3 | 0,40 |
| не було | -1,5 |
| хронічна хвороба аденоїдів | було | +5,1 | 0,35 |
| не було | -1,0 |
| гіпертрофія мигдаликів | було | +0,4 | 0,08 |
| не було | -0,1 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

Наявністьхронічних захворювань верхніх дихальних шляхіву дітей, хворих на ННП не показала високої інформативності прогностичного впливу на тривалість перебігу захворювання (табл.4.5). Помірні предикторські властивості встановлені для хронічної хвороби аденоїдів та мигдаликів (Ī = 0,51), незначні - для хронічного риносинуситу (Ī = 0,40) та хронічної хвороби аденоїдів (Ī = 0,35); наявність гіпертрофії мигдаликів (Ī = 0,08) не виявила прогностичної цінності. Однак, наявність хронічної хвороби мигдаликів та аденоїдів (ПК =+7,0) та хронічної хвороби аденоїдів (ПК =+5,1) свідчать на користь тривалого перебігу ННП.

Порівняльна оцінка прогностичної інформативності наявності у дитини, хворої на ННП захворювань верхніх дихальних шляхів (Ī = 0,40) з анамнезом життя, сімейним анамнезом дитини, соціально-економічними факторами родини та наявністю шкідливих звичок у батьків хворих показала, що інформативність наявності у дитини хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів в 2,5 рази поступається інформативності даним анамнезу життя дитини, але перевищує в 1,1 рази інформативність даних сімейного анамнезу, в 1,3 рази соціально - економічні чинники родини та в 2,7 разів наявність шкідливих звичок у батьків хворих (рис. 4.2).

Рис.4.2. Прогностична значущість показників впливу даних анамнезу життя, сімейного анамнезу дитини, соціально-економічних чинників родини, наявності шкідливих звичок у батьків та хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей на тривалість перебігу ННП

Що стосується клінічних проявів захворювання, оцінка яких була проведена на 1-му етапі дослідження, значна інформативність (Ī ≥ 6,0) встановлена для показника загального стану хворого (Ī = 8,0). Висока прогностична цінність встановлена ​​відносно тривалості температурної реакції у дитини (Ī = 4,0), ознак ДН (Ī = 3,69) і наявності кашлю (Ī = 1,22) (табл.4.6).

Достатньо високі предикторські властивості щодо тривалості перебігу ННП встановлені для скорочення перкуторного звуку над поверхнею легень під час надходження дитини до стаціонару (Ī = 0,90), помірні - для крепітуючих (Ī = 0,47) та дрібнопухирцевих хрипів (Ī = 0,35).

Згідно показників ПК (табл.4.6) на користь тривалого перебігу ННП у дітей свідчать: середньо - тяжкий стан, тривалість температурної реакції ≥ 7 діб від початку захворювання, ознаки ДН, малопродуктивний кашель на початку захворювання, скорочення перкуторного звуку, відсутність крепітуючих хрипів при аускультації.

Таблиця 4.6.

Прогностична значущість впливу клінічних проявів ННП на перебіг захворювання

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показнику | ПК | Ī |
| загальний стан пацієнта | задовільний | -9,6 | 8,00 |
| середньо-тяжкий | +8,8 |
| тривалість температурної реакції | ≤3 діб | -9,0 | 4,00 |
| 4-6 діб | 0 |
| ≥7 діб | +8,8 |
| ДН | було | +13,2 | 3,69 |
| не було | -7,0 |
| характер кашлю | малопродуктивний | +1,5 | 1,22 |
| продуктивний | -7,0 |
| скорочення перкуторного звуку | було | +4,0 | 0,90 |
| не було | -2,0 |
| крепітація | було | -3,2 | 0,47 |
| не було | +1,2 |
| дрібнопухирцеві хрипи | було | +1,5 | 0,35 |
| не було | -2,0 |
| характер дихання при аускультації легень | послаблене | +1,5 | 0,26 |
| жорстке | -1,5 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

Оцінка прогностичної цінності клінічних ознак перебігу ННП виявила (рис. 4.3), що показник інформативності клінічних проявів (Ī = 2,66) домінував і в 2,6 рази перевищував показник даних анамнезу життя дитини, в 6,7 разів перевищував показник наявності захворювань верхніх дихальних шляхів в анамнезі хворого, в 7,4 рази домінував над показниками сімейного анамнезу, в 8,9 разів перевищував показник соціально-економічних чинників та в 17,7 разів перевищував інформативність наявності шкідливих звичок у батьків.

Рис.4.3. Прогностична значущість впливу клінічних проявів, даних анамнезу життя, захворювань верхніх дихальних шляхів, сімейного анамнезу дитини, соціально-економічних чинників родини, наявності шкідливих звичок у батьків на тривалість перебігу ННП.

Прогностичні властивості показників рівню фізичного розвитку хворих на ННП щодо тривалості перебігу захворювання надані в табл.4.7.

Таблиця 4.7.

Прогностична значущість показників рівня фізичного розвитку дітей з ННП щодо впливу на тривалість перебігу захворювання

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показнику | ПК | Ī |
| ІМТ, у.од. | < - 2 σ (відповідає < 15 центилів) - дефіцит маси тіла | +1,8 | 1,44 |
| <+2 - > -2 σ (відповідає 85 -15 центилів) вікова норма | -7,5 |
| +2 σ (відповідає >85 центилів) надлишкова маса | +2,0 |

*Продовження таблиці 4.7*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| сигмальні відхилення (z-score) показників росту дівчат | з – 1,1 σ до – 2 σ | +6,1 | 1,28 |
| ± 1 σ | -2,2 |
| з + 1,1 σ до + 2 σ | +2,1 |
| сигмальні відхилення (SD, z-score) показників росту хлопчиків | з – 1,1 σ до – 2 σ | +6,0 | 1,27 |
| ± 1 σ | -2,3 |
| з + 1,1 σ до + 2 σ | +2,0 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

З таблиці 4.7 видно, що обидва показники: ІМТ (Ī = 1,44) та рівень фізичного розвитку дитини за оцінкою сигмальних відхилень у хворих різної статі (Ī = 1,28) та (Ī = 1,27) виявили високу прогностичну цінність, щодо тривалості перебігу ННП. При цьому діапазон низьких (<15 центилів або високих (>85 центилів) значень ІМТ був характерний для тривалого (≥14 діб) перебігу ННП, тоді як показник ІМТ (85-15 центилів) в діапазоні нормальних вікових значень свідчив на користь менш тривалого перебігу ННП (10-14 діб). Комплексна оцінка прогностичної значущості даних фізичного розвитку хворих на ННП показала, що показник інформативності (Ī = 1,36) є високий і поступається тільки показникам клінічних проявів захворювання у дітей (рис.4.4).

Серед даних рентгенологічного обстеження органів грудної клітки дітей, хворих на ННП значну прогностичну інформативність показав двобічний характер запального процесу (Ī = 1,27) (табл.4.8). Помірно високу прогностичну інформативність виявили характер легеневих уражень запального процесу на рентгенограмі у вигляді декількох вогнищ ураження легень (Ī = 0,70) та вогнищеві тіні різних розмірів без чітких контурів (Ī = 0,40). Стосовно локалізації інфільтрації в ділянці кореню легень при рентгенологічному обстеженні хворих були визначені незначні предикторські властивості (Ī = 0,26). Слід зазначити, що відсутність інфільтрації в ділянці кореня легень свідчило на користь менш тривалого перебігу ННП – до 14 діб з малим прогностичним показником (ПК = -3,2). Наявність вогнищевих тіней різних розмірів без чітких контурів на рентгенограмі хворого (ПК = +4,3) свідчила на користь тривалого перебігу ННП - більш 14 діб та перебування дитини в стаціонарі.

Таблиця 4.8.

Прогностична значущість рентгенологічних ознак запалення на тривалість перебігу ННП.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показнику | ПК | Ī |
| легеневі ураження | однобічне | -1,0 | 1,27 |
| двубічне | +6,9 |
| одне вогнищеве | -1,0 | 0,70 |
| декілька вогнищ | +3,0 |
| вогнищеві тіні різних розмірів без чітких контурів | було | +4,3 | 0,40 |
| не було | -1,0 |
| інфільтрація в ділянці кореня легень | було | +1,0 | 0,26 |
| не було | -3,2 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

Таким чином, предикторами прогнозу менш тривалого перебігу ННП у дітей були: наявність однобічного запального процесу в легенях, відсутність інфільтрації в ділянці кореня легень та вогнищ інфільтрації без чітких контурів.

Показник прогностичної інформативності даних рентгенологічного дослідження (Ī = 0,46) наближається до помірного та займає четверте рангове місце

Рис.4.4. Прогностична значущість показників клініко-анамнестичних даних на тривалість перебігу ННП.

серед факторів впливу на тривалість перебігу ННП, поступаючись при цьому, тільки даним клінічних проявів захворювання, фізичного розвитку та анамнезу життя хворого.

Рис.4.5. Прогностична значущість показників впливу фізичного розвитку, клінічних проявів, анамнезу життя, сімейного анамнезу, соціально-економічних чинників, рентгенологічних даних, наявності шкідливих звичок у батьків хворих та наявності захворювань верхніх дихальних шляхів на тривалість перебігу ННП

Прогностична цінність показників клінічного аналізу крові відображена ​​в табл.4.9. Так, висока інформативність характерна для показників підвищеного вмісту паличкоядерних нейтрофілів (Ī = 2,37), підвищеного вмісту лейкоцитів (Ī = 1,62), гемоглобіну (Ī = 1,37) та ШОЕ (Ī = 1,04) щодо тривалості перебігу ННП у дітей.

Як видно з табл. 4.9, на користь менш тривалого перебігу ННП свідчать: незначне підвищення або нормальні значення показників (≤3%) вмісту паличкоядерних нейтрофілів; незначне зниження або нормальні значення показників ((4,1-11,9)\*109/л)) кількості лейкоцитів; нормальні (≥115 г/л) значення вмісту гемоглобіну; незначне підвищення або нормальні значення показників (≤16 мм/год) ШОЕ.

На користь тривалого перебігу ННП у дітей свідчать: підвищення паличкоядерних нейтрофілів (≥10%) на тлі лейкопенії (≤ 4,0x109/л),гіпохромна анемія ( ≤114 г/л ) та прискорення ШОЕ (≥15 мм/год).

Таблиця 4.9.

Прогностична значущість показників клінічного аналізу крові щодо тривалості перебігу ННП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показнику | ПК | Ī |
| паличкоядерні нейтрофіли, %. | ≤3 | -6,4 | 2,37 |
| 4-9 | -3,5 |  |
| ≥10 | +4,0 |
| лейкоцити9/л | ≤4,0 | +5,3 | 1,62 |
| 4,1- 11,9 | -3,6 |
| ≥12,0 | +2,0 |
| гемоглобін, г/л | ≤114 | +3,8 | 1,37 |
| 115-125 | -2,6 |
| ≥126 | -3,4 |
| ШОЕ, мм/год | ≤10 | -2,6 | 1,04 |
| 11-15 | -1,1 |
| ≥16 | +4,0 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

Аналіз даних прогностичної цінності показників клінічного аналізу крові встановив, що показники інформативності були значними (Ī = 1,51) і поступалися тільки клінічним проявам ННП (рис. 4.5).

Що стосується прогностичної значущості показників цитокінового профілю (табл. 4.10) в гострий період захворювання ННП у дітей, значна інформативність встановлена щодо змісту ІЛ-4 (Ī = 1,36). Помірна інформативність характерна для рівня ІЛ-1β (Ī = 0,70), а вміст ФНП - α не виявив предикторських властивостей (Ī = 0,20).

Таблиця 4.10.

Прогностична значущість рівню цитокінів в сироватці крові щодо тривалості перебігу ННП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показнику | ПК | Ī |
| ІЛ-4, пг/мл | ≤30,0 | - 6,0 | 1,36 |
| 30,1- 60,0 | +1,1 |
| ≥60,1 | +6,5 |
| ІЛ-1β, пг/мл | ≤10,0 | +1,5 | 0,70 |
| 10,1-50,0 | -3,8 |
| ≥50,1 | +2,3 |
| ФНП-α, пг/мл | ≤0,10 | +0,5 | 0,20 |
| 0,11-10,0 | 0 |
| ≥10,1 | -4,0 |

Примітки: знак (+) свідчить на користь тривалого (≥14 діб), а знак (-) менш тривалого (10-14 діб) перебігу ННП.

На підставі отриманих даних було розроблено таблицю алгоритму прогнозу тривалості перебігу ННП у дітей, які мали різний рівень ФР шляхом оцінки ознак, які були найбільш інформативними стосовно прогнозування тривалості перебігу ННП. Кожному показнику привласнюють прогностичний коефіцієнт, знаходять їх алгебраїчну суму і при досягненні порогової величини ПК " ± 13" прогнозують можливий характер тривалості ННП у дітей з різним рівнем ФР. При прогнозуванні тривалого перебігу ( ≥ 14 діб) захворювання - біля суми ПК знак (+), при прогнозуванні менш тривалого перебігу (до 10 -14 діб) - біля суми ПК знак (-).

При досягненні прогностичного порога, який для 95% рівня надійності складає суму ПК ≥ 13,0 імовірність тривалості перебігу ННП у дітей з різним рівнем ФР та перебування в лікарні складає ≥ 14 діб , тоді як сума ПК ≤ 13,0 відповідає менш тривалому перебігу захворювання - до 14 діб.

Таблиця 4.11.

