

НАО «Медицинский университет Астана»

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Жаманкулова Адила Абусалимовича на тему:
«Повышение эффективности иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102- «Медицина»

Актуальность.

Частота заболеваний органов дыхательных путей занимает одно из ведущих мест среди заболеваемости детей разных возрастных групп. Ежегодно во всем мире в развивающихся странах от респираторных инфекций, в частности, пневмонии регистрируют около 150 миллионов случаев, из них 920 000 тысяч смертей среди детей до 5 лет (Perin J., 2022). Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) у детей являются одной из самых распространенных причин госпитализации в стационары и частых обращений к врачам педиатрам (Toivonen L., 2016).

РРИ у детей определяются как частота заболеваемости респираторными инфекциями более шести раз в год или два и более эпизодов респираторной инфекции нижних дыхательных путей, а также среднего отита с частотой от четырех и более, тонзиллофарингита от трех и более раз и бронхита больше трех эпизодов в течение года (Woicka-Kolejwa K., 2016, De Benedictis F.M., 2018, Venekamp R.P., 2018). РРИ требуют серьезного диагностического подхода и установления причин, так как во всем мире существует проблема необоснованного назначения антибактериальных препаратов. К примеру, в Соединенных Штатах Америки, ежегодно в амбулаторных условиях назначают около 10 миллионов рецептов антибактериальных препаратов на лечение болезней респираторной системы, что в конечном итоге малоэффективно, так как чаще респираторные заболевания имеют вирусное происхождение (Hersh A. L., 2011). Такое нерациональное применение антибактериальных препаратов ведет к нежелательным побочным эффектам, резистентности микроорганизмов, а также несут большие экономические потери (Cohen A.L., 2008, Piovani D., 2013).

По последним данным научных исследований основными факторами риска РРИ являются: чрезмерно раннее посещение детских дошкольных учреждений, ранняя социализация, большое количество членов семьи, загрязнение окружающей среды, курение в семье и во время беременности, анемия, атопические заболевания ребенка, дефицит витамина D, раннее прекращение грудного вскармливания и плохое социально-экономическое положение и др. (Икрамова С. X., 2018, Bloomberg G.R., 2011, Schaad U.V., 2015).

Постоянный контакт с множеством патогенов вызывает рецидив респираторных инфекций, иммунная система «не успевает» восстанавливаться. Патологическая цепочка вновь повторяющихся

респираторных инфекций приводит к снижению ответной функций иммунной системы, резистентности организма, адаптивных и иммунобиологических защитных барьеров и формированию хронических очагов инфекций. Впоследствии, это приводит к тому, что дети с РРИ становятся, более восприимчивы к различным инфекционным заболеваниям (Bossuyt X., 2007).

В конце декабря 2019 года в городе Ухань, провинции Хубей (Китай) были зарегистрированы 41 случай пневмонии неизвестного происхождения с атипичным течением. 10 января 2020 года в ходе исследования был выделен новый тип коронавирусной инфекции, который быстро распространился по всей части Китая и за его пределы (Lu H., 2020). В феврале 2020 года исследовательская группа международного комитета по таксономии вирусов определила данный патоген как новый тип коронавирусной инфекции-2, приводящий к острому тяжелому респираторному синдрому, как SARS-CoV-2. Так как, данный тип коронавирусной инфекции был зафиксирован в 2019 году, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) дала название коронавирусная инфекция-2019 (COVID-19) (Gorbalenya A. E., 2020). 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии, так как быстрое распространение COVID-19 приняло масштабный характер (Cucinotta D., 2015). Начало заболевания COVID-19 в Республике Казахстан было зарегистрировано 13 марта 2020 года. 22 марта 2020 года правительство приняло строгие карантинные меры и крупные города Казахстана были закрыты (Zhalmagambetov B., 2020).

Первые случаи заражения COVID-19 среди детей были описаны в январе 2020 года в Шэньчжэне, Китай (Chan J. F. W., 2020). Данные многочисленных научных публикаций показали, что течение инфекции SARS-CoV-2 у детей было менее тяжелым, чем у взрослых. Лихорадка и кашель были наиболее часто наблюдаемыми клиническими симптомами у детей (She J., 2020). Что касается взрослых пациентов, то наиболее распространенными клиническими признаками были лихорадка (98,6%), усталость (69,6%), сухой кашель (59,4%) и одышка (31%) (Wang D., 2020).

