

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**ГАРІЯН ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА**

УДК 616 – 056.3 – 053.31 - 084] – 092

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ ВТОРИННОЇ  
ПРОФІЛАКТИКИ У ДІТЕЙ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ  
АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

14.01.10 – педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Банадига Наталія Василівна**, Тернопільський медичний державний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Беш Леся Василівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри факультетської та шпитальної педіатрії;

доктор медичних наук, професор **Недєльська Світлана Миколаївна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри факультетської педіатрії.

**Провідна установа:** Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ.

Захист дисертації відбудеться 23 травня 2007 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.02 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 23 квітня 2007 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук, доцент

В.О. Синицька

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Одна з найактуальніших проблем сучасної медицини, яка привертає пильну увагу педіатрів, дерматологів, алергологів та імунологів, – це атопія у дітей (Пухлик Б.М., 2005; Ревякіна В.А., 2006) та атопічний дерматит зокрема, що зумовлено значною розповсюдженістю даної патології (Hanifin C.N., 2002), чіткою тенденцією до її зростання (Ellis C.N., Kahler K.N., 2006). Ознаки алергічних захворювань виявляються вже в перші місяці життя та характеризуються вираженим поліморфізмом (Ласиця О.І., 2004; Банадига Н.В., 2006). Атопія діагностується у дітей усіх вікових груп, але найменш вивченою вказана проблема є у новонароджених (Куля О.О., 2004). Недостатня увага надається виявленню перинатальних чинників ризику розвитку атопії, особливо їх значенню у періоді новонародженості, що зменшує ефективність профілактичних заходів (Беш Л.В., 2005). Проблема атопічного дерматиту має суттєве наукове та практичне значення для педіатрії (Бережний В.В., 2005; Аряєв М.Л. та співавт., 2006), а погляд на визначену хворобу як на патологію не лише шкіри з міжгалузевим підходом до діагностики та лікування, визначає потребу уніфікації та стандартизації лікувальної тактики (Калюжна Л.Д. та співавт., 2006).

Чисельні наукові дослідження щодо ролі імунологічних зрушень (Іщейкін К.Є., 2002; Кашутін Н.С. та співавт., 2003), структури причинно-значимих алергенів (Огородова Л.М., 2004), дестабілізації обмінних процесів у шкірі (Клименко В.А., 2005), глибини відхилень основних параметрів гомеостазу, їх внутрішньосистемних зв'язків при атопічному дерматиті у дітей не змогли повністю вирішити сутність провідних механізмів ранньої маніфестації хвороби. Особливої уваги потребує цілеспрямований підхід до визначення перинатальних факторів сенсibilізації та виявлення постнатальних чинників, що є вирішальними для формування атопії.

Саме з цих міркувань вирізняється надзвичайна необхідність індивідуального підходу в кожному окремому випадку до розрахунку ймовірності алергічної патології у дітей, а також раннього, починаючи з періоду новонародженості, запобігання її формуванню. Адекватна вторинна профілактика атопічного дерматиту покликана зменшити не лише поширеність, а й тяжкість його перебігу, підвищити ефективність лікувальних заходів, що в цілому покращить якість життя пацієнтів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського за темою “Вторинний остеопороз: патогенетичні механізми формування та прогресування, клініко-інструментальні та біохімічні маркери ранньої діагностики, профілактики і лікування”, що виконувалась за планом МОЗ України (№ державної реєстрації 0104U004523). Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією “Педіатрія” АМН та МОЗ України від 30.06.2004 р., протокол № 2.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність профілактичних заходів для попередження розвитку алергічних захворювань шкіри у дітей на підставі вивчення факторів ризику та аналізу патогенетичних механізмів їх формування.

**Завдання дослідження:**

1. На підставі даних поглибленого аналізу розвитку дітей із проявами алергії у ранньому віці з'ясувати основні перинатальні та постнатальні фактори її ризику.
2. Визначити вміст Ig E в пуповинній крові дітей з групи ризику.
3. Відстежити особливості розвитку дітей, у яких діагностовано підвищений вміст Ig E в пуповинній крові, та визначити суттєві фактори сенсibilізації на першому році життя.
4. Дослідити провідні механізми формування та перебігу atopічного дерматиту у дітей.
5. Встановити глибину порушень кальцій-фосфорного обміну та стану мінеральної щільності кісткової тканини у дітей з atopічним дерматитом.
6. Розробити адекватні схеми лікування виявлених порушень у дітей з atopічним дерматитом.
7. Розробити комплекс профілактичних заходів з метою запобігання формуванню алергічних уражень шкіри у дітей з групи ризику.

*Об'єкт дослідження:* перинатальні та постнатальні фактори ризику алергічних захворювань.

*Предмет дослідження:* atopічний дерматит, провідні механізми, методи профілактики та лікування.

*Методи дослідження:* у роботі використані клінічні та лабораторні методи дослідження у новонароджених та дітей з atopічним дерматитом, біохімічні методи дослідження стану обміну сполучної тканини (оксипролін, церулоплазмін) та кальцій-фосфорного обміну (загальний білок, кальцій, фосфор), імунологічні дослідження (кріоглобуліни, румалонові антитіла) з метою вивчення стану клітинної (CD3, CD72, CD4, CD8, CD16) та гуморальної ланок імунітету (Ig E, Ig A, Ig G, Ig M) а також інструментальні методи вивчення мінеральної щільності кісткової тканини та статистичні методи обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше простежено взаємозв'язок перинатальних факторів ризику розвитку алергії: між перенесеною матір'ю цитомегаловірусною інфекцією, рівнем Ig E в пуповинній крові новонародженого та сенсibilізацією дитини; представлено його значення для формування алергії у дітей першого року життя. Обґрунтовано та виділено чинники розвитку алергії, на підставі чого сформовано групи ризику новонароджених і запропоновано відповідні профілактичні заходи. Створено та використано констеляційну систему з визначенням діагностичних коефіцієнтів та інформаційної вагомості клініко-лабораторних ознак для прогнозування atopічного дерматиту у дітей першого року життя.

Досліджено стан окремих ланок гомеостазу (клітинного та гуморального імунітету, стану сполучної тканини, кальцій-фосфорного обміну) у дітей з atopічним дерматитом. За допомогою денситометрії визначено насиченість кісткової тканини кальцієм у залежності від віку дітей та тривалості захворювання. Катамнестично відстежено ефективність запропонованих профілактичних заходів, а також модифікованих схем терапії atopічного дерматиту з позиції клінічних та лабораторно-інструментальних критеріїв стабілізації стану окремих ланок гомеостазу.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень створено прогностичний алгоритм розвитку atopічного дерматиту на першому році життя з використанням даних щодо перинатальних впливів та імунологічного статусу. З урахуванням оцінки чутливості, специфічності та передбачуваної цінності результатів клінічного обстеження новонароджених виділено найбільш значимі критерії, які можна використовувати при обстеженні дітей.

Обґрунтована доцільність розширення комплексу діагностичних заходів з включенням визначення показників метаболізму кісткової тканини та проведення денситометричного дослідження у дітей з atopічним дерматитом в залежності від особливостей клінічного перебігу. Розроблено та апробовано модифіковані схеми профілактики та лікування atopічного дерматиту, що захищені патентом на корисну модель “Спосіб лікування хворих на atopічний дерматит дітей” (А 61 К 38/21 – U 2006 03286 – 15.09.2006. – Бюл. № 9). Катамнестичне спостереження за пацієнтами, які отримували модифіковані схеми патогенетичного лікування, довели їх ефективність.