Прогностичний алгоритм оцінки високоінформативних показників щодо тривалості перебігу ННП у дітей з різним ФР

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Градація показнику | ПК | Ī |
| загальний стан пацієнта | задовільний | -9,6 | 8,0 |
| середньо-тяжкий | +8,8 |
| тривалість температурної реакції | ≤3 діб | -9,0 | 4,0 |
| 4-6 діб | 0 |
| ≥7 діб | +8,8 |  |
| ДН | було | +13,2 | 3,69 |
| не було | -7,0 |
| вага дитини при народженні, г | ≤ 2500 | +4,8 | 2,48 |
| 2501-3000 | +3,4 |
| 3001-3500 | -3,2 |
| ≥3501 | -7,4 |
| паличкоядерні нейтрофіли, % | ≤3 | -6,4 | 2,37 |
| 4-9 | -3,5 |
| ≥10 | +4,0 |
| лейкоцити x 9/л | ≤4,0 | +5,3 | 1,62 |
| 4,1- 11,9 | -3,6 |
| ≥12,0 | +2,0 |
| ІМТ, у.од. | < - 2 σ (відповідає < 15 центилів) - дефіцит маси тіла | +1,8 | 1,44 |

*Продовження таблиці 4.11.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
|  | <+2 - > -2 σ (відповідає 85 -15 центилів) вікова норма | -7,5 |  |
| +2 σ (відповідає >85  центилів) надлишкова маса | +2,0 |
| гемоглобін, г/л | ≤114 | +3,8 | 1,37 |
| 115-125 | -2,6 |
| ≥126 | -3,4 |
| ІЛ-4, пг/мл | ≤30,0 | - 6,0 | 1,36 |
| 30,1- 60,0 | +1,1 |
| ≥60,1 | +6,5 |
| сигмальні відхилення (SD, Zscore) показників росту дівчат | з – 1,1 σ до – 2 σ | +6,1 | 1,28 |
| ± 1 σ | -2,2 |
| з + 1,1 σ до + 2 σ | +2,1 |
| сигмальні відхилення (SD, Zscore) показників росту хлопчиків | з – 1,1 σ до – 2 σ | +6,0 | 1,27 |
| ± 1 σ | -2,3 |
| з + 1,1 σ до + 2 σ | +2,0 |
| легеневі ураження | однобічне | -1,0 | 1,27 |
| двубічне | +6,9 |
| кашель | малопродуктивний | -7,0 | 1,22 |
| вологий, з мокротою | +1,5 |
| ШОЕ, мм/год | ≤10 | -2,6 | 1,04 |
| 11-15 | -1,1 |
| ≥16 | +4,0 |
| ГРЗ протягом останнього року життя дитини | ≤2 випадків на рік | -2,6 | 0,99 |
| ≥3 випадків на рік | +3,8 |
| наявність скорочення перкуторного звуку | не було | +4,0 | 0,90 |
| було | -2,0 |

*Продовження таблиці 4.11.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| характер вигодовування  дитини | грудне | -2,5 | 0,83 |
| штучне | +2,8 |
| ІЛ-1β, пг/мл | ≤10,0 | +1,5 | 0,70 |
| 10,1-50,0 | -3,8 |
| ≥50,1 | +2,3 |
| легеневі ураження | одне вогнищеве | -1,0 | 0,70 |
| декілька вогнищ | +3,0 |
| місце мешкання родини хворого | квартира | +1,0 | 0,60 |
| власний будинок | -6,0 |

Приклад, що ілюструє спосіб прогнозування за ознаками прогностичного алгоритму щодо тривалості перебігу ННП у дітей з різним ФР: дитина *Анастасія А., 13 років 1 місяць*, хвора на ННП, має надлишкову масу тіла та була обстежена в межах виконання даної роботи.

Дівчина надійшла до лікарні в загальному стані - середньої важкості (ПК=+8,8), тривалість температурної реакції спостерігалась - 4-6 діб (ПК= 0,0). При надходженні до лікарні спостерігались ознаки ДН І ступеня (ПК= +13,2). Дитина народилась з вагою при народженні 2910 г (ПК=+3,4). Дані додаткового обстеження свідчать: загальний аналіз крові: лейкоцитоз (12,1 x 109/л) (ПК= +2,0), зсув формули вліво (паличкоядерні нейтрофіли – 18 %) (ПК= +4,0). При оцінці рівня ФР дитини - ІМТ = 23,5 кг/м2, знаходиться в діапазоні > 85 перцентилів та інтерпретується як НМТ з ризиком виникнення ожіріння (ПК= +2,0) та розцінювався як фізичний розвиток вище середнього (ПК= +2,1) (наказ № 802, рекомендації ВОЗ (2007, 2009), [267]). Дослідження цитокінів: IЛ-4 (25,24 пг/мл) (ПК= - 6,0). Рентгенографічна картина органів грудної клітки: посилення легеневого рисунку з наявністю інфільтративних змін легеневої тканини ліворуч (S3-S4) (ПК=-1,0). Кашель частий, вологий, малопродуктивний зі скудним виділенням мокротиння (ПК= +1,5); ШОЕ (25 мм/год) (ПК= +4,0). Дівчина часто хворіла на ГРЗ ≥3 випадків на рік (ПК=+3,8). Перкуторно над поверхнею легень, відмічається скорочення перкуторного звуку (ПК= - 2,0). За даними анамнезу знаходилась на грудному вигодовуванні з народження до 4-х місяців життя, після чого була переведена на штучне вигодовування (ПК=+2,8). Дослідження рівня цитокіну ІЛ-1β - (56,07 пг/мл), (ПК=+2,3). За даними рентгенограми органів грудної клітки, вогнищева пневмонія (ПК= -1,0). Родина проживає у власному будинку (ПК= - 6,0).

Підсумування ПК лише 3-х показників дозволяє досягти прогностичного порогу (ПК >13,0) з надійністю 95 % (сума ПК = +25,4), знак (+) біля ПК вказує на користь тривалого перебігу ННП у цієї пацієнтки (≥14 діб), складання ПК перших 5-ти показників підвищує його надійність до 99 % (сума ПК = +27,4).

Даний спосіб було підтверджено строком перебування цієї дитини в лікарні, що становив 15 діб.

4.2. Спосіб прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з урахуванням гармонійності складу маси тіла

З метою використання в умовах надання амбулаторно-поліклінічної допомоги, тобто на рівні першої ланки надання медичної допомоги було розроблено спосіб прогнозування тривалості перебігу ННП у дітей, які мають різний рівень ФР з урахуванням гармонійності складу маси тіла.

Підвищення якості прогнозування тривалості перебігу ННП у дітей, які мають різні рівні ФР виконано за рахунок спрощення процедури прогнозування при одночасному урахуванні показників гармонійності фізичного розвитку, зокрема за жировою компонентою [302]. Спосіб прогнозування тривалості перебігу ННП у дітей включає вимір рівня біомаркерів системного запалення (ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-ɑ) з попереднім виконанням вимірів шкірно-жирових складок на задній поверхні плеча (d1, мм), під лопаткою (d2, мм), на боці (d3, мм), на передній поверхні плеча (d4, мм). Потім розраховують середнє значення індексу товщини (F1) та загальну товщину складок (F2, мм), після чого визначають абсолютну кількість жирового компонента (МЖА) за формулою МЖА=100×(G0/F1-G1), а оцінку жирової компоненти виконують за ендоморфним показником (МЖТ), який визначають за формулою МЖТ= G2+G3×F2- G4×F22 + G5×F23, враховуючи референтні регіональні віко-статеві коефіцієнти (G0-G5) [264, 265], варіаційність (SD) ендоморфного показника (МЖТ± SDЖТ) та абсолютної кількості жирової тканини (МЖА± SDЖА). Якщо у конкретної дитини МЖТ знаходиться поза межамиМЖТ±SDЖТ, а МЖА знаходиться поза межамиМЖА± SDЖА, жирову компоненту тіла дитини оцінюють як дисгармонійну. Ураховуючи, що у дитини з дисгармонійною за жировою компонентою масою тіла констатовано дисбаланс у системі цитокінів, можна прогнозувати високий рівень виснаження протизапальних механізмів з порушенням балансу між про- і протизапальними цитокінами.

Застосування запропонованого способу дозволяє враховувати гармонійність компонентного складу МТ дитини, уникати необґрунтованих обсягів клініко-лабораторних обстежень та підвищувати точність прогнозування тяжкості перебігу НП, а також те, що симптоми інтоксикації мають більш виразний характер у поєднанні з виснаженням протизапальних механізмів, порушеним дисбалансом між про- і протизапальними цитокінами у дітей з надлишковою масою та дефіцитом маси тіла, тобто дисгармонійних за структурою маси тіла.

Приклад, яким демонструється застосування оцінки гармонійності компонентного складу маси тіла дитини:

Дитина Галина К., 12 років, хвора на ННП. За допомогою стандартного каліперу виконано виміри на задній поверхні у верхній третині плеча при опущеній руці над триголовим м’язом, ближче до його внутрішнього краю з фіксацією результату по вертикалі (d1=3,5 мм); під нижнім кутом лопатки, в косому напрямку: зверху-вниз, зсередини-назовні (d2=4,2 мм) та верхньоклубову складку, що знаходиться вище гребеня клубової кістки, (з фіксацією результату по вертикалі; d3=4,1мм); на передній поверхні плеча (d4 = 2,6 мм). Розраховано середнє значення індексу товщини за формулою: F1 = 1,14 - 0,06 × lоg2 (3,3 + 4,2 + 2,5 + 4,4) = 1,07, загальну товщину складок за формулою: F2 = d1 + d2 + d3=12 мм. Із референтної регіональної бази даних обираємо відповідні для дівчинки 15 років віко-статеві коефіцієнти, які становлять: G0 = 4,95; G1 = 4,5; G2 = - 0,7182; G3 = 0,1451; G4 = 0,00068; G5 = 0,0000014. Варіаційність ендоморфного показника для відповідного віку та статі становить МЖТ ± SDЖТ = 0,85±0,16, тоді як для абсолютної кількості жирової тканини - МЖА ± SDЖА=12,3±1,2 од. Визначаємо абсолютну кількість жирового компонента за формулою МЖА = 100 × (G0 / F1 - G1)= 100 × (4,95 / 1,07 - 4,5) = 12,4, а оцінку жирової компоненти для цієї дівчинки виконуємо за ендоморфним показником за формулою: МЖТ = G2 + G3×F2-G4 × F22+G5 × F23= -0,7182 + 0,1451 × 12 - 0,00068 × 122 + 0,0000014 × 123 =1,23. Оскільки, у дитини показник МЖТ знаходиться поза межами середньо-групових значень для відповідної віко-статевої групи (1,23 > 0,85 ± 0,16), а показник МЖА знаходиться в межахМЖА ± SDЖА, жирову компоненту тіла оцінюють як дисгармонійну та прогнозують високий рівень виснаження протизапальних механізмів з порушенням дисбалансу між про - і протизапальними цитокінами, що може також обумовити довготривалий перебіг захворювання (більше 14 діб) .

Розроблений спосіб прогнозування перебігу ННП пропонується виконувати в умовах надання амбулаторно-поліклінічної допомоги, тобто на першому рівні надання медичної допомоги.

**Резюме до розділу 4.**

Аналізуючи результати дослідження з’ясовано, що 70,8 % дітей, хворих на ННП мали тривалість перебігу захворювання до 10-14 діб, у 29,2 % хворих – тривалість захворювання складала більше 14 діб. У дітей, які мають різний рівень ФР, показниками, що обумовлюють тривалість перебігу ННП є: відхилення рівня ФР в той чи інший бік, низька маса тіла при народженні, відсутність грудного вигодовування або ранній термін (≤ 6 міс) переведення дитини на штучне вигодовування, наявність частих ГРЗ за останній рік життя до захворювання на ННП.

Доведено, що на користь менш тривалого (10 - 14 діб) перебігу ННП у дітей свідчать: легкий стан при надходженні до стаціонару, тривалість температурної реакції ≤ 3 діб від початку захворювання, вологий продуктивний кашель з виділенням мокротиння, наявність крепітації над вогнищем запалення.

На підставі отриманих результатів клінічних спостережень та динаміки імунологічних показників у всіх дітей в гострий період ННП визначено, що на користь тривалого (≥14 діб) перебігу захворювання свідчать наступні показники: підвищення паличкоядерних нейтрофілів ( ≥ 10%) на тлі лейкопенії (≤ 4,0x109/л), підвищення рівню протизапального цитокіну ІЛ-4 (≥ 30,1пг / мл) в гострий період ННП, показники ІЛ-1β в діапазоні (ІЛ-1β ≤10,0 та ІЛ-1β ≥50,1пг/мл).

Визначено, що показники порушення ФР у дитини, хворої на ННП, а саме ДМТ та НМТ мають високу інформативність та можуть розглядатися у якості найбільш значимих прогностичних показників тривалості перебігу захворювання, що підтверджується у дітей з ДМТ з показниками ПК в діапазоні (+ 1,8 - +6,1) та сприяє на користь тривалого перебігу захворювання та у дітей з НМТ з показниками ПК в діапазоні (+ 2,0 - +2,1). Слід зазначити, що кордонний показник ПК у дітей з ДМТ значно перевищує такий в групі з НМТ ( +6,1 проти +2,1).

В результаті використовування прогностичних критеріїв тривалості перебігу ННП у дітей з різним ФР, зменшується не тільки працемісткість діагностичних етапів надання допомоги лікарем – педіатром / сімейним лікарем, але й підвищується її надійність, оскільки використовується не весь спектр ознак, а тільки високоінформативні.

**Результати, отримані в даному розділі, висвітлені в таких публікаціях:**

1. Бородiна О. С. Особливості зміни показників про- і протизапальних цитокінів у дітей різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну пневмонію на тлі лікування. / Т. В. Фролова, О. В. Охапкіна, О. С. Бородiна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – 2 (58). – С. 219 – 226.
2. Бородіна О. С. Прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку / Т. В. Фролова, О. С. Бородiна, Н. Ф. Стенкова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2018. – Т.18. – №3. – С. 49 – 59.
3. Пат. 126899, Україна, МПК51 (2018.01) G 01 N 33/00. Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у дітей з урахуванням гармонійності складу маси тіла / Фролова Т.В., Бородіна О.С., Атаманова О.В., Стенкова Н.Ф.; власник: Харківський національний медичний університет. - № u 2018 00970; заяв.02.02.2018; публ. 10.07.2018, Бюл. №13.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальним питанням для сучасної педіатрії є висока захворюваність дитячого населення на бронхолегеневу патологію, а саме пневмонію. За останні 20 років в Україні хвороби органів дихання за рахунок гострих респіраторних захворювань та пневмоній стабільно залишаються найчисленнішою групою [20]. Незважаючи на значні досягнення медицини щодо надання медичної допомоги дітям, хворим на негоспітальну пневмонію, це захворювання залишається одним з небезпечних та чинить значні економічні та соціальні збитки родині хворої дитини та державі в цілому [11, 13] за рахунок розвитку частих ускладнень (від 25,0% до 61,4% випадків) [2, 9, 11, 13, 14, 28, 43, 77, 86, 97]. Доведено, що в розвитку захворювання не останню роль відіграють вік дитини та особливості її конституції, психоемоційні та аліментарні фактори, тощо [9, 11, 13, 14]. Розширення знання щодо впливу клініко-анамнестичних і лабораторних предикторів перебігу захворювання, безумовно, дозволять практикуючому лікарю поліпшити прогнозування його перебігу, а відтак як можливо швидше, визначитися з рівнем надання медичної допомоги. Саме тому, незважаючи на численні дослідження, вивчення чинників ризику несприятливого перебігу [11, 14, 48, 250], його тривалості та формування можливих ускладнень, підвищення ефективності лікування [15, 133] та профілактики пневмонії у дітей залишаються одними з найактуальніших питань для педіатрів, дитячих пульмонологів та лікарів загальної практики-сімейної медицини [20].

