

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КРАЙНЯ ГАННА ВІКТОРІВНА**

УДК: 616.2-002.1-022.7-053.3-092-074:577.112

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ У  
ВИЗНАЧЕННІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ  
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ  
У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ**

228 «Педіатрія»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Г.В.Крайня

Науковий керівник – Леженко Геннадій Олександрович, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя– 2020

## 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.*

## ANNOTATION

Kraynua H.V. The pathogenetic role of antimicrobial peptides in determining the course of acute bacterial inflammatory diseases of the respiratory tract in children of early age. – Qualifying scientific work as a manuscript copyright.

Thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 228 «Pediatrics» (22 Health care) – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Thesis is devoted to improving early diagnosis of the development and severity of acute bacterial inflammatory diseases of the respiratory tract based on the study of the activity of endogenous antimicrobial peptides in serum of young children and determining the factors that affect them.

The work shows 156 children of early age (average age –  $1,08 \pm 0,07$  years) among which 83 children with acute bronchitis were in the 1st subgroup and 42 children with pneumonia, which were the 2nd subgroup. According to the results of the analysis of clinical anamnetic data, perinatal anamnesis, laboratory estimates found that acute inflammatory diseases of the bronchopulmonary system in young children have the influence of the nature of the course of the antenatal period, features of feeding of the child in the first year of life, clinical and laboratory manifestations of rickets, anemia and laboratory signs of inflammation, as well as changes on the part of phosphoric-calcium metabolism (reduction of calcium and phosphorus levels in serum). According to the bacteriological study, it was established that the leading etiological causative agent of acute bronchitis in children 1 subgroups were *Haemophilus influenza* and *Streptococcus pneumoniae*, while children of the 2 subgroup of *Streptococcus pneumoniae*.

It was found that 50,0 % of children with acute bronchitis and 71,5 % of children with acute pneumonia had a decrease in the level of vitamin D ( $p < 0,05$ ). The protein binding vitamin D in the serum of children 1 subgroup was 16,0 % lower ( $p > 0,05$ ), while in children of 2 subgroups 21,9 % lower than the control group ( $p < 0,01$ ). Based on the results of the determination of the presence etiological causative agent and the level of vitamin D provision, it was found that among children of 2 subgroups, where the etiological factor of pneumonia was *Streptococcus pneumoniae*, the content of 25-hydroxyvitamin D in the serum was less than 1,5 times in relation to the group of children with acute bronchitis ( $p < 0,05$ ). In both observation groups, where *Haemophilus Influenza* was the etiological causative agent, the level of vitamin D in the serum was not a statistical difference ( $p > 0,05$ ), but was reliably lower in relation to the indicators of the control group ( $p < 0,05$ ). It was found that in children 1 and 2 of the subgroup the severity and duration of the disease was inversely dependant on the serum content of vitamin D ( $r = -0,9$ ,  $p < 0,01$  and  $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ , respectively).

In children with acute inflammatory diseases of the bronchopulmonary system, a decrease in serum hBPI ( $p < 0,01$ ) and cathelicidin LL-37 ( $p < 0,01$ ) was established, which occurred against the background of a clear tendency to decrease  $\beta$ 1-defensin ( $p > 0,05$ ) and a reliable increase in the content of lactoferrin ( $p < 0,01$ ). The correlation relationship between the content of antimicrobial peptides in serum of the blood of children of both groups of observation and the severity and duration of the course of the disease is determined ( $r = -0,8$ ,  $p < 0,01$  and  $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ , respectively). An analysis of serum AMP in children 1 subgroups showed that the lowest levels of LL-37,  $\beta$ 1-defensin and hBPI were noted among children where *Haemophilus Influenza* was the etiological causative agent, while among children of 2 subgroups the most significant changes in these peptides were determined in children with etiological causative agent of *Streptococcus pneumoniae*. A direct correlation relationship has been established between the effect of vitamin D on the production of antimicrobial peptides in serum of children with acute inflammatory



diseases of the bronchopulmonary system (in the range of  $r=0,4$ ,  $p<0,05$  and  $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ).

The factor, cluster analysis and relative risk calculation confirmed the contribution to the development of acute bacterial bronchitis such factors as low vitamin D availability (RR 2,83, 95 % CI 1,27-6,32), hospitalization of the child in the hospital in the first 2 days (RR 1,95, 95 % CI 1,08-3,54) and unsubstantiated early use of antibacterial therapy (RR 2,12, 95 % CI 1,19-3,81), decrease in serum levels of LL-37 (RR 2,97, 95 % CI 1,73-5,12), hBPI (RR 2,47, 95 % CI 1,47-4,15) and increase lactoferrin content (RR 2,12, 95 % CI 1,29-3,49). The development of acute pneumonia in children of early age was affected later ( $>3$  days) by the initial purpose of antibacterial drugs (RR 2,83, 95 % CI 1,15-6,98), the low serum vitamin D content (RR 2,84, 95 % CI 1,16-3,93), LL-37 (RR 2,52, 95 % CI 1,02-6,29), hBPI (RR 2,75, 95 % CI 1,06-4,88) and increase lactoferrin content (RR 3,98, 95 % CI 2,35-6,75).

The mathematical model for predicting the development of disease developed on the basis of certain factors made it possible to predict with 95 % the development of acute bacterial bronchitis (Se – 80,0 %, SP – 76,5 %) and acute pneumonia (Se – 78,3 %, Sp – 80,5 %) in children of early age. The ROC analysis data confirmed the predictive value of the developed model in terms of the probability of the development of acute bacterial bronchitis (AUC – 0,866, PPV – 80,0 %, NPV – 76,4 %) and pneumonia (AUC – 0,85, PPV – 81,0 %, NPV – 76,0 %).

**Scientific novelty of the results obtained.** For the first time, the determination of the content of endogenous antimicrobial peptides in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the bronchopulmonary system was carried out, taking into account the etiological causative agent and their pathogenetic role in the development of the disease.

The scientific data is supplemented on the relationship between the condition of vitamin D availability and the content of AMP in serum of children with acute bacterial diseases of the respiratory system.

In-depth scientific data on the pathogenetic role in the development of acute bacterial bronchitis of such risk factors as vitamin D availability, hospital hospitalization in the first 2 days and unjustified early application of antibacterial therapy, decreased serum AMP (LL-37, hBPI) against the background of increased lactoferrin content. Factors that affect the severity of pneumonia include the timing of hospital admission and later start-up of antibacterial drugs, as well as low serum levels of vitamin D and AMP - LL-37, hBPI for increased lactoferrin content.

A mathematical model of the probability of development of acute bacterial bronchitis was developed, in which the main indicators were day admission to hospital (in the first 2 days) and the period of onset of antibacterial therapy, serum levels of vitamin D and lactoferrin. The mathematical model of the probability of pneumonia in the indicated cohort of children also included the following indicators – the content in the serum of vitamin D, hBPI and lactoferrin, the duration of hospitalization in hospital (later 3 days) in conjunction with the late appointment of antibacterial drugs.

**Practical significance of the results obtained.** In order to improve the reliability of forecasting of high risk of pneumonia in young children, a method of predicting the risk of pneumonia in young children is proposed, which is that according to the results of the received clinical-anamnestic data and general clinical laboratory indicators with an additional determination of lactoferrin ( $\geq 8,9$  ng/ml) in serum, the prognosis of the probability of disease development in children from the monitoring group increases to 95 %.

A method of diagnosis and prediction of acute bronchitis development in bacterial etiology in young children has been developed by creating a mathematical model taking into account the history of the anamnesis data (the nature of feeding the child and the prevention of rickets through the preventive use of vitamin D) and data on the disease (the dates of hospitalization of the child and the beginning of antibacterial therapy from the onset of the disease), a point of severity of disease, laboratory data (the hemoglobin level) and additional determination in the serum of vitamin D and lactoferrin levels in the first 24 hours from the hospital.

The results of dissertational work are introduced into practical activities of pediatric, pulmonologic, infectious departments Dnipropetrovsk The Children's Clinical Hospital, Dnipro, Children's Clinical Hospital № 9 of Podolsky district Kiev, Vinnytsia regional clinical hospital, Vinnitsa, Regional Children's Clinical Hospital, Kharkov, Regional Children's Clinical Hospital, Poltava, Regional Children's Clinical Clinic, Chernivtsi, Regional Children's Clinical Hospital, Odessa, which is confirmed by the relevant implementation acts.

Theoretical positions of the thesis are used in the educational process at the Department of Hospital Pediatrics of Zaporozhye State Medical University, Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinsky State Medical University, Department of Pediatrics № 1 with Propedeutics and neonatology of the Ukrainian Medical Dental Academy of the Ministry of Health of Ukraine.

**Key words:** *acute bacterial bronchitis, pneumonia, vitamin D, binding vitamin D-protein, antimicrobial peptides, factor and cluster analysis, logistical regression, children of early age.*

**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'я 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.

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів .....	18
Вступ.....	19
РОЗДІЛ 1 Сучасні погляди на проблему гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку (огляд літератури) .....	26
1.1 Частота та особливості перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку на сучасному етапі .....	26
1.2 Вплив вітаміну Д на розвиток бронхолегеневих захворювань у дітей раннього віку.....	33
1.3 Значення антимікробних пептидів у патогенезі та перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку .....	36
РОЗДІЛ 2 Матеріал і методи дослідження .....	46
2.1 Методи дослідження .....	46
2.1.1 Об'єм обстеження та загальноклінічні методи дослідження ....	46
2.1.2 Імуноферментні методи дослідження .....	50
2.1.3 Методи статистичного аналізу .....	51
2.2 Клінічна характеристика обстежених дітей .....	54
РОЗДІЛ 3 Роль вітаміну Д <sub>3</sub> у перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегенової системи у дітей раннього віку .....	76
РОЗДІЛ 4 Вміст антимікробних пептидів у дітей раннього віку хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання респіраторного тракту .....	86
РОЗДІЛ 5 Прогнозування розвитку та тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегенової системи у дітей раннього віку .....	106
5.1 Факторний та кластерний аналіз патогенетичних чинників	



	гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку.....	106
5.2	Математична модель ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку.....	113
5.3	Факторний та кластерний аналіз патогенетичних чинників розвитку пневмонії у дітей раннього віку.....	119
5.4	Математична модель ймовірності розвитку пневмонії у дітей раннього віку.....	126
РОЗДІЛ 6 Аналіз і обговорення результатів досліджень .....		130
Висновки .....		149
Практичні рекомендації .....		151
Список використаних джерел .....		152
Додатки .....		182
Додаток А Акти впровадження.....		182
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації .....		193
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації .....		197

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

25(OH)D <sub>3</sub>	–	гідроксивітамін Д <sub>3</sub>
1,25(OH) <sub>2</sub> D	–	дігідроксивітамін Д <sub>3</sub>
АМП	–	антимікробні пептиди
LL-37	–	кателіцидін
HD	–	дефинзини людини
hBPI	–	білок, що підвищує проникність клітин
ABSS	–	Acute Bronchitis Severity Score
PRESS	–	Pediatric Respiratory Severity Score
Gc-протеїн	–	білок, що зв'язує вітамін Д
VDR	–	рецептор вітаміну Д
IL	–	інтерлейкіни
Th <sub>2</sub>	–	T-лімфоцити 2 підтипу
LPS	–	ліпополісахариди мембрани клітини
ГРВІ	–	гостра респіраторна вірусна інфекція
PSM	–	peptide-spectrum match (спів падіння пептидного спектру)
TNF	–	tumor necrosis factor (фактор некрозу пухлин)
CD	–	cluster of differentiation (кластер диференціації), кластер пептидів, який входить до складу рецепторів клітинної стінки
NET	–	neutrophil extracellular traps (позаклітинна пастка нейтрофілів)
PPV	–	позитивне прогностичне значення
NPV	–	негативне прогностичне значення

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** В останні роки відбувається зростання захворюваності бронхолегеневої системи у дітей, в першу чергу, за рахунок гострих та рецидивних запальних процесів у верхніх та нижніх дихальних шляхах [1-2]. Велике значення для формування запальної патології респіраторного тракту має порушення імунної системи організму дитини, адже ендогенні пептиди, які продукуються епітеліальними клітинами, забезпечують систему захисту, яка здатна ефективно протистояти дії різних патогенів на епітеліальних поверхнях слизової оболонки [3-5]. Враховуючи, що повна активація імунітету відбувається в пізньому дитинстві, вроджена імунна відповідь грає особливо важливу роль у захисті дітей раннього віку від патогенних мікроорганізмів [6-8].

На сучасному етапі не викликає сумнівів, що епітелій дихальних шляхів являє собою первинну ланку захисту макроорганізму при контакті з безліччю патогенних агентів, захисний арсенал якого представлений не тільки у вигляді фізичного бар'єра, а й специфічних рецепторів та протимікробних речовин, які входять до складу вродженої імунної системи [9-11]. Одним з провідних компонентів неспецифічного захисту респіраторного тракту виступають антимікробні пептиди, які забезпечують зв'язок між вродженим і адаптивним імунітетом та беруть участь у регуляції запальної відповіді на колонізацію патогенною флорою [12-14].

В сучасних наукових дослідженнях дедалі більше уваги приділяється значенню вітаміну Д в патогенезі імунної відповіді на колонізацію бактеріальними патогенами [15-17]. Зокрема, доведено, що недостатня забезпеченість організму вітаміном Д корелює з частими інфекційними захворюваннями, в тому числі з високим рівнем респіраторних захворювань [8, 18-19]. В іншому дослідженні, яке було проведене за участю дітей раннього віку з гострою інфекцією дихальних шляхів також було виявлено асоціативні зв'язки між рівнем вітаміну Д та 7-разовим ризиком розвитку гострих захворювань бронхолегеневої системи [20].

Не менш актуальним є дослідження впливу вітаміну Д на синтез антимікробних пептидів. Фермент CYP27B1, який виробляють клітини імунної системи, приймає участь в перетворенні циркуляційної форми 25(OH)D<sub>3</sub> в активну форму 1,25(OH)<sub>2</sub>D, яка безпосередньо призводить до індукції антимікробних пептидів [21]. І хоча питання, що стосуються механізмів імуномодулюючої дії комплексу «вітамін Д – антимікробний пептид», ще не зовсім вивчені, доведена загальна здатність брати участь у перешкоджанні бактеріальної колонізації, а також безпосередній ролі в механізмах запалення [20, 22-23]. Придбані дефекти синтезу антимікробних пептидів, особливо на тлі дефіциту вітаміну Д, сприяють підвищенню чутливості до інфекції та колонізації умовно патогенною мікрофлорою, що сприяє найбільш тяжкому перебігу захворювання та розвитку бактеріальних ускладнень у респіраторному тракті [24].

Дослідження забезпеченості антимікробними пептидами, вітаміном Д дітей раннього віку дозволить не тільки визначити ключові предиктори при прогнозуванні розвитку гострої запальної бактеріальної патології бронхолегеневої системи, а й створити математичну модель ймовірності розвитку означеної патології, що забезпечить направлення таких дітей на більш глибоке дообстеження з метою профілактики ускладнень та летального результату.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Активність ендогенних антимікробних пептидів у дітей з гострими та рецидивуючими захворюваннями органів дихання» (№ державної реєстрації 0116U005346). В межах означеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

**Мета дослідження:** удосконалення 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.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити етіологічну структуру і особливості перебігу гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку.
2. Встановити рівень забезпеченості вітаміном Д та вітамін Д - зв'язуючим білком дітей раннього віку з гострими бактеріальними захворюваннями бронхолегеневої системи.
3. Визначити вміст в сироватці крові дітей з групи спостереження антимікробних пептидів та встановити фактори, що на нього впливають.
4. Розробити прогноз розвитку та тяжкості перебігу гострих бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку.

*Об'єкт дослідження:* гострий бронхіт, пневмонія

*Предмет дослідження:* вміст антимікробних пептидів в сироватці крові дітей раннього віку, прогнозування розвитку та важкості перебігу гострих запальних респіраторних захворювань.

*Методи дослідження:* клінічні (збір анамнезу життя та захворювання, аналіз скарг при надходженні до стаціонару, дані об'єктивного огляду та фізикальне обстеження, оцінка за шкалою ABSS та PRESS для визначення тяжкості захворювання), лабораторні (загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові для визначення рівня глюкози, АлАТ, АсАТ, загального білірубину, тимолової проби, електролітів - калій, кальцій, натрій, фосфор, проба Сулковича), бактеріологічні (дослідження мікробного спектру посіву біоматеріалу зі слизових оболонок ротоглотки для визначення етіологічного збудника захворювання), імуноферментні (для визначення у сироватці крові рівня 25-гідроксівітаміну Д , білку, що зв'язує вітамін Д, кателіцидину (LL-37),  $\beta$ 1-дефензинів, лактоферину, hBPI), статистичні (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного

ризик, факторний та кластерний аналіз, побудова рівняння логістичної регресії, ROC-аналіз).

