

## АНОТАЦІЯ

*Крайня Г.В.* Патогенетичне значення антимікробних пептидів у визначенні перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту у дітей раннього віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м.Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м.Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню ранньої діагностики розвитку та тяжкості перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту на підставі вивчення активності ендогенних антимікробних пептидів у сироватці крові дітей раннього віку та визначення факторів, що на них впливають.

В роботі наведені дані обстеження 156 дітей раннього віку (середній вік  $1,08 \pm 0,07$  років) серед яких 83 дитини, хворих на гострий бронхіт, які увійшли до 1-ї підгрупи та 42 дитини, хворих на пневмонію, які склали 2-гу підгрупу. Групу контролю склала 31 дитина репрезентативна за віком. За результатами аналізу клініко-анамнестичних даних, акушерського та перинатального анамнезів, оцінки лабораторних показників встановлено, що на розвиток гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку мають вплив характеру перебігу антенатального періоду, особливості вигодовування дитини на першому році життя, клініко-лабораторні прояви рахіту, наявність анемії та лабораторних ознак запалення, а також зміни зі сторони фосфорно-кальцієвого обміну (зниження рівня кальцію та фосфору у сироватці крові). За даними бактеріологічного дослідження встановлено, що провідними етіологічними збудниками захворювання у дітей 1-ї підгрупи виступали *Haemophilus influenza* та

*Streptococcus pneumoniae*, в той час як у дітей 2-ї підгрупи *Streptococcus pneumoniae*.

Встановлено, що у 50,0 % дітей з гострим бронхітом та у 71,5 % дітей з пневмонією мало місце зниження рівня забезпечення вітаміном Д ( $p < 0,05$ ). Вміст білку, що зв'язує вітамін Д, у сироватці крові дітей 1-ї підгрупи був на 16,0 % нижчим ( $p > 0,05$ ) в той час, як серед дітей 2-ї підгрупи на 21,9 % нижчим від показників групи контролю ( $p < 0,01$ ). За результатами визначення наявності етіологічного збудника і рівня забезпечення вітаміном Д встановлено, що серед дітей 2-ї підгрупи, де етіологічним чинником пневмонії виступав *Streptococcus pneumoniae*, вміст 25-гідроксिवітаміну Д у сироватці крові був нижчим в 1,5 рази щодо групи дітей з гострим бронхітом ( $p < 0,05$ ). В обох групах спостереження, де етіологічним збудником виступав *Haemophilus influenzae* рівень вітаміну Д у сироватці крові не мав статистичної різниці ( $p > 0,05$ ), проте був вірогідно нижчим проти показників групи контролю ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що у дітей 1-ї та 2-ї підгруп тяжкість та тривалість захворювання зворотно залежали від вмісту в сироватці крові вітаміну Д ( $r = -0,9$ ,  $p < 0,01$  та  $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ , відповідно).

У дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи встановлено зниження рівня у сироватці крові hBPI ( $p < 0,01$ ) та кателіцидину LL-37 ( $p < 0,01$ ), що відбувалося на тлі чіткої тенденції до зниження  $\beta$ 1-дефензинів ( $p > 0,05$ ) та вірогідне зростання вмісту лактоферину ( $p < 0,01$ ). Визначено кореляційну залежність між вмістом антимікробних пептидів у сироватці крові дітей обох груп спостереження та тяжкістю і тривалістю перебігу захворювання ( $r = -0,8$ ,  $p < 0,01$  та  $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ , відповідно). Аналіз вмісту АМП у сироватці крові дітей 1-ї підгрупи показав, що найбільш низькі рівні LL-37,  $\beta$ 1-дефензинів та hBPI відзначалися серед дітей, де етіологічним збудником виступав *Haemophilus influenzae*, в той час як серед дітей 2-ї підгрупи найбільш значущі зміни означених пептидів визначалися у дітей з етіологічним збудником захворювання *Streptococcus*

*pneumoniae*. Встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок впливу забезпечення вітаміном Д на продукцію антимікробних пептидів у сироватці крові дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи (в межах  $r=0,4$  та  $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ).

Проведений факторний, кластерний аналіз та розрахунок відносного ризику підтвердив вклад у розвиток гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, таких факторів, як низький рівень забезпеченості вітаміном Д (RR 2,83, 95 % CI 1,27-6,32), госпіталізація дитини до стаціонару в перші 2 доби (RR 1,95, 95 % CI 1,08-3,54) та необгрунтоване раннє застосування антибактеріальної терапії (RR 2,12, 95 % CI 1,19-3,81), зниження вмісту в сироватці крові кателіцидіну LL-37 (RR 2,97, 95 % CI 1,73-5,12), hBPI (RR 2,47, 95 % CI 1,47-4,15) та підвищення вмісту лактоферину (RR 2,12, 95 % ДІ 1,29-3,49). На розвиток пневмонії у дітей раннього віку мали вплив пізні (>3 діб) стартове призначення антибактеріальних препаратів (RR 2,83, 95 % CI 1,15-6,98), низький вміст в сироватці крові вітаміну Д (RR 2,84, 95 % CI 1,16-3,93), кателіцидіну LL-37 (RR 2,52, 95 % CI 1,02-6,29), hBPI (RR 2,75, 95 % CI 1,06-4,88) та підвищений вміст лактоферину (RR 3,98, 95 % CI 2,35-6,75).