Особливої уваги потребують хворі дитячого віку з різним рівнем фізичного розвитку [188, 213, 216, 237]. Відомо, що фізичний розвиток є невід’ємною складовою загального стану здоров’я дитячої популяції в цілому, а порушення його формування може стати серйозним чинником, який впливає на перебіг різноманітної патології у дітей різного віку [29]. Доведено, що одним із факторів ризику розвитку пневмонії у дітей є низька маса тіла [307]. Існують дані про особливості перебігу негоспітальної пневмонії у юнаків з дефіцитом маси тіла, які мають більш тяжкий перебіг захворювання з високим ризиком формування різноманітних ускладнень: вогнищевого або поширеного пневмофіброзу, тривалого розсмоктування легеневої інфільтрації, в наслідок чого збільшується тривалість терміну стаціонарного лікування [245]. У той же час доведена більш низька частота летальності у дорослих пацієнтів з ожирінням, хворих на негоспітальну пневмонію, які підтверджують так званий «парадокс ожиріння» [305, 306].

Безумовним досягненням сьогодення є визначення ролі біомаркерів запалення в перебігу пневмонії, серед яких регулятοрні пептиди – цитοκіни займають особливе місце. Участь цитокінів у патогенезі захворювань органів дихання в якості маркерів запалення, діагностики та ефективності лікування не викликає сумніву [ 294, 295, 297, 300]. Відомо, що високий рівень цитοкінів, насамперед прοзапальних, є відображенням активності та тяжкості патοлοгічнοгο процесу; крім того, вони здатні регулювати амплітуду та тривалість запальної та імунної відповіді [293, 296, 297]. Проте патофізіологічні механізми запалення, в тому числі й цитокінової відповіді не тільки у дорослих хворих, але й у дітей з різним рівнем фізичного розвитку залишаються нез’ясованими [6, 8, 28, 101, 129, 171].

Ураховуючи, що до теперішнього часу все ще відсутні чіткі дані щодо особливостей активізації імунорегуляторних, зокрема цитокінових механізмів у відповідь на запальний процес в легенях та інформативних методів прогнозування перебігу захворювання у дітей, які мають різні рівні фізичного розвитку, проведення даного дослідження є актуальним.

Метою дослідження було удосконалення прогнозування перебігу гострої негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей, які мають різний рівень фізичного розвитку, шляхом вивчення особливостей цитокінової відповіді на запальний процес у легенях.

Згідно з дизайном дослідження відбір пацієнтів проведено відповідно до критеріїв «включення/виключення». До критеріїв «включення» ввійшли: хворі на ННП з різним рівнем фізичного розвитку; 2-5 доба від початку захворювання; неускладнений перебіг захворювання на момент госпіталізації дитини; вогнищевий або вогнищево-зливний характер запального процесу в легенях, легкий та середній ступінь тяжкості перебігу захворювання, вік хворих 3-14 років. До критеріїв «виключення» відносили: ендокринне ожиріння; супутні хронічні соматичні захворювання; отримання антибактеріальної терапії до надходження до стаціонару; тяжкий перебіг негоспітальної неускладненої пневмонії та відмова батьків брати участь у дослідженні.

Дослідження проводили в 2 етапи: на 1-ому етапі проведено обстеження 151 хворого з ННП на (3,2 ± 0,8) день від початку захворювання та 21 практично здорова дитина. Детально вивчали анамнез життя шляхом опитування дітей та їх батьків, антропометричні параметри при народженні та особливості індивідуального розвитку дитини протягом життя, характер вигодовування дитини на 1-му році та умови життя родини. Усім хворим поряд із загальноприйнятим клінічним обстеженням проведено мікроскопічне та бактеріологічне дослідження мокротиння, визначення антитіл IgMта IgGдо збудників пневмонії у сироватці крові.

На 2-му етапі дослідження проведено обстеження 151 дитини з ННП у динаміці перебігу захворювання: на (7,2±0,9) добу від початку захворювання оцінювали показники цитокінового профілю в сироватці крові та на (12,6±0,9) добу від початку захворювання – рівень IgM, IgG в сироватці крові до атипових збудників пневмонії.

Аналіз отриманих результатів дозволив розширити знання про клініко-патогенетичні особливості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей, які мають різний рівень фізичного розвитку на підставі вивчення взаємозв’язку клінічних проявів захворювання з показниками вмісту цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-4) та їх співвідношення в сироватці крові.

Доведено, що для дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, які мали надлишкову масу тіла та дефіцит маси тіла, несприятливими факторами щодо тривалості перебігу захворювання є: обтяжений анте- та постнатальний анамнез, а саме, анемія, фетоплацентарна недостатність у матерів, шкідливі звички та часті гострі респіраторні захворювання у батьків. Проте у дітей, які мали надлишкову масу тіла, суттєвим фактором тривалості перебігу захворювання було переведення дитини до 6-ті місячного віку життя на штучне вигодовування. Для дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію з надлишковою масою тіла та її дефіцитом, характерні більш інтенсивні прояви інтоксикації, більш тривалий період розсмоктування вогнищ запального процесу в легенях за рентгенологічними даними та більш тривалий період перебування дитини в умовах стаціонару в порівнянні з дітьми із середніми показниками фізичного розвитку.

Доведено, що у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, які мають дефіцит маси та надлишкову масу тіла, відбувається виснаження протизапальних механізмів, про що свідчить виражений дисбаланс між про- (ІЛ-1β, ФНП-α) і протизапальними (ІЛ-4) цитокінами на відміну від відповідних показників хворих, які мають середній рівень фізичного розвитку [57, 78]. Так, у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію у гострому періоді захворювання відбувається вірогідне збільшення рівнів прозапальних (ІЛ-1β і ФНП-α) та протизапального (ІЛ-4) цитокинів у сироватці крові: у дітей з надлишковою масою тіла або її дефіцитом має місце переважання рівня ІЛ-1β і ФНП-α на відміну від відповідних показників у хворих з середнім рівнем фізичного розвитку. На тлі лікування у хворих з середнім рівнем фізичного розвитку та надлишковою масою тіла ці показники вірогідно знижуються, досягаючи рівня практично здорових дітей (р < 0,05), тоді як у хворих з дефіцитом маси тіла рівень ІЛ-1β не змінюється, що може свідчити про виснаження протизапальних механізмів. На тлі лікування у хворих з дефіцитом та надлишковою масою тіла рівень ІЛ-4 залишається високим у порівнянні зі здоровими дітьми, тоді як у хворих із середнім рівнем фізичного розвитку його рівень вірогідно знижується в порівнянні з гострим періодом захворювання, не досягаючи рівня практично здорових дітей; рівень ФНП-α не відрізняється від показників дітей контрольної групи.

Встановлені гендерні особливості вмісту про- та протизапальних цитокінів у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію: у хлопчиків вміст ІЛ-1β як до, так і після лікування (35,42 [23,11; 77,33] та 33,50 [20,00; 50,60] пг/мл, відповідно), (р<0,05) вірогідно відрізняється від аналогічних показників у дівчат; у дівчат спостерігається більш високий рівень ІЛ-4 як до, так і після лікування у порівнянні з його показниками у хлопчиків, а відтак зменшене співвідношення ІЛ-1β /ІЛ-4, що свідчить про більш суттєве залучення ІЛ-4 до імунної відповіді у дівчат.

Визначення рівнів ІЛ-1β та ІЛ-4 у сироватці крові дітей, які мають надлишкову масу та дефіцит маси тіла, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію при збереженні температурної реакції ≥38,0оС більш ніж 7 днів, дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров’я прогнозувати тривалість перебігу захворювання. Отримані результати співпадають з даними інших науковців відносно значення рівнів ІЛ -1β, ФНП-α та ІЛ-4, як важливих прогностичних критеріїв [293, 294, 295, 296, 297, 300].

Встановлені високоінформативні клініко-імунологічні предиктори тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку, а саме: вага дитини при народженні ≤ 2500 г (Ī = 2,48), штучне вигодовування на першому році життя (Ī = 0,83), тривалість температурної реакції ≥ 7 діб (Ī = 4,00), наявність дихальної недостатності (Ī = 3,69), двобічне ураження легень (Ī = 1,27), дефіцит маси тіла (ІМТ < 15 центилів) (Ī = 1,44), надлишкова маса тіла (ІМТ > 85 центилів) (Ī = 1,44), рівень ІЛ-1β в гострий період захворювання ≤ 10,0 та ≥ 50,1 пг/мл (Ī = 1,70), рівень ІЛ-4 ≥ 60,1 пг/мл (Ī = 1,36), відносне підвищення паличкоядерних нейтрофілів ( ≥ 10 %), (Ī = 2,37) на тлі лейкопенії (≤ 4,0 x 109/л), (Ī = 1,62). Встановлені предиктори тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей, які мають різний рівень фізичного розвитку дають змогу лікарям-педіатрам та лікарям загальної практики-сімейної медицини оптимізувати обсяг діагностично-лікувальних заходів та підвищити точність прогнозування перебігу захворювання.

Дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією, які мають надлишкову масу або дефіцит маси тіла, тривалу температурну реакцію ≥38,0оС більше 7 діб, ознаки дихальної недостатності, двобічний характер ураження легень, відносне підвищення паличкоядерних нейтрофілів ( ≥10 %) на тлі лейкопенії (≤ 4,0x109/л), показники ІЛ-1β (≤10,0 та ≥ 50,1пг/мл) та ІЛ-4 ( ≥60,1пг/мл) в гострий період захворювання рекомендується відносити до групи ризику тривалого перебігу захворювання.

На підставі отриманих даних, а саме, у дитини з дисгармонійною за жировою компонентою масою тіла відбувається певний дисбаланс у системі цитокінів, розроблено спосіб прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей, які мають різний рівень фізичного розвитку за допомогою визначення ендоморфного показника та абсолютної кількості жирової компоненти. Визначення показників абсолютної кількості жирової компоненти та оцінку жирової компоненти за ендоморфним показником проводили за допомогою формул: МЖА =100 **×** (G0 / F1 - G1) та МЖТ = G2 + G3 **×** F2 -G4 **×** F22 + G5 **×** F23, де (G0 - G5) - віко-статеві коефіцієнти, (F1) - індекс товщини та (F2) - загальна товщина складок, враховуючи варіативність (SD) ендоморфного показника (МЖТ±SDЖТ) та абсолютної кількості жирової тканини (МЖА±SDЖА).

Запропонований спосіб дає змогу лікарю-педіатру та/або сімейному лікарю, вже на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, визначитися з тактикою ведення хворого.

Таким чином, виявлені вірогідні відмінності показників цитокінового профілю у дітей з різним рівнем фізичного розвитку дають змогу розглядати їх не тільки у якості маркерів запального процесу в легенях, але й прогнозувати тривалість перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії.

**ВИСНОВКИ**

1. У роботі представлено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме, оптимізація прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей, які мають різний рівень фізичного розвитку на підставі визначення особливостей цитокінової відповіді  на запальний процес у легенях.

2. У дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, тривалість перебігу захворювання має взаємозв’язок із рівнем їхнього фізичного розвитку, а саме: у дітей з дефіцитом маси тіла ризик тривалого перебігу (≥ 14 діб) існує при зниженні в гострий період захворювання показника співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-4 нижче 1,85 [1,13; 5,03] пг/мл у хлопчиків та нижче 0,84 [0,69; 1,05] пг/мл у дівчаток, (р<0,05), тоді як у хлопців з надлишковою масою тіла - при його підвищенні більш ніж 1,22 [0,87; 3,39] пг/мл, а у дівчаток - нижче 1,09 [0,83; 2,03] пг/мл.

3. У дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію у гострому періоді захворювання відбувається вірогідне збільшення рівнів прозапальних (ІЛ-1β і ФНП-α) та протизапального (ІЛ-4) цитокинів у сироватці крові: у дітей з надлишковою масою тіла або її дефіцитом має місце переважання рівня ІЛ-1β і ФНП-α на відміну від відповідних показників у хворих з середнім рівнем фізичного розвитку. На тлі лікування у хворих з середнім рівнем фізичного розвитку та надлишковою масою тіла ці показники вірогідно знижуються, досягаючи рівня практично здорових дітей (р < 0,05), тоді як у хворих з дефіцитом маси тіла рівень ІЛ-1β не змінюється, що може свідчити про виснаження протизапальних механізмів. На тлі лікування у хворих з дефіцитом та надлишковою масою тіла рівень ІЛ-4 залишається високим у порівнянні зі здоровими дітьми, тоді як у хворих із середнім рівнем фізичного розвитку його рівень вірогідно знижується в порівнянні з гострим періодом захворювання, не досягаючи рівня практично здорових дітей; рівень ФНП-α не відрізняється від показників дітей контрольної групи.

4. У дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію мають місце гендерні особливості вмісту про- та протизапальних цитокінів: у хлопчиків вміст ІЛ-1β як до, так і після лікування (35,42 [23,11; 77,33] та 33,50 [20,00; 50,60] пг/мл, відповідно), (р<0,05) вірогідно відрізняється від аналогічних показників у дівчаток; у дівчаток спостерігається більш високий рівень ІЛ-4 як до, так і після лікування у порівнянні з його показниками у хлопчиків, а відтак зменшене співвідношення ІЛ-1β /ІЛ-4, що свідчить про більш суттєве залучення ІЛ-4 до імунної відповіді у дівчаток.