Результати дослідження впроваджено в роботу відділень Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні, Тернопільської обласної дитячої комунальної лікарні, Хмельницької обласної дитячої лікарні, Рівненської міської дитячої лікарні, педіатричного відділення Чортківської та центральних районних лікарень Тернопільської області. Основні положення роботи використовуються у навчальному процесі на практичних заняттях лікарів-інтернів та лікарів-курсантів на кафедрі педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено аналіз та узагальнення основних наукових досліджень, патентних розробок, що виконані вітчизняними та зарубіжними фахівцями з даної тематики. Проведено відбір новонароджених та дітей з atopічним дерматитом для поглибленого обстеження та запропоновано розширений комплекс лабораторно-інструментальних обстежень. Обґрунтовано прогностичну цінність результатів комплексного обстеження дітей. Висновки та практичні рекомендації сформульовано за безпосередньої участі наукового керівника. Самостійно проведено математичний аналіз отриманих даних із позицій біостатистики та клінічної епідеміології.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на конгресі педіатрів України “Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі” (Київ, 2003), XLVII підсумковій конференції, присвяченій 150-річчю з дня народження І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2004), Всеукраїнській практичній конференції “Актуальні питання профілактики ранньої інвалідизації дітей та підлітків на сучасному етапі розвитку людини” (Полтава, 2004), Всеукраїнській практичній конференції “Актуальні питання реабілітації дітей та підлітків” (Одеса, 2005), IX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2005), підсумкових XLVIII та XLIX науково-практичних конференціях Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2005, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Морфогенез і патологія кісткової системи в умовах промислового регіону” (Луганськ, 2005), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Вплив екопатологічних чинників на стан здоров’я дітей” (Тернопіль, 2005), конференції “Здорова дитина: здоров’я дитини та її сім’ї” (Чернівці, 2005), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції “Питання імунології в педіатрії – сучасні підходи до імунопрофілактики та імунотерапії у дітей” (Київ, 2006).

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 робіт, з них 3 статті - у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 12 - у матеріалах з’їздів, конгресів, конференцій, 1 деклараційний патент на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 184 сторінках машинопису (основний обсяг становить 150 сторінок). Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису напрямків, контингенту та методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій щодо наукового та практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел літератури (загальна кількість 339, з них – 207 кирилицею, 132 латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями та 22 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходилося 106 новонароджених та 34 дитини дошкільного та шкільного віку з АД.

Для визначення Ig E застосовували метод з використанням анти-Ig E сироватки [В.В. Желтвай, В.М. Чекотило, 1978] в реакції споживання комплементу. Визначення рівнів кріоглобулінів у сироватці крові проводилось при температурі 4 °С та 37 °С для з’ясування особливостей їх змін у новонароджених групи ризику. Програма імунологічних досліджень проводилась з метою всебічного аналізу закономірностей формування atopії у новонароджених і включала вивчення показників клітинного та гуморального імунітету. Клітинний імунітет характеризувала відносна кількість популяцій та субпопуляцій лімфоцитів: показника CD3+ (функціональний маркер Т-лімфоцитів), CD4+ (субпопуляція Т-лімфоцитів-хелперів та

індукторів), CD8+ (субпопуляції цитотоксичних та супресорних Т-лімфоцитів), CD16+ (природні кілери), CD72+ (В-лімфоцити), які визначалися в реакції непрямой імунофлюорисценції на полі-L-лізину [модифікація М. Мента, 1983], з використанням панелей моноклональних антитіл до лейкоцитарних диференціальних агентів, представлених “Сорбент ЛТД”, що розроблені в Інституті Імунології Міністерства ОЗ Російської Федерації. Стан гуморального імунітету визначали шляхом виявлення рівня імуноглобулінів класів А, М, G у крові за методом радіальної імунодифузії [Mancini, 1965]. З метою вивчення глибини запальних змін при atopічному процесі визначали рівень церулоплазміну крові [Равін, 1969]. Інтенсивність обмінних процесів у сполучній тканині оцінювали за вмістом оксипроліну [Слудкий, 1960] та румалонових антитіл в крові [Бененсон и соавт., 1992]. Дітям від матерів з діагностованою під час вагітності цитомегаловірусною інфекцією проводилося тестування методом ензимного імуноаналізу [ELISA] для кількісного визначення антитіл Ig M та Ig G до цитомегаловірусу в сироватці крові [Кат № IA - 202].

Для клінічної характеристики хворих користувалися шкалою atopічного дерматиту SCORAD (Scoring of atopіc dermatitis). Діагноз встановлений у відповідності до наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005, додаток №5 “Протокол діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом”, а також загально відомих критеріїв АД [Hanifin, Raika, 1980].

Дітям з АД проводилося поглиблене обстеження, яке окрім загально- клінічного передбачало визначення кальцію, фосфору, а також лужної фосфатази, як біохімічного маркера кісткового метаболізму, що характеризує інтенсивність обміну речовин у кістковій тканині. Зважаючи на важливість вивчення інтенсивності процесів мінералізації у дитячому віці, в роботі визначався ступінь мінеральної щільності кісткової тканини методом двохфотонної рентгенівської денситометрії за допомогою апарату “LUNAR DPX-A”, під час проведення якої досліджувався поперековий відділ хребта на рівні L1-L4. Згідно методики, обстеженню підлягали діти віком старше 6 років. Дослідження проводилось двічі — до лікування та після використання модифікованих схем терапії виявлених порушень.

Групу контролю для новонароджених склало 21 немовля, що народилося від відносно здорових матерів. Групою контролю для дітей з АД послужило 20 відносно здорових дітей.

У групах спостереження особливу увагу звертали на перебіг вагітності та пологів матері, наявність під час вагітності діагностованої хронічної форми цитомегаловірусної інфекції, прийом медичних препаратів під час вагітності, час прикладання до грудей, а також умови праці та побуту жінок під час вагітності. За групами немовлят проводилось катамнестичне спостереження протягом першого року життя, яке включало реєстрацію маніфестних проявів atopії: харчову та медикаментозну алергію, появу гнейсу, попрілостей, клінічних ознак АД. Проводилось уточнення алергологічного анамнезу (обтяжена спадковість щодо алергії), наявність реакцій на продукти харчування, медикаментозні середники та профілактичні щеплення, дефекти догляду за шкірою та

спектр засобів зовнішньої терапії, характер житлово-побутових умов, тощо. Окрім того поглиблене вивчення перебігу АД було проведено у 34 дітей шкільного та дошкільного віку. Дослідження розпочинали з детального збору скарг, анамнезу захворювання (тривалість, частота загострень, ймовірні провокуючі фактори, особливості перебігу, ефективність застосованих методів лікування) та життя (перенесені захворювання, характер вигодовування на першому році та впродовж життя, перенесені травми, а також наявність супутньої патології).

Роботу розглянуто комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (витяг з протоколу № 10 від 18.04.2006). Порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження виявлено не було.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проведено пошук значущих факторів та маркерів ризику АД у новонароджених дітей.

Відносно рівня Ig E, що визначався в пуповинній крові, було проведено розподіл новонароджених на групи. I групу склало 54 немовлят з найвищими значеннями Ig E ( $299,09 \pm 28,01$ ) МО, а II групу склало 52 дітей з нормальним рівнем Ig E ( $17,21 \pm 1,44$ ) МО. Привертав до себе увагу той факт, що інші лабораторні показники I групи істотно відрізнялися від значень групи порівняння. Маркер обміну сполучної тканини - оксипролін в I групі становив ( $37,92 \pm 2,66$ ) мкмоль/л, а в II – ( $28,37 \pm 1,31$ ) мкмоль/л. Активація сполучнотканинного обміну доводилась високим рівнем РмАт – ( $19,97 \pm 1,44$ ) ум. од., що вдвічі перевищувало показник II групи – ( $8,48 \pm 0,84$ ) ум.од. ( $p < 0,05$ ). Зважаючи на фізико-біологічні характеристики церулоплазміну, він визначався в пуповинній крові немовлят та його рівні істотно не відрізнялися в обох групах, що в абсолютних значеннях склало ( $285,00 \pm 17,09$ ) мг/л в першій групі проти ( $224,83 \pm 11,45$ ) мг/л в другій ( $p < 0,05$ ).