**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, hBPI) 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 у сироватці крові вітаміну Д та АМП – LL-37, hBPI 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, hBPI та лактоферину, термін госпіталізації до стаціонару (пізніше 3-ї доби) у 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 в 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.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведено інформаційний пошук та проаналізовано більшість літературних даних з теми наукової роботи, розроблено дизайн дослідження. Автором особисто проведено підбір пацієнтів та їх клінічне та інструментальне обстеження. Дослідження крові методом імуноферментного аналізу проведено на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А.В.) за участю автора. Здобувач самостійно систематизувала та статистично опрацювала отримані результати, написала всі розділи дисертації та оформила їх. Автор особисто підготувала до друку наукові праці та забезпечила впровадження наукових розробок в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Ідеї та розробки співавторів дисертантом не були використані.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XIX, XX, XXI Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (м. Полтава 2017, м. Харків 2018, м. Львів 2019), всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (м. Запоріжжя, 2017), LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти «Медицина XXI століття» (м. Харків, 2018), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів», присвячена 25-річному ювілею НАМН України та дню науки (м. Харків, 2018), науково-практичній конференції,



присвяченій 90-річчю з дня народження академіка Б.Я.Резника «Нові технології у педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса, 2019), науково-практичній конференції молодих вчених з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Харків, 2019).

Апробація дисертаційної роботи відбувалася на спільному засіданні кафедри госпітальної педіатрії, кафедри факультетської педіатрії, кафедри дитячих інфекційних хвороб, кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, 20 грудня 2019 року.

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових праць, з них 9 статей (6 – у наукових фахових виданнях України, 2 з яких в журналах, що включені до наукометричної бази Web of Science, та 3 статті – в журналах держав, які входять до Європейського Союзу (Болгарія, Польща), 8 тез доповідей, 3 роботи без співавторів. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи викладені на 198 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 24 таблицею, 23 рисунками та складаються з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження (методів дослідження та клінічної характеристики), трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список використаної літератури містить 290 джерел (з них 73 кирилицею, 217 латиною).

## РОЗДІЛ І

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

#### 1.1 Частота та особливості перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку на сучасному етапі

На сьогодні найгострішою проблемою у нашому суспільстві є стан здоров'я дитячого населення, оскільки саме здорові діти є основою для розвитку країни, визначають подальший її економічний, науковий, культурний потенціал та рівень здоров'я наступних поколінь [25].

За даними ВООЗ збереження здоров'я у ранньому дитячому віці мають значно більший вплив, ніж у наступних вікових групах, оскільки дві третини причин, що формують стан здоров'я людини у майбутньому, зумовлені факторами, що впливають саме у період вагітності та протягом перших років життя дитини [25-27].

Аналіз показників захворюваності дитячого населення України за останні 10 років показав, що найчисленнішою групою хвороб стабільно залишаються хвороби органів дихання (54,2 % у популяції дітей 0-17 років), з найбільшою поширеністю серед дітей віком від 0-6 років (1128,55 дитини на 1000 відповідного населення) [27-28].

Зростання захворюваності бронхолегеневої системи у дітей за останні десять років відбувалась за рахунок гострих та рецидивних запальних процесів у верхніх та нижніх дихальних шляхів [1].

Бронхіти є найбільш частими захворюваннями респіраторного тракту у дітей раннього віку після ГРВІ [29]. Серед госпіталізованих дітей на долю гострих бронхітів доводиться  $\frac{3}{4}$  усіх пацієнтів. Всупереч того, що гострі бронхіти відрізняються від інших запальних захворювань респіраторного тракту зворотністю бронхіальних змін та відносно легким клінічним перебігом [30], проблема гострих бронхітів у дітей раннього віку все ж таки є

актуальною, враховуючи наслідки у майбутньому, до яких відноситься розвиток рецидивуючих форм захворювання та бронхіальної астми [29].

За даними офіційної статистики країн СНД, показник захворюваності гострим бронхітом коливається в широких межах, та становить 5 % всіх захворювань дитячого віку і близько 30 % серед хвороб органів дихання [3]. Численні епідеміологічні дослідження останніх років показують, що поширеність гострих бронхітів значно вища серед дітей, які проживають у великих промислових містах, у поганих санітарно-епідеміологічних умовах та в умовах скупченості населення (дитячі колективи) [3, 31]. У нашій країні рівень захворюваності гострими бронхітами перевищує рівень усіх інших інфекцій серед дитячого населення в 7-7,5 разів, та є у 5-6 разів вищим серед аналогічних показників у дорослих і складає 250 випадків на 1000 дітей [1, 32].

До найбільш значущих сприятливих факторів розвитку гострих бронхітів у дітей раннього віку слід віднести перш за все патологію верхніх дихальних шляхів: порушення дихання через ніс (вузькість носових ходів, аденоїдні вегетації і ін.), наявність вогнищ інфекції (ринітів, синуситів, аденоїдитів та ін. ) та носіїв патогенної мікрофлори [3, 33].

Велике значення для формування гострого бронхіту має і порушення імунної відповіді організму дитини, зокрема дисбаланс у структурно-функціональному стані імунної системи, включаючи її незрілість у дітей раннього віку, що характерно для дітей, які часто хворіють, наявність супутніх алергічних захворювань, що, у свою чергу, може призвести до несприятливих варіантів перебігу захворювання (затяжних, ускладнених, рецидивуючих) [2-4].

Однією з розповсюджених та потенційно небезпечних форм ураження органів дихання є пневмонія, яка й у XXI сторіччі залишається важливою медико-соціальною проблемою [1]. Закордонні дані вказують на те, що захворюваність на пневмонію становить приблизно 20 % у дітей першого року життя та 40-80 % - у дітей дошкільного віку [34-35]. За даними ВООЗ

пневмонія є найважливішою окремо взятою причиною смертності дітей у всьому світі [36-37] та забирає життя приблизно 1,4 мільйона дітей у віці до п'яти років [38-39]. Щорічно у світі реєструється близько 155 мільйонів випадків захворювання пневмонією серед дитячого населення [37].

Слід зауважити, що смертність від хвороб органів дихання в Україні, хоча і знижується, але смертність від пневмонії залишилась практично без змін та становить 10,5 на 100 тис. дорослого населення [37, 40-41]. Статистичні дані свідчать, що в Україні серед дітей, які госпіталізовані з приводу запалення легень, частка новонароджених становить менше як 1 %, дітей у віці від 1 до 11 місяців – 29 %, від 1 до 5 років – 50 % та старше 5 років – 20 % [1, 40]. Летальність від пневмонії серед дитячого населення у різних регіонах України коливається від 1,5 до 6 випадків на 10 000 дітей, що відображається на структурі смертності дітей першого року життя, адже захворювання органів дихання займають 3–5 % [42].

У зв'язку з високою летальністю фахівці ВООЗ і ЮНІСЕФ у 2009 році оголосили пневмонію основною причиною смерті дітей до 5 років і проголосили «Глобальний план дій з профілактики пневмонії та боротьби з нею (GAPP)». У цій доповіді був сформульований основний постулат – ефективним методом зниження дитячої смертності є управління найбільш частими збудниками пневмонії [43-44].

У даний час в літературі широко обговорюються нові підходи до прогнозування перебігу пневмонії, оцінки ефективності антибактеріальної терапії на основі аналізу клініко-лабораторних критеріїв, питання мікробіологічної діагностики [45-46]. Велику увагу приділяють вивченню антибактеріальної терапії пневмонії та антимікробній резистентності [45-48], впливу антибактеріальної терапії на стан імунного статусу, а також використанню імунокорекції при пневмонії [45-49].

На сьогодні, актуальною та спірною залишається проблема диференціальної діагностики захворювань органів дихання, розпізнавання прихованих патологічних механізмів реакції дитячого організму на

запальний процес, що обумовлює продовження досліджень, спрямованих на поглиблення уявлень про етіопатогенез та клініко-діагностичні підходи розвитку пневмонії, особливо у дітей раннього віку [50-51].

За останнє десятиліття з'являється все більше даних, які змушують переглянути традиційні погляди на перебіг гострих захворювань дихальних шляхів. З одного боку це стосується виявлення раніше невідомих властивостей у давно відомих патогенів, з іншого боку, обговорюється роль деяких атипових збудників в етіології не тільки інфекцій нижніх, а й верхніх дихальних шляхів [34, 52].

У більшості випадків захворювання респіраторного тракту починаються з симптомів гострої респіраторно-вірусної інфекції, але особливості будови та функціонування органів дихання у дітей раннього віку, безперечно, ускладнюють перебіг інфекційного процесу та досить швидко до вірусів приєднується бактеріальна мікрофлора [42, 53].

На цей час відомо близько 200 вірусів та 50 різних бактерій, що можуть бути етіологічно причетними до розвитку бронхітів у дітей [32-33, 54-55]. Безперечно, найчастіше збудником гострого бронхіту у дітей раннього віку є вірусна інфекція [3, 32, 42, 56]. У дітей до 1 року гострий бронхіт частіше викликає респіраторно-синцитіальний вірус, у віковій групі до 5 років – вірус парагрипу, у дітей старше 5 років – аденовірус [6, 55].

Проспективне багатоцентрове дослідження, проведене Jonathan M., Mansbach M.D., (Boston, 2012) серед 2207 дітей віком до 2 років, показало, що у 72 % учасників етіологічним збудником гострого бронхіту виступав респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), у 26,5 % випадках визначався риновірус (HRV). У 7,8 % епізодів хвороби визначалась вірусно-бактеріальна асоціація [57].

За даними проспективного когортного дослідження, проведеного E. Kathryn Miller, Tebeb Gebretsadik, (Vanderbilt University School of Medicine, USA, 2013), з 648 дітей віком до 3-х років, у 76 % пацієнтів з гострим бронхітом етіологічним збудником визначався респіраторно-синцитіальний

вірус (RSV), у 18 % риновірус (HRV), 10 % склали пацієнти з вірусом грипу А та 2 % випадків з корона – вірусом [58].

Coleman T., et al. (2019) у своїх дослідженнях відмічають наявність у 41 % дітей вірусних асоціацій серед збудників, а саме у 24 % випадків респіраторно-синцитіальний вірус був в асоціації з аденовірусом, у 8 % з корона – вірусом та у 6 % з вірусом парагрипу [59]

Слід відзначити, що часте призначення антибактеріальних препаратів при бронхітах вірусної етіології у дітей даної вікової категорії не лише не чинить істотного впливу на перебіг хвороби, але й пригнічує ріст чутливої мікрофлори, відкриваючи таким чином шлях для заселення дихальних шляхів стійкою назофарингеальною флорою [6, 32, 42, 60-61].

Серед величезного різноманіття бактерій – збудників інфекцій респіраторного тракту найбільшу питому вагу в етіології розвитку гострих бронхітів у дітей займають *S.pneumoniae* та *H.influenzae* [2, 29, 42, 62-63]. Більше як 50 % випадків захворювань дихальних шляхів у дитячому віці пов'язані саме з цими патогенами [2].

H Bisgaard (Copenhagen, 2010) у своєму дослідженні звертає увагу на помітний взаємозв'язок збудників з віком дитини, а саме в перші місяці життя найчастішим збудником епізодів гострого бронхіту був *S. aureus*. Колонізація дихальних шляхів *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis* частіше виявлялася у дітей віком 18 – 36 місяців [64].

Дані вітчизняних джерел, щодо вікових аспектів превалювання збудників гострого бронхіту дещо суперечливі. У дітей раннього віку частіше зустрічаються стрептококи групи В (*Streptococcus agalactiae*), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, у дітей дошкільного віку — *Streptococcus pneumoniae*, а у віці від 7 до 15 років — *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* [42, 53, 65].

Питання, щодо етіологічної структури пневмоній серед дітей, на сьогодні залишається суперечливим. За даними D. Gilbert, et al. (2016 р.), етіологія позалікарняної пневмонії залежить від віку. В періоді

новонародженості найчастіше має вірусну етіологію (цитомегаловірус, вірус краснухи, простого герпесу), а також *S.agalactiae*, *L.monocytogenes*, *Enterobacteriaceae*, *Staph.aureus*, *P.aeruginosa*; у дітей віком 1-3 міс. превалюють збудник *C.trachomatis*, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус парагрипу-3, *S.pneumoniae* і, рідше, *Staph.aureus*. У віковій групі 4 міс. - 5 років провідними збудниками пневмонії є віруси (включаючи РС-вірус), *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, а також *M.tuberculosis*. У дітей у віці від 5 до 15 років поряд з *S.pneumoniae* суттєво зростає роль *M.pneumoniae* і *C.pneumoniae*, а також *M.tuberculosis* [66-67].

Фахівці Європейського респіраторного товариства стверджують, що чим менший вік дитини, тим більш широкий діапазон і спектр бактеріальних збудників пневмонії [43, 68]. На відміну від дорослих пацієнтів, у дітей першого року життя етіологічна значущість *S. pneumoniae* незначна у зв'язку наявності у них пасивного імунітету [43]. Це ж стосується й *H.influenzae*. Однак, актуальність таких збудників, як *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* й *E. coli*, які викликають важкі, в тому числі й деструктивні пневмонії, залишається високою. Тільки після 6 місяців життя частота виділення пневмокока в якості етіологічного фактору пневмонії зростає до значень, властивих дітям старшого віку, а для гемофільної палички даний рівень досягається лише до кінця другого року (35-45 % - для *S. pneumoniae* і 10 % – для *H. influenzae*) [43, 55, 69].

За даними 15 північноамериканських клінічних досліджень, найбільш значущими збудниками пневмонії є *S. pneumoniae* (20-60 %) та *H. influenzae* (3-10 %). У 1-8 % випадків поза епідемічних спалахів інфекцій нижніх дихальних шляхів були викликані атипovими збудниками (мікоплазма, хламідії, легіонела) [67-68, 70].

Багаторічний клініко-бактеріологічний моніторинг, який проводився в НДІ педіатрії Наукового центру здоров'я дітей РАМН, встановив, що мікробний спектр мокротиння при бронхолегеневих захворюваннях у дітей представлений в основному двома пневмотропними мікроорганізмами:

*H. Influenzae* та *S. pneumoniae*. При цьому *H. influenzae* є переважним причинним фактором інфекційного процесу, складаючи 61-70 % виділеної мікрофлори, з яких у 27 % випадків вона знаходиться в асоціації з пневмококом. Пневмокок виділявся у 36 % випадків, рідше визначалася участь в етіології запалення *M. catarrhalis* (4-10 %), *Proteus mirabilis* (2,2 %), *Klebsiella pneumoniae* (1,1 %), *Streptococcus pyogenes* (1,1 %), *S. Aureus* (1,1 %) [71].

На думку В.Г. Майданика (2009) однією з причин більшості випадків позалікарняної пневмонії серед дітей належить бактеріальним патогенам, серед яких, основними збудниками виступають *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, а також *M.pneumoniae* і *C.pneumoniae*, а при розвитку позалікарняної пневмонії на тлі грипу зростає роль *Staph.aureus* [67, 72].

Також, слід звернути увагу на ряд чинників, які можуть виступати в ролі тригерних факторів розвитку запальних захворювань бронхолегеневої системи.

За результатами популяційного проспективного когортного дослідження, проведеного на базі Медичного центру Еразмус [73], ризик виникнення інфекцій нижніх дихальних шляхів у віці до 6 місяців був нижчим серед дітей, які отримували повністю грудне вигодовування в порівнянні з дітьми, які отримували тільки молочні суміші.

В дослідженні випадок-контроль проведеного в Бразилії були встановлені наступні фактори ризику захворювання на пневмонію серед дітей до 2-х років: низький рівень освіти батьків, юний вік матері, кількість членів сім'ї, відвідування дитячих дошкільних установ, низька вага при народженні та невідповідність ваги до віку дитини, відсутність грудного вигодовування, наявність захворювань на пневмонію в анамнезі або свистячого дихання [74].

Науковці з Інституту поведінкових досліджень в Неймегені при визначенні впливу рівня тривоги й стресу у вагітних жінок на частоту захворювань дітей на першому році життя відзначили, що тривога і стрес під час вагітності призводять до значного підвищення захворюваності дітей і



частоти застосування антибіотиків на першому році життя (на 9,3 % - для захворювань дихальних шляхів, на 10,7 % - для показника загальної захворюваності, на 7,6 % - для частоти застосування антибіотиків) [75].

Підбиваючи підсумки, треба відзначити, що на даний час в літературі існує багато суперечливої інформації щодо ролі основних збудників запальних захворювань респіраторної системи, які залежать не тільки від віку дитини, але й від соціальних умов, імунного статусу організму. Значимість деяких факторів ризику розвитку запальних захворювань бронхолегеневої системи серед дітей раннього віку, вплив їх на перебіг захворювання та його результат неоднозначні і потребують більш детального вивчення.

## **1.2 Вплив вітаміну Д на розвиток бронхолегеневих захворювань у дітей раннього віку**

На сьогодні у літературі зустрічається дедалі більше даних щодо різноманітної ролі вітаміну Д та його активних метаболітів не тільки стосовно кісткової тканини, а й у регулюванні гомеостазу організму, впливу на індукцію диференціювання та проліферацію клітин, експресію антимікробних пептидів, а також його ролі у розвитку вродженого та адаптивного імунітету людини [15, 76-77].

Відомо, що вітамін Д ендогенно синтезується в шкірі людини під дією сонячного світла або потрапляє з їжею та лікарськими препаратами [78-79]. Надалі, в організмі відбувається гідроксилювання вітаміну Д в купферівських клітинах печінки за допомогою ферменту 25-гідроксилази (CYP2R1) з утворенням кальцідіолу ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ), а також в клітинах проксимальних каналців нирок за допомогою ферменту альфа-1-гідроксилази (CYP27B1) з утворенням кальцитріолу ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) [80-81]. Транспорт кальцідіолу та вітаміну Д до клітин-мішеней відбувається за допомогою білку, що зв'язує вітамін-Д, рівень якого в сироватці крові є вірогідним індикатором вмісту вітаміну Д в організмі, а недостатня кількість його може бути причиною

розвитку ендogenousного дефіциту вітаміну Д навіть за умови його достатнього екзогенного надходження в організм [78, 82-83].