5. Найбільш інформативними клініко-імунологічними предикторами тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей є: вага дитини при народженні ≤ 2500 г (Ī = 2,48); штучне вигодовування на 1-му році життя ( Ī = 0,83); загальний стан хворого середньої тяжкості (Ī = 8,0); дефіцит маси тіла (ІМТ < 15 центилів) (Ī = 1,44); надлишкова маса тіла (ІМТ > 85 центилів) (Ī = 1,44); тривалість температурної реакції ≥7 діб (Ī = 4,00); наявність дихальної недостатності ( Ī = 3,69); двобічний характер ураження легень ( Ī = 1,27); рівень ІЛ-1β у гострому періоді (≤ 10,0 та ≥ 50,1 пг/мл) ( Ī = 1,70); рівень ІЛ-4 ≥ 60,1пг/мл (Ī = 1,36); відносне підвищення паличкоядерних нейтрофілів (≥10 %) ( Ī = 2,37) на тлі лейкопенії (≤ 4,0x109/л) ( Ī = 1,62).

6. Розроблено спосіб прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку за допомогою визначення показнику абсолютної кількості жирової компоненти.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії більше 14 діб дітям, які мають надлишкову масу або дефіцит маси тіла при збереженні температурної реакції ≥38,0оС більше 7 днів рекомендується визначати рівні ІЛ-1β та ІЛ-4 у сироватці крові.

2. Дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, які мають надлишкову масу (ІМТ > 85 центилів) або дефіцит маси тіла (ІМТ < 15 центилів), народилися з масою ≤ 2500 г, отримували штучне вигодовування протягом 1-го року життя рекомендується відносити до групи ризику щодо тривалого перебігу захворювання.

3. Діти з негоспітальною неускладненою пневмонією, які мають надлишкову масу або дефіцит маси тіла, тривалу температурну реакцію ≥38,0оС більше 7 діб, ознаки дихальної недостатності, двобічний характер ураження легень, відносне підвищення паличкоядерних нейтрофілів ( ≥10 %) на тлі лейкопенії (≤ 4,0x109/л), показники ІЛ-1β (≤10,0 та ≥ 50,1пг/мл) та ІЛ-4 ( ≥ 60,1пг/мл) в гострий період захворювання рекомендується відносити до групи ризику тривалого перебігу захворювання.

4. Для визначення тактики ведення пацієнтів дитячого віку з негоспітальною пневмонією, які мають відхилення рівня фізичного розвитку, лікарям первинної ланки рекомендується використовувати розроблений спосіб прогнозування тривалості перебігу захворювання.

**Список літератури**

1. Міністерство охорони здоров’я України // Спалах кору в Україні: що треба знати про хворобу і як захистити себе // [http://moz.gov.ua/article/health/spalah–koru–v–ukraini–scho–treba–znati–pro–hvorobu–i–jak–zahistiti–sebe](http://moz.gov.ua/article/health/spalah-koru-v-ukraini-scho-treba-znati-pro-hvorobu-i-jak-zahistiti-sebe). (дата звернення: 05/05/2018).

2. Кондратова И. Ю. Факторы риска и прогностические критерии осложненного течения пневмонии у детей первого года жизни / И. Ю. Кондратова // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 4. – С. 151– 155.

#### 3. Марiєвський В.Ф. Ситуацiя з дифтерiї в Українi / В.Ф. Марiєвський, Л.М. Чудна // Профiлактична медицина. –2010. –№ 2(10). –С. 3–7.

4. Кондратьєв В. О. Клінічний перебіг негоспітальних пневмоній у дітей і ефективність антибактеріальної терапії / В. О. Кондратьєв, О. В. Єгоренко, В. О. Огнянова // Медичні перспективи. – 2009. – Т. XIV, № 2. – С. 107–111.

#### 5. Копча В. С. Патогенетичне обґрунтування лікування хворих на грип та інші ГРВІ / В. С. Копча, Ю. В. Копча // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 4 (78). – С. 64–71.

6. Антипкин Ю. Г. Принципы диагностики и лечения негоспитальных пневмоний у детей / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин // Здоров’я України. – 2008. – №24 / 1. – С. 11–13.

7. Антипкін Ю. Г. Позалікарняна пневмонія у дітей / Ю. Г. Антипкін, А. О. Гурецька // Здоровье женщины. – 2005. – №4. – С. 159–161.

8. Антипкін Ю. Г. Класифікація пневмонії у дітей / Ю. Г. Антипкін, В. Г. Майданник, В. Ф. Лапшин, [та ін.] // Здоров’я України. – 2010. – № 4 (15). – С. 11.

9. Нестеренко З. В. Проблемы диагностики пневмоний в детской практике / З. В. Нестеренко // Український журнал екстримальної медицини імені Г.О. Можаєва. – 2008. – Т. 9, №3. – С. 93–97.

10. Ноников В. Е. Пневмонии: диагностика и антибактериальная терапия / В. Е. Ноников // Врач. – 2010. – №3. – С. 16–20.

11. Ноников В. Е. Пневмонии: клинический подход к оптимальной фармакотерапии / В. Е. Ноников, С. А. Евдокимова // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – №16 (5). – С.19–22.

12. Останина Е. А. Эпидемиологические и социально–гигиенические аспекты пневмоний у детей // Е. А. Останина, С. К. Иванов, А. Е. Баклушин// Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – № 3. – С. 14 – 18.

13. Островський М. М. Фактори ризику розвитку та клініко–діагностичні особливості затяжного перебігу пневмоній / М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №3.– С. 69–71.

14. Приходько В. Ю. Негоспитальная пневмония / В. Ю. Приходько // Медичні перспективи. – 2010. – № 9 (75). – С. 4–7.

15. Clark J.E, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community–acquired pneumonia in children seen in hospital. Epidemiol Infect 2007; 356:262–9. doi:10.1017/S0950268806006741 pmid:17291362.

16. Senstad AC, Surén P, Brauteset L, Eriksson JR, Høiby EA, Wathne KO. Community–acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. Acta Paediatr 2009; 356:332–6.

17. World Health Organization. Pneumonia. WHO, 2015.

18. ВООЗ. Інформаційний бюлетень № 331 (листопад 2014г.) // URL: [http: // www.who. int /mediacentre/factsheets/fs331/ ru/](http://http:%20//%20www.who.%20int%20/mediacentre/factsheets/fs331/%20ru/) 01088.xpmid:19006533.

#### 19. Міністерство охорони здоров’я України // Як вберегтися від пневмонії// [http://moz.gov.ua/article/health/jak–vberegtisja–vid–pnevmonii // (дата](http://moz.gov.ua/article/health/jak-vberegtisja-vid-pnevmonii%20//%20(дата) звернення: 04 /03 / 2018).

20. Волосовець О.П. «Сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики пневмонії у дітей з точки зору доказової медицини». Сучасна діагностика, лікування та профілактика поширених інфекційних та неінфекційних хвороб дитячого віку». Науково–практичний семінар для сімейних лікарів та педіатрів. – Харків, 2017.

21. Протоколи надання медичноi допомоги дiтям за спецiальнiстю «Дитяча пульмонологiя». Наказ МОЗ Украiни вiд 13.01.2005 №18 «Протокол

лікування дітей з пневмонією». – Электронный ресурс: htth://pediatr.zt.ua/protokoli\_nadannya\_medichnoi\_dnistyu\_dityacha\_pulmonologiya\_n18\_vid\_13012005.

22. Синопальников А. И., Козлов Р. С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. – Киев, 2011. – 288 с.

#### 23. World Health Organization (WHO) / The United Nations Children’s Fund (UNICEF). Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP) [Internet]. WHO (Geneva); 2009 Nov. [Cited: 2017 Oct]. URL:<https://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf>.

24. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно–практическая программа. М. 2010. 64 с.

25. Майданник В.Г., Ємчинська Є.О. Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини. – К., 2014. – 43 с.

26. Козлов Р. С. та ін. Негоспітальна пневмонія: стандарти діагностики, сучасна антибактеріальна терапія / Р. С. Козлов, Т. О. Перцева, В. В.Дмитриченко, С. С. Сімонов // Український медичний часопис. – 2011. – № 6. – С. 59–63.

#### 27. Катилов А. В. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей / А. В. Катилов, Д. В. Дмитриев, О. А. Панчук // Здоров'я України. – 2011. – Том 17, № 2. – С. 58–59.

#### 28. Антипкін Ю. Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко – діагностичні та лікувально–профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей / Ю. Г. Антипкін, Т. Г. Надточій // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 1. – С. 18–23.

29. Волосовец А. П. Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривопустов, E. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2009. – № 6. – С. 62–70.

30. Катосова Л. К. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей / Л. К. Катосова, Т. В. Спичак, С. С. Ким // Лабораторная диагностика в педиатрии. – 2009. – Т. 1, №2. – С. 27–31.

31. Булгакова В. А. Острые респираторные инфекции: расширение возможностей противовирусной терапии [Текст] / В. А. Булгакова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – т.12, № 5. – С.74–79.

32. Видойник О. Я. Ураження слизової оболонки порожнини рота при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом / О. Я. Видойник // Вісник наукових досліджень.– 2013. – № 4. – С.31–32.

33. Височина І. Л. Ефективність профілактичних заходів щодо зниження рівня гострої респіраторної захворюваності у дітей шкільного віку в умовах організованих колективів (дитячі будинки) / І. Л. Височина // Медичні перспективи. – 2012. – т.ХVІI, № 4. – С.114–119.

34. Heikkinen T. Respiratory viruses and children. The Journal of infection, 2006. — 72. — Р. 29. Doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.019.

35. Гевкалюк Н. О. Стан деяких показників колонізаційної резистентності слизової обонки порожнини рота у дітей при гострих респіраторних вірусних інфекціях [Текст] / Н. О. Гевкалюк // Галицький лікарський вісник. – 2013. – т.20, № 1(ч.1). – С.17–20.

36. Rodríguez A. et al. Leptin inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by angiotensin II through nitric oxide–dependent mechanisms //Mediators of inflammation. – 2010. – Т. 2010.

37. Метельская В. А. Колонизационная резистентность и иммунологическая реактивность слизыстих ротоглотки у детей в норме и при бронхолегочных заболеваниях / В. А. Метельская, В. А. Алешкин, Е. А. Воропаева, А. В. Караулов, [и др.] // Вестник российской АМН. – 2010. – № 7. – С.10–15.

38. Дзюблик О. Я. Діагностика та лікування хворих на негоспітальну пневмонію вірусної етіології нетяжкого перебігу / О. Я. Дзюблик, В. А. Стежка, І. В. Дзюблик [та ін.] // Сімейна медицина. – 2010. – №2. – С.18–23.

39. Агеева Т. С., Жаворонок Т. В., Тетенев Ф. Ф. [и др сцинтиграфическая характеристика и окислительные процессы в зависимости от распространенности инфильтративного поражения легочной ткани при внебольничных пневмониях / Агеева Т. С., Жаворонок Т. В., Тетенев Ф. Ф. [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – T. 83, № 3. – С. 31–37.

#### 40. Алешина Р.М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико– лабораторная характеристика / Р.М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2 (07). – С. 17–20.

#### 41. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей / М.И. Ивардава // Вопросы современной педиатрии. –2011. –Том 10, №3. –С.103–107.

42. Протоколи надання медичноi допомоги дiтям за спецiальнiстю «Дитяча пульмонологiя». Наказ МОЗ Украiни вiд 13.01.2005 № 18 «Протокол лікування дітей з пневмонією». – Электронный ресурс: htth://pediatr.zt.ua/protokoli\_nadannya\_medichnoi\_dnistyu\_dityacha\_pulmonologiya\_n18\_vid\_13012005.

43. Гнатейко О. З. Клінічні та лабораторно–рентгенологічні характеристики гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, ускладнених пневмонією та їх динаміка на тлі проведеного лікування // О. З. Гнатейко, О. М. Садова, В. І. Бергтравм // Львівський медичний часопис. – 2010. – Т. XVІ, № 2. – С. 12–16.

44. Дорофеєв Д. О. Характер лихоманки у дітей хворими гострими пневмоніями з різними реакціями / Д. О. Дорофеєв // Український медичний альмананах. – 2009. – № 2. – С. 67–68.

45. Sher А. et al. Cytocines as determinants of disease and disease interaction / A. Sher, R. T. Gazzinelli, D. Jancovic [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 85–87.

46. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией // Педиатрическая фармакология. –2008. –Т. 5. № 5. – С. 142–146*.*

47. Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Вахитова Л.Ф., Агафонова Е.В. Изменения содержания липидов и цитокинов в крови при бронхите и пневмонии у детей / Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Вахитова Л.Ф., Агафонова Е.В. // Российский педиатрический журнал. 2009. № 1. С. 30–31.

48. Островський М. М. Фактори ризику розвитку та клініко–діагностичні особливості затяжного перебігу пневмоній / М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №3. – С. 69–71.

49. Вознесенская Н. И. Острые респираторные инфекции у детей – выбор тактики ведения / Н. И. Вознесенская, Т. В. Маргиева // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т.8. - № 2. – С.102–106.

50. Волков И. К. Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей / Н. К. Волков, Н. А. Геппе, А. Б. Малахов // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 50–53.

51. Cal Z. et al. Brain Injury Induced by Intracerebral Injection of Interleukin–1Beta and Tumor Necrosis Factor–alpha in the Neonatal Rat / Z. Cal, S. Lin, Y. Pang [et al.] // Pediatric Research. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 377–384.

52. Студеникин В. М. Витаминно–минеральные комплексы для детей: инструмент нейродиетологии / В. М. Студеникин, В. И. Шелковский // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №6. – С. 105–109.

53. Харитонова, Л. А. Коррекция иммунного дисбаланса у детей, часто болеющих повторными респираторными инфекциями [Текст]/ Л. А. Харитонова, О. Е. Исрафилова, М. Г. Романцов // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т.58, № 11–12. – С.19–22.

54. Schock B.C. et al. Antioxidants and Protein Carbonyls in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Children: Normal Data / B.C. Schock, J. S. Young, V. Brown [et al.] // Pediatric Research. – 2011. – Vol. 49, № 2. – P. 155–161.