Значення КГ підтверджувало отримані дані та їх вміст в I групі ( $83,59 \pm 12,19$ ) ум. од.) також був вищим відносно II групи ( $54,00 \pm 6,61$ ) ум. од.) ( $p < 0,05$ ). Для встановлення причин такої переваги змін серед новонароджених I групи проводився аналіз перебігу вагітності у матерів обох груп. Як було з'ясовано, найбільший відсоток частотності серед груп порівняння носили такі фактори ризику, як ранні гестози вагітності, що з однаковою частотою зустрічалися як в I, так і в II групах, проте пізні гестози переважали у вагітних I групи, що у відсотковому перерахунку становило 29,92 % проти 3,84 % випадків, що зустрічалися в II групі. Професійні шкідливості зустрічалися з однаковою частотою – 30,00 % в I та 25 % в другій групі. Перенесені ГРВІ вагітними I групи істотно не різнилися від таких у другій – 5,5 % проти 1,92 %. Відсоток прийому медикаментозних середників в I групі під час вагітності становив 65,00 %, в той час як в II групі – 53,84 %. Зокрема, вагітні обох груп приймали препарати заліза та антибактеріальні середники з деякою перевагою у матерів I групи. Привернув увагу генетичний анамнез вагітних відносно atopії: в сім'ях вагітних I групи алергічна патологія дещо переважала над випадками у II групі –



64,81 % та 34,61 % відповідно. Проте з найбільшою перевагою серед вагітних I групи зустрічалася хронічна форма цитомегаловірусної інфекції (94,44 %) відносно такої у II групі (5,76 %). Це привело до подальшого розгляду проблеми та вимагало проведення тестування крові новонароджених на наявність специфічних антитіл класу M та G до цитомегаловірусу в сироватці пуповинної крові новонароджених. Аналіз отриманих результатів показав, що позитивних значень специфічних антитіл класу M в обстеженій групі немовлят не реєструвалося, а негативні значення становили  $(24,70 \pm 2,33)$  МО/мл та фіксувалися у всіх досліджуваних I групи. Отримані дані довели, що жодна обстежена дитина не зазнала антенатального інфікування цитомегаловірусом. Кількісне визначення специфічних антитіл класу G в пуповинній крові новонароджених виявило 30 % негативних значень, які становили  $(9,53 \pm 0,88)$  МО/мл та 70 % позитивних даних з показниками  $(40,14 \pm 2,80)$  МО/мл, які були інтерпретовані, як материнські. При статистичній обробці отриманих даних було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між величиною кріоглобулінемії та рівнем Ig E в пуповинній крові ( $r = 0,49$ ), рівнем оксипроліну та підвищеними показниками Ig E ( $r = 0,49$ ), між рівнем Ig E та високими значеннями ЦП ( $r = 0,65$ ) у новонароджених I групи, в той час як в II групі такої закономірності виявлено не було. Отримані дані показали, що пренатальні впливи в обох групах були відносно однаковими, проте найбільшого значення здобула наявність перенесеною матір'ю під час вагітності цитомегаловірусна інфекція, яка у поєднанні з іншими факторами могла вплинути на імунологічні механізми дозрівання плоду, що відразу після народження проявилось гіперпродукцією Ig E, кріоглобулінемією та активацією обміну сполучнотканинних елементів. На основі отриманих даних було проведено відповідну статистичну обробку даних з метою виявлення ризику розвитку atopічних захворювань, а саме найпоширенішої з них у ранньому дитячому віці – АД, в групах спостережень, оскільки саме Ig E має патогенетичне значення для їх розвитку та вважається загально відомим маркером atopії. Виявлено, що на пренатальному етапі найбільшу прогностичну значимість в формуванні ризику АД мала перенесена вагітною цитомегаловірусна інфекція (ДК=11,26, ІК=498,08), підвищений рівень Ig E (ДК=9,25, ІК=364,12), оксипроліну (ДК=9,45, ІК=376,06) та церулоплазміну (ДК= 6,34, ІК=197,17) в пуповинній крові новонароджених.

Таким чином, наведений вище аналіз клінічних та лабораторних даних у новонароджених I та II групи дозволив, з одного боку, виявити найбільш інформативні з них у плані прогнозування atopічної патології, а з іншого – показав, що жоден з цих показників не може самостійно використовуватися для підтвердження чи виключення такого ризику. Враховуючи виявлені перинатальні фактори ризику atopії у дітей (хронічна форма цитомегаловірусної інфекції матері, підвищення рівня Ig E, оксипроліну та церулоплазміну в пуповинній крові новонароджених), матерям були дані наступні рекомендації щодо вторинної профілактики алергії:

- забезпечення раціонального грудного вигодовування новонароджених та адекватного харчового раціону матері-годувальниці з вилученням харчових алергенів та наступною їх елімінацією;

- гіпоалергенний догляд за шкірою з урахуванням морфофункціональних особливостей шкірних покривів новонародженого;

- призначення сорбентів (ентеросгель, карболонг, карбосфер) у вікових дозах протягом 5 днів з метою усунення ознак метаболічної інтоксикації та корекції виявлених лабораторних змін.

На наступному етапі проводилося динамічне спостереження за групами новонароджених з метою виявлення реалізації АД та алергічних захворювань шкіри, яке виявило окрім клінічно властивих їм маркерів, тенденцію до більшої частоти раннього змішаного та штучного вигодовування. При проведенні аналізу захворюваності дітей I групи вдалося встановити, що зміни на шкірі протягом першого року проявилися у 42 дітей, що становило 77,77 % малят, з яких у 29 – у вигляді АД різної тяжкості (69,04 %) та у 13 дітей (30,95 %) у вигляді стійкого гнейсу та попрілостей при доброму гігієнічному догляді. Напротивагу цьому, у спостережуваних II групи зміни на шкірі відмічалися у 18 дітей (34,61 %), причому як АД тільки у 15 випадках спостережень, що склало 28,84 % випадків.

При подальшому розгляді проблеми було з'ясовано, що в I групі зміни на шкірі спостерігалися вже на першому місяці життя у 8 дітей, що становило 19,05 % та на другому у 6 малят (14,29 %). Зважаючи на те, що в переважній кількості вони знаходилися на грудному вигодовуванні без використання добавок в раціоні, більшість матерів не могли вказати причину появи змін, то ймовірно, що цей період був необхідний для реалізації пренатальної сенсibiliзації, передумовою якої був імуносупресивний ефект саме цитомегаловірусної інфекції. Появу atopічних змін в певній мірі провокувало застосування косметичних засобів по догляду за шкірою немовлят. Появу змін на третьому місяці батьки відмічали у 7 дітей, що склало 16,67 %; вони з'явилися при першому зіткненні з новими алергенами. Цей факт бентежить саме тому, що провокуючим фактором в ряді випадків було введення до раціону фруктових соків. У другій частини малят поява патологічних змін, зважаючи на незрілість тонкого та товстого кишківника, була спровокована великим антигенним навантаженням за умови переводу на штучне вигодовування, в тому числі і з використанням неадаптованих сумішей. На четвертому місяці у однієї дитини I групи реалізувалися висипання після проведення профілактичного щеплення. На п'ятому місяці життя у 5 малят відмічалися прояви як харчової гіперчутливості, так і АД, що у відсотковому відображенні становило 11,90 % та співпало з введенням до раціону страв прикорму. На шостому місяці життя зміни шкірних покривів відмічалися у двох дітей (4,77 %), причому в одному випадку мати пов'язувала це з погрішностями у своїй дієті. Це ще раз підтверджує теорію про те, що формуванню АД та харчової алергії сприяє вживання матерями високосенсибілізуючих продуктів під час

годування грудьми. З сьомого місяця відмічалось незначне збільшення частки atopічних висипань (7,14 %), що були пов'язані з дефектами гігієнічного догляду. З восьмого місяця відмічалась тенденція до зменшення частоти випадків появи шкірних змін відносно їх віку, проте найвагоміший відсоток реєструвався протягом перших трьох місяців (50,01 %). Вивчаючи залежність особливостей маніфестації АД від виявлених перинатальних впливів, привернув увагу зв'язок із перенесеною матір'ю цитомегаловірусною інфекцією і те, що вже на першому місяці життя з'являлися зміни на шкірі. Ілюстрацією високого рівня сенсibilізації немовлят I групи і була динаміка та час появи atopії. Привертає до себе увагу і той факт, що у більшості дітей відмічались порушення функціонування шлунково-кишкового тракту, а саме – у 9 пацієнтів, що склало 21,42 %, відмічалась схильність до закрепів; у 4 (9,52 %) – тенденція до почашення випорожнень калу.

