

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-337-342

УДК 616.921.5 - 053; 612.017.1;613.954

¹Волошин О. М., ²Марушко Ю. В.**ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ
З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**¹Луганський державний медичний університет (м. Рубіжне)²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ)

ditlikar@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження проведене у межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) – «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1-14 років» (№ державної реєстрації 0117U003041).

Вступ. Серед цілої низки вірогідних і вагомих чинників, що зумовлюють значну схильність дітей перших років життя до гострих респіраторних інфекцій або гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), чільне місце належить віковій незрілості їх імунної системи [1-3]. Крім того, результати проведених досліджень свідчать про наявність тісної залежності між ступенем резистентності дітей до респіраторних вірусних і бактеріальних збудників та станом мукозального імунітету дихальних шляхів, що також має певні вікові особливості [3-6]. Так, натеper достеменно відомо, що у перші роки життя виявляється знижений захисний потенціал лімфоцитів (Lym), при цьому більша кількість недиференційованих або «наївних» Lym порівняно з дорослими особами, порушення кооперації між клітинами імунної системи, недостатній синтез цитокінів, «фізіологічна» недостатність імуноглобулінів, послаблена активність системи комплементу, обмежені можливості макрофагально-фагоцитарної ланки імунітету [6, 7]. Стан балансу між Т-хелперами (Th) 1-го (Th₁) та 2-го (Th₂) типів протягом перших років життя також є вельми суттєвим чинником, що визначає сутність механізмів імунних порушень при повторних ГРЗ. Згідно з «гігієнічною» гіпотезою нечасті контакти зі збудниками інфекційних захворювань у дитинстві сприяють формуванню Th₂-відповіді, що, зокрема, спричинює їх підвищену схильність до atopічних реакцій, а частіші такі «зустрічі» сприяють домінуванню ефективної Th₁-відповіді, що є типовим для дорослих осіб [8]. До того ж відомо, що саме у віці 1,5-3 роки відбувається переорієнтація імунної реакції щодо інфекційних збудників з Th₂-відповіді, що притаманна новонародженим і дітям першого року життя, на Th₁-відповідь, що є типовою для інфекційного процесу у дорослої людини, тобто відбувається функціональне становлення протиінфекційного імунітету дитини [7].

Водночас, як зазначає Юлиш Е. И. [9], високі показники захворюваності дітей дошкільного віку зумовлені не лише віковими особливостями функціонування захисних систем, а й відсутністю у них імунологічної пам'яті щодо попередніх контактів з

патогенними збудниками. Процес «навчання» імунокомпетентних клітин є досить тривалим і супроводжується поступовим накопиченням інформації про антигени оточуючого середовища. При цьому імунна система стає здатною розпізнавати ці антигени, що виявляється розширенням спектра специфічних антитіл та клітинних популяцій, які вже мають пам'яті про попередні контакти з патогенними антигенами [6]. Припускається, що часті ГРЗ у деяких дітей також можуть бути зумовлені генетичним успадкуванням «пізнього» імунного старту від їх батьків [7, 10].

Отже, дефіцит резервних можливостей імунної системи протягом перших років життя у поєднанні із вродженою відсутністю імунної пам'яті та лише поступовим її становленням під впливом патогенних антигенів зумовлюють високу частоту повторних або рекурентних респіраторних захворювань (РРЗ) серед дітей цього віку. Примітно, що у дітей з РРЗ навіть за відсутності проявів ГРЗ спостерігаються виражені порушення міжклітинної взаємодії компонентів імунного захисту [10]. Це свідчить про стабільність відхилень у функціонуванні імунних механізмів, пов'язаних з РРЗ.

Слід зазначити, що проведені дотепер численні дослідження свідчать про різноспрямовані зміни показників фагоцитозу, клітинного та гуморального імунітету, або, взагалі, їх відсутність у дітей з РРЗ [5, 11]. Варто також додати, що одним із перспективних напрямків дослідження проблеми РРЗ у педіатричній практиці може бути вивчення особливостей перебігу цих захворювань на тлі проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), що згідно з опублікованими даними [12, 13] супроводжуються значущими порушеннями в імунній системі. Поєднаний аналіз цих двох аргументів став обґрунтуванням актуальності проведеного нами дослідження.

Мета дослідження. Визначити стан показників клітинного імунітету у дітей віком 1-4 роки з РРЗ на тлі гострого інфекційного процесу у респіраторній системі.

Об'єкт і методи дослідження.

Клінічне дослідження проведене у дитячому соматичному відділенні багатопрофільної міської лікарні м. Северодонецька у 2020 році. Здійснене обстеження 26 дітей (11 хлопчиків та 15 дівчинок) віком від 1 до 4 років, які були госпіталізовані з приводу наявності у них ГРЗ. Згідно з даними анамнезу пацієнти мали від 0 до 9 випадків ГРЗ протягом попереднього року. Структура клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилася наступною: ринофарин-

гіт – 2 (7,69 %), ларинготрахеїт – 1 (3,85 %), бронхіт – 10 (38,46 %), обструктивний бронхіт – 6 (23,08 %) і позаалергічна пневмонія – 7 (26,92 %).