Слід зазначити, що окрім ренальної продукції  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , яка спрямована на здійснення «класичних» ефектів вітаміну Д, є частина клітин, які експресують власну альфа-1-гідроксилазу (імунні, епітеліальні клітини, клітини кісткової тканини, ендотелій судин, паратиреоїдних залозах, клітини нервової тканини), що є додатковим шляхом метаболізму цього вітаміну [79-80, 84].

Майже кожна тканина в організмі має рецептори для активної форми вітаміну Д, 1,25 дигідроксівітаміну  $\text{D}_3$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] або кальцитріолу - vitamin D receptor (VDR) [76]. Зв'язуючись на генному рівні, активні метаболіти вітаміну Д зі своїми специфічними рецепторами (VDR) утворюють гормон-рецепторний комплекс  $\text{D}_3\text{-VDR}$ , який контролює транскрипцію відповідних генів [80, 85]. На сьогодні відкрито понад 200 підтверджених та більше ніж 5000 генів передбачається, робота яких регулюється цим вітаміном, і тільки 7-10 % з них регулюють експресію білків, залучених в регуляції фосфоно-кальцієвого обміну, що має важливе значення для забезпечення нормальної мінералізації кісткової тканини, м'язового скорочення та інших клітинних функцій [78, 80, 84].

Імуномодуюча роль вітаміну Д була доведена ще 25 років тому, коли у пацієнтів, які страждають на саркоїдоз, виявили конститутивний синтез моноцитами / макрофагами активної форми вітаміну  $\text{D}_3$  ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) з попередника 25-гідроксівітаміну Д [15, 86]. Здатність  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулювати диференціювання моноцитарних попередників в більш зрілі макрофаги було одним з перших відкриттів, які передбачали імунорегуляторну роль для вітаміну Д [87]. Надалі, відкриття рецепторів (VDR) до кальцитріолу в таких імунних клітинах, як Т-лімфоцити, макрофаги, на незрілих лімфоцитах тимусу та зрілих CD8-клітинах, стало незаперечливим доказом впливу вітаміну Д на функціонування імунної системи [79-81].

Численні дослідження доводять, що вітамін Д запобігає розвитку запалення шляхом блокування продукції прозапальних цитокінів (ІЛ12, ІЛ17, ІЛ21, ІЛ22) [88-89], має вплив на активацію регуляторних Т-хелперів, які експресують сигнальні молекули, що активують протизапальні механізми, а також Th2 та продукцію ними таких цитокінів як ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, які відіграють ключову роль в імунній системі та запобіганні розвитку аутоімунних захворювань, алергії, реакції відторгнення трансплантата та ін.[80, 87, 89].

Також слід зазначити, що вітамін Д активує гени, що кодують експресію ендогенних антимікробних пептидів, таких як кателіцидин та  $\beta_2$ -дефензін, які проявляють пряму антимікробну, противірусну та фунгіцидну дію щодо майже усіх збудників [16, 78, 82].

Останнім часом у літературі особливу увагу приділяють значенню вітаміну Д у виникненні та перебігу інфекційних захворювань. Наприклад, була виявлена кореляційна залежність між поліморфізмом гена рецептора вітаміну Д (VDR) та підвищеною частотою респіраторних інфекцій, зокрема генотип VDR Fok-I ff збільшує ризик гострих респіраторних інфекцій (RSV-бронхіоліт та респіраторні інфекції, викликані вірусом грипу) [16, 90].

У проведеному дослідженні Saraf R. et al. (2016), за участю 25 новонароджених з гострою інфекцією нижніх дихальних шляхів та 15 здорових новонароджених, як група контролю, показали, що середня концентрація в сироватці крові 25(OH)D<sub>3</sub> була нижчою в групі дітей з гострою інфекцією нижніх дихальних шляхів та виступала фактором ризику розвитку гострого запалення нижніх дихальних шляхів [91].

В іншому дослідженні Jat K. R et al. (2017) повідомили про асоціацію поліморфізму VDR з 7-разовим ризиком розвитку гострої інфекції нижніх дихальних шляхів у 56 дітей раннього віку, госпіталізованих з гострою інфекцією нижніх дихальних шляхів [92].

Згідно даних дослідження, проведеного Ginde A.A. et al. (2009), яке включало 18 883 учасники <12 років, відносний ризик розвитку інфекції

верхніх дихальних шляхів був у 1,4 рази вищим серед учасників з рівнями 25(OH)D<sub>3</sub> в сироватці крові <25 нмоль/л (відношення шансів 1,36, 95 % ДІ, 1,01-1,84) і в 1,2 рази вище серед пацієнтів з сироватковими рівнями 25(OH)D<sub>3</sub> 25-75 нмоль / л (відношення шансів 1,24, 95 % ДІ, 1,07-1,43) [93].

Результати метааналізу 25 рандомізованих досліджень з включенням 11 321 учасників віком від 0 до 95 років, показали вірогідну зворотну залежність щоденних або щотижневих добавок вітаміну Д до частоти виникнення та тривалості гострих респіраторних захворювань незалежно від віку [80, 94]. Дослідження, проведені японськими вченими, підтвердили, що щоденні дотації вітаміну Д (1200 МО) на 42 % знижують ризик захворювання на грип та на 97 % ризик загострення бронхіальної астми на тлі ГРВІ у дітей [95-96].

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, проведене у Кабулі серед дітей віком до 3-х років показало, що ризик повторного епізоду пневмонії протягом 90 днів після приймання 100 000 МО вітаміну Д був нижчим ніж в групі дітей без додаткової дотації останнього (RR 0,78; 95 % СІ 0,64-0,94, P=0,01) [97-98].

Отже, про важливу функціональну роль вітаміну Д в імунній відповіді організму свідчить наявність VDR рецепторів до його гормональних форм в імунокомпетентних клітинах, а також той факт, що деякі з цих клітин здатні самі синтезувати активні метаболіти вітаміну Д, що у свою чергу регулює специфічний та неспецифічний імунітет, а також має вплив на імунну систему організму в цілому.

### **1.3 Значення антимікробних пептидів у патогенезі та перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку**

В останні роки зростає інтерес до ролі вродженого імунітету при епізодах гострих запальних захворювань респіраторного тракту. Відомо, що дефекти в деяких компонентах вродженої імунної системи пов'язані з

найбільш тяжким перебігом респіраторних інфекцій в легенях, та як наслідок, формування ускладнень та підвищення летальності [4, 99].

Імунна система респіраторного тракту забезпечує захист від широкого спектра мікробних патогенів за допомогою різних ефекторних механізмів, до яких відносяться й антимікробні пептиди (АМП), які є важливими елементами системи захисту макроорганізму [100]. Як невід'ємна частина вродженої імунної системи вони проявляють антимікробну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також проти грибів та вірусів. Окрім їх мікробоцидних ефектів у них є важливі функції в регуляції запалення та загоєння; їх іноді називають «сигналами» через здатність модулювати та активувати компоненти імунної системи [101].

Нині виділено понад 1500 видів пептидів з антимікробною активністю з різних клітин та тканин, і виявляється, що всі живі істоти використовують ці протимікробні пептиди (АМП) в захисті свого організму [102-103].

В останнє десятиліття були визначені деякі АМП, які змінюють властивості клітинної мембрани у ссавців, щоб впливати на різні клітинні процеси [104, 105]. Імуномодулюючі властивості АМП сприяють захисту макроорганізму від інфекцій шляхом залучення і активації різних імунних клітин, а також шляхом їх прямої антимікробної активності. Так, деякі антимікробні пептиди проявляють хемотаксичні властивості щодо Т-лімфоцитів, моноцитів, дендритних клітин, та можуть індукувати продукцію цитокінів моноцитами та епітеліальними клітинами [102, 106-107].

Нещодавнє відкриття показало, що АМП присутні не тільки в макроорганізмі, беручи участь в імунному захисті, але й властиві прокаріотичним організмам, які заселяють наш епідерміс. Групою вчених (Cogen et al., 2010) були визначені унікальні пептиди PSMg та PSMd, що продукує *Staphylococcus epidermidis*, який є мікрофлорою, що превалує у здоровій шкірі людини [108-110]. Пептиди PSM викликають порушення в мембранах бактерій, діючи аналогічно основним представникам шкірних

антимікробних пептидів та виступаючи в ролі додаткових АМП на нормальній поверхні шкіри. Вони проявляють селективну бактерицидну активність проти шкірних патогенів, таких як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* групи А та *Escherichia coli*, в той час, як вони не активні проти *Staphylococcus epidermidis*. Крім того, PSM підвищують бактеріальну активність нейтрофілів та здатність знищувати патогени, шляхом індукції позаклітинних пасток нейтрофілів (NET) [110-111].

Більшість антимікробних пептидів представлені невеликими молекулами, які складаються з 12-50 амінокислот, мають позитивний заряд, який забезпечується залишками Arg та Lys, а також амфіфільну структуру, маючи як гідрофобну так і гідрофільну частини [102, 112]. Вважається, що саме ця структура дозволяє АМП взаємодіяти з негативно зарядженими головними групами фосфоліпідів і гідрофобними ланцюгами жирних кислот мікробних мембран, що призводить до утворення пір та вивільненню цитозольних компонентів, забезпечуючи бактерицидну дію [113-114].

Модель, яка пояснює активність більшості антимікробних пептидів, являє собою модель Шая-Мацудзакі-Хуанга (SMH), яка є найбільш відповідною сучасним уявленням про взаємодію АМП з мембраною патогенів [115]. Модель пропонує взаємодію протимікробних пептидів з мембраною патогенів, з подальшим проникненням в ліпідний бішар, зміною структури мембрани та в деяких випадках проникнення пептидів в середину клітини-мішені, з наступним блокуванням метаболізму клітин патогену. Загалом, антимікробні пептиди, що діють за механізмом моделі SMH, вбивають патогени в мікромольних концентраціях [116-115].

Класифікація АМП утруднена через їх значне різноманіття. На основі амінокислотного складу, розміру та конформаційних структур Lai and Gallo (2009) поділяють АМП на декілька категорій: пептиди з  $\alpha$ -спіральними структурами (людський кателіцидін), пептиди з  $\beta$ -листовими структурами, які стабілізовані дисульфідними містками (людські дефензини), пептиди з

розширеними структурами (бичачий індоліцидін) або з петльовими структурами (циклічні дефензини, виявлені у макаках - резус) [105, 117].

Основним представником антимікробних пептидів є дефензини людини (HD), які представлені декількома класами та відрізняються за хімічною структурою [18, 118]. На даний час відомі три підкласи дефензинів  $\alpha$ -HD,  $\beta$ -HD і  $\tau$ -HD, що мають структурну відмінність яка полягає в позиції цистеїнових залишків у поліпептидному ланцюзі та кількості дисульфідних зв'язків [119].

В організмі людини присутні два види дефензинів -  $\alpha$ - та  $\beta$ -дефензини, які відрізняються за походженням та з клінічної точки зору по асоціації з різними нозологічними формами захворювань [120].

Класичними дефензинами, які були ідентифіковані в азурофільних гранулах нейтрофілів ще в середині 1980-х років, є  $\alpha$ -дефензини ( $\alpha$ -HD) [121]. Згідно літературних даних,  $\alpha$ -HD мають широкий спектр антибактеріальної активності по відношенню як до грампозитивних, так і до грамнегативних мікроорганізмів, а також вірусів, а саме: вони активні до *Staphylococcus epidermis*, *S. aureus*, MRSA, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Burkholderia cepacia* та *Candida albicans* [22, 114, 122-123].

$\beta$ -HD виявлені в тканинах шкіри, глоткових мигдаликах, слинних залозах, слизовій оболонці порожнини рота, носа та дихальних шляхів, на поверхні альвеолоцитів, а також синтезуються клітинами слизової тонкого кишківника та уrogenітального тракту, нейтрофілами, моноцитами, В-клітинами, а також деякими лімфоцитами [18, 121, 124-125].

Bensch et al. (1995) та J.Harder et al. (1997) вперше описали  $\beta$ -HD-1 і  $\beta$ -HD-2 відповідно, та визначили активність цих АМП по відношенню тільки до грамнегативних бактерій (*P. aeruginosa*, *E. coli*), а також грибів (*C. albicans*, *Malassezia furfur*) [126-127]. Деякі публікації підкреслюють, що структурні особливості та електричні властивості  $\beta$ -HD можуть обумовлювати їх відмінності в спектрі антимікробної активності. А саме формування

електростатичної активності та структурна зміна мембрани патогенів, в результаті вбудовування полімеризованої молекули  $\beta$ -HD-2, можливо, відповідають за прояв її бактерицидної активності [120, 124]. Нещодавно встановлено, що молекули  $\beta$ -HD-2 експресуються на ендотеліальних клітинах, інфікованих *Chlamydia pneumoniae* [18, 128].

Молекула  $\beta$ -HD-3 синтезується епітеліоцитами дихальних шляхів, кератиноцитами, лейкоцитами, кардіоміоцитами та клітинами скелетної мускулатури [18, 129]. Ця ізоформа  $\beta$ -HD проявляє бактерицидну активність відносно *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, включаючи мультирезистентні штами *S. aureus*, і навіть вансоміцин-резистентний *Enterococcus faecium* [123, 129-130].  $\beta$ -HD-4 експресується як епітеліальними клітинами, так і нейтрофілами, та має антимікробну активність щодо *P. Aeruginosa*, що більш виражена, ніж в інших молекул  $\beta$ -HD [129, 131].

Поряд з дефензинами синергійним антибактеріальним ефектом володіє й інший антимікробний пептид – кателіцидін (LL-37), який розглядають в якості одного з ключових молекулярних компонентів вроджених механізмів імунітету, що забезпечують невідкладний захист від інфекцій на рівні покривів - слизових оболонок і шкіри [116, 132].

Цей пептид виконує важливу функцію в початковому захисті господаря від патогенів та може бути виявлений на ділянках взаємодії господар–мікроб, включаючи легені, кишківник, шкіру, а також при пошкоджені тканин [133]. Кателіцидін проявляє антимікробну активність широкого спектра дії проти як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, грибів, а в деяких випадках і вірусів [133-135]. Механізм кілінгу бактерій забезпечується шляхом зв'язування позитивного заряду кателіцидину до негативно заряджених компонентів на поверхні бактерій, таких як LPS на грамнегативних бактеріях або ліпотьохоева кислота на грампозитивних бактеріях [119, 136-137]. Надалі відбувається руйнування зовнішньої бактеріальної мембрани, з подальшою більш повільною пермеабілізацією внутрішньої мембрани [138]. Пермеабілізація (зміна проникності мембрани



клітини) внутрішньої мембрани бактерій кателіцидинами включає взаємодію як з фосфоліпідними головними групами, так і з гідрофобними ділянками всередині внутрішньої мембрани [133, 137].

Слід зазначити, що на протимікробну активність кателіцидину мають вплив й мікроекологічні чинники, зокрема, моно– та двовалентні катіони, такі як  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$  можуть мати негативний вплив внаслідок зменшення загального негативного заряду на поверхні зовнішньої мембрани бактерій, що обмежує взаємодію з катіонами кателіцидину [116, 133, 139-140]. Також у бактерій з'явилося кілька механізмів резистентності до протимікробної активності кателіцидинів та інших антимікробних пептидів [133]. Наприклад, як грампозитивні, так і грамнегативні бактерії можуть продукувати протеази, які можуть інактивувати кателіцидини в неактивні фрагменти [141], або виробництво капсулярних полісахаридів, такими збудниками як *N. meningitidis*, *P. Aeruginosa* and, *K. pneumoniae*, які використовують цей механізм для запобігання попаданню LL-37 на внутрішню мембрану бактерій [142]. Нарешті, бактерії можуть модифікувати свої компоненти мембран або клітинних стінок, щоб нейтралізувати негативний заряд, зокрема, модифікація 4-аміноарабінози (Ara4N) в фосфатну групу ліпіда А збільшує стійкість до *S. Typhimurium*, додавання фосфоетаноламіна до ліпідів А збільшує стійкість *N. gonorrhoeae* та *N. Meningitides* [133, 141].

Останнім часом в літературі зустрічається дедалі більше інформації щодо впливу вітаміну Д на синтез та активацію кателіцидину LL-37 [19, 143-144]. Активна форма вітаміну  $\text{D}_3$  - 1,25-дігідроксівітамін  $\text{D}_3$  (Vit  $\text{D}_3$ ), може активувати Vit  $\text{D}_3$  рецептор (VDR), який збільшує експресію кателіцидину [108, 145].

Christakos S. et al. (2015) у своїх дослідженнях показали, що 1,25-  $(\text{OH})_2\text{D}_3$ -стимульована індукція кателіцидину в епітеліальних клітинах дихальних шляхів має антибактеріальну активність проти *Pseudomonas aeruginosa* та *Bordetella bronchiseptica* у хворих на муковісцидоз [146].

В свою чергу дефіцит вітаміну Д сприяє недостатній активації LL-37, внаслідок чого інфіковані макрофаги не здатні продукувати оптимальну кількість  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  для регулювання виробництва кателіцидину [15]. Дослідження, проведені Shapira Y. et al. та Talat N. et al. (2010) показали важливість вітаміну Д – залежної генерації антимікробних пептидів, а саме - кателіцидину, в захисті організму людини проти *Mycobacterium tuberculosis* [147-148].