Спостереження в динаміці за новонародженими II групи встановило, що на першому місяці життя в жодного немовляти не відмічалось atopічних змін. На другому – лише у однієї дитини, що склало 5,55 % спостережень та було пов'язано її з переводом на штучне вигодовування. Найвищий відсоток маніфестації реєструвався на третьому та п'ятому місяцях, що було пов'язано з введенням фізіологічних добавок та прикорму.

На шостому місяці відзначалась тенденція до почашення atopічних проявів, що склало 3 випадки (16,67 %), причому більша частка дітей почала отримувати коров'яче молоко. Поряд із збільшенням віку спостережуваних відмічалось прогресування патологічних змін на шкірі, що пояснювалось алергізуючим впливом нових харчових продуктів та стимуляцією формування харчової алергії, та частіше реалізацію АД батьки пов'язували з вживанням таких продуктів, як жовток, риба цитрусові. Таким чином, в II групі спостереження переважали випадки харчової сенсibilізації.

Подальше вивчення включало аналіз проведеного імунологічного та окремих показників біохімічного дослідження на шостому, дев'ятому та дванадцятому місяцях життя. Імунологічні дослідження встановили, що в крові малят, незалежно від віку мала місце дисімуноглобулінемія, яка проявлялася у зниженні Ig A ( $p < 0,05$ ) та характеризувалася нормальними значеннями Ig G та Ig M на фоні гіперпродукції Ig E. Проте на шостому місяці відмічено дефіцит Ig G, що дозволяє думати про пізній імунологічний старт (або транзиторну гіпогамаглобулінемію немовлят, що також відносять до малих аномалій). На третьому місяці реєструвався високий рівень Ig E ( $143,12 \pm 14,51$ ) МО, який відображав вплив фонові сенсibilізації та з віком мав тенденцію до зниження ( $p < 0,05$ ). Було діагностовано збільшення частки циркулюючих імунних комплексів: на шостому місяці їх значення становило ( $189,43 \pm 21,30$ ) ум. од., на дев'ятому – ( $176,19 \pm 23,17$ ) ум. од. та на дванадцятому їх значення залишались високими – ( $129,57 \pm 19,79$ ) ум. од. ( $p < 0,001$ ). Враховуючи вище наведені дані можна припустити, що окрім Ig E-залежних механізмів в розвитку АД у дітей, мають значення реакції імунокомплексного ураження окремих структур та компонентів шкіри. Виявлені порушення місцевого імунітету, насамперед дефіцит Ig A, який сприяє підвищенню

всмоктування харчових алергенів та розвитку алергічних реакцій, на тлі гіперпродукції Ig E, а також пригнічення клітинного імунітету, були передумовою для подальшого розвитку захворювання. Так, серед дітей I групи в 65,4 % випадків відмічалось посилення змін на шкірі, в той час як в II групі переважала тенденція до зменшення алергічних проявів. При вивченні клітинного імунітету було встановлено, що на всіх вікових етапах зниження абсолютної та відносної кількості CD 3 супроводжувалося тенденцією до порушення співвідношення CD4 та CD8 субпопуляцій лімфоцитів, яке зростало і становило 2,83. Субпопуляція натуральних кілерів мала тенденцію до зниження у всіх періодах (6 місяців ( $11,05 \pm 0,62$ ) %, 9 місяців ( $12,15 \pm 0,21$ ) %, 12 місяців ( $13,71 \pm 0,52$ ) %), проте по віку істотно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Таким чином, до кінця першого року життя спостережуваних дітей зареєстровано достовірне ( $p < 0,001$ ) підвищення всіх складових клітинного імунітету, що були знижені на шостому місяці. Проте у всіх дітей відмічалось кілька змінених показників, серед яких переважали підвищення вмісту Ig E, зниження секреторного Ig A та дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій. Ймовірно, виявлені порушення були наслідком не тільки протікання atopічного процесу, а й важливими моментами становлення та функціонального дозрівання імунної системи у новонароджених. При подальшому клініко-лабораторному обстеженні дітей було встановлено, що під час загострення мали місце зміни біохімічних показників. Так, рівень ОП на 6-му місяці становив ( $26,51 \pm 1,35$ ) мкмоль/л, що достовірно було вище показників групи контролю ( $p < 0,001$ ). Вказані зміни свідчать про високу активність синтезу колагенових структур, демонструють дезорганізацію сполучнотканинних елементів та глибину алергічного процесу під час загострення АД та носять тенденцію до зниження в періоді ремісії. У дітей 9-ти та 12-ти місячного віку вказана активність згасає за рахунок частки випадків ремісії АД та відповідно становлять: ( $11,20 \pm 1,57$ ) мкмоль/л та ( $8,90 \pm 0,29$ ) мкмоль/л. Активований обмін сполучної тканини у дітей першого року на тлі АД та atopічних змін на шкірі доводиться і виявленими підвищеними рівнями РмАт ( $43,00 \pm 2,26$ ) ум. од. ( $p > 0,05$ ), який відзначається у шестимісячних дітей. Підсумовуючи викладене, можна зробити узагальнення про те, що внутрішньоутробна антигенна стимуляція може бути обумовлена інфекційними алергенами (цитомегаловірусна інфекція), що здатні проникати через плаценту та стимулювати утворення антитіл класу Ig E. В свою чергу, значне підвищення рівня Ig E у новонароджених є стартом ранньої маніфестації atopічної патології з боку шкіри.

З метою дослідження провідних механізмів формування та перебігу АД поглибленому вивченню підлягали школярі та дошкільнята з тривалим перебігом захворювання. На момент поступлення стан дітей з АД був оцінений як середньотяжкий в 27 випадках (79,41 %) та як тяжкий у 7 дітей (20,59 %) з поширеними формами АД. Згідно шкали SCORAD процес легкого ступеня реєструвався у 15 пацієнтів (44,11 %), середньотяжкого у 12 (35,30 %) та тяжкого – у 7 хворих (20,59 %). У структурі супутньої патології обстежених дітей найбільший відсоток склали