Критерії включення дітей до групи спостереження були наступними: 1) вік – від 1 року, що вже виповнився, до 4 років 11 місяців 29 днів; 2) стать – хлопчики та дівчатка; 3) діагностоване ГРЗ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення у дитини наукових досліджень. Разом з тим у разі виникнення будь-яких гострих ускладнень в процесі здійснення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками стаціонарного лікування дитини до закінчення запланованого обстеження вона виключалася із групи спостереження.

Слід зауважити, що початково дизайном дослідження не передбачалось виділення контрольної групи дітей, оскільки, одним із концептів роботи було вивчення саме інтегральних показників взаємопов'язаності між кількістю перенесених дітьми ГРЗ та їх віком. До того ж вважаємо, що дослідження показників клітинного імунітету, втім, як і будь-яких інших лабораторних або інструментальних показників у дітей з ГРЗ порівняно з дітьми без наявності таких захворювань не є достатньо раціональним з практичної точки зору.

На підставі даних анамнезу у кожної дитини розраховувалися наступні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (Іні) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРЗ за попередній рік до її віку, вираженому у місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР) – середня кількість випадків ГРЗ на місяць протягом попереднього року. Враховувалося також значення максимальної температури тіла ($\max t$) під час захворювання. Після вимірювання у пацієнтів довжини тіла та його верхнього і нижнього сегментів, довжини кисті, довжини стопи, розмаху рук, а також біпаріетального і лобно-потиличного розмірів голови розраховувались відповідні коефіцієнти: довжина верхнього сегмента тіла/довжина нижнього сегмента тіла, розмах рук/довжина тіла, довжина кисті/довжина тіла, довжина стопи/довжина тіла, біпаріетальний розмір/лобно-потиличний розмір. Відомо, що певні відхилення значень цих коефіцієнтів є маркерами доліхостеномелії, що вважається однією з об'єктивних ознак НДСТ [14]. У подальшому коефіцієнти піддавалися мінімаксному Z-унормуванню [15]. Шляхом сумачії унормованих значень антропометричних індексів був отриманий інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД) для кожної обстеженої дитини.

Дослідження показників клітинного імунітету у сироватці крові дітей із групи спостереження проведено у клініко-діагностичній лабораторії Товариства з обмеженою відповідальністю «СІНЕВО УКРАЇНА» на проточному цитометрі «COULTER EPICS XL-MCL™ Flow Cytometer/ FS-500» (США) із застосуванням відповідних наборів «Beckman Coulter» (США). Для розрахунку абсолютних значень окремих популяцій Lym паралельно проводився клінічний аналіз крові у лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк) на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США). В обох випадках матеріалом для дослідження була венозна кров, що забира-

лася того ж самого дня. У межах цього дослідження здійснено визначення наступних показників: загальна кількість лейкоцитів (WBC); загальна кількість Lym (tn_{Lym}); T-лімфоцити (T_{Lym} ; CD3+CD19-); лейкоцитарно-T-лімфоцитарний індекс (ЛТЛІ), як співвідношення між абсолютними значеннями WBC та T_{Lym} ; а також T-хелпери/індуктори (Th; CD3+CD4+); T-цитотоксичні Lym (Tct; CD3+CD8+); імунорегуляторний індекс (ІРІ; CD4+CD8-/CD8+CD4-); NK-клітини або натуральні кілери (CD3-CD56+), що виявляють природні неімунні цитотоксичні властивості та водночас не належать ні до T- або B-лімфоцитів, ні до моноцитів; T-NK-клітини (CD3+CD56+), що мають природну кілерну активність та ознаки T-лімфоцитів; B-лімфоцити (CD3-CD19+; V_{Lym}); моноцити/макрофаги (MM; CD14+) та загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА; CD45+).

Статистична обробка отриманих первинних цифрових даних здійснена з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 26 на платформі PS IMAGO PRO 6.0 (США) від компанії «Predictive Solutions». Перевірка на нормальність розподілення значень досліджених показників у варіаційних рядах проводилася шляхом визначення критерію Колмогорова-Смірнова. Оскільки за результатами такої перевірки для переважної більшості досліджених показників розподілення виявилось відмінним від нормального, нами були використані лише методи непараметричної статистики. Так, для опису варіаційного ряду були застосовані такі числові характеристики, як медіана (Me), Q_1 (25%) і Q_3 (75%) квартилі, міжквартильний інтервал (Q_i), відносний показник квартильної варіації (V_i), мінімальне (X_{min}) та максимальне (X_{max}) значення показника. Визначення стану взаємозв'язку між окремими показниками проводилося за допомогою розрахунку коефіцієнта рангової кореляції τ_b -Кендала. Розраховувалися також множинні (двофакторні) коефіцієнти кореляції ($\tau_b \gamma(x_1 x_2)$) для оцінки тісноти поєднання одного залежного або результативного чинника (γ) одночасно з двома незалежними або факторними чинниками (x_1, x_2), ґрунтуючись на значеннях трьох парних коефіцієнтів кореляції ($\tau_b \gamma_{x_1}, \tau_b \gamma_{x_2}, \tau_b \gamma_{x_1 x_2}$). Якісна оцінка сили кореляційного зв'язку здійснювалася за шкалою Чеддока. Отримані нами результати вважалися статистично вірогідними за $p < 0,05$.