Крім того, Wang G. et al. (2012) у своїх дослідженнях припускають, що в умовах дефіциту кателіцидину LL-37 спостерігається інверсія його дії, тобто, замість очікуваної антимікробної дії він сприяє підвищенню вірулентності мікроорганізму, що може призвести до найбільш важкого перебігу захворювання [82, 149].

Лактоферин представляє великий інтерес через його поширений вміст у більшості біологічних рідин ссавців, а саме: у молоці, сльозах, слині та багатьох інших виділеннях, та в якості члена сімейства трансферину залізовв'язуючих білків він служить для контролю рівнів вільного заліза у біологічних рідинах [150-151]. Лактоферин секретується залозистими епітеліальними клітинами в більшості екзокринних рідин, зокрема, слині, жовчі, секреті підшлункової залози та шлунковій рідині, сльозі та грудному молоці [151-152], де його концентрація може варіювати від 1 г/л (зрілого молока жінки) до 7 г/л (молозива) [152-153].

Доведено, що цей залізовв'язуючий білок секретується нейтрофілами та є важливим маркером запального процесу, показником гострої фази запалення [154]. Присутність заліза в макроорганізмі має важливе значення для росту бактерій, зокрема, обмеження кількості останнього, шляхом зв'язування лактоферином вільних іонів заліза, пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів [155-156].

Численні експерименти підтверджують, що лактоферин може впливати на патогени не тільки при безпосередній взаємодії з бактерією або клітиною-мішенню, а й через стимуляцію імунної системи організму [151, 157].

Лактоферин може контролювати активність лімфоцитів, їх дозрівання, має вплив на диференціювання В-лімфоцитів та клітин тимусу, а також, зв'язуючись з Т-лімфоцитами, може прискорювати експресію CD4 [153, 158-159]. Звільнення лактоферину з гранул виникає після індукції нейтрофілів TNF фактором, а частина протеїну зв'язується з поверхнею нейтрофілів, що у свою чергу збільшує фагоцитоз моноцитів / макрофагів та нейтрофілів [153, 160].

Тривалий час існувала точка зору про те, що лактоферин забезпечує бактеріостатичний ефект внаслідок зв'язування заліза у бактеріальній клітині [153, 161]. Проте, у дослідженнях Ellison III R. et al. (2012) було показано, що деякі грам-негативні патогени еволюційно змінили свої властивості та почали використовувати лактоферин як джерело заліза для свого росту [155]. Можна припустити, що здатність цих грамнегативних бактерій використовувати залізо з залізов'язуючих білків може виступати одним з основних факторів, який визначає вірулентність означених патогенів, що надає їм перевагу в розвитку захворювання.

Широке поширення лактоферину в організмі та його висока концентрація в секретах біологічних рідин та на запальних ділянках роблять взаємодію цього протеїну з багатьма молекулами-мішенями та клітинами, фізіологічно ревалентними.

Ще одним представником антимікробних пептидів з вираженою нейтралізуючою активністю є бактерицидний білок, що збільшує проникність (BPI), який являє собою катіонний антимікробний поліпептид, який міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів людини, кроликів та корів [161]. Серед майже усіх антимікробних пептидів hBPI відрізняється високою спорідненістю до ліпідів А, загального для всіх LPS (ліпополісахаридів) грамнегативних бактерій [161-162]. Він проявляє свої ефекти через різні механізми дії, зокрема, він безпосередньо цитотоксичний через його вплив на бактеріальні мембрани; він діє як опсонін для посилення фагоцитозу нейтрофілів, а також він може нейтралізувати бактеріальні

LPS [163-164]. Як й інші антимікробні пептиди, hBPI є поліпептидом з висококатионним N-кінцем, який забезпечує його бактерицидні та ендотоксичні властивості, та може діяти синергічно з іншими членами вродженої імунної системи, такими як кателіцидіни та дефензини [161, 164]

Висока спорідненість hBPI до ліпідної області А ліпополісахаридів націлює свою цитотоксичну та антимікробну активність переважно до грамнегативних бактерій [162]. Після зв'язування hBPI з зовнішньою мембраною грамнегативних бактерій відбувається проникнення молекули в бактеріальну внутрішню мембрану, де її пошкодження призводить до втрати цілісності останньої, зміни електрохімічних градієнтів та загибелі бактерії [9, 161]. Також дія BPI може посилюватися позаклітинними факторами, включаючи систему компліменту та секреторну фосфоліпазу A2 [165].

Хоча антиінфекційні властивості hBPI найкраще визначають щодо грамнегативних бактерій, деякі рекомбінантні форми BPI (rBPI21) також показали активність і проти грибкових організмів [161, 166]. У дослідженні Kjos M. et al. (2015) було продемонстровано, що rBPI21 підсилює асоціацію *Streptococcus pneumoniae* з макрофагами миші, що вказує на можливість дії BPI на грампозитивні бактерії при певних умовах [167]. Описано також і протівірусну дію даного пептиду, а саме - у дослідженнях, продемонстрованих *in vitro*, були показані механізми, за допомогою яких BPI проявляє гальмівну дію на реплікацію вірусу Епштейна-Барр [168].

Також, враховуючи той факт, що hBPI має вплив на секрецію антимікробних пептидів, деякі есперименти показують, що дефіцит даного пептиду призводить до зниження експресії кателіцидіну LL37, лактоферину та лізоциму [156, 168].

Таким чином, патогенні мікроорганізми здатні швидко адаптуватися до мінливих умов навколишнього середовища, щоб максимізувати виживання та збільшити свою патогенність. Різноманітність видів та їх генетична гетерогенність призводять до множинних факторів вірулентності серед мікроорганізмів в дихальних шляхах. Щоб боротися з цією загрозою,

людський організм наділений неймовірно потужними білками з протимікробними та протизапальними властивостями.

Всупереч одержаних успіхів у наших знаннях про складні функції та роль різних білків вродженого імунітету при інфекціях та запаленні, необхідні подальші дослідження для характеристики та з'ясування конкретних біологічних функцій окремих білків.

Дослідження, присвячені більш детальному якісному та кількісному аналізу більшості антимікробних пептидів у розвитку гострих запальних захворювань респіраторного тракту у дітей раннього віку, майже не проводились. Також у дослідників викликає інтерес щодо можливості використання цих багатофункціональних молекул для ефективної боротьби з групою антибіотикорезистентних патогенів. Адже, розуміння підходів до комплексного регулювання експресії АМП разом з відповідними внутрішніми та зовнішніми сигналами буде поступово роз'яснювати, як ми можемо контролювати цю ланку вродженого імунітету. А саме, нові способи діагностики, засновані на цій концепції, надалі допоможуть ефективно використовувати можливості «натуральних кілерів» у профілактиці та лікуванні інфекційних захворювань.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Методи дослідження

##### 2.1.1 Об'єм обстеження та загальноклінічні методи дослідження

Дисертаційна робота виконувалася на клінічній базі кафедри госпітальної педіатрії (зав.кафедри - д.мед.н., професор Леженко Г.О.) Запорізького державного медичного університету (ректор – д.мед.н., професор Колесник Ю.М.), на базі інфекційно-боксованого та педіатричного відділення для дітей грудного віку КНП «Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні» ЗОР (директор – Борзенко Ю.В.).

Відповідно до задач дослідження було проведено обстеження 156 дітей раннього віку, серед яких 83 дітей, хворих на гострий бронхіт, які увійшли до 1-ї підгрупи, 42 дітей, хворих на пневмонію, які увійшли до 2-ї підгрупи та 31 дітей, які склали групу контролю.

Всі діти, які перебували під спостереженням, підлягали клінічному обстеженню. При аналізі клініко-анамнестичних даних пацієнтів, враховували дані анамнезу життя та захворювання, аналіз скарг при надходженні до стаціонару в першу добу, дані об'єктивного обстеження з визначенням важкості перебігу захворювання та дослідженням дихальної системи. При зборі анамнезу у дітей груп спостереження особливу увагу приділяли особливостям перебігу анте-, інтра- та неонатального періодів, характеру вигодовування, наявності клінічних ознак рахіту та проведенню його лікування або профілактики, строкам госпіталізації до стаціонару та тривалості захворювання, призначення антибактеріальної терапії від початку захворювання. Для кожної дитини, яка перебувала під спостереженням, була розроблена та заповнена анкета.

В день госпіталізації та в динаміці спостереження всім дітям проводились загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози, АлАТ, АсАТ, загального білірубину, тимолової

проби, електролітів (калій, кальцій, натрій, фосфор), проба Сулковича. Загальний аналіз крові проводили з визначенням рівня гемоглобіну, кольорового показника, кількості еритроцитів, лейкоцитів пробірковим методом з підрахунком в камері Горяєва; лейкоцитарної формули у мазках; швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова.

Взяття крові проводилось в ранкові години з 8<sup>00</sup> до 10<sup>00</sup> з периферійної вени. Виділену сироватку розливали в мікропробірки з кришкою і розміщували на зберігання в морозильній камері з температурою –20<sup>0</sup>С.

Верифікація діагнозу гострого бронхіту проводилось з урахуванням анамнестичних, клінічних, лабораторних даних та за результатами інструментальних методів дослідження, а також згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 31 грудня 2005 року «Протокол лікування дітей з гострим бронхітом») із врахуванням тяжкості перебігу захворювання за бальною шкалою ABSS (Acute Bronchitis Severity Score) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1- Шкала для оцінки тяжкості преребігу гострого бронхіту у дітей Acute Bronchitis Severity Score (ABSS)

Симптоми	0	1	2	3	4
Загальна тяжкість захворювання	дуже легка	легка	помірна	тяжка	дуже тяжка
Денний кашель	1-2 рази на добу	3-5 разів на добу	6-10 разів на добу	11-20 разів на добу	понад 20 разів на добу
Нічний кашель	1-2 разів на добу	3-5 разів на добу	6-10 разів на добу	11-20 разів на добу	понад 20 разів на добу
Зниження активності	відсутня	легка	помірна	сильна	дуже тяжка
Лихоманка	відсутня	помірна	озноб	тяжка	дуже тяжка

В перші 24 години з моменту надходження до стаціонару оцінювали в балах загальну тяжкість захворювання, наявність денного та нічного кашлю, лихоманки та зниження активності [169-170]. Кількість балів за шкалою від 1 до 5 відповідало легкому перебігу гострого бронхіту, від 6-10 балів – помірно-тяжкому, від 11 до 20 тяжкому та понад 20 балів дуже тяжкому перебігу захворювання. При отриманні оцінки менш ніж 5 балів за шкалою ABSS, що відповідало легкому перебігу гострого бронхіту, пацієнти не включалися в дослідження.

Діагноз пневмонія, гострий перебіг встановлювали відповідно до клінічного протоколу діагностики та лікування пневмонії у дітей (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 31 грудня 2005 року «Протокол лікування дітей з пневмонією») з оцінкою тяжкості стану хворих за шкалою PRESS (Pediatric Respiratory Severity Score) (табл. 2.2).

Відповідно до шкали PRESS оцінювали частоту дихання, наявність свистячого дихання та участі допоміжної мускулатури в акті дихання, рівня  $SpO_2$ , труднощів при годуванні [170-171]. Легкий стан діагностувався при сумі 0-1 балів, середньо тяжкий - 2-3 бали та тяжкий при сумі 4-5 балів. При отриманні суми 0-1 балів пацієнти виключалися з групи дослідження. Використання означеної шкали у дітей дозволяла оцінити в перші 24 години з моменту надходження до стаціонару тяжкість захворювання у конкретного пацієнта. Пневмонію у дітей класифікували за походженням на позалікарняну (негоспітальна), за клініко-рентгенологічною формою: вогнищеву, сегментарну, часткову (крупозну), за локалізацією: однобічну (ліво- чи правобічну) або двобічну.

Рентгенологічне підтвердження діагнозу проводили у дітей з підозрою на пневмонію у прямій проекції з наявністю однобічної або двобічної інфільтрації легеневої тканини, інфільтрації коренів легень на боці ураження або появі вогнища інфільтрації без чітких кордонів, посилення легеневого малюнку в перифокальних зонах.



Таблиця 2.2 - Критерії шкали PRESS для оцінки тяжкості стану хворих на пневмонію

Критерій	Визначення	Оцінка (бали)
Частота дихання	Частота дихання в стані спокою, при кімнатній температурі *	0 або 1
Свистяче дихання	Експіраторні шуми при аускультатії легень	0 або 1
Участь в диханні допоміжної мускулатури	Будь-яка видима участь допоміжної мускулатури в акті дихання	0 або 1
SpO <sub>2</sub>	Насичення киснем <95 % при кімнатній температурі	0 або 1
Труднощі при годуванні	Відмова від годування / прийому їжі	0 або 1
Критерії тахіпноє		
Вік (місяців)	Частота дихання	Бали
Менше 12	Понад 60	1
12-35	Понад 40	1
36-155	Понад 30	1
156 та більше	Понад 20	1

Примітка. (\*) Частота дихання оцінюється відповідно до рекомендації Американської кардіологічної асоціації [172].

Дослідження мікробного спектра посіву біоматеріалу зі слизових оболонок ротоглотки проводилося до призначення антибактеріальної терапії. Дослідження проводили натще або через 2 години після вживання їжі. Методика забору матеріалу: фіксуючи за допомогою шпателя корінь язика, сухий стерильний задньоглотковий тампон вводили в порожнину рота, просуваючи його за корінь язика. Опуклою частиною тампону проводили 2-3 рази по задній стінці глотки. Обережно, не торкаючись слизової мигдаликів та щоки, вилучали над шпателем тампон з порожнини рота, який поміщали в транспортне середовище. Клінічні зразки доставляли в лабораторію протягом 1 години після забору матеріалу і засівали на готові поживні середовища, виготовленні в заводських умовах. Було застосовано

кров'яний агар Колумбійський («BioMérieux», Франція), селективний шоколадний агар («BioMérieux», Франція), хромогенний агар для виділення грибів («BioMérieux», Франція). Визначення виду грибів, гемофілів проводилося з використанням стрип-систем API ID («BioMérieux», Франція). На користь етіологічної значущості виділеного мікроорганізму свідчила наявність III ступеня (понад  $10^4$  КУО/мл) або IV ступеня росту ( $10^5$  КУО/мл). Визначення видів грампозитивних та грамнегативних бактерій (стрептококи, стафілококи, ентеробактерії, псевдомонади та ін.) проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 COMPACT («BioMérieux», Франція) з використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based+Phenotypic.

### **2.1.2 Імуноферментні методи дослідження**

Активність антимікробних пептидів вивчали в сироватці крові дітей досліджуваної групи на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (керівник навчального-медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету д.мед.н., проф. Абрамов А.В.).

Визначення вмісту 25-гідроксівітаміну Д та білку, що зв'язує вітамін Д, проводилось у сироватці крові з використанням комерційних наборів OSTEIA 25-Hydroxy Vitamin D та Vitamin-D-Bindungsprotein (ELISA Kit, Німеччина).

Оцінку забезпеченості вітаміном Д дітей груп спостереження проводили згідно рекомендаціям Міжнародного товариства ендокринологів та відповідно до рекомендацій з профілактики та лікування дефіциту вітаміну Д для населення країн Центральної Європи (2013) (таб.2.3) [173-175].

Слід зазначити, що 25(OH)D<sub>3</sub> виступає основною формою вітаміну Д, що вільно циркулює та вважається головним індикатором забезпеченості означеним вітаміном організму людини [175].

Таблиця 2.3 - Концентрація 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові

Концентрація 25(OH)D нг/мл	Концентрація 25(OH)D нмоль/л	
$\geq 10$	$\geq 25$	тяжкий дефіцит вітаміну Д
10-20	25-50	дефіцит вітаміну Д
21-29	51-75	недостатність вітаміну Д
30-100	76-250	задовільна забезпеченість вітаміном Д
$\leq 100$	$\leq 250$	надлишок вітаміну Д

Визначення рівня антимікробних пептидів у сироватці крові дітей груп спостереження, а саме кателіцидину (LL-37),  $\beta$ 1-дефензинів, бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин (hBPI) та лактоферину проводили з використанням комерційних наборів LL37 (Human ELISA, Німеччина), Defensin Beta 1 (ELISA, Німеччина), Human BPI (Hyculbiotech, Нідерланди) та Human Lactoferrin (Hyculbiotech, Нідерланди).

### 2.1.3 Методи статистичного аналізу

Математичний аналіз та статистична обробка даних проводились на ПЕВМ з використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 13.0, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі даних результати були представлені з визначенням середнього арифметичного ( $M$ ), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) та середніх помилок ( $m$ ). Для оцінки відмінностей показників в групах, які порівнюються, використовувався t-критерій Стьюдента. При відхиленні розподілу від нормального дані представляли у вигляді медіани та міжквартильного розмаху –  $Me [Q25; Q75]$  (медіана, 25 та 75 перцентиль). Оцінка відмінностей незалежних вибірок проводилася із застосуванням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали вірогідним при  $p \leq 0,05$ . Для оцінки взаємозв'язків між показниками

використовували метод рангової кореляції Спірмена ( $r$ ): зв'язок між двома параметрами вважався за сильний при значеннях коефіцієнта ( $r$ ), що перевищує 0,7, середній - 0,3-0,7, слабкий – 0,2-0,3.