захворювання гепатобіліарної системи (79,41 %), дещо рідше діагностувалися хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (55,88 %), синдром подразненого кишківника (58,82 %), серцево-судинна патологія (32,35 %), вегето-судинні дисфункції, бронхіальна астма (11,76 %), рівномірно часто (8,82 %) зустрічалися диспанкреатизм, алергічний кон'юнктивіт та патологія сечовидільної системи. Викликало занепокоєння поєднання АД та ортопедичної патології (35,29 %) і наявності стоматологічних захворювань, що були представлені наявністю каріозних змін (20,58 %). У зв'язку з цим вивчався стан кальцій-фосфорного обміну у спостережуваних дітей. Привернуло до себе увагу зниження кальцію ( $(2,09 \pm 0,13)$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) в сироватці крові обстежених дітей. Вивчення мінерального обміну у дітей з АД обумовлене наявністю дестабілізації обміну мінеральних речовин. Основна функція фосфору пов'язана з ростом та підтриманням цілісності кісткової тканини. При проведенні дослідження достовірних змін рівня неорганічного фосфору виявлено не було, а його значення мали лише тенденцію до зниження і склали ( $1,49 \pm 0,14$ ) ммоль/л. Це істотно не відрізнялося від фізіологічного ( $p > 0,05$ ). Однак необхідного для рівноваги співвідношення показників кальцію та неорганічного фосфору 2 / 1 не спостерігалось. Процеси остеосинтезу у кістковій тканині тісно пов'язані з активністю метаболізму сполучної тканини та їх метаболітів – грубоволокнистих білків, що разом із мінеральними тканинами формують щільність кісткової тканини. При клініко-лабораторному обстеженні було встановлено, що вміст ОП в сироватці крові обстежених дітей фактично в 2 рази перевищував норму та становив ( $43,88 \pm 2,13$ ) мкмоль/л, що вказувало на значну дезорганізацію сполучно-тканинного обміну при загостренні АД. Показовим було те, що вищі показники ОП ( $59,66 \pm 2,11$ ) мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) відповідали тяжкому загостренню процесу (63-103 бали за шкалою SCORAD), який погано піддавався терапії. Напротивагу цьому, у дітей з легкими та середньотяжкими формами АД в період неповної ремісії та загострення рівень оксипроліну склав ( $42,83 \pm 8,54$ ) мкмоль/л, ( $p < 0,001$ ), що також значно відрізняється від нормальних показників, проте дещо нижчий в порівнянні з показниками при тяжкому загостренні. Таким чином, визначення ОП крові може слугувати параклінічним критерієм оцінки тяжкості атопічного дерматиту, що узгоджується із шкалою SCORAD. Зміни на шкірі провокували процеси, які відбувалися у сполучній тканині (що лабораторно підтвердилося підвищеним рівнем Рм Ат ( $26,39 \pm 1,17$ ) ум. од. ( $p < 0,05$ )). Отримані дані були показами до проведення двохфотонної рентгенівської денситометрії з метою діагностики остеопенічного синдрому та вивчення можливих шляхів його корекції. Обстеження було проведено 21 пацієнту в зв'язку з віковими обмеженнями. Результати денситометричного обстеження показали, що у 13 пацієнтів, що складало 61,90% досліджуваних, були виявлені патологічні зміни щільності кісткової тканини, які розподілилися наступним чином: остеопороз – в 4 випадках (19,04 %), у 3 дітей було діагностовано остеосклероз (14,28 %), остеопенії I, II та III ступенів – відповідно по 2 випадки (9,52 %), що складало в загальному 28,57 %. Лише у 38,10 % обстежених діагностувалася нормальна

щільність кісткової тканини. Привернув увагу до себе той факт, що свідчив про певну залежність змін МЩКТ від важкого алергічного процесу. У дітей з тривалим перебігом АД, в котрих АД поєднувалося із бронхіальною астмою, зустрічалися важкі порушення – остеопороз, остеопенія III ступеня. Було проведено також імунологічне дослідження, яке дозволило встановити, що для обстежених дітей з АД характерне достовірне зменшення як відносної ( $47,66 \pm 0,50$ ) %, так і абсолютної кількості CD3 ( $1,35 \pm 0,09 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ ) в периферичній крові. Достовірне зниження абсолютної та відносної кількості CD3 в крові обстежених дітей супроводжувалося субнормальним вмістом хелперної популяції та істотним зниженням супресорної активності лімфоцитів: вміст CD4 становив ( $33,30 \pm 0,38$ ) % ( $p > 0,05$ ), що в абсолютних числах дорівнювало  $1,00 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$  у порівнянні фізіологічними показниками ( $p < 0,05$ ). Виявлено також достовірне зниження CD8 ( $11,90 \pm 0,27$ ) % ( $p < 0,001$ ), що в абсолютному значенні становило  $0,33 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ . У ході проведення аналізу отриманих імунологічних показників виявлено значення натуральних кілерів (CD 16), що мали тенденцію до зниження ( $10,83 \pm 0,22$ ) %, ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни вимагали проведення коригуючої терапії. На фоні базисної терапії антигістамінними препаратами для лікування остеопенічного синдрому було запропоновано прийом кальцеміну школярам по 1 таблетці двічі на день, дошкільнятам по 1 таблетці на добу протягом місяця з наступною перервою в 1 місяць (двохкратним курсом). У ході комплексного лікування в якості емолієнта місцево призначався 5 % лінімент циклоферону двічі на день протягом 5-7 днів.

Катамнестичне спостереження тривало від 6 місяців до 1,5 років. Аналіз змін складових індексу SCORAD констатував односпрямоване зниження всіх ознак АД у 93,54 % пацієнтів різного віку. Сприятлива динаміка їх під час та після проведення терапії відображалася у зменшенні вираженості об'єктивних ознак (набряку, гіперемії, висипу, кірочок), зниженням інтенсивності свербіжів, порушень сну та проявлялася в значному зниженні індексу SCORAD. Зовнішня терапія була ефективною у всіх пацієнтів. У кінці першого тижня лікування виразність свербіжів зменшилась у 2,0 – 2,5 рази. Через 3 тижні терапії слабкий свербіж відзначено лише у 16,12 % дітей. Покращився і загальний стан пацієнтів: діти стали більш спокійними, відновився сон. Клінічне покращення після завершення курсу терапії було відмічено у 96,77 % пацієнтів. Привертає увагу той факт, що покращення клінічного перебігу проявляється і зниженням частоти повторних загострень, які, в свою чергу, відображаються зменшенням потреби у повторній госпіталізації. 67,64 % дітей потребували спостереження лише в амбулаторних умовах. У ході катамнестичного спостереження за дітьми, що хворіють на АД, ефективність модифікованої схеми лікування відстежувалася за динамікою досліджуваних під час загострення показників гомеостазу. Власне, викликав зацікавленість стан обміну сполучнотканинних елементів в період ремісії захворювання під впливом проведеної терапії. У групі обстежених дітей відзначається істотне ( $p < 0,001$ ) зниження рівня ОП ( $18,75 \pm 1,03$ ) ммоль/л в крові в порівнянні із вихідними даними.

Співставлення динаміки рівня оксипроліну в крові з'ясувало, що процес нормалізації притаманний дітям в періоді ремісії, адже вміст його знизився на 42,73 % у порівнянні із вихідними даними. Після проведеної терапії досягнуто й достовірного зниження рівнів РмАт ( $p < 0,001$ ), при порівнянні яких виявлено зниження на 48,20 %. Визначення вмісту церулоплазміну в крові дітей з АД в періоді ремісії показало, що вказаний гострофазовий білок запалення знижується саме в цьому періоді, зокрема на 64,72 % і становить  $245,95 \pm 21,35$  мг/л.

Комплексна терапія забезпечила водночас досягнення клінічної ремісії, усунення дисімуноглобулінемії та достовірне підвищення всіх складових клітинного імунітету ( $p < 0,001$ ). Зокрема, досягнуто значного зниження рівня Ig E, що свідчить про згасання алергічного процесу. Діагностоване істотне підвищення Ig A ( $1,70 \pm 0,35$ ) г/л є необхідним для підтримання досягнутої ремісії. Нормалізація інших складових гуморальної ланки доводилась стабілізацією рівнів Ig M ( $2,50 \pm 0,17$ ) г/л та Ig G ( $11,29 \pm 0,17$ ) г/л, які визначали специфічність процесу. При лабораторному обстеженні встановлено достовірне підвищення CD3 у порівнянні з вихідними даними, проте нормалізації його не діагностовано. Виявлено тенденцію до підвищення рівня CD72 ( $8,16 \pm 0,31$ ) % ( $p < 0,05$ ), в той час як рівень CD16 збільшився у 2 рази ( $10,83 \pm 0,22$ ) %, а показники CD4 та CD8 сягнули фізіологічних ( $35,3 \pm 0,38$ ) % та ( $11,90 \pm 0,27$ ) % відповідно. Рівень абсолютної кріоглобулінемії, незалежно від форми АД та схеми диференційованого лікування, достовірно знизився у всіх групах обстежених ( $p < 0,001$ ), що ще раз підтверджує чутливість цього діагностичного тесту.