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації охорони прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та положенням відповідних законів України. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав у ньому участь. На проведення дослідження, а також збір та обробку даних про пацієнтів було отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед вивчених клінічних і гематологічних показників, описові статистики яких відображено у **табл. 1**, найвищі значення квартильної варіації зафіксовані для обох інтегральних індексів захворюваності дітей на ГРЗ – Іні (60,00%) та ІнР (50,00%). Такий доволі суттєвий розкид значень цих індексів у поєднанні зі значущою віковою варіативністю обстежених дітей (24,21%) початково дало підстави розглядати їх у якості релевантних факторних ознак, що можуть мати диференційовану взаємопов'язаність з досліджени-

Таблиця 1 – Значення окремих клінічних і гематологічних показників у обстежених дітей (описові статистики)

Показники	Статистичні параметри					
	Me	Q ₁ ; Q ₃	Q _i	V _q , %	X _{min}	X _{max}
Вік, міс	31,50	23,75; 39,00	15,25	24,21	12	49
ІнІ, в.о.	0,10	0,07; 0,19	0,12	60,00	0,00	0,41
ІнР, в.о.	0,25	0,17; 0,42	0,25	50,00	0,00	0,75
ІПД, в.о.	2,59	2,18; 3,09	0,91	17,57	0,41	3,62
max t, °С	37,5	37,0; 38,5	1,5	2,00	36,6	39,0
WBC, × 10 ⁹ /л	6,45	4,73; 9,80	5,07	39,30	3,00	15,30
tn _{lym} , × 10 ⁹ /л	2,23	1,52; 3,45	1,93	43,27	0,52	9,12

Примітка: в.о. – відносна одиниця

ми імунологічними показниками. Водночас значення V_q виявилися найменшими для max t (2,00%), що є цілком природнім з огляду на слабку мінливість цього показника навколо його абсолютних значень. Незначна кватильна варіація щодо ІПД (17,57%) свідчить про невисокий ступінь диференціації пацієнтів за проявами НДСТ, що цілком узгоджується з відомостями літератури про нечисленність та слабку вираженість ознак мультифакторно детермінованої НДСТ у дітей дошкільного віку [16]. Щодо показників WBC та tn_{lym}, то для них значення V_q виявилися доволі високими, склавши відповідно 39,30% та 43,27%.

Згідно з даними, що містяться у табл. 2, майже для усіх досліджених показників клітинного імунітету, за виключенням ЗЛА та ЛТЛІ, значення кватильної варіації виявилися високими, перебуваючи у діапазоні від 50% до 65%, в той час як для розрахованого ІРІ воно було суттєво нижчим – 29,74%. У групі спостереження значення ЗЛА, що представлений у людини на поверхні усіх WBC і максимальний рівень якого присутній у зрілих Лym, завжди перебували у межах фізіологічної норми і варіювали у вельми вузькому діапазоні з дуже низьким V_q (0,25%).

Як видно із рис. 1, серед обстежених дітей найбільше виявилось тих, хто одночасно мав нормальні [17], підвищені та знижені значення окремих вивчених показників клітинного імунітету (34,62%). Кількість дітей, які мали лише їх фізіологічні значення також була досить суттєвою – 26,92%. Крім того, зафіксовано непоодинокі випадки поєднання нормальних значень з підвищеними (23,08%) та зниженими (15,38%). Примітно, що аналогічні результати були отримані в іншому дослідженні [18], де встановлено різноспрямовані зміни імунологічних показників у дітей дошкільного віку з РРЗ. До того ж Чернишова Л. І. також наводить дані, згідно з якими майже 50% дітей з РРЗ не мали відхилень в імунограмі [19].