55. Harris M. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 //Thorax. – 2011. – Т. 66. – №. Suppl 2. – С. ii1–ii2.

56. Зимина Е.П., Давыдова И.В. Значимость РСВ–инфекции и возможность ее профилактики у детей из групп риска / НЦЗД РАМН Москва, 2013.

57. Фролова Т. В., Бородiна О. С. та ін. Особливості зміни показників про- і протизапальних цитокінів у дітей різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну пневмонію на тлі лікування. / Т. В. Фролова, О. В. Охапкіна, О. С. Бородiна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – 2 (58). – С. 219 – 226.

#### 58. Мизерницкий Ю. Л. Частые острые респираторные заболевания у детей: современные представления / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Том 54, № 3. – С. 7–13.

#### 59. Новые подходы к проведению интерферонной иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями / И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Е. И. Клещенко [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 107–111.

60. Королева И.С., Харит С.М., Рулева А.А., Перова А.Л., Сидоренко С. В. Пневмококковая инфекция в России — эпидемиологическая ситуация. Журнал «Педиатрическая фармакология». – 2010 – 7 №4. – С.12–18.

61. Антипкін Ю. Г. Сучасні підходи до класифікації пневмонії у дітей / Ю. Г. Антипкін, В. Г. Майданник, В. Ф. Лапшин [та інш.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, №4. – С. 11–13.

62. Галкина Е. В. Пневмонии у детей: причины развития и современные возможности профилактики / Е. В. Галкина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 23–28.

63. Галкина Е. В. P.Horcajada, M. Almela M. [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36, № 4. – P. 389–395.

64. Юлиш Е. И. Сезонные особенности лечения и профилактика острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей / Е. И. Юлиш, С. Я. Ярошенко, Е. И. Абилова // Сучасні інфекції. – 2011. – №1. – С. 110–115.

65. Костроміна В. П. Пневмонія у дітей: принципи стартового контрольованого лікування / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // Дитячий лікар. – 2010. – № 2. – С. 5–11.

66. Медведова Т. Я. Этиологические аспекты острой пневмонии у детей раннего возраста / Т. Я. Медведова // Педиатрия. – 2008. – Том 87, № 1. – С. 143–144.

#### 67. Ковальчук Л.В. Иммуная реактивность организма в условиях естественого дефицита цинка / Л. В. Ковальчук, В. Л. Сусликов // Имунология. –2008. – №6. – С. 336–339.

68. Майданник В. Г. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний органов дыхания у детей / В. Г. Майданник, Ю. В. Митин. – К., 2006. – 288 с.

69. Чаванина С. А. Клиническое течение и иммунологические показатели при пневмониях у детей в период эпидемии гриппа A/ H1N1 / 09 / С. А. Чаванина, И. К. Богомолова, Н. В. Левченко // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 21–24.

70. Зайцева О. В. Дифференцированные подходы к терапии бронхообструктивного синдрома у детей / О. В. Зайцева // Фарматека: Медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 22–26.

71. Геппе Н. А. и др. Научно–практическая программа. Внебольничная пневмония у детей (распространенность, диагностика, лечение и профилактика). Координационный совет: Геппе Н. А., Розинова Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л., Манеров Ф. К. – М.: Оригинал – макет, 2011. – 64 с.

72. Гаймоленко И. Н. и др. Факторы риска и механизмы развития частой респираторной заболеваемости у детей / И. Н. Гаймоленко, Н. Н. Третьякова, О. А. Тихоненко, А. С. Панченко // Пульмонология. – 2011. –№ 5. – С. 29–33.

73. Антипкин Ю. Г. Принципы диагностики и лечения негоспитальных пневмоний у детей / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин // Здоров’я України. – 2008. – №24/1. – С. 11–13.

74. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. академика РАМН А.Г. Чучалина. М.: Гэотар–Медиа, 2013. 768 с.

#### 75. Майданник В. Г. Гостра пневмонія у дітей: клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування / В. Г. Майданник, О. І. Сміян, Т. П. Бинда. – Суми: Видво СумДУ, 2009. – 156 с.

76. Ручко А. Ф. Клініко–патогенетичне значення вільнорадикальних процесів у дітей з гострою бронхолегеневою патологією / А. Ф. Ручко, Т. Ю. Череднікова // Перинатология и педиатрия. – 2010. – №3 (43). – С. 69–70.

77. Цимбаліста О. Л. Порушення в системі зовнішнього дихання у дітей, хворих на ускладнену пневмонію / О. Л. Цимбаліста, О. І. Гаврилюк // Современная педиатрия. – 2011. – № 5 (39). – С. 122–125.

78. Frolova T., Borodina O. et al. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines in activation of inflammation at community acquired pneumonia of children with different level of physical development. [Електронний ресурс] / Borodina O., Ohapkina О., Atamanova О. // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). – 2018. – 7 (2). – Режим доступу: https:// eISSN: 2281-0692 Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2018; 7 (2): e070206 doi: 10.7363/070206.

79. Григорьев К. И. Современный взгляд на пневмонию у детей и подходы к ее лечению и профилактике / К. И. Григорьев // Медицинская помощь. – 2007. – №2. – С. 3–9.

80. Schultz C. et al. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants //Pediatric research. – 2002. – Т. 51. – №. 3. – С. 317.

81. Сміян О. І. Характеристика основних клінічних проявів позагоспітальних пневмоній у дітей шкільного віку / О. І. Сміян, В. А. Горбась // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2010. – № 2. – С. 155–157.

82. Крамарев С. А. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей / С. А. Крамарев // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Том 5, № 1. – С. 52–57.

83. Saha S. et al. Evaluation of case definitions for estimation of respiratory syncytial virus associated hospitalizations among children in a rural community of northern India //Journal of global health. – 2015. – Т. 5. – №. 2.

84. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Особенности продукции фактора некроза опухоли–α при туберкулезе легких и внелегочных локализаций. Журнал «Цитокины и воспаление». —2010. – 9. – №1. – С.45–48.

85. Савенкова М. С. Лечебно – профилактиченкая ефективность бактериальных лизатов при респираторных заболеваниях у часто болеющих детей / М. С. Савенкова, А. А. Афанасьева, В. С. Минасян, С. И. Тюркина // Детские инфекции. – 2010. – №1. – С. 44–49.

86. Prayle A. Pneumonia in the developed world / A. Prayle, M. Atkinson, A Smyth // Paediatr Respir Rev. – 2011. – Vol. 12, № 1. – Р.60 – 69. – P. 317–322.

87. Караулов А. В. Адгезия клетками назофарингеального и буккального эпителия индигенных и условно–патогенных микроорганизмов как показатель резистентности респираторного тракта детей с бронхитами и пневмониями / А. В. Караулов, В. А. Метельская, В. А. Алешкин, Е. А. Воропаева // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 3. – С. 37–46.

88. Лысенко И. М. и др. Этиопатогенетическое лечение заболеваний респираторного тракта у детей и подростков //Охрана материнства и детства.-2012.-№ 2 (20). – 2012.

89. Hammerschlang M. R. Athypical pneumonias in children / M. R. Hammerschlang // Adv. Pediatr. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 10. – P. 1 – 39.

90. Антипкін Ю. Г. Вивчення амінокислотного конденсату видихуваного повітря у дітей з неспецифічними захворюваннями органів дихання / Ю. Г. Антипкін, Н. О. Радченко, Т. Г. Надточій // Перинатологія та педіатрія. – 2010. – № 4. – С. 56–60.

91. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей–интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Н. Г. Дранник. – К., 2010. – 552 с.

92. Esposito S. et al. Cytokine secretion in children with acute Mycoplasma pneumoniae infection and wheeze. / S. Droghetti, S. Bosis et al. // Pediatr Pulmonol. – 2010. – Vol. 34(2). – P. 122–127.

93. Michelow I. C. et al. Systemic cytokine profile in children with community–acquired pneumonia /I. C. Michelow, K. Katz, G. H. McCracken // Pediatr Pulmonol. – 2007. – Vol. 42. – № 7. – P. 640–645.

94. Mathura S. et al. Antibiotic Use for Community Acquired Pneumonia (CAP) in Neonates and Children: 2016. / Mathura S, Fuchsb A, Bielickia J, Johannes N. // - Evidence Update. Електронний ресурс: http://www.who.int / selection\_medicines/committees/expert/21/applications/s6\_paed\_antibiotics\_appendix3\_cap.pdf.

95. Nicole L. S., Robinson J. L. Canadian Paediatric Society, [Infectious Diseases and Immunization Committee](http://www.cps.ca/en/documents/authors-auteurs/infectious-diseases-and-immunization-committee). Uncomplicated pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. Pediatr Child Health, 2015. 2 0 (8): 441 – 45.

96. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities (WHO–2014). Електронний ресурс: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665 /137319/1/9789241507813\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665%20/137319/1/9789241507813_eng.pdf).

97. Майданник В. Г. За результатами клінічного дослідження ефективності цефтріаксона / сульбактама (сульбактомакса) при гострій негоспітальній пневмонії у дітей / В. Г. Майданник, Г. Г. Юхименко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 5. – С.54–62.

98. Наказ Міністерства охорони здоров’я України №18 від 13 січня 2005 р. “Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія”. – К., 2005. – 58 с.

99. Niederman M.S. et al. Guidelines for the management of adults with community–acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. – Vol. 163. – P. 1730–1754.

100. Queen M. A. et al. Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community–acquired pneumonia // Pediatrics. – 2014. – Т. 133. – №. 1. – С. e 23 –e29.

101. Леженко Г. А., Абатуров А. Е., Пашкова Е. Е. Роль эндогенных антимикробных пептидов в бактериальной колонизации носоглотки у детей с гиперплазией ретроназальной миндалины // Здоровье ребенка. – 2016. – №. 6 - (74).

102. Gardiner S. J., Gavranich J. B., Chang A. B. Antibiotics for community–acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Т. 1. – С. Article number–CD004875.

103. Леженко Г. А., Пашкова Е. Е., Крайняя А. В. Место эндогенных антимикробных пептидов в патогенетических механизмах развития пневмонии, вызванной Streptococcus pneumoniaе, у детей раннего возраста // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12. – №. 4.

104. Infezioni ospedaliere e antibiotico–resistenza: è allarme in Italia. **Medical Star s.a.s., 2018,** [https: //www.pharmastar.it/news/altre–news/infezioni–ospedaliere–e–antibiotico–resistenza–allarme–in–italia–28316](https://www.pharmastar.it/news/altre–news/infezioni–ospedaliere–e–antibiotico–resistenza–allarme–in–italia–28316).

105. Кривопустов С. П. Эмпирическая антибиотикотерапия респираторных инфекий у детей: что нового? / С. П. Кривопустов // Дитячий лікар. – 2011. – № 1 (8). – С. 22–26.

106. Horita N. et al. Beta‐lactam plus macrolides or beta‐lactam alone for community‐acquired pneumonia: A systematic review and meta‐analysis // Respirology. – 2016. – Т. 21. – №. 7. – С. 1193-1200.

107. Ludvigsson J. F. et al. Appropriate use of antibiotics is vital for public health //Acta Paediatrica. – 2017. – Т.106. – №. 5. – С. 691– 693.

108. Ewald D. A. et al. Development of a core set of quality indicators for paediatric primary care practices in Europe, COSI–PPC–EU //European journal of pediatrics. – 2018. – Т. 177. – №. 6. – С. 921–933.

109. Frizzi J. et al. An alarming deterioration of neurological status //Internal and emergency medicine. – 2014. – Т. 9. – №. 6. – С. 661–664.

110. Leyenaar J.K. et al. Comparative effectiveness of ceftriaxone in combination with a macrolide compared with ceftriaxone alone for pediatric patients hospitalized with community–acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2014. – 33 (4):387–92.

111. Грацианская А. Н. Применение азитромицина (сумамеда) в лечении внебольничных бронхитов и пневмоний у детей / А. Н. Грацианская // Современная педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 49–52.

112. Георгиянц М. А. и др. Диагностика и лечение тяжёлых пневмоний у детей / М. А. Георгиянц, В. А. Корсунов, И. Ю. Одинец [и др.] // Клиническая антибиотикотерапия. – 2009. – №3(17). – С. 18–22.

113. Казанцев В. А. Противовоспалительная терапия при внебольничной пневмонии / В. А. Казанцев // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 30 –34.

114. Куценко М. А. Современная тактика диагностики и лечения внебольничной пневмонии / М. А. Куценко, И. А. Баранова // Медицинский совет. – 2009. – № 3. – С. 25 –31.

115. Катилов А. В. Диагностическая и лечебная тактика при бронхообструктивном синдроме у детей / А. В. Катилов, Д. В. Дмитриев // Дитячий лікар. – 2011. – № 1 (8). – С. 11–22.

116. Старовойтова Е.В. и др. Значение маркеров бактериального воспаления при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей // Е.В. Старовойтова, М.Д. Бакрадзе, В.В. Ботвиньева и др // Детские инфекции. – М: ООО "Диагностика и вакцины". –2007. –№ 2. – C. 17–23.

117. Маянский Н.А., Мельничук О.С., Филянская Е.Г., Зиновьева А.Е., Куличенко Т.В Мультиплексный анализ цитокинов у детей с фебрильными инфекциями / Маянский Н.А., Мельничук О.С., Филянская Е.Г., Зиновьева А.Е., Куличенко Т.В.//Вопросы диагностики в педиатрии. 2011. Т. 3. № 4. С. 15–19*.*

118. Мухутдинова, Ф.И. и др. Цитокины лимфы и крови при лихорадке различной степени выраженности / Ф. И. Мухутдинова, И. Г. Мустафин, Р. Х. Хафизьянова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – №4. – С.438 – 440.

119. Гельцер Б.И., Проселкова Е.В. Система цитокинов и болезни органов дыхания. – Владивосток, 2005. – 320 с.

120. Громова. А. Ю., Симбирцев А. С. Полиморфизм генов семейства IL–1 человека. Журнал «Цитокины и воспаление». – 2005. – 2 (2018).

121. Шварц В. Цитокины и воспаление // Журнал «Цитокины и воспаление». – 2018. – Т. 2009. – №. 3.