Для оцінки впливу факторів на розвиток захворювання проводили розрахунок відношення ризиків (RR-related risk) з визначенням 95 % довірчих інтервалів (ДІ 95 %). До числа найбільш значущих факторів були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше ніж 1,0.

Для виявлення ознак, які найбільшою мірою пов'язані з розвитком гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи, використовувався метод факторного аналізу. Основою моделювання для підбору факторних комплексів була вибрана кореляційна матриця Спірмена з подальшим визначенням факторного навантаження показників, що вивчалися. Значущі фактори в моделі досліджували за допомогою критерію «кам'янистого осипу» та критерію Кайзера. Для вибірки показників з високим факторним навантаженням на комплекс (понад 0,7) використовували метод ортогонального обертання VARIMAX. Факторний аналіз з використанням обертання VARIMAX виконаний з урахуванням результатів початкового аналізу та використанням для опису дисперсії масиву даних головних компонент [176-177].

Для виявлення стійких груп факторів, що характеризуються спільністю досліджуваних параметрів для всієї вибірки, проводився кластерний аналіз. Процедура класифікації об'єктів здійснювалася за допомогою ієрархічної кластеризації (Hierarchical Cluster Analysis) методом центроїдної кластеризації. Ієрархічна кластеризація полягала в об'єднанні найбільш схожих об'єктів, і завершувалася побудовою дендрограми. Мірою відстані між сформованими кластерами служила Евклідова відстань (Euclidean distances) [176].

Для прогнозування вірогідності розвитку події, що прогнозується, використовувалося рівняння логістичної регресії:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)), \text{ де } z = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + \dots + a_n * x_n; \quad (2.1)$$

де  $x_1, \dots, x_n$  – незалежні змінні,

$a_0, \dots, a_n$  – коефіцієнти регресії

Якщо розраховане значення «р» дорівнює або більше ніж 0,5, то даний випадок слід віднести до ймовірності розвитку події, що прогнозується. Якщо ж розраховане значення «р» менше ніж 0,5, то даний випадок слід розцінювати, як подію, що ймовірніше не буде розвиватися. Якість побудованої моделі оцінювали по їх чутливості та специфічності [178]. Статистичну значущість моделі оцінювали за Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів) та прогностичною категоріальною валідністю тесту.

Для виявлення факторів, найбільший ступінь яких пов'язаний з ризиком розвитку події, що прогнозується, використовувався метод генетичного алгоритму [179].

Для визначення якості отриманої моделі прогнозування використовувався ROC-аналіз (Receiver Operator Characteristic - операційна характеристика приймача), а також показник AUC (Area Under Curve) - чисельний показник площі під ROC-кривою. Значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 – дуже хорошій, 0,7-0,8 – хорошій, 0,6-0,7 – середній, 0,5-0,6 – незадовільній [180]. Для оцінки дискримінуючої здатності моделі розраховувався індекс Gini за формулою:

$$Gini = 2 \times (AUC - 0,5) \times 100 \quad (2.2)$$

де AUC — площа під ROC-кривою.

Значення індексу Gini > 40 % - відповідає допустимій якості методики аналізу; Gini > 60 % - відмінній якості методики аналізу [181].

## 2.2 Клінічна характеристика обстежених дітей

Під спостереженням перебувало 156 дітей у віці від 1 міс до 3-х років (середній вік  $1,08 \pm 0,07$  років), які перебували на обстеженні та лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР (директор – Ю.В. Борзенко) м.Запоріжжя за період 2012-2017 рр. Серед обстежених 83 дітей, хворих на гострий бронхіт та 42 хворих на позалікарняну пневмонію, а також групу контролю склали 31 діти репрезентативна за віком.

Хворі на гострий бронхіт та пневмонію отримували терапію відповідно до клінічних протоколів медичної допомоги дітям, хворим на гострий бронхіт та пневмонію [170, 196].

Критеріями для формування групи дослідження були:

1. Вік дітей від 1 місяця до 2 років 11 місяців 29 днів.
2. Встановлений діагноз «гострий бронхіт», «позалікарняна пневмонія».
3. Згода батьків на проведення дослідження.

Критерії виключення:

1. Діти молодші 1 місяця та старші 3-х років.
2. Наявність вроджених вад розвитку бронхолегеневої системи, органічної патології серцево-судинної системи, центральної нервової системи та наявність інших вад розвитку в стадії декомпенсації.
3. Не отримана згода батьків на проведення дослідження.

Серед обстежених дітей було 74 хлопчики (59,2 %) та 51 дівчаток (40,8 %). Розподіл хворих за статтю представлено в табл. 2.4.

Середній вік пацієнтів склав  $1,05 \pm 0,09$  років серед хворих на гострий бронхіт,  $1,3 \pm 0,2$  років хворих на пневмонію, та  $0,8 \pm 0,2$  років у групі контролю. До групи контролю увійшли 31 діти, репрезентативна за віком (середній вік склав  $0,8 \pm 0,2$  років), без наявності гострих запальних бронхолегеневих захворювань: 17 (54,8 %) хлопчиків та 14 (45,2 %) дівчат.

При надходженні до стаціонару більшість дітей з груп дослідження мали катаральні прояви, зокрема серед дітей, хворих на гострий бронхіт, у 75,3 %

(67 випадків) реєструвались вірогідно частіше, ніж у групі дітей, хворих на пневмонію (59,0 % - 26 випадків) ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.4 - Розподіл дітей на гостру запальну бронхолегеневу патологію за статтю

Патологія	Всі діти		хлопчики		дівчатка	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Гострий бронхіт	83	66,4	51	61,5	32	38,5
Пневмонія	42	33,6	23	54,7	19	45,3
Всього	125	100	74	59,2	51	40,8

Характерними для всіх груп були скарги на кашель, підвищену температуру тіла до субфебрильних та фебрильних цифр, нежить, явища загальної інтоксикації (в'ялість, порушення апетиту, емоційна лабільність). Отримані результати представлені в табл. 2.5.

Сухий малопродуктивний кашель турбував 62 (74,7 %) хворих на гострий бронхіт та 16 (38,1 %) хворих на пневмонію. Задишка, що мала переважно змішаний характер, турбувала 49 (59,0 %) пацієнтів з гострим бронхітом та 33 (78,6 %) дітей, хворих на пневмонію. Сухі хрипи відносно рідко відзначалися у хворих на пневмонію – 12 пацієнтів (28,6 %), проте частіше турбували дітей з гострим бронхітом – 37 (44,6 %). Нежить з виділеннями з носа серозного характеру спостерігалась майже у половини пацієнтів з обох груп дослідження – 40 (48,2 %) дітей, хворих на гострий бронхіт та 20 (47,6 %) – на пневмонію. Відчуття закладеності носу частіше відмічалось у дітей, хворих на гострий бронхіт, ніж у пацієнтів з пневмонією – 23 (27,7 %) випадки та 7 (16,7 %), відповідно.

Скарги на субфебрилітет частіше зустрічались у групі хворих на гострий бронхіт 57 (68,7 %) випадків, проти 10 (23,8 %) випадків серед дітей, хворих на пневмонію. Підйом температури тіла до фебрильних цифр, навпаки, був характерним для групи дітей, хворих на пневмонію –

30 (71,4 %) випадків на відміну від дітей, хворих на гострий бронхіт – 21 (25,3 %) випадків.

Таблиця 2.5 - Основні скарги у дітей раннього віку, хворих на гостру запальну патологію бронхолегеневої системи

Скарги	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=83		Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=42	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Явища загальної інтоксикації :				
- в'ялість	46	55,4	28	66,7
- порушення апетиту	38	45,8	19	45,2
- емоційна лабільність	23	27,7	20	47,6
Нежить:				
-серозні виділення з носу	40	48,2	20	47,6
-гнійні виділення з носу	2	2,4	1	2,4
Відчуття закладеності носа	23	27,7	7	16,7
Ознаки лихоманки:				
-субфебрильна	57	68,7	10	23,8
-фебрильна	21	25,3	30	71,4
Кашель :				
-сухий та малопродуктивний	62	74,7	16	38,1
-вологий	23	27,7	28	66,7
Задишку	49	59	33	78,6
Сухі хрипи	37	44,6	12	28,6

Аналіз даних анамнезу захворювання показав, що практично всі діти груп дослідження були госпіталізовані у перший тиждень від початку захворювання, зокрема, 15 (18,1 %) дітей 1-ї підгрупи та 10 (19,0 %) дітей 2-ї підгрупи були госпіталізовані до стаціонару у перші дві доби від початку захворювання. В перші 3-5 діб звертались на госпіталізацію до стаціонару



30 дітей (36,1 %) з гострим бронхітом та 10 дітей (23,8 %) з пневмонією, на 5-7 добу у 32 (38,6 %) та у 22 (52,5 %) випадках звертались діти, хворі на гострий бронхіт та пневмонію, відповідно. В поодиноких випадках діти груп спостереження звертались до стаціонару пізніше 7-ї доби.

Звертає на себе увагу, що 68 (82,0 %) дітей, хворих на гострий бронхіт, та 32 (76,2 %) дітей з пневмонією отримували амбулаторне лікування, середня тривалість якого склала  $(3,3 \pm 0,2)$  днів проти  $(3,7 \pm 0,2)$  днів відповідно ( $p > 0,05$ ). Більшість дітей в обох групах дослідження отримували емпіричну антибактеріальну терапію з перших днів захворювання, а саме діти з гострим бронхітом майже в 2 рази частіше отримували антибіотики широкого спектра дії – 44 (64,7 %) випадки з тривалістю прийому  $3,1 \pm 0,2$  дні відносно дітей, хворих на пневмонію, де кількість пацієнтів, які отримували антибактеріальні препарати склала 19 (59,4 %) з тривалістю прийому  $3,3 \pm 0,2$  дні ( $p > 0,05$ ) (таб. 2.6).

Варто звернути увагу, що неадекватне лікування дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи на етапі амбулаторного лікування, а саме - нераціональне призначення антибактеріальних препаратів з перших днів захворювання, не тільки не призводить до профілактики бактеріальних ускладнень, а й виступає фактором ризику найбільш важкого перебігу захворювання з формуванням антибіотико - резистентності у цієї групи пацієнтів.

Зокрема, 34 (77,3 %) дітей з гострим бронхітом та 8 (42,1 %) дітей з пневмонією на амбулаторному етапі лікування отримували антибактеріальну терапію інгібіторзахисними амінопеніцилінами ( $p < 0,05$ ). Достовірно в 2 рази частіше у дітей з пневмонією мало місце призначення макролідів в порівнянні з дітьми, хворими на гострий бронхіт – 11 (57,9 %) випадків проти 10 (22,7 %) випадків ( $p < 0,05$ ). Не отримували антибактеріальну терапію на до госпітального етапі лікування 24 (35,3 %) дітей 1-ї підгрупи та 13 (40,6 %) дітей 2-ї підгрупи.

Таблиця 2.6 - Характеристика та тривалість амбулаторного лікування хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи ( $M \pm m$ )

Показники	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=68		Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=32	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Середня тривалість амбулаторного лікування	3,3±0,2		3,7±0,2	
Призначення антибактеріальних препаратів на етапі амбулаторного лікування	44	64,7	19	59,4
Середня тривалість антибактеріальної терапії на етапі амбулаторного лікування	3,1±0,2		3,3±0,2	
Призначення антибактеріальних препаратів на амбулаторному етапі лікування :				
- Інгібіторзахисні пеніциліни	34 <sup>1</sup>	77,3	8	42,1
- макроліди	10	22,7	11 <sup>1</sup>	57,9

Примітка. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у групі дітей, хворих на гострий бронхіт та пневмонію  $p < 0,05$ .

Проведений аналіз особливостей анамнезу життя хворих, що знаходилися під нашим спостереженням, перебіг анте- та інтра- та неонатального періодів, дозволив виявити фактори, які негативно впливали на виникнення та перебіг гострої запальної бронхолегеневої патології у дітей (табл. 2.7).

Дані табл. 2.7 свідчать, що несприятливий перебіг антенатального періоду відзначався у більшості дітей груп дослідження. Найбільш частою причиною ускладненого перебігу вагітності у матерів був гестоз

II-ої половини вагітності, як серед дітей хворих на гострий бронхіт так і на пневмонію – 36 (43,4 %) та 21 (50,0 %) випадків відповідно.

Таблиця 2.7 - Ускладнення вагітності у матерів дітей, хворих на гостру запальну патологію бронхолегеневої системи

Ускладнення	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=83		Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=42	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Патологія вагітності половини 1	25	30,0	15	35,7
Патологія вагітності половини 2	36	43,4	21	50,0
Загроза викидня	30	36,2	18	42,8
Фетоплацентарна недостатність	11	13,3	5	12,0
Недоношеність :				
- I ступінь	15	18,0	7	16,6
- II ступінь	5	6,0	5	12,0
- III-IV ступінь	1	1,2	1	2,4
Народження шляхом кесаревого розтину	17	20,5	8	19,0
Запальні захворювання репродуктивної системи	15	18,0	13 <sup>1</sup>	31,0
Анемія	23	27,7	15	35,7
Перенесені ГРВІ під час вагітності	22	26,5	17 <sup>1</sup>	40,5
Екстрагенітальна патологія	11	13,3	6	14,3

Примітка. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у групі дітей, хворих на гострий бронхіт та пневмонію  $p < 0,05$ .

Фетоплацентарна недостатність та загроза викидня відмічалася в 11 (13,3 %) і 30 (36,2 %) випадків серед дітей з гострим бронхітом та в 5 (12,0 %) і 18 (42,8 %) випадків серед дітей з пневмонією. Запальні захворювання репродуктивної системи достовірно частіше відзначали матері

з групи дітей, хворих на пневмонію, на відміну від групи дітей, хворих на гострий бронхіт – 13 (31,0 %) випадків та 15 (18,0 %) відповідно ( $p < 0,05$ ).

Екстрагенітальна патологія, яка частіше проявлялася артеріальною гіпертензією, пієлонефритом, кольпітом, практично в рівній кількості діагностували у матерів дітей обох груп дослідження – 11 (13,3 %) випадків серед дітей, хворих на гострий бронхіт, та 6 (14,3 %) випадків серед дітей з пневмонією. Прояви анемії вагітних мали 15 (35,7 %) матерів дітей з пневмонією та 23 (27,7 %) матерів дітей з гострим бронхітом. Також у матерів дітей, які входили до 2-ї підгрупи, вірогідно частіше реєстрували ГРВІ під час вагітності – 17 (40,5 %) випадків та 22 (26,5 %) випадків серед дітей 1-ї підгрупи ( $p < 0,05$ ). Майже однакова кількість дітей обох груп спостереження була народжена шляхом кесаревого розтину – 17 (20,5 %) дітей з гострим бронхітом та 8 (19,0 %) дітей з пневмонією.

Передчасно народилися 31 % дітей 2-ї підгрупи та 25 % дітей 1-ї підгрупи, серед яких близько половини дітей мали недоношеність I ст - 15 (18,0 %) дітей з гострим бронхітом та 7 (16,6 %) дітей з пневмонією, в меншій кількості діагностували недоношеність II ст – 5 (6,0 %) та 5 (12,0 %) випадків відповідно.

Аналіз характеру перебігу неонатального періоду у дітей груп спостереження дозволив виявити деякі особливості (таб. 2.8).

Ускладнення інтранатального періоду – асфіксія у пологах відмічено у 11 (13,2 %) хворих на гострий бронхіт та у 6 (14,3 %) дітей, хворих на пневмонію. Затримку внутрішньоутробного розвитку частіше діагностували по гіпотрофічному типу – у 11 (13,2 %) випадків у дітей 1-ї підгрупи та у 5 (12,0 %) випадків у дітей 2-ї підгрупи. Низьку масу тіла при народженні –  $< 2000$ гр вірогідно більше мали діти з пневмонією на відміну від дітей, хворих на гострий бронхіт – 5 (12,0 %) дітей та 6 (7,2 %) дітей, відповідно ( $p < 0,05$ ). Затяжна жовтяниця в неонатальному періоді відмічалась у 6 (14,2 %) дітей з пневмонією та у 9 (10,8 %) дітей з гострим бронхітом.