На рис. 2 представлено відомості щодо частоти окремих значень деяких показників (T_{lym}, V_{lym}, NK та ІРІ) серед обстежених дітей. З'ясувалося, що значення усіх зазначених показників у переважній більшості дітей (69,23% для T_{lym}, V_{lym} й ІРІ; 92,31% для NK) перебували у межах вікової норми. Їх підвищені рівні були зафіксовані суттєво рідше – T_{lym} (23,08%), V_{lym} (7,69%), NK (3,85%), ІРІ (30,77%). Водночас тільки у поодиноких випадках були отримані нижчі за нормальні



Рисунок 1 – Варіанти поєднань значень вивчених показників клітинного імунітету у обстежених дітей

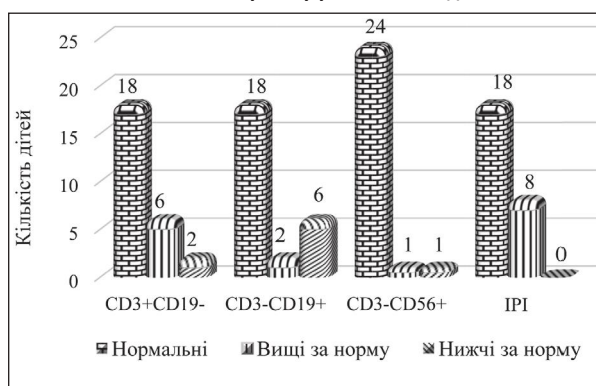


Рисунок 2 – Частота різних значень окремих популяцій Лym та ІРІ у обстежених дітей

значення вивчених показників. Дітей з такими значеннями ІРІ взагалі не було, і лише за кількістю V_{lym} їх виявилось дещо більше – 23,08%.

Нами було проведено системний аналіз кореляційних зв'язків між усіма дослідженими клінічними й імунологічними показниками. Насамперед важливо зазначити, що у обстежених дітей нами не було виявлено статистично значущої залежності між ІнІ та ІнР, з одного боку, та усіма дослідженими показниками клітинного імунітету, з іншого. Ці результати узгоджуються з відомостями літератури щодо відсутності у дітей залежності між станом параметрів клітинного імунітету та частотою ГРЗ [19]. Варто підкреслити, що не зафіксовано вірогідного зв'язку між кількісними показниками вивчених популяцій Лym та концентрацією імуноглобулінів у крові, результати досліджен-

Таблиця 2 – Абсолютні значення вивчених популяцій лімфоцитів крові та окремі відносні показники у обстежених дітей (описові статистики)

Антигенні маркери Лym, відносні показники	Статистичні параметри					
	Me	Q ₁ ; Q ₃	Q _i	V _q , %	X _{min}	X _{max}
T _{lym} (CD3+/CD19-), × 10 ⁹ /л	1,39	0,95; 2,41	1,46	52,52	0,38	7,19
ЛТЛІ, в.о.	4,45	2,80; 7,55	4,75	53,37	1,59	11,72
Th (CD3+/CD4+), × 10 ⁹ /л	0,84	0,52; 1,60	1,08	64,29	0,20	4,88
Tct (CD3+/CD8+), × 10 ⁹ /л	0,41	0,31; 0,73	0,42	51,22	0,16	1,90
ІРІ, в.о.	1,90	1,30; 2,43	1,13	29,74	1,10	4,00
NK (CD3-/CD56+), × 10 ⁹ /л	0,16	0,09; 0,27	0,18	56,25	0,02	0,49
T-NK (CD3+/CD56+), × 10 ⁹ /л	0,06	0,04; 0,10	0,06	50,00	0,01	0,31
V _{lym} (CD3-/CD19+), × 10 ⁹ /л	0,43	0,29; 0,80	0,51	59,30	0,06	1,79
ММ (CD14+), × 10 ⁹ /л	0,22	0,14; 0,41	0,27	61,36	0,05	1,13
ЗЛА (CD45+), %	99,2	98,9; 99,4	0,5	0,25	98,6	99,5

Примітка: в.о. – відносна одиниця

Таблиця 3 – Значення коефіцієнтів парної кореляції та відповідних коефіцієнтів множинної кореляції для окремих популяцій клітин білої крові