Лимфопения – является наиболее часто описываемым прогностическим маркером COVID-19, которая свидетельствует об иммунной дисфункции (Huang W., 2020). У пациентов, госпитализированных в Китае, снижение лимфоцитов составляло 83,2% случаев, а в другом исследований, в Ухане, также было отмечено лимфопения у 85% пациентов (Wang D., 2020, Guan W. J., 2020). Есть данные, что после бессимптомного течения коронавирусной инфекции у пациентов наблюдалось снижение количества лимфоцитов, а в некоторых случаях функция лимфоцитов была низкой, даже после полного клинического улучшения (Yang X., 2020). В Соединенных Штатах у пациентов в тяжелом и критическом состоянии было обнаружено критическое снижение лимфоцитов (Arentz M., 2020). Tan L. и соавт. предложили прогностическую модель подсчета лимфоцитов, где пациенты с количеством лимфоцитов менее чем 20% (10-12-й день) от появления

симптомов и менее чем 5% (17-19-й день) имели плохие прогнозы по течению COVID-19 (Tan L., 2020).

Таким образом, после перенесенной коронавирусной инфекции большинство пациентов нуждаются в иммунной реабилитации, независимо от тяжести течения заболевания. Вспышка COVID-19 значительно усилила внимание к РРИ и их профилактике. Следовательно, любой профилактический подход, способный модулировать и повышать иммунный ответ, будет иметь важное прогностическое значение. Учитывая актуальность данной проблемы и течение коронавирусной инфекции в настоящее время, разработанные на сегодняшний день методы иммунной реабилитации не учитывают индивидуальных особенностей иммунного реагирования детей. Поэтому необходимо разработать эффективные методы иммунной реабилитации детей с РРИ, так как данная группа детей более восприимчива к различным инфекционным заболеваниям, в том числе и к коронавирусной инфекции.

Цель исследования.

Повышение эффективности иммунной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями на основании выделения основных ведущих фенотипов и их течения в до и после коронавирусном периоде.

Объект исследования.

В работе исследована группа пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями до начала и в период коронавирусной инфекции, а также группа здоровых (эпизодически болеющих) детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

Предмет исследования.

На основании изучения клинко-иммунологических особенностей течения рецидивирующих респираторных инфекций, оценить эффективность метода повышения иммунной реабилитации у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить клинко-anamnestические особенности формирования и течения рецидивирующих респираторных инфекций у детей в период до начала пандемии коронавирусной инфекции;
2. Сравнить особенности течения коронавирусной инфекции у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и у здоровых (эпизодически болеющих) детей;
3. Изучить распределение иммунных фенотипов у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, не болевших и переболевших коронавирусной инфекцией;
4. Оценить эффективность иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, не болевших и переболевших коронавирусной инфекцией.

Методы исследования:

1. Общеклиническое исследование;
2. Анализ историй болезней;

3. Лабораторное исследование;
4. Методы статистического анализа;
5. Анкетирование пациентов и их родителей.

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые проведено сравнение клинико-иммунологических фенотипов у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в доковидный и постковидный периоды;
2. Впервые изучены клинико-лабораторные изменения у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, перенесших коронавирусную инфекцию;
3. Впервые проведено сравнение течения коронавирусной инфекции у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и у здоровых (эпизодически болеющих) детей;
4. Впервые проведена оценка эффективности методов иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и здоровых (эпизодически болеющих) детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

Практическая значимость:

1. Анализ этиологических факторов и установленные клинико-диагностические критерии, позволяют своевременно выявить ведущий фенотип у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями на всех этапах оказания медицинской помощи;
2. Разработан и внедрен в практику прогностический алгоритм диагностики выявления групп риска детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в зависимости от ведущего клинико-иммунологического фенотипа с дальнейшей их иммунной реабилитацией;
3. Разработанная схема иммунной реабилитации позволила повысить эффективность ведения пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции;
4. Результаты научно-исследовательской работы внедрены в педагогический процесс кафедры детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии в виде материалов для создания ситуационных задач и практических занятий для студентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выделенные клинико-иммунологические фенотипы позволяют распределить детей с рецидивирующими респираторными инфекциями по соответствующим фенотипам (анемический, Д-дефицитный и атопический), что требует индивидуального подхода в применении реабилитационных программ;
2. Для повышения эффективности методов иммунной реабилитации необходима коррекция ведущего фенотипа рецидивирующих респираторных инфекций (анемического, Д-дефицитного, атопического);

3. Результаты полученных исследований позволяют утверждать, что применение комбинированной терапии снижают кратность острых респираторных инфекций, сокращают применение антибактериальных препаратов, позитивно влияют на иммунологические показатели иммунного статуса в группе детей с рецидивирующими респираторными инфекциями;
4. Профиль безопасности и хорошая переносимость препаратов ОМ-85 и витамина D3, согласно оценкам шкал IMOS (со стороны врача-исследователя) и IMPSS (со стороны родителей/опекунов детей), позволяют рекомендовать данную комбинацию для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций, а также для иммунной реабилитации детей после перенесенной коронавирусной инфекции.