Таблиця 2.8 - Характеристика особливостей перебігу інтра та неонатального періодів у дітей з гострою запальною респіраторною патологією

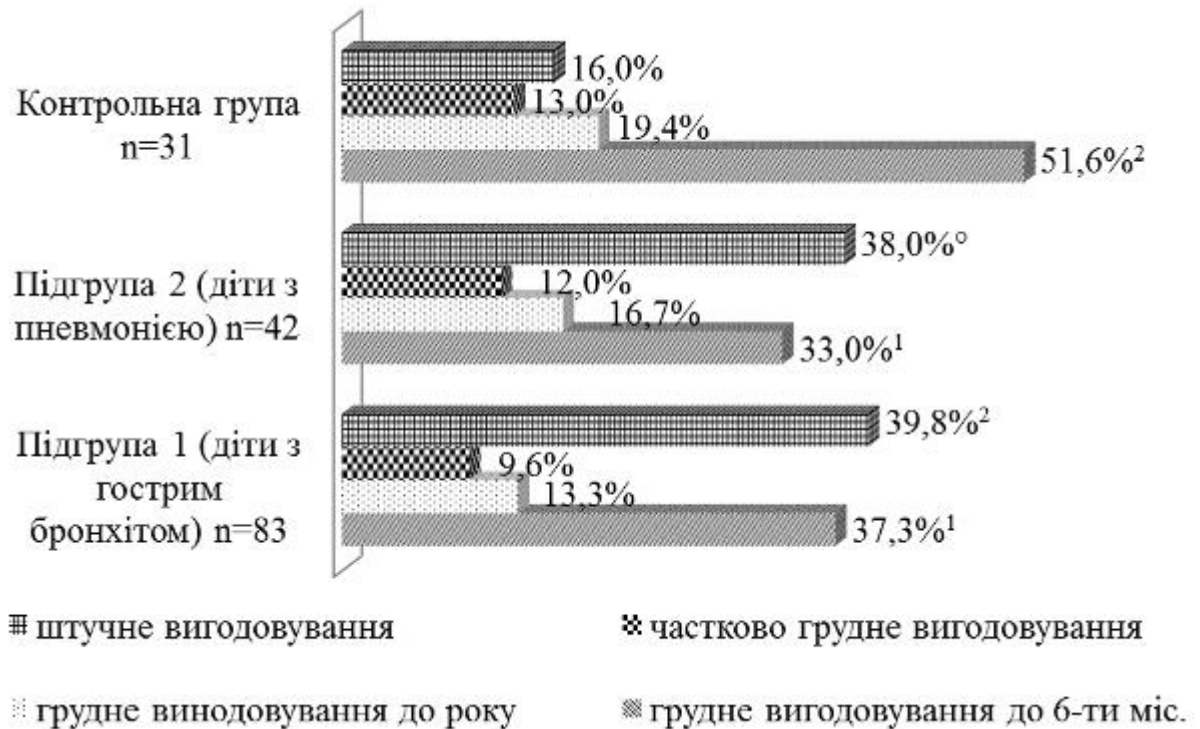
Перебіг неонатального періоду	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=83		Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=42	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Асфіксія новонародженого	11	13,2	6	14,3
Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР)				
- по гіпотрофічному типу	11	13,2	5	12,0
- по гіпопластичному типу	3	3,6	2	4,7
Мала маса тіла при народженні				
- 2500-2000гр	17	20,5	8	19,0
- <2000гр	6	7,2	5 <sup>1</sup>	12,0
Затяжна жовтяниця	9	10,8	6	14,2

Примітка. <sup>(1)</sup> Вірогідність розбіжності між показниками у групі дітей, хворих на гострий бронхіт та пневмонію  $p < 0,05$ .

Зважаючи на те, що діти, які знаходилися під нашим спостереженням, входили до складу групи грудного та молодшого дитячого віку, ми оцінювали характер їх вигодовування.

Серед дітей до року на природному вигодовуванні знаходилося 50,6 % хворих на гострий бронхіт та 50 % дітей з групи хворих на пневмонію. Зокрема, у 2 рази частіше діти груп спостереження знаходилися на грудному вигодовуванні до 6 місяців, а ніж до року: 31(37,3 %) дитина 1-ї підгрупи та 14 (33,3 %) дітей 2-ї підгрупи проти 11 (13,3 %) та 7 (16,7 %) дітей відповідно ( $p < 0,05$ ). Діти контрольної групи в 1,5 рази

частіше знаходилися на грудному вигодовуванні до року в порівнянні з дітьми з пневмонією та з гострим бронхітом ( $p < 0,05$  та  $p > 0,05$  відповідно) (рис. 2.1).



Примітка 1. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками дітей у віці 6-ти місяців – 1 року у межах однієї групи  $p < 0,05$ .

Примітка 2. (<sup>2</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

Рисунок 2.1- Види вигодовування дітей груп спостереження.

На частково грудному вигодовуванні знаходилося 5 (12,0 %) дітей 2-ї підгрупи, 8 (9,6 %) дітей 1-ї підгрупи та 4 (13,0 %) дітей контрольної групи. На штучному вигодовуванні адаптованими сумішами знаходилися достовірно в 3 рази більше дітей з бронхолегеновою патологією в порівнянні з групою контролю: 33 (39,8 %) дітей, хворих на гострий бронхіт, 16 (38,0 %) дітей, хворих на пневмонію, та лише 5 (16,0 %) дітей групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Звертаючи увагу на те, що діти, які входили до складу групи

дослідження, відносились до дітей грудного та молодшого дитячого віку, при надходженні дітей на стаціонарне лікування, ми провели оцінку особливостей преморбідного фону, а саме звернули увагу на ознаки проявів рахіту.

На момент надходження на стаціонарне лікування діагноз Рахіт II, підгострий перебіг, період розпалу був встановлений 16 (38,0 %) дітям, з групи хворих на пневмонію, 20 (24,0 %) хворим на гострий бронхіт та 5 (16,0 %) дітям з групи контролю ( $p < 0,05$ ).

При об'єктивному обстеженні батьки хворих дітей груп дослідження частіше мали скарги на м'язову гіпотонію та пітливість: у 20 (24,0 %) і 14 (16,8 %) випадках серед дітей 1-ї підгрупи та в 14 (33,3 %) і 10 (23,8 %) дітей 2-ї підгрупи. Прояви загальної слабкості вірогідно частіше відзначали у 8 (19,0 %) дітей 2-ї підгрупи та 12 (14,5 %) дітей 1-ї підгрупи в порівнянні з дітьми з групи контролю – 2 (6,5 %) дітей ( $p < 0,05$ ) (таб. 2.9).

Симптомокомплекс кісткових змін у вигляді деформації кісток черепа та наявності рахітичних чоток у місцях з'єднання кісткової та хрящової частин ребер визначалися у 4 (4,8 %) і 5 (6,0 %) хворих на гострий бронхіт та з однаковою частотою випадків - 3 (7,1 %) хворих на пневмонію. Збільшення лобових і тім'яних горбів та пізнє прорізування зубів відзначали в однаковій кількості пацієнтів серед дітей, хворих на пневмонію - 9 (21,4 %) випадків, у 10 (12,0 %) і у 14 (16,8 %) дітей з гострим бронхітом та у 3 (3,6 %) дітей контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Ознаки затримки статомоторного розвитку мали 11 (26,2 %) хворих з пневмонією, 18 (21,7 %) хворих з гострим бронхітом та 3 (3,6 %) дітей з групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Профілактика рахіту протягом перших 3-х років проводилася лише у 35,0 % дітей 1-ї підгрупи і 10,0 % дітей 2-ї підгрупи та складалася в нерегулярних дотаціях вітаміну Д як за частотою прийому так і за рівнем профілактичної дози. Слід зазначити, що 85,0 % дітей з групи контролю

отримували профілактичну дотацію вітаміну Д згідно з чинним протоколом [182].

Таблиця 2.9 - Характеристика проявів рахіту серед дітей груп дослідження

Ознаки	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=83		Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=42		Група контролю n=31	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
М'язова гіпотонія	20	24,0	14 <sup>1</sup>	33,3	4	13,0
Слабкість	12 <sup>1</sup>	14,5	8 <sup>1</sup>	19,0	2	6,5
Пітливість	14	16,8	10	23,8	4	13,0
Кісткові зміни:						
- деформація кісток черепа	4	4,8	3	7,1	-	
- збільшення лобних і тім'яних горбів	10	12,0	9 <sup>1</sup>	21,4	3	3,6
- рахітичні чотки	5	6,0	3	7,1	-	
- пізнє прорізування зубів	14 <sup>1</sup>	16,8	9 <sup>1</sup>	21,4	3	3,6
Затримка статомоторного розвитку	18 <sup>1</sup>	21,7	11 <sup>1</sup>	26,2	3	3,6

Примітка. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

Усім дітям, які входили в групу дослідження та контролю, була проведена проба Сулковича (табл. 2.10).

Як видно з даних таблиці 2.10, негативна проба відмічалась у 19 (22,8 %) хворих 1-ї підгрупи, у 11 (26,0 %) хворих 2-ї підгрупи та у 4 (13,0 %) дітей з групи контролю, що свідчить про дефіцит кальцію у крові та може бути пов'язано з його недостатнім надходженням та засвоєнням



цього мікроелемента. Серед дітей груп дослідження в порівнянні з групою контролю вірогідно частіше визначалась позитивна проба (3+ - 4+): у 9 (10,8 %) дітей 1-ї підгрупи, 6 (14,3 %) дітей 2-ї підгрупи та 2 (6,4 %) дітей з групи контролю ( $p < 0,05$ ), що може вказувати на вимивання кальцію з сечею в більшій кількості, ніж це необхідно фізіологічно

Таблиця 2.10 - Значення проби Сулковича у дітей раннього віку, хворих на гостру запальну патологію бронхолегеневої системи

Проба Сулковича	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=83		Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=42		Група контролю n=31	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Негативна	19	22,8	11	26,2	4	13,0
1+ та 2+	55	66,4	25	59,5	25 <sup>1</sup>	80,6
3+ та 4+	9 <sup>1</sup>	10,8	6 <sup>1</sup>	14,3	2	6,4

Примітка. <sup>(1)</sup> Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

Результат проби 1+ - 2+, який визначався у 55 (66,4 %) хворих на гострий бронхіт, 25 (59,5 %) хворих на пневмонію та 25 (80,6 %) пацієнтів групи контролю, є нормою і свідчить про достатній рівень кальцію в організмі ( $p < 0,05$ ).

При клінічному обстеженні бронхолегеневої системи участь допоміжної мускулатури в акті дихання визначалась у 29 (35,0 %) хворих на гострий бронхіт та у 18 (42,8 %) хворих на пневмонію. У більшості пацієнтів 1-ї підгрупи (75 (90,3%) дітей) аускультативно відзначалося жорстке дихання, а у 48 (57,8 %) дітей вислуховувалися сухі хрипи над всією поверхнею легених полів, які змінювали свій характер при кашлі, в той час як вологі середньо- та великопухирчасті хрипи у 26 (31,3%) дітей.

Укорочення перкуторного звуку та фізикальні дані в легенях для дітей,

хворих на пневмонію, визначались об'ємом та локалізацією пневмонічної інфільтрації. Аускультативні зміни у вигляді ослаблення дихання у нижніх відділах у 22 (52,3 %) та наявності крепітуючих хрипів у 8 (19,0 %) випадках означеної когорти дітей.

Тахіпноє визначалось вірогідно частіше у хворих на пневмонію на відміну від дітей, хворих на гострий бронхіт – 31 (73,8 %) випадок проти 32 (38,5 %) випадків, відповідно ( $p < 0,05$ ). Ознаки дихальної недостатності реєструвались серед дітей, хворих на пневмонію – ДН I ступеня мали 16 (38,0 %) дітей з означеної групи та ДН II ступеня 13 (31,0 %) дітей.

Враховуючи тісний взаємозв'язок апарату дихання з системою кровообігу та нервовою системою, уявлення про патогенез бронхолегеневих захворювань не може вважатися повним без характеристики даних систем.

При об'єктивному дослідженні з боку серцево-судинної системи у всіх дітей, яким проводилося обстеження, перкуторні границі серця визначалися в межах вікових норм. При аускультатії приглушеність та глухість серцевих тонів серед хворих на гострий бронхіт зустрічалися у 19 (22,9 %) випадках, в групі дітей, хворих на пневмонію, у 6 (14,3 %) випадках та у 5 (16,0 %) дітей з групи контролю. Тахікардія спостерігалася майже у половини дітей з пневмонією - 24 (57,0 %) випадків, у 29 (34,9 %) пацієнтів з гострим бронхітом, та у 5 (16,0 %) дітей з групи контролю. Брадикардія лише спостерігалась в однаковій кількості випадків серед дітей з бронхолегеневою патологією - у 3 (3,6 %) дітей, хворих на гострий бронхіт та 3 (7,0 %) дітей з пневмонією.

З боку нервової системи синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості в неонатальному періоді переважав серед дітей, хворих на гострий бронхіт, на відміну від дітей з пневмонією – 13 (15,6 %) випадків проти 3 (7,0 %) випадків відповідно ( $p < 0,05$ ). Синдром пригнічення та лікворо-гіпертензійний синдром в неонатальному періоді та періоді грудного віку діагностували у 17 (20,5 %) та 13 (15,6 %) дітей з групи хворих на гострий бронхіт, 2 (4,7 %) та 6 (14,3 %) дітей з групи хворих на

пневмонію та по одному випадку серед дітей групи контролю. Судоми визначались лише у 2 (4,7 %) дітей з групи хворих на пневмонію та у 1 (3,2 %) дитини з групи контролю. Блідість шкіри зустрічалась майже у всіх дітей, хворих на пневмонію – 37 (88,0 %) та у 45 (54,2 %) дітей, хворих на гострий бронхіт.

При надходженні до стаціонару дітям груп спостереження в перші 24 години проводилась оцінка важкості перебігу захворювання. Так у групі дітей, хворих на гострий бронхіт, оцінку тяжкості перебігу захворювання проводили згідно з шкалою ABSS (Acute Bronchitis Severity Score) [183] (рис.2.2).



Рисунок 2.2 - Оцінка тяжкості перебігу гострого бронхіту згідно з шкалою ABSS (Acute Bronchitis Severity Score).

Згідно рис. 2.2. у більшості пацієнтів (47 дітей) відзначався середньо-тяжкий перебіг захворювання –  $8,3 \pm 0,2$  бала, у 34 пацієнтів тяжкий та у 2 пацієнтів дуже тяжкий перебіг захворювання –  $15,1 \pm 0,3$  бала та  $20 \pm 0,2$  бала відповідно ( $p < 0,05$ ).

Водночас, загальна сума балів серед всіх дітей досліджуваної групи склала  $11,4 \pm 0,4$  бала, що відповідало тяжкому перебігу захворювання.

Оцінку тяжкості захворювання у групі дітей з пневмонією проводили за шкалою PRESS (Pediatric Respiratory Severity Score) [171] (рис.2.3).

Згідно з проведеною оцінкою за шкалою, у 26 дітей було діагностовано середньо-тяжкий перебіг захворювання ( $2,6 \pm 0,1$  бала). Тяжкий перебіг пневмонії відзначався у 16 пацієнтів ( $4,2 \pm 0,1$  бала). Загалом по групі відзначався середньо-тяжкий перебіг захворювання –  $3,2 \pm 0,1$  бала.

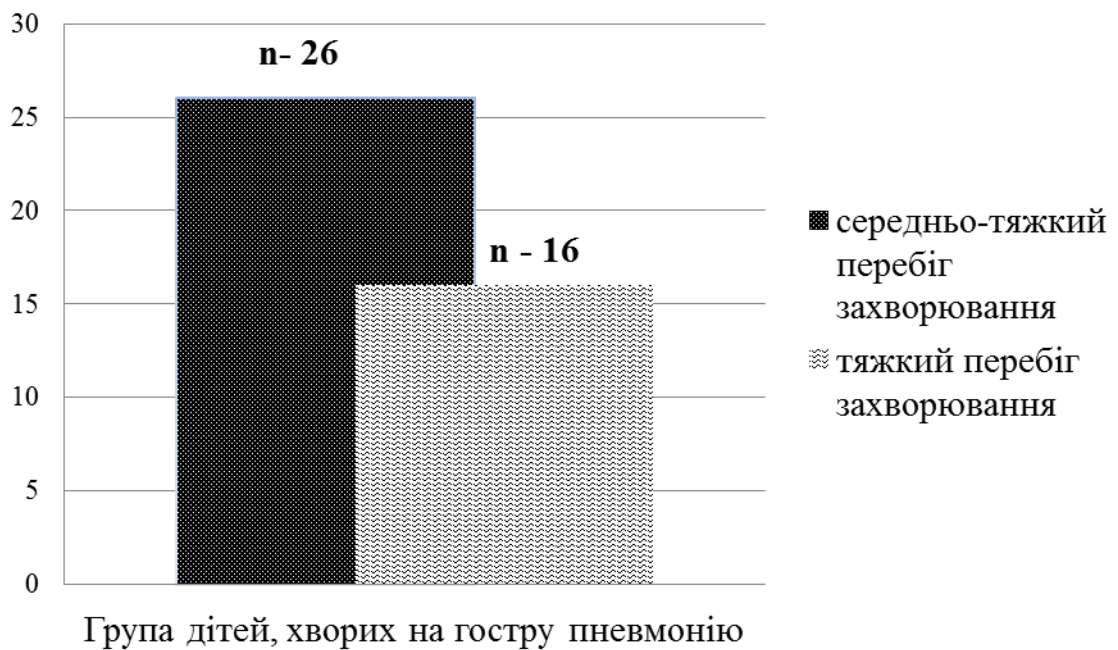


Рисунок 2.3 - Оцінка тяжкості перебігу пневмонії згідно з шкалою PRESS (Pediatric Respiratory Severity Score).

Всім хворим, які знаходилися під спостереженням, була проведена низка лабораторних досліджень, в тому числі загальний аналіз крові, визначення електролітів крові (натрій, калій, кальцій, фосфор), глюкози крові, загального білка, білірубину, АлАТ, АсАТ, тимолової проби.

Дані про клітинний стан периферійної крові, які були отримані в процесі дослідження дітей, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи, надано в табл. 2.11.