№ п/п	Коефіцієнти парної кореляції			Коефіцієнт множинної кореляції
	$\tau_b YX_1$	$\tau_b YX_2$	$\tau_b X_1 X_2$	$\tau_b Y(X_1 X_2)$
1	$\tau_b WBCTh$	$\tau_b WBCTct$	$\tau_b ThTct$	$\tau_b WBC(ThTct)$
	0,340*	0,349*	0,742***	0,369*
2	$\tau_b tn_{Lym} T_{Lym}$	$\tau_b tn_{Lym} B_{Lym}$	$\tau_b T_{Lym} B_{Lym}$	$\tau_b tn_{Lym} (T_{Lym} B_{Lym})$
	0,789***	0,586***	0,398**	0,843***
3	$\tau_b T_{Lym} NK$	$\tau_b T_{Lym} B_{Lym}$	$\tau_b NKB_{Lym}$	$\tau_b T_{Lym} (NKB_{Lym})$
	0,379**	0,398**	0,274*	0,487**
4	$\tau_b T_{Lym} T-NK$	$\tau_b T_{Lym} NK$	$\tau_b T-NKNK$	$\tau_b T_{Lym} (NKT-NK)$
	0,704***	0,379**	0,377**	0,715***
5	$\tau_b T_{Lym} B_{Lym}$	$\tau_b T_{Lym} MM$	$\tau_b B_{Lym} MM$	$\tau_b T_{Lym} (B_{Lym} MM)$
	0,398**	0,741***	0,428**	0,746***
6	$\tau_b T_{Lym} T-NK$	$\tau_b T_{Lym} B_{Lym}$	$\tau_b T-NKB_{Lym}$	$\tau_b T_{Lym} (T-NKB_{Lym})$
	0,704***	0,398**	0,444**	0,710***
7	$\tau_b ThNK$	$\tau_b ThB_{Lym}$	$\tau_b NKB_{Lym}$	$\tau_b Th(NKB_{Lym})$
	0,408**	0,427**	0,274*	0,523***
8	$\tau_b TctNK$	$\tau_b TctB_{Lym}$	$\tau_b NKB_{Lym}$	$\tau_b Tct(NKB_{Lym})$
	0,336*	0,343*	0,274*	0,425**
9	$\tau_b T-NKNK$	$\tau_b T-NKB_{Lym}$	$\tau_b NKB_{Lym}$	$\tau_b T-NK(NKB_{Lym})$
	0,377**	0,444**	0,274*	0,517***
10	$\tau_b MMNK$	$\tau_b MMB_{Lym}$	$\tau_b NKB_{Lym}$	$\tau_b MM(NKB_{Lym})$
	0,491**	0,428**	0,274*	0,578***
11	$\tau_b MMNK$	$\tau_b MMT-NK$	$\tau_b NKT-NK$	$\tau_b MM(T-NKNK)$
	0,491**	0,597***	0,377**	0,662***
12	$\tau_b MMT-NK$	$\tau_b MMB_{Lym}$	$\tau_b T-NKB_{Lym}$	$\tau_b MM(T-NKB_{Lym})$
	0,597***	0,428**	0,444**	0,624***

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ня яких у цих же дітей було опубліковано раніше [20]. Такі вивчені показники, як ІПД, що інтегрально відображає ступінь проявів НДСТ, та max t, який є маркером вираженості інтоксикаційного синдрому на тлі ГРЗ, також не корелювали з дослідженими імунологічними параметрами. Отже, відсутність статистично значущої кореляції між інтегральними індексами захворюваності обстежених дітей на ГРЗ та основними показниками імунного статусу є підставою для подальшого системного пошуку чинників, наявність яких суттєвим чином може впливати на ефективність функціонування захисних механізмів дитячого організму на тлі РРЗ.

Водночас за допомогою кореляційного аналізу було встановлено наявність численних взаємозалежностей між окремими показниками клітинного імунітету. У табл. 3 представлено значення отриманих коефіцієнтів парної і множинної кореляції, що виявилися найбільш вагомими з точки зору статистичної вірогідності. Слід зазначити, що розрахунок множинного коефіцієнта кореляції проводився тільки в тих випадках, коли коефіцієнти парної кореляції виявилися вірогідними, що дає підстави стверджувати про існування значущого зв'язку між результативною й обома факторними ознаками. До того ж враховувалися тільки ті значення коефіцієнта множинної

кореляції, що перевищували 0,3. У разі, коли воно є меншим за це значення, вважається, що вибрані факторні ознаки недостатньо мірою описують варіацію результативної ознаки або зв'язок між факторними і результативними показниками є нелінійним [21].

З'ясовано, що взаємний вплив між дослідженими показниками мав переважно позитивну спрямованість. Крім того, для більшості триплетних комбінацій, що відображені у табл. 3, значення окремих парних коефіцієнтів кореляції виявилися меншими, ніж значення відповідних їм коефіцієнтів множинної кореляції. Це свідчить на користь певної сумарності взаємозалежностей між вивченими показниками. Серед наведених результатів найвищу тісноту взаємозв'язку зафіксовано між tn_{Lym} та комбінацією T_{Lym} і B_{Lym} ($\tau_b = 0,843$; $p < 0,001$), що виглядає цілком логічним. Разом з тим кореляція між WBC та поєднанням Th і Tct виявилась найслабшою серед інших наведених прикладів ($\tau_b = 0,369$; $p < 0,05$). Для T_{Lym} значущий множинний кореляційний зв'язок помірної або високої сили було встановлено з наступними комбінаціями факторних ознак: NK і B_{Lym} ($\tau_b = 0,487$; $p < 0,01$); NK і T-NK ($\tau_b = 0,715$; $p < 0,001$); B_{Lym} та MM ($\tau_b = 0,746$; $p < 0,001$); T-NK і B_{Lym} ($\tau_b = 0,710$; $p < 0,001$). Th та Tct найтіснішим чином корелювали з парою факторних ознак NK і B_{Lym} , а значення коефіцієнта множинної кореляції склало відповідно 0,523 ($p < 0,001$) та 0,425 ($p < 0,01$). Заслугує також на увагу наявність помітного зв'язку між MM та наступними парними поєднаннями показників клітинного імунітету: NK і B_{Lym} ($\tau_b = 0,578$; $p < 0,001$); T-NK та NK ($\tau_b = 0,662$; $p < 0,001$); T-NK і B_{Lym} ($\tau_b = 0,624$; $p < 0,001$). У свою чергу, для T-NK найбільш значущу кореляцію помітної сили було встановлено щодо комбінації з NK і B_{Lym} ($\tau_b = 0,517$; $p < 0,001$).