Выводы:

1. Основные особенности формирования групп детей с РПИ можно разделить на экзогенные и эндогенные факторы риска. Клиническое течение РПИ у детей характеризуется более длительным лихорадочным и катаральным периодами, частым формированием бактериальных осложнений и потребностью назначения антибактериальных препаратов для купирования ($p < 0,001$). У детей, перенесших коронавирусную инфекцию эти закономерности усугубляются.

2. У детей с РПИ отмечалось более тяжелое течение коронавирусной инфекции, что заключалось в частой потребности госпитализации, длительностью нахождения в стационаре. В периоде после перенесенной коронавирусной инфекции у детей с РПИ более часто формировался постковидный синдром (51,6%), а также лабораторные изменения, свидетельствующие о вторичном иммунодефицитном состоянии, по сравнению с эпизодически болеющими детьми ($p < 0,05$).

3. Частота встречаемости основных фенотипов РПИ у детей неболевших и переболевших COVID-19 отмечалась одинаково ($p = 0,317$). Но, стоит отметить, что у детей с атопическим фенотипом клинически чаще отмечались кожные проявления (32,8%) в постковидном периоде и длительный остаточный кашель после выздоровления (34,7%).

4. Выявлено, что устранение ведущих клинико-иммунологических фенотипов (анемического, атопического и Д-дефицитного), а также применение комбинации ОМ-85+D3 снижает частоту острых респираторных инфекций в 2,4 и 2,24 раза ($p < 0,001$), длительность катарального и лихорадочного периодов ($p < 0,001$), уменьшает кратность заболеваний ВДП ($p = 0,001$) и НДП ($p < 0,001$), сокращает применение антибактериальных препаратов более чем в 2 раза ($p < 0,001$), увеличивает количество лимфоцитов, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G ($p < 0,001$), а также способствует восстановлению и клиническому улучшению в постковидном периоде.

Публикации по теме диссертации:

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них - 6 статей в периодических изданиях Казахстана, рекомендуемых Комитетом по

надзору и аттестации в сфере образования и науки МОН РК; 2 статьи в изданиях, индексированных в информационной базе Scopus: Russian Open Medical Journal, World Journal of Experimental Medicine; 8 публикации в материалах международных научно-практических конференций (Казахстана, Киргизии, Узбекистана, России, Китая, Эстонии). Имеется 1 авторское свидетельство от 18.10.2021 № 20946 и 3 акта внедрения в практическое здравоохранение в ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №8», аллергологического центра «Умит», медицинского центра «Семья».

Вклад автора в проведение исследования:

Во время исследования автор принимал участие в определении тематики диссертационной работы, формировании ее методологической структуры, формулировке цели и задач, сборе материалов исследования, самостоятельно провел статистический анализ и обобщение полученных результатов, осуществил клинико-лабораторную интерпретацию данных пациентов, составление и анкетирование пациентов, анализ литературных данных по теме диссертационной работы. Автором подготовлены и опубликованы результаты исследований в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, на международных научно-практических конференциях и зарубежных изданиях.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены на:

- XXII Международной научно-практической конференции «European Scientific Conference» (Пенза, Россия – 7 октября 2020г.);
- Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Наука и здоровье» (г.Семей, Казахстан – 20 ноября, 2020г.). Научно-практический журнал «Наука и здравоохранение» №6(1);
- Международной научно-практической конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» (Бейжинг, Китай – 8 декабря 2020г.);
- Международная научная конференция Дни науки – 2021 «COVID-19: Профилактика, диагностика и лечение», (Киргизия, Бишкек – 14 апреля, 2021г.). Журнал Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева;
- 75-ая Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных (Самарканд, Узбекистан – 18 мая 2021 г.). Журнал Гепато-гастроэнтерологических исследований №2(1);
- Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современная педиатрия. Достижения и перспективы. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Семей, Казахстан – 21 мая 2021г.). Научно-практический журнал «Наука и здравоохранение», сборник тезисов;

- IV International Scientific and Practical Conference Science, Education, Innovation: Topical Issues and Modern Aspects (Таллин, Эстония – 4-5 октября, 2021г.);
- III съезде иммунологов Республики Казахстан «Актуальные вопросы клинической иммунологии», (Нур-султан, Казахстан – 8-9 октября, 2021г.);
- IV Международном проекте «Лучшие молодые ученые – 2021», среди научно-образовательных учреждений стран СНГ. IV Международное книжное издание (V Том) (Нур-Султан, Казахстан – 2021г.).

Структура и объём работы:

Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, разделы, описывающие материалы и методы исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Текст иллюстрирован 22 таблицами, 33 рисунками. Список использованной литературы включает 288 источников.