122. Smeekens S. P. et al. An anti–inflammatory property of Candida albicans β–glucan: Induction of high levels of interleukin–1 receptor antagonist via a Dectin –1/CR3 independent mechanism //Cytokine. – 2015. – Т. 71. – №. 2. – С. 215–222.

123. Симбирцев А. С., Громова А. Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления //Журнал: Цитокины и воспаление. – 2018. – Т. 2005. – №. 1.

124. Macias Ceja D. C. et al. Stimulation of autophagy prevents intestinal mucosal inflammation and ameliorates murine colitis //British Journal of Pharmacology. – 2017. – Т. 174. – №. 15. – С. 2501–2511.

125. Johnson III B. L. et al. Neutrophil derived microparticles increase mortality and the counter–inflammatory response in a murine model of sepsis // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Molecular Basis of Disease. – 2017. – Т. 1863. –№. 10. – С. 2554–2563.

126. Turnquist H. R. et al. IL–33 expands suppressive CD11b+ Gr–1int and regulatory T cells, including ST2L+ Foxp3+ cells, and mediates regulatory T cell–dependent promotion of cardiac allograft survival //The Journal of Immunology. – 2011. – С. 1100519.

127. Lashley L. E. et al. Changes in cytokine production and composition of peripheral blood leukocytes during pregnancy are not associated with a difference in the proliferative immune response to the fetus // Human immunology. – 2011. – Т. 72. – №. 10. – С. 805-811.

128. Билаев П.Г. и др. Роль биомаркеров в предсказании прогноза выживаемости при внебольничной пневмонии // Thorax. – 2009. – Vol. 64 (7). –P. 587–591.

129. Абатуров А.Е. и др. Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 3. Современная педиатрия – 2016. – 6 (78). – С.60–67.

130. Biletskyi S. V., Boyko V. V., Sumariuk M. P. Мetabolic disorders in patients with hypertensive disease, chronic obstructive pulmonary disease separatly and in combination (reference review) //Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18. – №. 4. – С. 72.

131. Reminna I. I. Features of the inflammatory response in infants with congenital and acquired pneumonia //CHILDS HEALTH. – 2017. – Т. 12. – №. 1. – С. 24–28.

132. Заремба Є. Х. И др. Динамика показателей иммунологической реактивности у больных ишемической болезнью сердца под действием комплексного лечения // Семейная медицина. – 2017. – №. 3 (71). – С. 113 –133. Harris M, Clark J, Coote N*, et al*. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*2011; 66: ii1–ii23.

134. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response / Z. Dembic; *Elsevier*, 2015: 315 p.

135. Суровенко Т. Н. и др. Прогностическое значение исследования IL–4, IFNG и IGE в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей // Цитокины и воспаление. – 2018. – Т. 2002. – №. 4.

136. Seki M. et al. Critical role of IL–1 receptor–associated kinase–M in regulating chemokine–dependent deleterious inflammation in murine influenza pneumonia // The journal of immunology. – 2009. – С. Ji 0901709.

137. Wang B. et al. Human bronchial epithelial cell injuries induced by fine particulate matter from sandstorm and non–sandstorm periods: Association with particle constituents //Journal of Environmental Sciences. – 2016. – Т. 47. – С. 201–210.

138. Hunter C. A., Jones S. A. IL–6 as a keystone cytokine in health and disease //Nature immunology. – 2015. – Т. 16. – №. 5. – С. 448.

139. Hoare T. R. et al. Heating of polymers and other materials using radiation for drug delivery and other applications: заяв. пат. 13055177 США. – 2011.

140. Tong L. et al. Effects of punctal occlusion on clinical signs and symptoms and on tear cytokine levels in patients with dry eye //The ocular surface. – 2016. – Т. 14. – №. 2. – С. 233–241.

141. Singh P., Garg P. K. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding //Indian Journal of Gastroenterology. – 2016. – Т. 35. – №. 3. – С. 153–166.

142. Bai J. et al. TAT–SNAP–23 treatment inhibits the priming of neutrophil functions contributing to shock and/or sepsis–induced extra–pulmonary acute lung injury // Innate immunity. – 2015. – Т. 21. – №. 1. – С. 42–54.

143. Molfino A. et al. Contribution of neuroinflammation to the pathogenesis of cancer cachexia //Mediators of inflammation. – 2015. – Т. 2015.

144. Aoyagi T. et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment //World journal of gastrointestinal oncology. – 2015. – Т. 7. – №. 4. – С. 17.

145. Baumeister D. et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta–analysis of peripheral C–reactive protein, interleukin–6 and tumour necrosis factor–α //Molecular psychiatry. – 2016. – Т. 21. – №. 5. – С. 642.

146. Khan J. et al. Pro and anti–inflammatory cytokine levels (TNF–α, IL–1β, IL–6 and IL–10) in rat model of neuroma //Pathophysiology. – 2017. – Т. 24. – №. 3. – С. 155–159.

147. Ueland T. et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure //Clinica Chimica Acta. – 2015. – Т. 443. – С.71 – 77.

148. Капустник В. А. и др. Изменения содержания цитокинов у больных артериальной гипертензией с ожирением в зависимости от длительности заболевания // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – №. 8 (80).

149. Tanaka T. et al. Immunotherapeutic implications of IL–6 blockade for cytokine storm //Immunotherapy. – 2016. – Т. 8. – №. 8. – С. 959–970.

150. Байгозина Е. А., Совалкин В. И., Долгих Т. И. Цитокиновый профиль у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией //Журнал: Цитокины и воспаление. – 2018. – Т. 2007. – №. 2.

151. Ferland D. J., Watts S. W. Chemerin: a comprehensive review elucidating the need for cardiovascular research //Pharmacological research. – 2015. – Т. 99. – С.351 – 361.

152. Шварц В.Я. Адипокины и инсулинорезистентность [Электронный ресурс] / В.Я. Шварц // 2011. – Режим доступа: http://www.j– cell.de/adipokines– and– insulin– resistance.html.

153. Henriksen, E.J. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes / E.J. Henriksen, M.K. Diamond– Stanic, E.M. Marchionne // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 51(5) – P. 993–999.

154. Тронько, Н.Д. Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина / Н. Д. Тронько, Е. И. Ковзун, В.М. Пушкарев // Журнал НАМН Українию. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 430– 439.

155. Железникова Г. Ф. Регуляторные Т–лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию //Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 3. – №. 1. – С. 6–13.

156. Lopez–Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL–1β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011; 22 (4):189–95.

157. Абросимова Е. С. Активация механизмов стресс–реакции при развитии патологических состояний: Дис. – Сибирский федеральный университет, 2018.

158. Фазылов В. Х., Ткачева С. В., Манапова Э. Р. Применение рекомбинантного интерлейкина –1β в лечении хронического гепатита с у пациентов, не ответивших на первичную противовирусную терапию// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №. 10 (110).

159. Popova V. V. et al. Results of twenty years studies on immunity at the preclinical phase of type 1 diabetes mellitus development in children according to the IPDM program: 2. Content of various types of cytokines and chemokines in the blood // Endokrynologia. – 2018. – Т. 23. – №. 2. – С. 109–121.

160. Лобзин Ю. В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии с использованием рекомбинантного интерлейкина–1β, рекомбинантного интерферона–α и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом C, инфицированных генотипом 1, с отсутствием ответа на предшествующее лечение инт //Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 4. – №. 4. – С. 80–89.

161. Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge–based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry //Arquivos de neuro–psiquiatria. – 2016. – Т. 74. – №. 4. – С. 337–350.

162. Weissmann R., Uziel Y. Pediatric complex regional pain syndrome: a review //Pediatric Rheumatology. – 2016. – Т. 14. – №. 1. – С. 29.

163. Gullestad L. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // Cardiology.– 2012. – Т. 122, № 1.– P. 23–35.

164. Kalogeropoulos A.P. е t al. From risk factors to structual heart disease: the role of inflammation // Heart Fail. Clin.– 2012.– Vol. 8, № 1.– P. 113–123.

165. Sinagra E., Perricone G., Romano C., Cottone M. // Heart failure and anti tumor necrosis factor–alpha in systemic chronic inflammatory diseases // Eur. J. Intern. Med.– 2013.– Vol. 24, № 5.– P. 385–392.

#### 166. Ковальчук Л.В. Иммуная реактивность организма в условиях естественого дефицита цинка / Л.В. Ковальчук, В.Л. Сусликов // Имунология. –2008. – №6. – С. 336–339.

#### 167. Нетребенко О.К. Иммунонутриенты в питании детей / О.К.Нетребенко, Л.А.Щеплягина// Педиатрия. –2006. – № 6. – С.6–14.

#### 168. Почивалов А.В. Часто болеющие дети и новые возможности иммуномодулирующей терапии / А.В. Почивалов, Е.И.Погорелова// Детские инфекции. – 2010. – №1. – С.50–53.

169. Громова. А. Ю., Симбирцев А. С. Полиморфизм генов семейства IL–1 человека. Журнал «Цитокины и воспаление». – 2005. – 2 (2018).

170. Абатуров А.Е. и др. Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 3. Современная педиатрия – 2016. – 6 (78). – С.60–67.

171. Абатуров А.Е. Иммунопатогенез бактериальных пневмоний: Характеристика основных механизмов неспецифической защиты и реакции иммунной системы при бактериальных пневмониях. – 2017. – Т.1– С.44–63.

172. Ноников В. Е. Пневмонии: диагностика и антибактериальная терапия / В. Е. Ноников // Врач. – 2010. – №3. – С. 16–20.

173. Старовойтова Е.В. и др. Значение маркеров бактериального воспаления при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей // Е.В. Старовойтова, М.Д. Бакрадзе, В.В. Ботвиньева и др // Детские инфекции. – М: ООО "Диагностика и вакцины". –2007. –№ 2. – C. 17–23.

174. Маянский Н.А., Мельничук О.С., Филянская Е.Г., Зиновьева А.Е., Куличенко Т.В Мультиплексный анализ цитокинов у детей с фебрильными инфекциями / Маянский Н.А., Мельничук О.С., Филянская Е.Г., Зиновьева А.Е., Куличенко Т.В.//Вопросы диагностики в педиатрии. 2011. Т. 3. № 4. - С. 15–19*.*

175. Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А. Иммуноадьютивный эффект цитокинов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 19–22.

176. Горбась В. А. и др. Роль прозапального (ІЛ–8) та протизапального (ІЛ-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. Клінічна педіатрія. – 2009, №5 (20).

177. Кузнєцов С.В., Жаркова Т.С., Ольховська О.М. Клінічне значення інтерлейкіну – 4 у формуванні варіанту перебігу шигельозу у дітей. Всеукраїнська науково – практична конференція «Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти», СумДУ, 2015. – С.56 – 58.

178. Medjo B. et al. Increased Serum Interleukin -10 but not Interleukin - 4 Level in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia //Journal of tropical pediatrics. – 2017. – Т. 63. – №. 4. – С. 294-300.

179. Ширшев С. В. и др. Регуляция лептином и грелином экспрессии мембранных молекул и продукции цитокинов NK– клетками периферической крови. Биологические мембраны, 2017, том 34, № 1, с. 47–55.

180. Tena - Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis // Hormone and Metabolic Research. – 2013. – Т. 45. – №. 13. – С. 919 - 927.

181. Dixit V. D. et al. Reduction of T cell–derived ghrelin enhances proinflammatory cytokine expression: implications for age-associated increases in inflammation //Blood. – 2009. – Т. 113. – №. 21. – С. 5202-5205.

182. Liu S et al. Recombinant Mtb9.8 of Mycobacterium bovisstimulates TNF–α and IL–1β secretion by RAW264.7 macrophages through activation of NF–κB pathway via TLR2. Scientific Reports. 2018. – 8: 1928. doi: 10.1038/s41598–018–20433.

183. Nakanishi K. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease like phenotype in adiponectinnull mice. Implications for therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 1164 – 1175.

184. Vondracek S.F. et al. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with 58 chronic obstructive pul monary disease. Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2009; 4: 267–277.

#### 185. Вільчковський Е. С. Теорія і методика фізичного виховання дітей дошкільного віку: навч. посібн. / Е. С. Вільчковський, О. І. Курок. – 2–ге вид., перероб. і доп. – Суми: Університетська книга, 2004; 2005. – 428 с.

#### 186. Матвеева Л. П. Теория и методика физичекой культуры / Л. П. Матвеев. – М: Просвещение, 1999. – 296 с.

#### 187. Денисенко Н. Ф. Від рухового режиму до здоров'я дітей / Н. Ф. Денисенко // Дошкільне виховання. – 1995. – №10. – С.10 –11.

188. Фролова Т.В., Охапкіна О.В., Атаманова О.В., Медвєдєва О.П. Вітамінно–мінеральна забезпеченість дітей Харківського регіону // ЗР. 2016. №5 (73).

#### 189. Шиян Б. М. Теорія і методика фізичного виховання школярів. Частина І / Б. М. Шиян. – Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2007. – 272 с.

190. World Health Organization et al. Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity: A set of tools for Member States to determine and identify priority areas for action. – 2012 / <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80147/?sequence=7>

191. Snowdon W, Schultz J, Swinburn B. Problem and solution trees: a practical approach for identifying potential interventions to improve population nutrition. Health Promotion International. 2008;23:345–53.

192. Кірієнко В. О. Оптимізація терапії хворих на вульгарний псоріаз з надлишковою вагою : Дис. – Запорізький державний медичний університет, 2016.

193. Τurchina S. I. Zinc and somato–sexual development of adolescents //International journal of endocrinology. – 2017. – т. 13. – №. 2. – с. 134–139.

194. Frolova T. V. et al. Physical development of children: methods of evaluation, semiotics of main violations // Childs Health. – 2018. – Т. 13. – №. 3. – С. 288–293.

195. Леженко Г. О., Гладун К. В. Ocoбливості перебігу ожиріння у дітей підліткового віку. – 2016.

196. Зайцева В. П. Физическое развитие / В. П. Зайцева // Здоровье детей. – 2005. – № 12. – С. 15–19.

197. Мельниченко Г. А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова // Ожирение / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : Мед. информ. агентство, 2004. – С. 17–43.

198. В.О.З. Ожирение. Избыточный вес // Информационный бюллетень. – 2016.

199. Петеркова В. А. Ожирение в детском возрасте / В. А. Петеркова, О. В. Ремизов // Ожирение / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – С. 312–329.