З наведених у таблиці 2.11 даних видно, що анемія легкого ступеня тяжкості вірогідно частіше реєструвалась серед дітей 2-ї підгрупи в

порівнянні як з 1-ю підгрупою, так й з дітьми контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.11 - Показники клітинного складу периферичної крові дітей раннього віку, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи ( $M \pm m$ )

Показники загального аналізу крові	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=83	Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=42	Контрольна група n=31
1	2	3	4
Еритроцити, $10^{12}/л$	$3,8 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1^{1,2}$	$4,0 \pm 0,1$
Гемоглобін, г/л	$116,1 \pm 1,7$	$109,0 \pm 1,5^{1,2}$	$122,1 \pm 2,5$
Лейкоцити, $10^9/л$	$9,1 \pm 0,3^1$	$11,2 \pm 0,7^{1,2}$	$7,4 \pm 0,3$
Еозинофіли, %	$3,3 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,5$
Еозинофіли, абс.	$0,3 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,02$
Нейтрофіли палочкоядерні %	$4,8 \pm 0,3^1$	$8,0 \pm 0,9^{1,2}$	$2,3 \pm 0,2$
Нейтрофіли палочкоядерні, абс.	$0,5 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,02$
Нейтрофіли сегментоядерні %	$44,5 \pm 2,0^1$	$45,8 \pm 2,6^1$	$29,4 \pm 1,5$
Нейтрофіли сегментоядерні, абс.	$4,2 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,1$
Лімфоцити, %	$43,3 \pm 2,1$	$38,9 \pm 3,0$	$60,2 \pm 1,3^1$
Лімфоцити, абс.	$3,7 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,2$
Моноцити, %	$5,5 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,4$
Моноцити, абс.	$0,50 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,03$
ШОЕ, мм/год	$8,8 \pm 0,9^1$	$16,4 \pm 2,2^{1,2}$	$4,0 \pm 0,3$

Примітка 1. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

Примітка 2. (<sup>2</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у групі дітей, хворих на гострий бронхіт та пневмонію  $p < 0,05$ .

Показники лейкограми повністю відображали запальний характер захворювання серед дітей груп спостереження. Лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво мав місце більшою мірою серед дітей

2-ї підгрупи та меншою мірою серед дітей 1-ї підгрупи в порівнянні з контрольною групою: у 26 (62,0 %) та 21 (25,0 %) випадків відповідно ( $p < 0,05$ ), та в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Рівень паличкаядерних та сегментоядерних нейтрофілів серед хворих 2-ї підгрупи був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Лімфоцитоз вірогідно частіше діагностувався у дітей контрольної групи щодо дітей з гострою запальною бронхолегеневою патологією ( $p < 0,05$ ). Підвищення показників ШОЕ відмічалось у 19 (45,0 %) дітей 2-ї підгрупи, що було вірогідно частіше в порівнянні з показниками дітей 1-ї підгрупи та групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Наступним кроком у роботі була оцінка особливостей низки біохімічних показників, що відображали стан гомеостазу у дітей, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи. Результати проведених досліджень надано в табл. 2.12. Згідно з отриманими даними всі показники контрольної групи знаходилися у межах референтних значень. Слід зазначити, що у групах дітей з гострим бронхітом та пневмонією рівень загального білка в сироватці крові був вищим у порівнянні з дітьми групи контролю, але ці зміни знаходилися в межах нормативних показників та без статистичної значущості.

Особливу увагу слід звернути на параметри фосфорно – кальцієвого обміну у дітей груп дослідження, адже згідно з попередніми даними, майже у тритини пацієнтів з груп дослідження був встановлений діагноз рахіт. А також і той факт, що згідно з деякими закордонними даними, зокрема M.F.Holick (2015), однією з причин недостатньої діагностики гіповітамінозу Д та зростання проявів рахіту серед дітей раннього віку є недостатня оцінка діагностичної значущості концентрації кальцію в сироватці крові [184].

Отже, хоча показники кальцію та фосфору у сироватці крові дітей груп дослідження знаходилися на нижніх межах нормальних показників, нами відзначено вірогідне зниження означених показників у порівнянні з дітьми групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.12 - Основні біохімічні показники у дітей раннього віку, хворих на гострі захворювання бронхолегеневої системи ( $M \pm m$ )

Показник	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=83	Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=42	Контрольна група n=31
1	2	3	4
Загальний білок, г/л	67,3±1,0	65,2±1,1	62,1±1,2
Білірубін, мкмоль/л	8,8±0,4	9,9±1,5	10,4±1,0
АсАт, Ед/л	34,9±1,8	38,5±1,1	30,0±2,2
АлАт, Ед/л	23,9±1,6	27,0±1,2	20,4±1,9
Тимолова проба, од.С-Н	2,3±0,2	2,9±0,2	2,1±0,4
Натрій, ммоль/л	138,8±0,4	139,5±0,5	140±0,6
Калій, ммоль/л	4,7±0,06	4,6±0,1	4,8±0,1
Кальцій ммоль/л	2,4±0,04 <sup>1</sup>	2,3±0,04 <sup>1</sup>	2,6±0,1
Фосфор ммоль/л	1,5±0,04 <sup>1</sup>	1,3±0,05 <sup>1</sup>	2,0±0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,1	5,1±0,1	5,1±0,1

Примітка. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p \leq 0,05$ .

Наступним етапом роботи був аналіз результатів мікробіологічного дослідження назофарингеального аспірату дітей, хворих на гостру запальну патологію бронхолегеневої системи (табл. 2.13). Опираючись на дані літератури про те, що мікрофлора дихальних шляхів має ідентичний склад, біомаса якої зменшується від верхнього до нижнього тракту [185-186], а також, приймаючи до уваги той факт, що основними шляхами інфікування нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку виступають аспірація з рота та носоглотки та вдихання мікробного аерозолу, виділені мікроорганізми при бактеріологічному дослідженні засівів зі слизової ротоглотки вважали етіологічним збудником бронхолегеневої патології серед дітей з груп, що досліджувались.

За результатами дослідження виявлено значну колонізацію верхніх дихальних шляхів патогенною мікрофлорою. Позитивні результати засівів назофарінгеального аспірату отримано у 32 (40,0 %) дітей з гострим бронхітом та у всіх дітей з пневмонією.

Таблиця 2.13 - Видовий склад мікроорганізмів назофарінгеального аспірату у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи

Вид мікроорганізму	Підгрупа 1(діти з гострим бронхітом) n =80		Підгрупа 2(діти з пневмонією), n = 42	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
<i>Haemophilus influenza</i>	20	25,0	12	28,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	12,5	27	64,4
Інші бактеріальні збудники	2	2,5	3	7,1
Ріст мікроорганізмів відсутній	48	60,0	-	-

Мікрофлорою, що домінувала у дітей, хворих на пневмонію, виявився *Streptococcus pneumoniae* – 27 (64,4 %) пацієнтів даної групи. В меншій кількості випадків виявлялися грамнегативні бактерії *Haemophilus influenza* (12 хворих – 28,5 %) та в поодиноких випадках інші бактеріальні збудники, серед яких *Klebsiella pneumoniae* – 2 (4,7 %) дітей та *Haemophilus haemolyticus* – 1 (2,4 %) дитина.

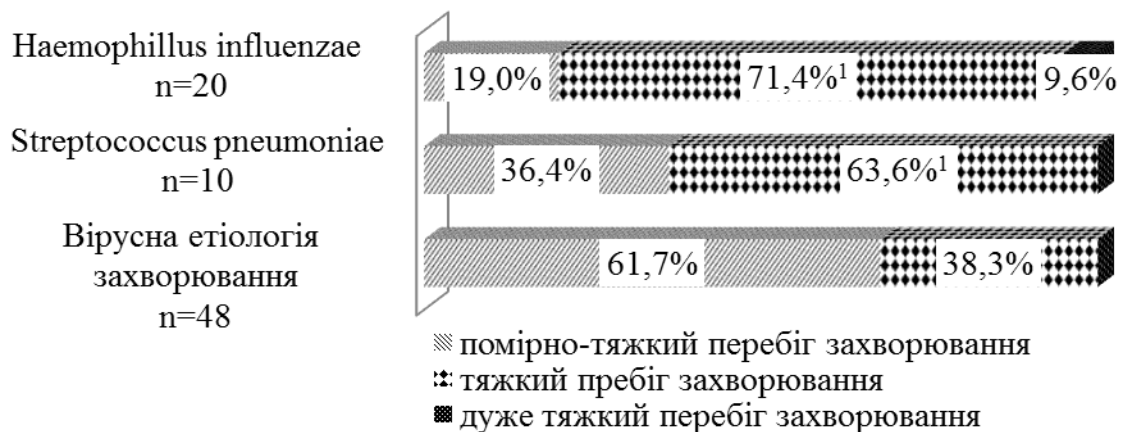
В групі хворих на гострий бронхіт навпроти, найчастіше виділялися *Haemophilus influenza* – 20 (25,0 %) та в меншій кількості *Streptococcus pneumoniae* – 10 (12,5 %) випадків. Слід звернути увагу, що у структурі грам позитивної *Haemophilus influenza* поряд з типовою формою визначалися й особливі не капсульовані штами означеного збудника – L-форми у 6 (7,5 % випадках), а також у 3 (3,75 %) випадках *Haemophilus influenzae* в асоціації. У 2 випадках виявлялися інші бактеріальні збудники, зокрема в рівній кількості грамнегативні *Klebsiella pneumoniae* та



*Enterococcus faecalis* (2,5 %). У 48 (60,0 %) пацієнтів при мікробіологічному дослідженні не було виявлено провідного бактеріального збудника, що нами було розцінено як бронхіт, викликаний вірусною етіологією. Це підтверджувалося й перебігом захворювання у цієї когорти дітей: наявність катаральних проявів, субфебрильна лихоманка, поодинокі епізоди кашлю, відсутність аускультативної картини в легенях та запальних змін у загальному аналізі крові. У 3 (3,7 %) дітей з гострим бронхітом не було проведено мікробіологічного дослідження назофарінгеального аспірату.

Також нами було проведено оцінку перебігу тяжкості бронхолегеневої патології у дітей груп спостереження з урахуванням етіологічного збудника.

Так, у групі дітей з гострим бронхітом звертало на себе увагу те, що серед пацієнтів, у яких інфекційний процес був викликаний бактеріальною флорою, спостерігався переважно тяжкий перебіг захворювання (рис.2.4).



Примітка. (<sup>1</sup>) Вірогідні відмінності параметрів ( $p < 0,05$ ) у дітей з бактеріальним бронхітом по відношенню до дітей з бронхітом вірусної етіології.

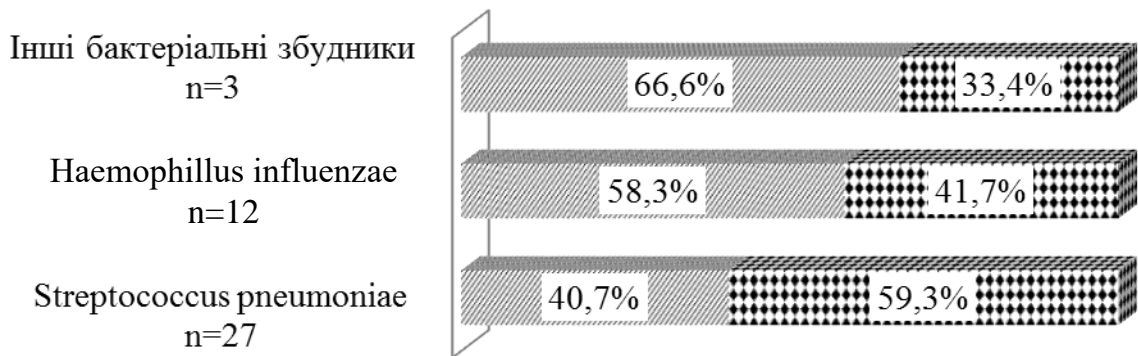
Рисунок 2.4 - Оцінка перебігу тяжкості гострого бронхіту за шкалою ABSS у дітей раннього віку з урахуванням етіологічного збудника.

У групі хворих, у яких етіологічним збудником виступали бактерії *Haemophilus influenzae*, середня оцінка за шкалою ABSS склала  $13,0 \pm 1,2$  бала, а при бронхітах, викликаних *Streptococcus pneumoniae* та

іншими бактеріальними збудниками –  $11,0 \pm 1,3$  та  $12,0 \pm 1,1$  бала відповідно. При цьому, у дітей з L-формами *Haemophilus influenzae* відзначався найбільш тяжкий перебіг захворювання ( $16,0 \pm 1,3$  бала).

Водночас, у дітей з вірусною етіологією захворювання оцінка за шкалою ABSS не перевищувала 10 балів і в середньому по групі склала  $8,9 \pm 1,4$  балів, що відповідало помірно-тяжкому перебігу захворювання.

Серед дітей, хворих на пневмонію, інфекційний процес мав середньо-тяжкий перебіг та достовірно не відрізнявся в залежності від етіологічного чинника: середня оцінка за шкалою PRESS у групі хворих, де етіологічним чинником виступав *Streptococcus pneumoniae*, склала  $3,43 \pm 0,15$  бала (рис.2.5).



▨ помірно-тяжкий перебіг захворювання ▩ тяжкий перебіг захворювання

Рисунок 2.5 - Оцінка перебігу тяжкості пневмонії за шкалою PRESS у дітей раннього віку з урахуванням етіологічного збудника.

У групі дітей, де запальний процес був викликаний іншими бактеріальними збудниками –  $3,2 \pm 0,14$  бала та *Haemophilus influenzae* – не перевищувала 3 балів ( $3,0 \pm 0,14$  бала) ( $p > 0,05$ ).

### Висновки розділу.

Таким чином, розвиток гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку відбувається в динамічній взаємодії низки факторів, зокрема, характер перебігу антенатального періоду,

особливості преморбідного фону (характер вигодовування, прояви рахіту), особливості анамнезу захворювання, зміни лабораторних показників (прояви анемії та ознаки запалення, а також зміни з боку фосфорно-кальцієвого обміну). В результаті проведених клінічних досліджень доведено, що можливими факторами ризику розвитку пневмонії у дітей з гострими респіраторними захворюваннями бронхолегеневої системи є обтяжений анте-та постнатальний анамнез, який призводить до гострої та хронічної гіпоксії, що сприяє більш тяжкому перебігу захворювання та формуванню ускладнень.

Визначена етіологічна структура гострих бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку вказувала не те, що мікрофлорою, що домінувала у дітей, хворих на гострий бронхіт, виявилися *Haemophilus influenza* та *Streptococcus pneumoniae*, в той час як у групі дітей, хворих на пневмонію, найчастіше виділявся *Streptococcus pneumoniae*.

Вивчення акушерського та перинатального анамнезів пацієнтів, які перебували під наглядом, а також проведена оцінка клініко-лабораторних показників підтвердила наявність зв'язку між внутрішньоутробним станом плоду та сприйнятливістю до хвороб бронхолегеневої системи у дітей після народження, що може сприяти формуванню підвищеної схильності та виступати фактором ризику інфекційно-запального процесу респіраторної системи.

Матеріали розділу відображені у наукових працях [187-188].

### РОЗДІЛ 3

## РОЛЬ ВІТАМІНУ Д<sub>3</sub> У ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ ЗАПАЛЬНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ БРОНХОЛЕГЕНОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

До наступного етапу дослідження включено 84 дітини, хворих на гостру запальну бронхолегеневу патологію, серед яких до першої підгрупи увійшли 46 дітей з гострим бронхітом, до другої підгрупи - 21 дітина з пневмонією та 17 дітей увійшли до групи контролю, яким проведено визначення у сироватці крові вмісту 25-гідроксівітаміну Д та білку, що зв'язує вітамін Д. Дані про аналіз вмісту метаболітів вітаміну Д в сироватці крові, які були отримані в процесі дослідження дітей, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи, надано в табл. 3.1.

З наведених у табл. 3.1 даних видно, що вміст у сироватці крові 25-гідроксівітаміну Д у дітей з гострим бронхітом був вірогідно в 1,2 рази нижчим у порівнянні з дітьми контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У дітей з пневмонією також спостерігалось вірогідне ( $p < 0,01$ ) зниження рівня 25-гідроксівітаміну Д в 1,5 рази нижчим в порівнянні з дітьми контрольної групи. Слід зазначити, що у групі дітей з пневмонією відзначалась недостатність вітаміну Д у сироватці крові, згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства ендокринологів [173-174]. В групі дітей з гострим бронхітом рівні означеного вітаміну були в категорії задовільної забезпеченості, але щодо показників контрольної групи вони були статистично знижені ( $p < 0,05$ ). Нами визначено наявність вірогідної різниці вмісту 25-гідроксівітаміну Д в сироватці крові дітей 1-ї та 2-ї підгруп, тобто розвиток пневмонії відбувався на тлі найнижчого вмісту вітаміну Д ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що реалізація біологічних ефектів вітаміну Д неможлива без низки інших біологічно значущих речовин і, в першу чергу, білку, що зв'язує вітамін Д, який забезпечує його транспорт до тканинних рецепторів. Тому на наступному етапі дослідження нами проведено визначення вмісту в

сироватці крові дітей, що знаходилися під нашим спостереженням, білку, що зв'язує вітамін Д.