Виявлена в процесі обстеження дестабілізація процесів мінералізації кісткової тканини у дітей з АД вимагала подальшого спостереження. Динамічному обстеженню підлягало 13 дітей зі зміненою мінеральною щільністю кісткової тканини, яким було проведено повторну денситометрію. Серед обстежених дітей виявлено 5 випадків нормалізації щільності кісткової тканини, що у відсотковому відображенні становило 38,46 %. Збільшилася частка дітей з остеопенією I ступеня (5 пацієнтів – 38,46 %) за рахунок відсутності остеопенії III ступеня та зменшення випадків остеопенії II ступеня до 1 (7,69 %). У 2 дітей (15,38 %) виявлено підвищену щільність кісткової тканини. Простежувалася позитивна динаміка мінералізації, а саме істотно зменшилася частка остеопеній, а показники Z набули позитивного значення.

Таким чином, отримані результати довели ефективність проведених модифікованих схем лікування (призначення 5 % лініменту циклоферону). У процесі катамнестичного спостереження було доведено позитивний вплив кальцеміну на виявлені порушення мінеральної щільності кісткової тканини, а також зменшення частки та ступеня остеопенічного синдрому. Комплексне лікування забезпечило як досягнення клінічної ремісії (нормалізація індексу SCORAD), так і стабілізацію показників обміну сполучної тканини (оксипролін, РмАт), а також індикаторів глибини запальних зрушень – церулоплазміну та кріоглобулінів.

З урахуванням анамнестичних та клініко-лабораторних даних, що були отримані на основі спостереження за дітьми з АД, виникла необхідність у створенні прогностичного алгоритму для прогнозування атопічної патології у немовлят.

Було встановлено, що при формуванні груп ризику новонароджених по розвитку алергічних захворювань високочутливим фактором є наявність перенесеної матір'ю під час вагітності цитомегаловірусної інфекції ( $Se=80,00\%$ ), а при сумісному використанні таких результатів тесту, як підвищений рівень Ig E та кріоглобулінів в пуповинній крові новонароджених досягаються одночасно достатні чутливість та специфічність ( $Se=76,47\%$ ,  $Sr=70,37\%$ ). Аналіз таблиці полягає в оцінці насамперед ДК. При досягненні порогу з позитивним значенням виносяться рішення про наявність ризику розвитку АД, а при досягненні порогу з негативним знаком – висновок про відсутність такого ризику. За умови припущення діапазону помилок I типу, який складає  $5\%$  (коли є ризик розвитку АД), замість цього припускається їх відсутність; сума балів становить не менше (+13). За припущеної кількості помилок II типу приймається рішення про відсутність ризику розвитку АД, а сума балів (-13). При зменшенні діагностичного порогу з додатнім знаком зростає чутливість виявлення розвитку АД, а при його збільшенні – специфічність. Аналогічний зсув діагностичного порогу з від'ємним знаком призводить до збільшення чутливості або специфічності за гіпотези щодо відсутності такого ризику. За відсутності досягнення порогу з додатнім або від'ємним знаком рішення залишається не вирішеним. Робота з таблицею полягає в поступовому додаванні діагностичних коефіцієнтів до досягнення порогової суми: для дітей з високим ризиком розвитку АД (I група) вона складає (+) 13 балів, а сума (-) 13 цей діагноз виключає із вирогідністю помилки менше  $5\%$ .

Таблиця 1

Прогностична таблиця ризику розвитку АД у новонароджених

Клініко-лабораторні показники	Частота випадків, %		ДК	ІК
	I група	II група		
Аntenатальні впливи				
- анамнез по атопії	64,81	34,61	+ 2,48	34,72
- виробничі шкідливості	30,00	25,00	+ 0,79	1,97
- соматична патологія	46,29	42,30	+ 0,26	0,29
- прийом ліків вагітною	65,00	53,84	+ 0,75	3,86
- цитомегаловірусна інфекція у вагітної	94,44	5,76	+ 11,26	498,08
- обтяжений акушерський анамнез	37,10	15,00	+ 3,93	43,42



Показники новонароджених (сироватка пуповинної крові)				
ГіперІg- емія Е	89,36	10,63	+ 9,25	364,12
Підвищений рівень ОП	89,79	10,20	+9,45	376,06
Підвищений рівень КГ	69,44	30,55	+ 3,57	69,41
Підвищений рівень ЦП	81,13	18,86	+ 6,34	197,17
Підвищений рівень РМАт	72,72	3,84	+ 1,27	43,73

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання - удосконалення заходів вторинної профілактики atopічних захворювань у дітей раннього віку шляхом цілеспрямованого відбору новонароджених у групи ризику, виділення найбільш інформативних методів лабораторної діагностики - маркерів atopії та запалення з метою доповнення профілактики виявлених порушень.

1. На формування atopії у дітей періоду новонародженості та протягом першого року життя суттєвий вплив здійснюють перинатальні (акушерська патологія у матері, зокрема хронічна форма цитомегаловірусної інфекції (Se=80,00 %); дестабілізація процесів обміну сполучної тканини підвищений рівень Іg Е у новонародженого та постнатальні (короткочасне вигодовування грудним молоком 45,10 %, раннє введення в харчовий раціон нових страв (38,50 %) та перехід на штучне вигодовування (60,00 %)) чинники.

2. У новонароджених дітей із групи ризику діагностовано достовірно високий вміст Іg Е ((299,09 ± 28,01) МО) в пуповинній крові (p < 0,001), що свідчить про вихідну пренатальну сенсibiliзацію, яка в наступному у 77,77 % дітей манифестувала ознаками atopічних захворювань.

3. Діагностований високий рівень Іg Е (p < 0,001) в пуповинній крові супроводжувався істотною дестабілізацією процесів обміну сполучної тканини (активація синтезу оксипроліну (Se = 73,42 %), румалонових антитіл (Se = 63,24 %), вираженою активністю запалення (церулоплазмін – Se = 61,29 %) та дефіциту Іg А в крові (p < 0,05), що у 69,24 % дітей І групи доводилось клінікою atopічного дерматиту.

4. Провідними механізмами розвитку atopічного дерматиту у дітей першого року життя є дестабілізація природніх темпів становлення імунної системи та метаболізму сполучної тканини у плода внаслідок комплексу перинатальних факторів, дія яких посилюється за умови відсутності раціонального вигодовування та догляду за малюком в ранньому віці.

5. Встановлено, що перебіг atopічного дерматиту у дітей шкільного віку супроводжувався порушенням кальцій-фосфорного обміну, котрий у 48,64 % випадків остеопенією різного ступеня тяжкості та в цілому обтяжував перебіг основної патології.

6. Призначення курсу лікування із використанням препарату “Кальцемін” для корекції

діагностованого вторинного остеопенічного синдрому у дітей з atopічним дерматитом зменшувало глибину виявлених порушень у 83,15 %. Доповнення комплексної терапії у дітей з atopічним дерматитом місцевим застосуванням 5 % лініменту циклоферону значно зменшувало інтенсивність свербіння шкірних покривів, а також сприяло швидкому регресуванню клінічних проявів захворювання.