Не дивлячись на дуже вузький діапазон коливань значень ЗЛА, у кількох випадках встановлено його статистично значущу парну кореляцію з цілою низкою досліджених показників: вік дітей ($\tau_b = 0,362$; $p < 0,05$), ІНР ($\tau_b = 0,332$; $p < 0,05$), tn_{Lym} ($\tau_b = -0,355$; $p < 0,05$), T_{Lym} ($\tau_b = -0,410$; $p < 0,01$), Th ($\tau_b = -0,446$; $p < 0,01$), Tct ($\tau_b = -0,326$; $p < 0,05$), ІРІ ($\tau_b = -0,306$; $p < 0,05$) і MM ($\tau_b = -0,409$; $p < 0,01$). Найперше зацікавленість викликає позитивна залежність між ЗЛА та частотою захворюваності дітей на ГРЗ за попередній рік, а також негативна кореляція цього показника з T_{Lym} та деякими їх субпопуляціями. Доволі значна кількість взаємозв'язків ЗЛА обґрунтовує доцільність його подальшого вивчення, як значущого чинника імунних реакцій дитячого організму. І нарешті, щодо ЛТЛІ, то розрахунки продемонстрували його негативну парну взаємозалежність з такими показниками клітинного імунітету, як Th ($\tau_b = -0,515$; $p < 0,001$), Tct ($\tau_b = -0,468$; $p < 0,001$), T-NK ($\tau_b = -0,510$; $p < 0,001$) і MM ($\tau_b = -0,406$; $p < 0,01$).

Безперечно, дослідження показників клітинного імунітету, як і інших значущих чинників імунного захисту, у дітей з РРЗ доцільніше було б проводити у порівнянні, а саме на тлі випадків ГРЗ та поза ними. Проте здійснення наукових досліджень у таких дітей без наявності ознак гострого запального процесу у респіраторній системі є дуже складним завданням, маючи на увазі насамперед складність отримання згоди батьків на їх проведення саме у цей час. Тому можливості інтерпретації отриманих нами результатів є певною мірою обмеженими. Втім, навіть за

таких обмежень ці результати дозволяють виявити певні релевантні залежності між вивченими клінічними та лабораторними показниками, що є ще одним кроком на шляху до системного розуміння причин та механізмів, що зумовлюють наявність РРЗ у дітей дошкільного віку.

Висновки.

Серед дітей дошкільного віку переважають випадки поєднання знижених, нормальних та підвищених значень гематологічних показників клітинного імунітету. Відносна частка дітей, у яких виявляються лише нормальні значення цих показників, також є досить суттєвою.

Взаємозв'язок між вивченими показниками рекурентності РРЗ, з одного боку, та дослідженими популяціями і субпопуляціями Лутм є відсутнім.

Інтегральний показник проявів НДСТ у обстежених дітей не має кореляції з дослідженими показниками клітинного імунітету.

Значна кількість показників клітинного імунітету поєднана між собою численними і тісними кореляційними зв'язками, що, вельми імовірно, має суттєве значення для ефективного функціонування захисних систем дитячого організму.

Перспективи подальших досліджень. Передбачається розширення спектру досліджень, спрямованих на виявлення нових значущих чинників, що мають безпосередню або опосередковану пов'язаність з підвищеною схильністю дітей дошкільного віку до РРЗ.