Розроблена на підставі визначених факторів математична модель прогнозування розвитку захворювання дозволила з 95 % вірогідністю прогнозувати розвиток гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником (Se - 80,0 %, Sp - 76,5 %) та пневмонії (Se - 78,3 %, Sp - 80,5 %) у дітей раннього віку. Дані ROC-аналізу підтвердили предикторну цінність розробленої моделі щодо ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником (AUC - 0,866, PPV- 80,0 %, NPV- 76,4 %) та пневмонії (AUC - 0,85, PPV- 81,0 %, NPV- 76,0 %).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено визначення вмісту ендогенних антимікробних пептидів у дітей раннього віку з гострими запальними бактеріальними захворюваннями бронхолегеневої

системи з урахуванням етіологічного збудника та визначена їх патогенетична роль у розвитку захворювання.

Доповнено наукові дані стосовно взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном Д та вмістом АМП у сироватці крові дітей, хворих на гострі бактеріальні захворювання дихальної системи.

Поглиблені наукові дані, стосовно патогенетичної ролі у розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, таких факторів ризику, як забезпеченість вітаміном Д, госпіталізація до стаціонару в перші 2 доби та необґрунтоване раннє застосування антибактеріальної терапії, зниження вмісту АМП у сироватці крові (LL-37, hVPI) на тлі підвищення вмісту лактоферину. До факторів, що впливають на тяжкість перебігу пневмонії, відносяться терміни госпіталізації до стаціонару та пізнє стартове призначення антибактеріальних препаратів, а також низький вміст в сироватці крові вітаміну Д та АМП – LL-37, hVPI та підвищення вмісту лактоферину.

Розроблено математичну модель ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, в якій основними показниками виступали доба надходження до стаціонару (в перші 2 доби) та строк початку антибактеріальної терапії, рівень у сироватці крові вітаміну Д та лактоферину. До математичної моделі ймовірності розвитку пневмонії в означеної когорти дітей увійшли наступні показники: вміст у сироватці крові вітаміну Д, hVPI та лактоферину, термін госпіталізації до стаціонару (пізніше 3-ї доби) в сукупності з пізнім призначенням антибактеріальних препаратів.

**Практичне значення отриманих результатів.** З метою удосконалення вірогідності прогнозування розвитку захворювання, запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку, який полягає у тому, що за результатами отриманих клініко-анамнестичних даних та загально клінічних лабораторних показників з додатковим визначенням лактоферину ( $\geq 8,9$ нг/мл) у сироватці крові, прогноз вірогідності розвитку

захворювання у дітей з групи спостереження зростає до 95 % (патент України на корисну модель № 120195 від 25.10.2017).

Розроблено спосіб діагностики та прогнозування розвитку гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку шляхом створення математичної моделі з урахуванням анамнестичних даних життя дитини (характеру вигодовування дитини та проведення профілактики рахіту шляхом профілактичного застосування вітаміну Д) та даних щодо захворювання (строків госпіталізації дитини та початок застосування антибактеріальної терапії від початку захворювання), бальної оцінки тяжкості перебігу захворювання, лабораторних даних (рівень гемоглобіну) та додатковому визначенні у сироватці крові рівня вітаміну Д та лактоферину в перші 24 години з моменту надходження до стаціонару (патент України на корисну модель №131580 від 25.01.2019).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність педіатричних, пульмонологічних, інфекційних відділень КЗ «Дніпропетровська ОДКЛ» ДОР м.Дніпро, Дитяча клінічна лікарня № 9 Подільського району м.Київ, Вінницька обласна клінічна лікарня м. Вінниця, КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» ХОР м.Харків, КП Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня» ПОР м.Полтава, КМУ «Обласна дитяча клінічна поліклініка» ЧОР м.Чернівці, КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР м.Одеса, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.

*Ключові слова: гострий бронхіт, пневмонія, вітамін Д, білок, що зв'язує вітамін Д, антимікробні пептиди, факторний та кластерний аналіз, логістична регресія, діти раннього віку.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Pathogenetic role of vitamin D and antimicrobial peptides in formation of recurrent bronchitis in children / G. O. Lezhenko, O. Ye. Pashkova, K. V. Gladun, H. V. Kraynya. *East European Scientific Journal*. 2015. N 4. P. 129-131. (Здобувачем проведено літературний пошук та підготовка статті до друку).