200. Lawn J. E. et al. Alma-Ata 30 years on: revolutionary, relevant, and time to revitalise //The Lancet. – 2008. – Т. 372. – №. 9642. – С. 917-927.

201. Балыкова Л. А. и др. Лечение метаболического синдрома у детей и подростков //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2011. – Т. 90. – №. 2.

202. Зелінська Н. Б. Метаболічний синдром у дітей //Здоров’я України. – 2013. – №. 3. – С. 48-51.

203. WHO: 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Non–communicable Diseases. – Geneva, 2009. – 42 p.

204. Tiina Lappalainen. Obesity, low–grade inflammation and cardiovascular diseases // Disertation in health sciences. – 2010. – p.102.

205. Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога / Г. А. Мельниченко // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9 (2). – С. 82–87.

206. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «Прима Вера» //Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – №. 1.

207. Sherar L. B. et al. Is boys’ physical activity in childhood associated with being overweight in mid–adulthood? A longitudinal study spanning 35 years //Canadian Studies in Population. – 2017. – Т. 34. – №. 1. – С. 85–99.

208. Безвушко Е. В., Костура В. Л. Надмірна маса тіла і ожиріння та здоров’я дітей //Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 1. – №. 2.

209. Sweeting H. N. Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescense / H. N. Sweeting // Nutr. J. – 2008. – Vol. 14 (7). – Р. 1.

210. Охапкіна О. В. Мінеральний профіль дітей раннього віку та його вплив на рівень фізичного розвитку / О. В. Охапкіна, А. Г. Амаш, В. Л. Дубоносов // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016– Т. 16, вип. 4 (56), ч. 1. – С. 171–174.

211. Москвяк Н. В. Моніторинг стану здоров'я школярів молодших класів М. Львова // Довкілля та здоров’я. 2015. №3 (74).

212. Фролова Т. В., Охапкіна О. В., Стенкова Н. Ф. Особливості формування популяційного здоров'я дітей у сучасних екологічних умовах // Здоровье ребенка. — 2012. — № 2. — С. 42–44.

213. Коцан І. Я. Психологія здоров’я людини // Луцьк: Волин. нац. ун-т ім. Лесі Українки. – 2011.

214. Frolova T. V. et al. Physical development of children: methods of evaluation, semiotics of main violations // Сhilds Health. – 2018. – Т. 13. – №. 3. – С. 288-293.

215. Муквіч О. М. Оптимізація системи профілактичних заходів та реабілітація порушень стану здоров’я дітей шкільного віку.

216. Амаш А. Г., Охапкіна О. В. Вплив виду вигодовування на макро – та мікроелементний профіль дітей раннього віку //ScienceRise. – 2016. – Т. 4. – №. 3 (21). – С.38 – 42.

217. Frolova T. et al. Modern aspects in the formation of health in child population// European Science Review, Austria, Vienna. – 2014. – N 5–6. – 55–59.

218. Фролова Т.В. та ін. Стан популяційного здоров’я дітей Харківського регіону на сучасному етапі Південно–український медичний науковий журнал. – 2014. – № 9. – С. 86–90.

219. Андріюк Л. В. та ін. Вибрані питання нутріціології. – 2015.

220. Плиска О. І. Адаптація організму студенток з різною масою тіла до процесу навчання: Дис. – Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова, 2017.

221. Вовканич Л. Вікова анатомія і фізіологія. – 2016.

222. Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку // Наказ МОЗ України від 13.09.2013 р. №802.–К., 2013.–32 с.

223. Величко В.І. Фізичний розвиток дітей шкільного віку Півдня України / В.І.Величко, І.Л. Бабій // Здоровье ребенка.–2011.–№3.–С.62 – 66.

224. Гозак С.В. та ін. Особливості фізичного розвитку школярів, що навчаються в загальноосвітніх навчальних закладах з різним типом фізичного виховання/ С.В. Гозак, О.Т. Єлізарова, І.О. Калиниченко // Гігієна населених місць.–2011.–№57.–С.319–326.

225. Дугіна Н. Г. Оцінка фізичного стану підлітків 13–14 років/ Н.Г. Дугіна, І.В. Мохова, Ю.Ю. Борисова//Проблеми фізичного виховання і спорту №1.–2011. – С. 51 – 53.

226. Фролова Т.В., Охапкіна О.В. Результати незалежного популяційного моніторингу сучасного стану здоров’я дітей харківського регіону// Problems and ways of modern public health development. 2012. – London. – P. 102 – 104.

227. Даниленко Г. М. та ін. Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: методичні рекомендації / Г. М. , О. А. Бесєдіна, О. Ю. Куракса [та ін.]. — Х. : Інcтитут охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України, 2002. — 23 с.

228. Сенаторова Г.С. та ін.. Порівняльна характеристика фізичного розвитку дітей шкільного віку, що мешкають у місті та у сільській місцевості. Журнал «Современная педиатрия». – 2013. – 8(56). – С.154–158

229. Євстратов П.І. Показники індексу маси тіла у школярів молодших та старших класів міста Чернівці / Євстратов П.І. // Науковий часопис національного пед. університету ім. М.П. Драгоманова. Наук.–пед. Проблеми фізичної культури (Фізична культура і спорт). – Вип. 3К (44). – 2014. – С. 231–235.

230. Романенко Ю. І., Григорова І. А., Романенко І. Ю. Особливості психоемоційного стану у пацієнтів з надлишковою масою тіла та мігренню без аури і хронічною мігренню // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2018. – №. 4 (64). – С. 103.

231. Тяжка О.В. Сучасні особливості стану здоров’я дітей молодшого та середнього шкільного віку м. Києва / О.В. Тяжка, Л.М. Казакова, О.А. Строй // Клінічна педіатрія. – К.,2011. – № 4. – С. 41 – 44.

232. Худолій О. М., Іващенко О. В., Капкан О. О. Особливості фізичного розвитку школярів 14–15 років //Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Серія: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт. – 2016. – №. 139 (1). – С. 200–204.

233. Цодікова О.А. Особливості фізичного розвитку та статевого дозрівання дівчаток підліткового віку залежно від індексу маси тіла. «Вісник Вінницького національного медичного університету», 2017, №1, Ч.2 ,Т.21, С.227 – 230.

234. Худолій О.М. Особливості функціональної, координаційної і силової підготовленості дівчат 7–8 класів / О. М. Худолій, О. В. Іващенко // Теорія та методика фізичного виховання. – 2014. – № 2. – С. 15 – 21. – doi:<http://dx.doi.org/10.17309/tmfv.2014.2.1095>.

235. Ivashchenko O.V., Yermakova T.S. Structural model of in–group dynamic of 6–10 years old boys’ motor fitness. / Ivashchenko O.V., Yermakova T.S., Pedagogics, psychology, medical–biological problems of physical training and sports. – 2015. – N 10. – Pp 24–32. doi: <http://dx.doi.org/10.15561/18189172.2015.1004>.

236. Ivashchenko O.V., Yermakova T.S., Assessment of functional, coordination and power fitness of 7–8 form boys / Ivashchenko O.V., Yermakova T.S. // Pedagogics, psychology, medical–biological problems of physical training and sports. – 2015. – N 9. – Pp. 20 – 25. doi: <http://dx.doi.org/10.15561/18189172.2015.0903>.

237. Іващенко О.В. Вікова динаміка функціональної, координаційної й силової підготовленості дівчат 8–9 класів / О. В. Іващенко, Т. В. Карпунець, Ю. В. Крінін // Теорія та методика фізичного виховання. – 2014. – № 1. – С. 34–42. – doi: http://dx.doi.org/10.17309/tmfv.2014.1.1043.

238. Фролова Т.В.. Особливості статевого дозрівання дівчаток з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Клінічна та експериментальна медицина., Вісник проблем біології і медицини. — 2009. — Вип. 4, С.98–102.

239. Bychkov M.A., Ferents I.M. Osoblyvosti perebihu ta likuvannya syndromu podraznenoy ikyshky u khvorykh z ozhyrinnyam [Features of the course and treatment of irritable bowel syndrome in patients with obesity]. Actual problems of modern medicine: the bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2016; 4 (56): 287–291

240. Cote C. G., Celli B. R. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD //European Respiratory Journal. – 2015. – Т. 26. – №. 4. – С. 630-636.

241. Mancuso P. Obesity and lung inflammation // Journal of applied physiology. – 2009. – Т.108. – №. 3. – С. 722-728.

242. Невзорова В.А., Бархатова Д.А., Бродская Т.А. и др. Состояние нутритивного статуса и опыт его коррекции при хронической обструктивной болезни легких. Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. – №4. – 28–32.

243. Ступницька Г.Я. Хронічне обструктивне захворювання легень: дві сторони однієї медалі. Український терапевтичний журнал. 2013; 4: 85– 92.

244. Coin A., Sergi G., Marin S. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index. Aging Male; 2010; 2; 142–147.

245. Кохан С.Т. Течение пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела. С.Т. Кохан, Е.В. Намоконов, А.Э. Ткаченко. Клиническая медицина, 2009, №5–6(69–70) С. 15–17.

246. Мальцев С. В., Зарипова Р. Т., Заболотная Л. Н. Показатели физического развития и белково – энергетического статуса у здоровых подростков и при дефиците массы тела в Республике Татарстан // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54. – №. 6.

247. Martin, L. et al. "Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40 921 normal–weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe." International Journal of Obesity 39.1 (2015): 45.

248. Tai-Seale M. et al. Patients’ body mass index and blood pressure over time: diagnoses, treatments, and the effects of comorbidities //Medical care. – 2014. – Т. 52. – С. S110-S117.

249. Kornum J.B. et al., Obesity and risk of subsequent hospitalization with pneumonia.J.B. Kornum, M. Nørgaard, C. Dethlefsen, K.M. Due, R.W. Thomsen, A. Tjоnneland, H.T. Sørensen, K. Overvad European Respiratory Journal Dec 2010, 36 (6) 1330–1336; DOI: 10.1183/09031936.00184209.

250. Архангельский Д.А. [Ожирение как фактор риска заболевания внебольничной + пневмонией на крайнем севере](https://elibrary.ru/item.asp?id=27699189). Архангельский Д.А., Барачевский Ю.Е., Закревский Ю.Н.  [Наука, образование, общество: тенденции и перспективы развития](https://elibrary.ru/item.asp?id=27698993). Сборник материалов III Международной научно–практической конференции: в 2–х томах. 2016. С. 66–69.

251. Школьникова С. А., Ваганова Е. В., Мирская К. В. Выявление ожирения у больных пульмонологического отделения ОБУЗ КГБ№ 6 // Актуальные проблемы охраны здоровья человека в экологически неблагополучных условиях. – 2016. – С. 358–361.

252. Obese and overweight patients hospitalized with pneumonia are 20 percent to 30 percent less likely to die than normal–weight patients // European association for the study of obesity. public release: 24 – may – 2018. doi: [https://www.eurekalert.org/pub\_releases/2018–05/eaft–oao052318.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-05/eaft-oao052318.php)

253. Nie W. et al. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis //BMC medicine. – 2014. – Т. 12. – №. 1. – С. 61.

254. Oleynik V. S. Clinical and diagnostic peculiarities of immunological adaptation in children in the first year of life ill with community–acquired pneumonia //Журнал «Здоровье ребенка». – 2013. – Т. 3. – С. 46.

255. Булат Л. М., Олійник В. С. Особливості запальних та протизапальних цитокінів при негоспітальній пневмонії в дітей першого року життя, які народились з дуже малою масою тіла // Перинатология и педиатрия. – 2014. – №. 1. – С. 94–96.

256. Макян С. В. Клінічні особливості перебігу рецидивного та хронічного бронхіту у дітей (частина 2) / С. В. Макян, В. Г. Майданник, В. А. Гаргаун // Архів клінічної медицини. – 2015. – № 2. – С. 30–33.

257. Ortemenka Y. P. et al. Чи впливає показник маси тіла дитини при народженні на персистування бронхіальної астми у періоді шкільного віку? //Буковинський медичний вісник. – 2018. – Т. 22. – №. 1 (85). – С. 86–94.

258. Дубровская М. И. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с избыточной массой тела //М., 2009. 41 c. – 2010.

259. Fortuño A. et al. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications //Journal of hypertension. – 2010. – Т. 28. – №. 9. – С. 1944–1950.

260. Безвушко Е. В. Взаємозв’язок між фізичним розвитком і зубощелепними аномаліями у дітей, які проживають на забрудненій території // Вісник стоматології. – 2013. – №. 3. – С. 71–76.

261. Светлицкая О.И., Канус И.И. Острое повреждение легких у пациентов с вирусно–бактериальной пневмонией на фоне избыточной массы тела и ожирения, «[Медицинские новости](https://elibrary.ru/contents.asp?id=33828257)», Минск, 2013 (3), С. 6–10.

262. Konter J. M. et al. Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through suppression of endothelial cell activation //The Journal of Immunology. – 2012. – Т. 188. – №. 2. – С. 854-863.

263. Bradley J.S. et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 53 (7): 617–630.

264. Slaughter M. H. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth / M. H. Slaughter, T. G. Lohman, R. A. Boileau [et al.] // Hum. Biol. — 1988. — Vol. 60, N 5. — P. 709-723.

265. Harrison G. G. Skinfold thickness and measurement technique / Harrison, E. R. Buskirk, J. L. Lindsay Carter [et al.]; ed. T. G. Lohman, A. F. Roche, R. Martorell // Anthropometric standardization reference manual. - Champaign, IL: Human Kinetics, 1988. — P. 55-70.

266. Наказ МОЗ України від 20.03.2008 № 149 «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

267. Наказ МОЗ України від 13.09.2013 № 802 «Про затвердження критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

268. Ткаченко Н.І. Ведення дітей віком від 3 міс. з негоспітальною пневмонією / Н.І. Ткаченко // Дитячий лікар. — 2012. — №3-4. — С. 58-70.

269. Behere S. Community-acquired pneumonia: judicious use of antibiotics or treatment failure / S. Behere, M.D. Garber // Hospital Pediatrics. — 2013. — Vol.3. — P. 180-181.

270. Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury / G.M. Albaiceta, F. Taboada, D. Parra [et al.] // Am. J. Respir. Grit. Care Medicine. — 2004. — Vol.170. — №10. — P. 1066-1072.

271. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. – World Health Organization, 2013.

272. Старець О. О., Котова Н. В. Педиатрическая клиника Одесского национального медицинского университета: качество неотложной медицинской помощи детям // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12. – №. 3.

273. Лысенко И. М. и др. Пропедевтика детских болезней. – 2014.

274. Роєва Л. В. Динаміка змін електрофізіологія міокарда та рівня працездатності у дітей з вторинною кардіоміопатією / Л. В. Роєва // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 23.

275. Богмат Л. Ф. та ін. Зміни структурно-функціональних параметрів серця у дітей із систолічною дисфункцією міокарда залежно від комплексу терапії // Совр. педиатрия. – 2011. – № 5 (39). – С. 134 –137.

276. Isenberg H.D. Essential procedures for clinical microbiology. Washington, DC: ASM Press, 1998.

277. Endeman H. et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2011; 37(6):1431-8.

278. Stephan W. Investigations to demonstrate the antibacterial and antitoxic efficacy of an IgM-enriched intravenous immunoglobulin preparation // Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis. – Springer, Berlin, Heidelberg, 1989. – С.501-507.

279. Катеренчук І. П. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутришньої медицини Навчальний посібник. – 2015.

280. Унгуряну Т. Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса в программе Stata. Экология человека. 2014. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnenie-treh-i-bolee-nezavismyh-grupp-s> ispolzovaniem-neparametricheskogo-kriteriya-kraskela-uollisa-v-programme-stata (дата обращения: 27.04.2018).

281. В.П. Боровиков. «Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA». Учебное пособие для вузов. – М. – 2013. – 288с.

282. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов // Л.: Медицина. – 1978. – Т.294. – С.127-132.

283. Вальд А. Последовательный статистический анализ. – М.: – 1960. – 328с.

284. Хобзей М. К. и др. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям: гострі респіраторні інфекції. – 2014. <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/handle/umsa/4349>.

285. Марушко Ю.В., Нагорна Т.І. Гіпертермія та застосування антипіретиків у педіатричній практиці. // Укр. мед. часопис, 2013. – 4(96): 45 – 48.

286. Barbi E., Marzuillo P., Neri E. et al. Fever in Children: Pearls and Pitfalls. Children (Basel), 2017. - 4(9): E81.

287. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and isshaped by maternal weight and mode of delivery. Am J Clin Nutr. 2012; 96: 544–551.

288. [Ward TL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ward%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23705844), [Hosid S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hosid%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23705844), [Ioshikhes I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ioshikhes%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23705844), [Altosaar I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Altosaar%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23705844). Human milk metagenome: a functional capacity analysis. [BMC Microbiol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Human+milk+metagenome%3A+a+functional+capacity+analysis+Tonya+L+Ward%2C1+Sergey+Hosid%2C1%2C2+Ilya+Ioshikhes%2C+1%2C2+and+Illimar+Altosaar) – 2013; 13: 116. doi: 10.1186/1471-2180-13-116.

289. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 30: 61–67.

290. Zaft V. B. et al. Vitamin D Deficiency and its Modern Laboratory Diagnosis // Ιnternational journal of endocrinology. – 2015. – №. 2.66. – С. 81-88.

291. Бережний В. В., Маменко М. Є. Особливості мікробіоти кишечника новонародженої дитини та корекція її порушень //Современная педиатрия. – 2016. – №. 2. – С. 125-128.

292. Герасімчук Т. С. Удосконалення профілактики респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та прогнозування їх рекурентного перебігу: Дис. – Запорізький державний медичний університет, 2016.

293. Bao K., Reinhardt R. L. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity // Cytokine. – 2015. – Т. 75. – №. 1. – С. 25-37.

294. Coquet J. M. et al. Interleukin-21-producing CD4+ T cells promote type 2 immunity to house dust mites // Immunity. – 2015. – Т. 43. – №. 2. – С. 318-330.

295. Verma A. H. et al. Eosinophils subvert host resistance to an intracellular pathogen by instigating non-protective IL-4 in CCR2 − / − mice // Mucosal immunology. – 2017. – Т. 10. – №. 1. – С. 194.

296. Ballak D. B. et al. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance // Cytokine. – 2015. – Т. 75. – №. 2. – С. 280 – 290.

297. Palomo J. et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family–Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases //Cytokine. – 2015. – Т. 76. – №. 1. – С. 25-37.

298. Вершигора А. Ю. и др. Імунологія: підручник // К.: Вища школа. – 2005. – 599 с.

299. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при атопічному дерматиті: Наказ МОЗ України від 04.07.2016 № 670 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

300. Mathew J. L. et al. Cytokine and chemokine profile in a cohort of children with community acquired pneumonia. – 2016.

301. Mendez R. et al. Kinetics of biomarkers depends on onset of symptoms in community-acquired pneumonia // Acute respiratory infection: clinical studies. – American Thoracic Society, 2017. – С. A6859 - A6859.

302. Бородіна О.С. Пат. 126899, Україна, МПК51 (2018.01) G 01 N 33/00. Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у дітей з урахуванням гармонійності складу маси тіла / Фролова Т.В., Бородіна О.С., Атаманова О.В., Стенкова Н.Ф.; власник: Харківський національний медичний університет. – № u2018 00970; заяв.02.02.2018; публ. 10.07.2018, Бюл. №13.

303. MOЗ України «Календар профілактичних щеплень» Електроний ресурс:

[http://moz.gov.ua/article /immunization/ kalendar - profilaktichnih - scheplen](http://moz.gov.ua/article%20/immunization/%20kalendar%20-%20profilaktichnih%20-%20scheplen) (дата звернення: 04.08.2018)

304. Юлиш Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6 (27). – С. 92 –101.

305. Papagianni M., Tziomalos K. Effects of obesity on the outcome of pneumonia // Expert review of endocrinology & metabolism. – 2017. – Т. 12. – №. 5. – С. 315-320.

306. Braun N. et al. Obesity paradox in patients with community-acquired pneumonia: Is inflammation the missing link? // Nutrition. – 2017. – Т. 33. – С. 304 - 310.

307. Kahabuka C., Kvale G., Hinderaker S. G. Factors associated with severe disease from malaria, pneumonia and diarrhea among children in rural Tanzania–A hospital-based cross-sectional study //BMC infectious diseases. – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 219.

**ДОДАТОК А**

**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Бородiна О. С. Гендерні особливості рівня цитокінів в залежності від рівня фізичного розвитку дітей хворих на негоспітальну пневмонію / О. С. Бородiна // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – №1 (70). – С. 29 – 35.
2. Бородiна О. С. Особливості зміни показників про- і протизапальних цитокінів у дітей різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну пневмонію на тлі лікування. / Т. В. Фролова, О. В. Охапкіна, О. С. Бородiна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – 2 (58). – С. 219 – 226. *(Здобувач виконав комплексне обстеження дітей з неускладненою негоспітальною пневмонією, аналіз та узагальнення результатів змін цитокінового профілю на етапах лікування).*
3. Borodina O. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines in activation of inflammation at community acquired pneumonia of children with different level of physical development. [Електронний ресурс] / Frolova T., Borodina O., Ohapkina О., Atamanova О. // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). – 2018. – 7 (2). – Режим доступу: https:// eISSN: 2281-0692 Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2018;7(2): e070206 doi: 10.7363/070206. (*Здобувач виконав набір клінічного матеріалу, провів статистичний аналіз та узагальнив дані, підготував статтю до друку).*
4. Бородіна О.С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: особливості змін цитокінових маркерів у хлопчиків і дівчат в динаміці лікування / О. С. Бородіна // Одеський медичний журнал. – 2018. – №6. – С. 10 – 16.
5. Бородіна О. С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: взаємозв’язок із цитокіновою відповіддю та фізичним розвитком / О. С. Бородіна // Досягнення біології та медицини. – 2018. – №2. – С. 25 –28.
6. Бородіна О. С. Прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку / Т. В. Фролова, О. С. Бородiна, Н. Ф. Стенкова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2018. – Т.18. – №3. – С. 49 – 59. (*Здобувач виконав набір хворих, статистично опрацював,* *проаналізував й узагальнив дані).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Бородiна О. С. Особливості рівня цитокінів у дітей хворих на негоспітальну пневмонію в залежності від статі та фізичного розвитку / Т. В. Фролова., О. С. Бородiна, К. Г. Коліушко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Н. I. Макєєвої, Н. П. Алексеєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – (м. Харків, 14–15 березня 2017 р.) – С. 224 – 225. *(Здобувач виконав комплексне обстеження дітей з негоспітальною пневмонією та дітей контрольної групи, провів статистичну обробку отриманих даних).*
2. Бородiна О. С. Особливості дисбалансу цитокінів у дітей з різним рівнем фізичного розвитку хворих на негоспітальну пневмонію / О. С. Бородiна, М. О. Саркісян // Біологічні дослідження – 2017: Матеріали VІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Житомир, 14–16 березня 2017 р.). – Секц. 11. – C. 319 – 320. *(Здобувач виконав клінічний етап дослідження, статистично опрацював і проаналізував отримані дані, підготував тези до друку).*
3. Бородина О.С. Особенности иммунного дисбаланса у детей с разным уровнем физического развития, больных негоспитальной неосложненной пневмонией / О. С. Бородина // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: Cборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции. (г. Минск, Беларусь, 17-19 апреля 2017 г.) – С. 1189.
4. Бородiна О. С. Гендерні особливості імунної відповіді дітей хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію / О. С. Бородіна // Гендер. Екологія. Здоров’я: Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції. (м. Харків, 20 - 21 квітня 2017 р.). – С. 44 – 45.
5. Бородіна О. С. Характер вигодовування та захворюваність негоспітальною неускладненою пневмонією у дітей / О. С. Бородіна, А. Г. Амаш, О. В. Атаманова // Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря: Матеріали міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті проф. Ю. В. Бєлоусова. (м. Харків, 1-2 червня 2017 р.). – С. 4 – 5. *(Здобувач виконав набір хворих, формування груп спостереження, статистичну обробку отриманих результатів).*
6. Бородіна О. С. Поширеність коморбідних станів серед школярів Харківського регіону / Т. В. Фролова, О. В. Охапкіна, Н. Ф. Стенкова, О. С. Бородіна // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Харків, 19 травня 2017 р.). – С.140 – 142. *(Здобувач приймав участь в статистичній обробці набраного матеріалу, його аналізі та підготовці тез до друку).*
7. Бородiна О. С. Особливості рівню маркерів імунної регуляції при негоспітальній пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку / Т. В. Фролова, О. С. Бородіна // Здоров’я людини: теорія і практика: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. За редакцією Єжової О. О. (м. Суми, 17 – 19 жовтня 2017р.). – С.61. *(Здобувач виконував підбір хворих, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив отримані дані).*
8. Бородіна О. С. Особливості етіологічних чинників негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку / Т. В. Фролова, О. С. Бородіна, Н. Ф. Стенкова // Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам’яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження. (м. Київ, 12 – 13 жовтня 2017р.). – С.198. *(Здобувач виконував підбір хворих, статистично проаналізував й узагальнив отримані дані).*
9. Borodina O. S. Imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia of children with different levels of physical development / T. V. Frolova, O. S. Borodina // International Meeting with simultaneous translations: 7th International Conference on Neonatal аnd Pediatric Laboratory Medicine in collaboration with the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Selected abstracts of the 13th International Workshop on Neonatology. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. (Сagliari (Italy), 25 to 28 October 2017). – JPNIM. – 2017. – 6 (2). – e060234 – P. 52-53. *(Здобувач виконав клінічний етап дослідження, провів статистичний аналіз та узагальнив отримані дані, підготував статтю до друку).*
10. Бородiна О. С. Варіативність клінічної, серологічної та бактеріологічної картини негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей в залежності від рівня физичного розвитку / О. С. Бородіна // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медикобіологічних і спортивних наук: матеріали II Міжнародної заочної науково-практичної конференції. (м. Миколаїв, 30 жовтня 2017 р.). – С. 24–26.
11. Бородіна О.С. Особливості цитокінової відповіді у хлопчиків та дівчат, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію / О. С. Бородіна // Превентивна медицина: реалії та перспектива: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. ( м. Чернівці, 18-19 жовтня 2018 р.). – С.44 -45.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

18. Пат. 126899 Україна, МПК51 (2018.01) G 01 N 33/00, Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у дітей з урахуванням гармонійності складу маси тіла / Фролова Т.В., Бородіна О.С., Атаманова О.В., Стенкова Н.Ф.; власник: Харківський національний медичний університет. - № u 2018 00970; заяв.02.02.2018; публ. 10.07.2018, Бюл. №13.

**ДОДАТОК Б**

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. Науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (14–15 березня 2017 р, м. Харків) – усна доповідь, публікація тез.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю « Біологічні дослідження – 2017» (14–16 березня 2017 р, м. Житомир) – усна доповідь, публікація тез.
3. Міжнародна науково-практична конференція "Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2017", (20 - 21 квітня 2017, м. Мінськ, Білорусь) – усна доповідь, публікація тез.
4. Міжнародна науково-практична конференція « Гендер. Екологія. Здоров’я» (20 - 21 квітня 2017 р, м. Харків) – публікація тез.
5. Міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю "Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» (01-02 червня 2017 р, м. Харків) – публікація тез.
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» (19 травня 2017 р, м. Харків) – усна доповідь, публікація тез.
7. Міжнародна науково-практична конференція "Здоров’я людини: теорія і практика» (17-19 жовтня 2017 р, м. Суми) – публікація тез.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні читання пам’яті академіка Л. В. Громашевського » (12 - 13 жовтня 2017 р, м. Київ) – усна доповідь, публікація тез.
9. Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико - біологічних і спортивних наук», (30 жовтня 2017 р, м. Миколаїв) – усна доповідь, публікація тез.
10. 7-th International сonference on neonatal and pediatric laboratory medicine in collaboration with the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine (25-28 жовтня 2017 р., м. Кальярі, Італія) – усна доповідь, стендова доповідь, публікація тез.
11. Засідання Харківського товариства педіатрів (20 грудня 2017 р, м. Харків) – усна доповідь, стендова доповідь.
12. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (18-19 жовтня 2018 р., м. Чернівці) –публікація тез.