Література

1. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinical Otolaryngology*. 2019;44:502-10. DOI: 10.1111/coa.13335.
2. Tsvirenko SM, Artiomo NS, Ananevych OI, Adruschenko II, Belan OV. Osoblyvosti proiaviv hostrykh respiratornykh zakhvoriuvan u ditei rannoho viku. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2019;19(4):38-42. DOI: 10.31718/2077-1096.19.4.38. [in Ukrainian].
3. Zaytseva OV. Infekciya i immunitet: aktual'nye voprosy v praktike pediatra. *Detskie infekcii*. 2015;1:36-43. [in Russian].
4. Lambert L, Culley FJ. Innate Immunity to Respiratory Infection in Early Life. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1570. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01570.
5. Lemko OI, Lukashchuk SV. Rekurentni respiratorni zakhvoriuvannia u praktytysi simeinoho likaria ta pediatra: osnovni pytannia (ohliad literatury). *Zaporozhye medical journal*. 2019;21(6):835-42. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.6.186715 [in Ukrainian].
6. Kushnareva MV, Vinogradova TV, Keshishian ES, Parfenov VV, Koltsov VD, Bragina GS, i dr. Osobennosti immunnogo statusa i sistemy interferona u detej rannego vozrasta. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(3):12-21. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21 [in Russian].
7. Samsygina GA, Koval' GS. Problemy diagnostiki i lecheniya chasto boleyushchikh detej na sovremennom etape. *Pediatria*. 2010;89(2):137-45. [in Russian].
8. Okhotnikova EN, Rudenko SN, Kolomiets E. Rekurrentnye infekcii respiratornogo trakta u detej i ikh immunoprofilaktika v svete sovremennykh predstavlenij ob immunomoduliruyushchej aktivnosti immunotropnykh preparatov. *Sovremennaya pediatriya*. 2013;1:42-50. [in Russian].
9. Yulish Yel. Novyj podhod k immunoterapii ostrykh respiratornykh infekcij u detej i k profilaktike bakterial'nykh oslozhnenij. *Zdorovia Dytyny*. 2015;2:159-63. [in Russian].
10. Chebotareva TA, Mazankova LN, Hoperskova AP, Malinovskaya VV, Koltsov VD, Bragina GS. Rekurrentnye infekcii organov dykhaniya u detej i programmy immunoreabilitacii. *Detskie infekcii*. 2014;3:61-4. [in Russian].
11. Connors TJ, Baird JS, Yopes MC, Zens KD, Pethe K, Ravindranath TM, et al. Developmental Regulation of Effector and Resident Memory T Cell Generation during Pediatric Viral Respiratory Tract Infection. *The Journal of Immunology*. 2018;201(2):432-39. DOI: 10.4049/jimmunol.1800396.
12. Oshlyanska OA, Zadorozhna TD, Pustovalova OI, Vovk VM. Deiaki osoblyvosti mistsevoho klitynnoho imunitetu u ditei z nedyferentsiirovanoiu dysplazieiu spoluchnoi tkanyny. *Sovremennaya pediatriya*. 2017;5:26-31. DOI: 10.15574/SP.2017.85.26. [in Ukrainian].
13. Voloshin OM, Chumak OYu. Nedyferentsiirovana dysplazia spoluchnoi tkanyny u respiratorni zakhvoriuvannia v ditei ta pidlitkiv (ohliad literatury). *Zdorovia Dytyny*. 2017;12(6):720-7. DOI: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842. [in Ukrainian].
14. Abbakumova LN, Arsent'yev VG, Gnusaev SF, Ivanova II, Kadurina TI, Trisvetova EL, i dr. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. *Rossiyskie rekomendatsii. Pediatr (Sankt-Peterburg)*. 2016;7(2):5-39. DOI: 10.17816/PED725-39. [in Russian].
15. Babichev SA. Optimizatsiya protsessa predobrabotki informatsii v sistemakh klasterizatsii vysokorazmernykh dannykh. *Radioelektronika, informatyka, upravlinnia*. 2014;2:135-42. [in Russian].
16. Dotsenko NYa, Gerasimenko LV, Boev SS, Shekhunova IA, Dedova VO. Proyavleniya neklassifitsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani v zavisimosti ot vozrasta: prognoz. *Ukrain'skiy revmatologichnyi zhurnal*. 2012;1:19-23. [in Russian].
17. Synevo. Kompleksnoye immunologicheskoye issledovaniye [Internet]. [tsitirovano 2020 Dec 11]. Dostupno: [in Russian].
18. Raniżewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepela O. Recurrent respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology*. 2015;40(2):167-73. DOI: 10.5114/ceji.2015.52830
19. Chernyshova LI. Rekurentni respiratorni zakhvoriuvannia u ditei: alhorytm dii likaria (leksii). *Sovremennaya pediatriya*. 2018;3:92-7. DOI: 10.15574/SP.2018.91.92. [in Ukrainian].
20. Voloshin OM, Marushko YuV, Dontsova KM. Rekurentni respiratorni zakhvoriuvannia ta stan humoralnogo imunitetu u ditei doshkilnogo viku. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2020;8(4):393-401. DOI: 10.21272/eumj.2020;8(4):393-401. [in Ukrainian].
21. Mnozhestvennyj koeffitsient korrelyacii i koeffitsient determinacii [Internet]. [tsitirovano 2020 Dec 16]. Dostupno: <https://math.semestr.ru/regress/multiple-correlation.php> [in Russian].

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Волошин О. М., Марушко Ю. В.