7. Своєчасне проведення профілактики формування atopії у дітей, котра передбачає цілеспрямований відбір немовлят до групи ризику, забезпечення раціонального грудного вигодовування, адекватного гіпоалергенного догляду; проведення ентеросорбційного курсу корекції метаболічних зрушень забезпечує зменшення частоти та тяжкості проявів atopічного дерматиту.

### **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО ТА ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

1. З метою формування груп ризику серед новонароджених рекомендується використовувати запропоновану в роботі прогностичну таблицю.

2. У ході проведення вторинної профілактики atopічного дерматиту необхідно забезпечити адекватний режим харчування матері-годувальниці; раціональне грудне вигодовування з обов'язковим раннім прикладанням до грудей; диференційоване введення фізіологічних добавок та прикормів (після 6-ти місячного віку); нормалізацію роботи шлунково-кишкового тракту, а також адекватний гігієнічний догляд за шкірою новонародженого. У разі достовірно високих значень Ig E в пуповинній крові немовлят призначати курс ентеросорбції протягом 5-7 днів у вікових дозах.

3. Комплексну терапію atopічного дерматиту у дітей з доцільно доповнювати місцевим застосуванням 5 % лініменту циклоферону двічі на день – по чергово на різні уражені ділянки протягом 5 - 7 днів, а також вживанням “Кальцеміну” школярам та дошкільнятам по 1 таблетці двічі на добу протягом 30 днів з наступною перервою в 1 місяць та двома повторними курсами для корекції діагностованого остеопенічного синдрому.

### **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Банадыга Н.В., Рыбіна Т.В. Проблема алергії у дітей першого року життя // Перинатологія та педіатрія. – 2005. – № 3/4 (24). – С. 40-41. (Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку.)

2. Банадыга Н.В., Рыбіна Т.В. Атопический дерматит з позиції пре- и постнатальних факторів ризику алергії // Современная педіатрія. – 2005. – №3 (8). – С. 70-72. (Здобувач

провела аналіз літературних даних, підбір тематичних хворих, статистичну обробку матеріалу та підготовку роботи до друку.)

3. Рибіна Т.В. Залежність порушень мінералізації кісткової тканини від клінічних варіантів перебігу atopічного дерматиту // Запорозький медичинський журнал. – 2005. – № 6 (33). – С. 63 – 65.

4. Банадига Н.В., Рогальський І.О., Рибіна Т.В. Особливості формування та перебігу atopічних захворювань у дітей в сучасних екологічних умовах // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 192 – 193. (Здобувач провела підбір хворих з atopічним дерматитом, провела статистичну обробку отриманих даних та сформулювала висновки фрагменту роботи.)

5. Деклараційний патент на корисну модель 17242 Україна, МПК (2006) А 61 К 38/21. Спосіб лікування хворих на atopічний дерматит дітей / Рибіна Т.В., Банадига Н.В. – № U 200603286; Заявл. 27.03.2006; Опубл. 15.09.2006. – Бюл. № 9. (Здобувач проаналізувала дані літератури, провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, підготовку до друку.)

6. Банадига Н.В., Рибіна Т.В. Atopічний дерматит з позиції патології раннього дитинства // Матеріали конгресу педіатрів України “ Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі”. – Київ, 2003. – С.147-148. (Здобувач провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку.)

7. Банадига Н.В., Рибіна Т.В. Динаміка розвитку дітей першого року життя із перинатальними факторами ризику алергії // Матеріали XLVII підсумкової наук.-практ. конф., присвяченої 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 90 – 91. (Здобувач самостійно провела підбір тематичних хворих, їх клініко-лабораторне обстеження, а також аналіз та статистичну обробку даних, підготувала матеріал до друку.)

8. Банадига Н.В., Рибіна Т.В., Рогальський І.О. Формування груп ризику по atopії серед новонароджених // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Актуальні питання профілактики ранньої інвалідизації дітей на сучасному етапі розвитку людини”. – Полтава, 2004. – С.4. (Здобувач провела підбір хворих з atopічним дерматитом, статистичну обробку отриманих даних та сформулювала висновки фрагменту роботи).

9. Банадига Н.В., Рибіна Т.В. Вивчення стану мікросередовища дітей з atopічним дерматитом // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. “Вплив екопатологічних чинників на стан здоров'я дітей. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С.12-15. (Здобувач провела анкетування батьків, клініко-лабораторне обстеження дітей з atopічним дерматитом та провела статистичну обробку отриманих даних, підготувала матеріал до друку.)

10. Банадига Н.В., Рибіна Т.В. Поширеність остеопатій у дітей на тлі atopічного дерматиту // Український медичний альманах. – 2005. – Т.8, №2 (додаток). – С. 181. (Здобувач проаналізувала вітчизняну та зарубіжну літературу, провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, а також підготувала матеріал до друку.)
11. Банадига Н.В., Рибіна Т.В., Дутчак О.М., Клименко Т.Г. Принципи відновного лікування дітей з atopічним дерматитом // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. “Актуальні питання медичної реабілітації дітей та підлітків”. – Одеса, 2005. – С. 125. (Здобувач проаналізувала вітчизняну та зарубіжну літературу, провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, а також підготувала матеріали до друку.)
12. Банадига Н.В., Рибіна Т.В., Фтьомова О.Я., Чорна У.Я. Клініко-імунологічні аспекти atopічного дерматиту в дитячому віці // Мат. XLVIII підсумкової наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 125-126. (Здобувач проаналізувала дані літератури, провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, сформулювала висновки.)
13. Рибіна Т.В. Вторинна профілактика алергічних захворювань у дітей як запорука здоров'я // Матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. “Здорова дитина: здоров'я дитини та її сім'ї”. – Чернівці, 2005. – С.14.
14. Рибіна Т.В. Залежність метаболічних процесів у сполучній тканині від тяжкості перебігу atopічного дерматиту // Матеріали ІХ міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2005. – С. 93.
15. Рибіна Т.В. Критерії формування груп ризику з розвитку atopічних захворювань шкіри у новонароджених при скринінговому обстеженні // Матеріали XLIX підсумкової наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2006. – С. 48 – 50.
16. Банадига Н.В., Рибіна Т.В. Місцеве застосування лініменту циклоферону у дітей при atopічному дерматиті // Матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Питання імунології в педіатрії – сучасні підходи до імунопрофілактики та імунотерапії у дітей”. – Київ, 2006. – С. 9. (Здобувач провела підбір, клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Гаріян Т.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів вторинної профілактики у дітей із перинатальними факторами ризику алергічних захворювань. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2007.

Дисертаційна робота присвячена вивченню перинатальних факторів ризику (атопія в родині, виробничі шкідливості, обтяжений акушерський анамнез, прийом ліків вагітною, соматична патологія, хронічна форма цитомегаловірусної інфекції у вагітної) та визначенню маркерів atopії у новонароджених.

Встановлено, що у дітей групи ризику діагностовано достовірно високий вміст Ig E ((299,09 ± 28,01) МО) в пуповинній крові, що свідчить про вихідну пренатальну сенсibiliзацію, яка в наступному у 77,77 % дітей протягом першого року життя маніфестувала ознаками atopічних захворювань. Діагностовано високий рівень Ig E в пуповинній крові, який супроводжувався істотною дестабілізацією процесів обміну сполучної тканини (активація синтезу оксипроліну (Se = 73,42 %), румалонових антитіл (Se = 63,24 %), вираженою активністю запалення (церулоплазмін - Se = 61,29 %)) та дефіциту Ig A в крові, що у 69,24 % дітей групи ризику доводилось клінікою atopічного дерматиту. На підставі проведених досліджень створено та використано констеляційну систему з визначенням діагностичних коефіцієнтів та інформаційної вагомості клініко-лабораторних ознак для прогнозування atopічного дерматиту у дітей першого року життя.