2. Lezhenko G. O., Pashkova O. Ye., Kraynya H. V. The vitamin D deficiency as a marker of risk of pneumonia among children under 3 years. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. № 3(1). С. 99-106. (Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовка статті до друку).

3. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. Вміст антимікробних пептидів у дітей раннього віку, хворих на гострий бронхіт, залежно від етіологічного чинника. *Здоров'є ребенка*. 2017. № 12(1). С. 17-23. (Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

4. The role of endogenous antibacterial peptides in pneumonia occurrence among children of young age / G. O. Lezhenko, A. E. Abaturov, O. E. Pashkova, H. V. Kraynya. *Здоров'є ребенка*. 2017. Т. 12, № 2. С. 9-13. (Здобувачем проведено літературний пошук статистична обробка та аналіз даних підготовлено статтю до друку).

5. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. Місце ендогенних антимікробних пептидів в патогенетичних механізмах розвитку пневмонії, викликаной *Streptococcus pneumoniae*, у дітей раннього віку. *Здоров'є ребенка*. 2017. № 12(4). С. 43-48. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).

6. The mathematical pathogenetic factors analysis of acute inflammatory diseases development of bronchopulmonary system among infants / G. O.

Lezhenko, O. Ye. Pashkova, V. N. Shvets, H. V. Kraynya. *Запорозж. мед. жур.* 2017. № 5. С. 596-600. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).

7. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. Прогнозування розвитку гострого бактеріального бронхіту в дітей раннього віку. *Здоров'є ребенка.* 2018. № 13(4). С. 38-47. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних та підготовка статті до друку).

8. Lezhenko G. O., Kraynya H. V. The influence of insufficiency of vitamin D on activity of endogenous antimicrobial peptides at children of early age with acute bacterial diseases of the respiratory system. *Biological Markers and Guided Therapy.* 2019. № 6(1). С. 85-94. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).

9. Lezhenko G. O., Abramov A. V., Krainia H. V. The prognostication of development of respiratory tract bacterial diseases for children of early age. *Патологія.* 2019. Т.16, № 2(46). С. 231-237. (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка одержаних даних та описання результатів дослідження).

10. Пат. 120195 Україна МПК (2017.01) А61В 5/00, G01N 33/00. Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку / Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. № u 2017 04104; заявл. 25.04.2017, опуб. 25.10.2017., бюл.№20. (Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).

11. Пат. 131580 Україна МПК (2018.01) А61В 5/00, G01N 33/50. Спосіб діагностики гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку / Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. № u 2018 07076; заявл. 23.06.2018, опуб. 25.01.2019., бюл.№2. (Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).

12. Леженко Г. О., Крайня Г. В. Факторний аналіз чинників розвитку запальних респіраторних захворювань у дітей раннього віку. «Сучасні



*аспекти медицини і фармації - 2016»*: тези доп. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. Запоріжжя, 2016. С. 207 (*Здобувачем проведено обстеження хворих та статистична обробка даних*).

13. Крайня Г. В., Леженко Г. О., Пашкова О. Є. Активність ендогенних антимікробних пептидів у дітей раннього віку, хворих на поза лікарняну пневмонію. *«Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017»*: тези доп. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. Запоріжжя, 2017. С. 84 (*Здобувачем проведено обстеження хворих та підготовка тез до друку*).

14. Крайня Г. В., Леженко Г. О. Роль лактоферину в патогенезі розвитку позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку. *«Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»*: тези доп. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки. НАМН України та ін. Харків, 2018. С. 31 (*Здобувачем проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку*).

15. Крайня Г. В. Предиктори розвитку гострого бактеріального бронхіту у дітей раннього віку. *«Здобутки клінічної та експериментальної медицини»* : тез. доп. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 191-192.

16. Крайня Г. В. Бактерицидний білок, що збільшують проникність мембран як маркер гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку. *«Медицина XXI століття»* : тези доп. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти. Харків, 2018. С. 14-15.

17. Леженко Г. О., Крайня Г. В. Вплив етіологічного чинника на тяжкість перебігу гострого бронхіту у дітей раннього віку. *«Актуальні*

*питання сучасної медицини і фармації»* : тези. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України. Запоріжжя, 2018, С.78 (Здобувачем проведено статистична обробка даних та підготовка тез до друку).

18. Крауна Н. V. The contents of vitamin D and antimicrobial peptides with acute inflamatory bacterial diseases of the bronchpulmonary system in children of early age. *«Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»* : тези доп. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої Дню науки. Харків, 2019. С.80.

19. Крауна Н. V. Influence of vitamin D security on the development of acute bacterial bronchitis in children of early age. *«Актуальні питання клінічної медицини»* : тези доп. Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Запоріжжя, 2019. С.54-55.