Резюме. *Вступ.* Вікова незрілість імунної системи, переважання Т-хелперної відповіді другого типу, порушення міжклітинної взаємодії компонентів імунного захисту, відсутність імунологічної пам'яті щодо попередніх контактів з патогенними збудниками у поєднанні зумовлюють високу частоту рекурентних респіраторних захворювань (РРЗ) серед дітей дошкільного віку. Водночас проведені дотепер дослідження свідчать про різноспрямовані зміни показників клітинного імунітету, або, взагалі, демонструють їх відсутність у дітей, які страждають на РРЗ. *Мета дослідження* полягала у вивченні стану показників клітинного імунітету у дітей віком 1-4 роки з РРЗ на тлі гострого інфекційного процесу у респіраторній системі.

Матеріали і методи. Здійснене обстеження 26 дітей (11 хлопчиків та 15 дівчинок) віком 1-4 роки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу наявності у них гострого респіраторного захворювання (ГРЗ). У кожної дитини розраховувалися два показники рекурентності ГРЗ (інфекційний індекс і індекс резистентності) та інтегральний показник доліхостеномелії, що використаний як маркер вираженості зовнішніх ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Визначалась також кількість лейкоцитів і лімфоцитів у крові. Крім того, проводилося дослідження популяцій і субпопуляцій лімфоцитів крові з використанням методу протокової цитометрії. Статистична обробка отриманого цифрового матеріалу здійснювалась за допомогою ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 26. При цьому були використані лише методи непараметричної статистики.

Результати. За допомогою парного і множинного кореляційного аналізу встановлено численні кореляційні зв'язки між окремими популяціями і субпопуляціями лімфоцитів крові. Отримані результати свідчать про наявність релевантних залежностей між показниками клітинного імунітету. Натепер ці результати розглядаються як черговий етап на шляху до системного розуміння причин та механізмів, що зумовлюють розвиток ГРЗ у дітей дошкільного віку.

Висновки. Серед дітей дошкільного віку переважають випадки поєднання знижених, нормальних та підвищених значень гематологічних показників клітинного імунітету. Взаємозв'язок між вивченими показниками рекурентності ГРЗ, з одного боку, та дослідженими популяціями і субпопуляціями лімфоцитів, з іншого, є відсутнім. Інтегральний показник проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей не має кореляції з дослідженими показниками клітинного імунітету. Між окремими показниками клітинного імунітету часто виявляється сумація взаємних впливів, що, вельми імовірно, має суттєве значення для функціонування захисних систем дитячого організму.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні захворювання, лімфоцити, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

PECULIARITIES OF CELLULAR IMMUNITY AMONG PRESCHOOL CHILDREN SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

Voloshin O. M., Marushko Yu. V.

Abstract. *Background.* Age-related immaturity of the immune system, the predominance of the T-helper response of the second type, the intercellular interaction disorder of immune protection components, the lack of immunological memory for previous contacts with pathogens lead to high rates of recurrent respiratory diseases (RRD) among preschool children. Concurrently, up-to-date studies so far indicate multidirectional changes of cellular immunity or, in general, show their absence in children suffering from RRD. The *research aim* was to study the cellular immunity indicators among RRD children of 1-4 years old against the background of acute respiratory system infectious process.

Materials and Methods. Twenty-six children (11 boys and 15 girls) aged one to four years old, undergoing inpatient treatment for acute respiratory disease (ARD), were involved in the clinical study. Two markers of ARD recurrence (infection index and resistance index) and the integral indicator of dolichostenomelia, which was used as the marker of external signs of connective tissue undifferentiated dysplasia, were calculated for each child. The total number of leukocytes and lymphocytes was also determined in blood. In addition, the quantifying of blood lymphocyte populations and subpopulations was carried out by means of flow cytometry. The statistical processing of the obtained digital material was performed by IBM SPSS Statistics 26 licensed program. Only nonparametric statistics methods were applied for this purpose.

Results. Numerous relationships between particular blood lymphocyte populations and subpopulations were determined by means of pair and multiple correlation analysis. The results obtained testify to the presence of relevant correlations between the studied cellular immunity indicators. Currently, these results are considered as a subsequent step towards systemic understanding of causes and mechanisms determining the progression of RRD among preschool children.

Conclusions. The combinations of reduced, regular and increased values of cellular immunity hematological parameters predominate among the preschool children. There is no relationship between the analyzed indicators of ARD recurrence, on the one hand, and the researched lymphocyte populations and subpopulations, on the other hand. The integral indicator of undifferentiated connective tissue dysplasia among the examined children does not correlate with the studied cellular immunity indicators. The summation of reciprocal impacts is often found between particular cellular immunity indicators. It is likely to be essential for the child's body protective systems functioning.

Key words: preschool children, recurrent respiratory infections, lymphocytes, undifferentiated connective tissue dysplasia.

*Рецензент – проф. Похилько В. І.
Стаття надійшла 28.12.2020 року*