В роботі розроблено та апробовано модифіковані схеми вторинної профілактики atopічної патології, що передбачають забезпечення адекватного режиму харчування матері-годувальниці, раціонального грудного вигодовування з обов'язковим раннім прикладанням до грудей, диференційованого введення фізіологічних добавок та прикормів, нормалізації роботи шлунково-кишкового тракту, а також адекватного гігієнічного догляду за шкірою новонародженого. В разі достовірно високих значень Ig E в пуповинній крові немовлят запропоновано призначення курсу ентеросорбції протягом 5-7 днів у вікових дозах з метою усунення ознак метаболічної інтоксикації та виявлених лабораторних змін.

У дітей дошкільного та шкільного віку з тривалим перебігом atopічного дерматиту діагностовано кальцій-фосфорні порушення метаболізму сполучної тканини, що в 48,64 % випадків супроводжувалися остеопенічним синдромом. Патогенетично обґрунтовано доцільність доповнення комплексної терапії atopічного дерматиту місцевим застосуванням циклоферону у дітей з вираженими шкірними проявами та кальцеміну при наявності остеопенічного синдрому.

**Ключові слова:** діти, перинатальні фактори ризику, atopічний дерматит, профілактика.

## АНОТАЦИЯ

**Гариян Т.В. Клинико-патогенетическое обоснование методов вторичной профилактики у детей с перинатальными факторами риска аллергических заболеваний. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины, Тернополь, 2007.

Диссертационная работа посвящена изучению перинатальных факторов риска (атопия в семье, профессиональные вредности, отягощенный акушерский анамнез, прием медикаментов во время беременности, соматическая патология, хроническая форма цитомегаловирусной инфекции у беременной), а также определению маркеров атопии у новорожденных.

Обследованию подвергалось две группы детей: родившихся от матерей с диагностированной во время беременности хронической формой цитомегаловирусной болезни, а также груднички от матерей без цитомегалии, за которыми проводилось динамическое наблюдение на протяжении первого года жизни.

У новорожденных из первой группы, которая была определена как группа риска, диагностирован достоверно высокий уровень Ig E ((299,09 ± 28,01) МО) в пупочной крови, что сопровождалось аллергическими изменениями на первом году жизни в 69,24 % и характеризовалось дестабилизацией процессов обмена соединительной ткани (активация синтеза оксипролина (Se 73,42 %), румалоновых антител (Se 63,24) и выраженным воспалительным компонентом церулоплазмин (Se 61,29 %) на фоне нарушения соотношения CD4/CD8 за счет дефицита последних, а также дефицита Ig A. Для устранения признаков метаболической интоксикации новорожденным из группы риска назначался курс энтеросорбентов в возрастных дозах длительностью 5-7 дней.

Катамнестическое исследование включало тщательное изучение анамнеза, характера вскармливания на первом году жизни, наявности отягощенного генетического анамнеза по атопии, аллергических реакций на прием продуктов питания, медикаментозных средств, профилактических прививок; определение характера средств по уходу за кожными покровами, а также уточнение жилищно-бытовых условий.

В результате проведенного исследования было установлено, что на формирование атопии у детей первого года жизни значительное влияние имеют перинатальные (акушерская патология у матери, хроническая форма цитомегаловирусной инфекции (Se - 80,00 %), дестабилизация процессов обмена соединительной ткани у новорожденных (оксипролина, церулоплазмينا) и повышение уровня иммуноглобулина E, а также постнатальные (кратковременное кормление грудным молоком 45,10 %, раннее введение в рацион новых продуктов 38,50 % и перевод на

искусственное питание 60,00 %. Основными механизмами развития атопического дерматита были определены перинатальная сенсibilизация плода, которая предопределяла значительный дисбаланс хелперно-супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов в пользу атопических реакций; перинатальные нарушения темпов становления соединительной ткани; высокая активность острофазовых белков воспаления.

В результате проведенных исследований разработана констелляционная система с использованием диагностических и информационных коэффициентов, на основе которой сформирован алгоритм прогнозирования атопического дерматита у детей первого года жизни.

В работе апробированы модифицированные схемы вторичной профилактики атопической патологии у новорожденных, которые состоят в обеспечении адекватного режима питания матери-кормилицы, рациональном грудном вскармливании, дифференцированном введении физиологических добавок и прикормов (не раньше 6-месячного возраста), нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта, а также адекватного гигиенического ухода за кожей новорожденного с использованием гипоаллергенных средств.

Кроме того, произведено углубленное изучение протекания атопического дерматита у школьников и детей дошкольного возраста, которое показало, что в 48,64 % случаев он ассоциировался с нарушениями кальций-фосфорного обмена и сопровождался остеопенией разной степени.

В работе научно обоснована целесообразность и изучена клиническая эффективность дополнения комплексной терапии атопического дерматита у детей в качестве эмолиента местным использованием 5 % линимента циклоферона два раза в день 5 - 7 дневным курсом (что значительно уменьшало сухость и зуд кожных покрытий, а также способствовало быстрому регрессированию объективных проявлений заболевания), а также введение в схему лечения препарата "Кальцемин" школьникам по 1 таблетке два раза в день, дошкольникам по 1 таблетке на день на протяжении месяца с последующим перерывом (двохкратным курсом).

**Ключевые слова:** дети, перинатальные факторы риска, атопический дерматит, профилактика.

## RESUME

**Hariyan T.V. Clinic and Pathogenetic Substantiation Methods in Secondary Prevention due to Children with Perinatal Factors of Allergic Diseases. – Manuscript.**

Thesis for a candidate degree in medicine, speciality 14.01.10. – Pediatrics. – Ternopil Ivan Horbachevsky State Medical University, Ternopil, 2007.

The dissertation focuses on the elaboration of new pathogenetically proved method in children allergic diseases, atopic dermatitis, prevention. It has been studied spreading and influence on new-

born children such perinatal factors as atopia in the family, complicated obstetric anamnesis, taking medicines by a pregnant, somatic pathology, also chronic cytomegalovirus infection of a pregnant woman. It has been considered changes of oxyprolin, ceruloplasmin, crioglobulyns and rumalon antibodies also immunopathogenesis of atopic skin diseases of the newborn babies. It has been stated that risk-group children have high content of Ig E in the umbilical blood and proves the starting prenatal sensibilisation which later manifests the symptoms of atopic diseases of 77,77 % first-year children. In the case of high Ig E meaning in the umbilical blood of the new-born babies it has been the prescription of enterosorbtion course during 5-7 days against methabolical intoxication. Having based on conducting researches it has been created and used the constallation system aiming the diagnostical coefficient and information sense of the clinical and laboratorial signs for first-year children atopic dermatitis prognosing.

Pre-scool and school-aged children with deep atopic dermatitis have been diagnosed calcium-phosphorus methabolism breaches in conjuncctive tissue that 48,64 % cases were followed by osteopenia syndrome. It has been pathogenetically proved the sense of atopic dermatitis complex therapy addition with local use cycloferon for children with bright skin symptoms and calcemin in case of osteopenia syndrome

**Key-words:** children, perinatal factors, atopic dermatitis, preventions.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АД – атопічний дерматит

ДЕ – діагностична цінність

ДК – діагностичний коефіцієнт

КГ – кріоглобуліни

ОП – оксипролін

РмАт – румалонові антитіла

ЦП – церулоплазмін

CD3 – кластер Т-лімфоцитів загальних

CD 72 – кластер В- лімфоцитів загальних

CD 4 – кластер Т-хелперів

CD8 – кластер Т-супресорів

CD16 – кластер натуральних кілерів

Ig – імуноглобуліни

Se – чутливість діагностичного тесту

Z – величина стандартного відхилення фактичної мінеральної щільності по відношенню до середньовікового показника