Таблиця 3.1 - Рівень 25-гідроксівітаміну Д та білку, що зв'язує вітамін Д у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=46	Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=21	Група контролю n=17
1	2	3	4
25(OH)D <sub>3</sub> , нмоль/мл	84,0(60,0;110) <sup>1</sup>	68,5(38,0;76,0) <sup>2,3</sup>	100,0(90,0;120,0)
Білок, що зв'язує вітамін Д (Gc- протеїн), нг/мл	54,0(45,0;64,0)	13,7(9,5;17,0) <sup>2,3</sup>	68,5(48,0;74,0)

Примітка 1. (¹) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

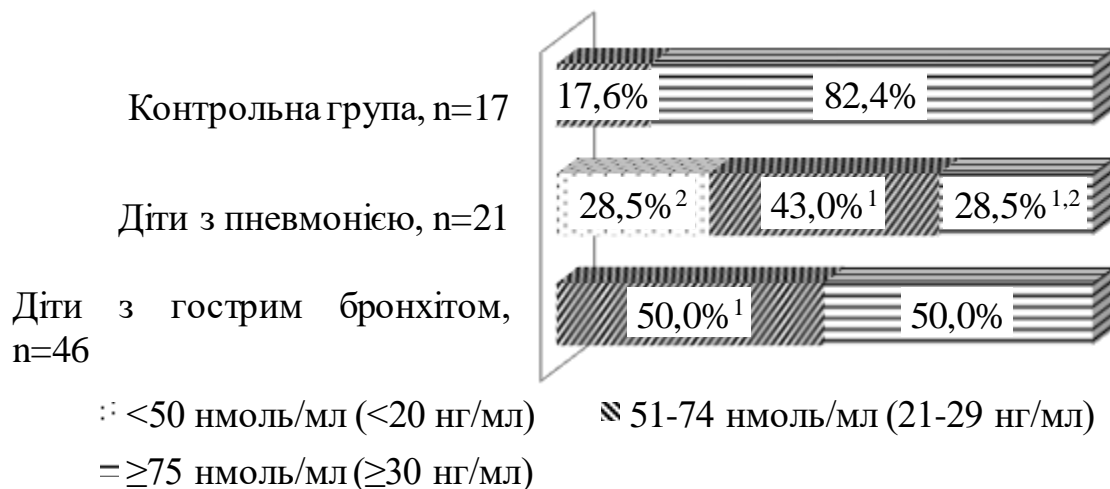
Примітка 2. (²) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,01$ .

Примітка 3. (³) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей груп дослідження  $p < 0,01$ .

Результати проведеного дослідження наведено в таблиці 3.1. Як видно з даних таблиці, підгрупи дітей, що спостерігалися, були по різному забезпечені означеним протеїном. Так, якщо в 1-й підгрупі рівень Gc-протеїну статистично не різнився з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ) і його вміст відрізнявся лише на 16,0 %, то у 2-й підгрупі, тобто у дітей з пневмонією, ми спостерігали іншу картину. Так, дітям означеної групи було притаманне статистично значуще зниження Gc-протеїну ( $p < 0,01$ ), що складало 21,9 % від показників групи контролю. Одержані дані виглядають логічно, якщо брати до уваги, що значне зниження Gc-протеїну відбувалося саме у дітей з важкими запальними захворюваннями, тобто, стану, при якому

відбувається значне накопичення актину – речовини, що є внутрішньоклітинним білком, здатним до полімеризації та утворення філаментів [189-190]. А при значному некрозі та деструкції тканин Gc-протеїн виконує роль «прибиральника» актину, за рахунок чого відбувається протекція організму від ураження після цитолізу [191, 193]. Крім того, відомо, що Gc-пептид виступає фактором, що стимулює макрофаги, та володіє здібністю зв'язуватися з ендотоксином [192]. Таким чином, наведені дані виступають свідченням того, що в умовах запального процесу має місце висока потреба організму в Gc-пептиді в інших, не пов'язаних з вітаміном Д, відповідях, що забезпечує його дефіцит і, в кінцевому підсумку, зростання дефіциту вітаміну Д.

Надалі нами було проаналізовано вміст означеного пептиду у дітей, хворих на гострі запальні захворювання респіраторного тракту, з урахуванням його забезпеченості (рис.3.1).



Примітка 1. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

Примітка 2. (<sup>2</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у групі дітей хворих на пневмонію та гострий бронхіт  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.1 - Порівняльний аналіз вмісту 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові дітей груп спостереження в залежності від ступеня його дефіциту.

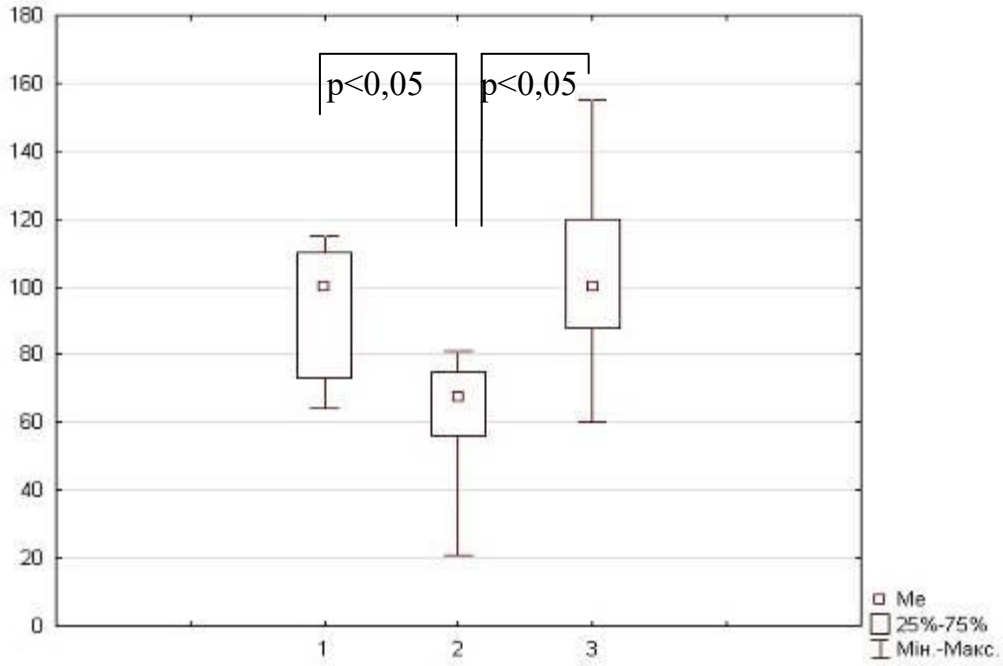
Як видно з даних, представлених на рис. 3.1, розвиток пневмонії майже у тритини дітей (28,5 % випадків) відбувався на тлі дефіциту вітаміну Д. В той час, як недостатність означеного вітаміну визначалася у 50,0 % дітей з гострим бронхітом та 43,0% дітей з гострою пневмонією ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи, що значний вплив на перебіг гострих бронхолегеневих захворювань має етіологічний збудник, а також й те, що достатній рівень вітаміну Д призводить до підвищення захисту слизової оболонки проти мікробних патогенів з одночасним послабленням надмірного запалення в дихальних шляхах [194], на наступному етапі роботи нами було проаналізовано взаємозв'язок вмісту 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові з особливостями бактеріальної контамінації (рис 3.2).

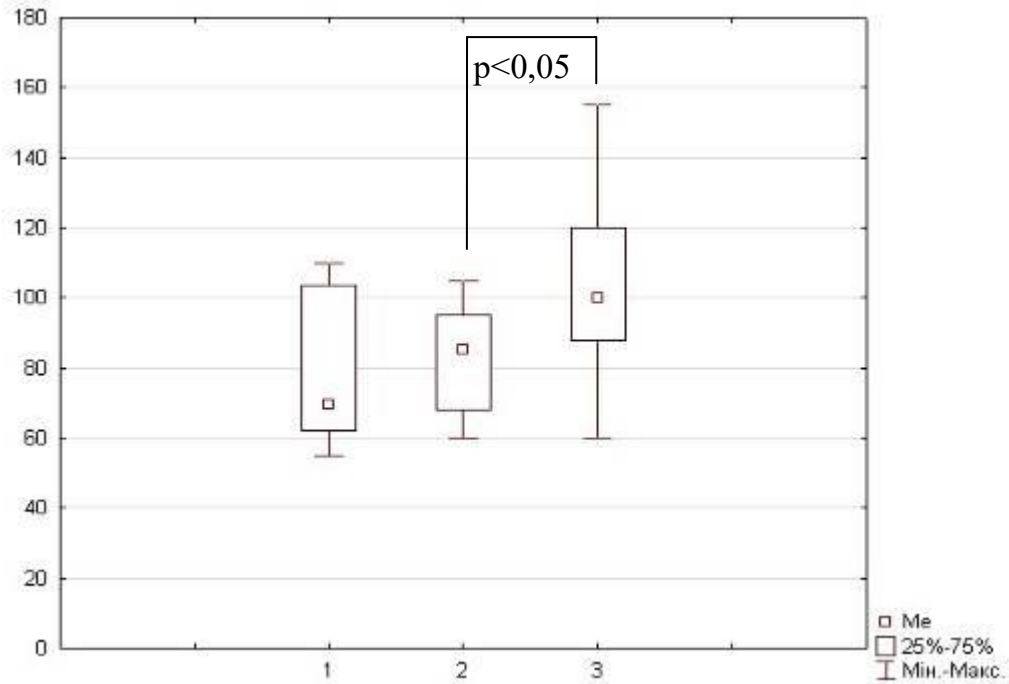
Проведений аналіз показав, що у групі дітей з пневмонією, де в якості етіологічного чинника домінував *Streptococcus pneumoniae*, рівень 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові був нижчим в 1,5 рази щодо групи дітей з гострим бронхітом: 67,5(56,0;75,0) нмоль/мл проти 100,0(73,0;110,0) нмоль/мл відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис.3.2 а).

Рівні означеного пептиду у дітей з гострими запальними захворюваннями дихальних шляхів, де етіологічним чинником виступав *Haemophilus influenzae*, не мали статистичної різниці між першою та другою підгрупами – 69,5(62,0;103,0) нмоль/мл у дітей з гострим бронхітом та 85,0(68,0;95,0) нмоль/мл у дітей з пневмонією ( $p > 0,05$ ), однак були вірогідно нижчими до показників групи контролю ( $p < 0,05$ ) (рис.3.2 б).

Відомо, що майже у 70,0 % гострі бронхіти у дітей раннього віку мають саме вірусну етіологію та більш легкий перебіг, а також й те, що віруси здатні збільшувати кількість 1,25D в респіраторному тракті, внаслідок перетворення 25D в 1,25D в епітелії дихальних шляхів, що, в свою чергу, сприяє зниженню пошкодження респіраторного епітелію, зберігаючи при цьому вірусний кліренс [195].



а)



б)

Примітка. 1 – діти першої підгрупи, 2- діти другої підгрупи, 3 – група контролю.

Рисунок 3.2 - Вміст 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові дітей, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи, з урахуванням стану мікробіоценозу дихальних шляхів (а – етіологічний чинник *Streptococcus pneumoniae*, б - етіологічний чинник *Haemophilus influenzae*).

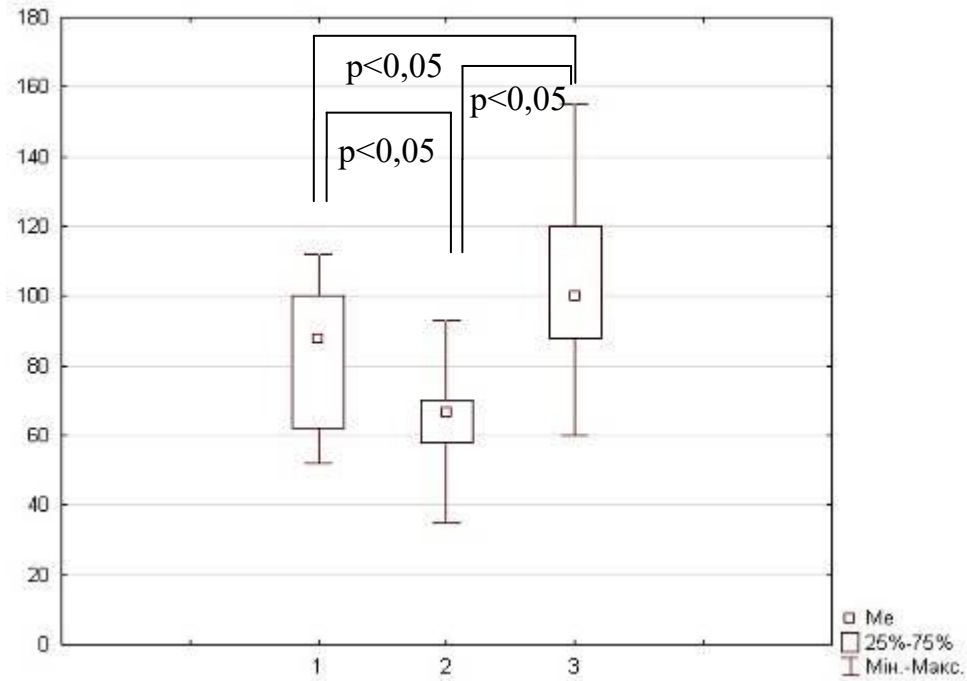


Тому при проведенні оцінки вмісту 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові дітей 1-ї підгрупи, ми визначили, що рівень означеного пептиду знаходився в межах задовільної забезпеченості серед дітей з вірусною етіологією захворювання – 87,5(67,5;112,5) нмоль/мл, однак нижчий проти показників контрольної групи ( $p>0,05$ ). Можливо припустити, що саме в умовах дефіциту вітаміну Д відбувається зниження його захисної функції на місцевому рівні, що, в свою чергу, на тлі вірусної персистенції, сприяє колонізації бактеріальною флорою. Ці дані збігаються з іншими літературними даними, які виявили, що у пацієнтів з дефіцитом вітаміну Д частіше відбувалась колонізація дихальних шляхів патогенною бактеріальною флорою та розвиток хронічних запальних захворювань нижніх дихальних шляхів, стосовно пацієнтів з достатніми рівнями вітаміну Д [196].

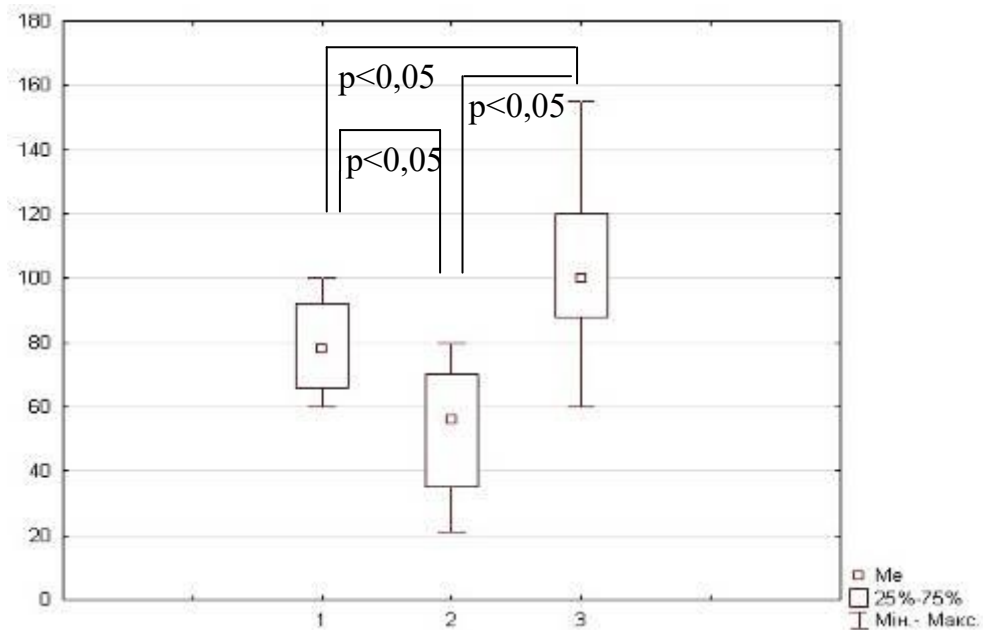
В літературі дедалі більше зустрічається клінічних даних, що свідчать про наявність прямої залежності між дефіцитом вітаміну Д та більш тяжким перебігом гострих запальних захворювань респіраторного тракту [175, 197-198]. Тому, на наступному етапі роботи нами були проаналізовані дані вмісту вітаміну Д у сироватці крові дітей груп спостереження в залежності від тяжкості перебігу захворювання (рис.3.3).

Представлена на рис.3.3 (а) діаграма розмаху рівня 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові дітей першої підгрупи демонструє вірогідно значуще зростання тяжкості захворювання при найнижчих рівнях означеного вітаміну. Так, медіана 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові дітей з середньо-тяжким перебігом гострого бронхіту склала 87,5(62,0;100,0) нмоль/мл ( $p<0,05$ ) та 66,5(58,0;70,0) нмоль/мл у дітей з тяжким перебігом захворювання ( $p<0,05$ ).

При аналізі вмісту 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові дітей 2-ї підгрупи також звертало увагу на вірогідно значуще його зниження як у дітей з середньо-тяжким, так і тяжким перебігом захворювання стосовно показників контрольної групи: 78,0(66,0;92,0) нмоль/мл у дітей з середньо-тяжким та 56,0(35,0;70,0) нмоль/л у дітей з тяжким перебігом пневмонії ( $p<0,05$ ) (рис. 3.3 б).



а)



б)

Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок. 3.3 - Діаграма розмаху рівня 25(OH)D<sub>3</sub> (нмоль/мл) у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт (а) та пневмонію (б) в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Отримані нами дані підтверджують роль дефіциту вітаміну Д у більш

тяжкому перебігу гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи.

З метою виявлення додаткових факторів впливу ми дослідили кореляційні зв'язки між етіологічними збудниками та тяжкістю і тривалістю захворювання у дітей груп спостереження (табл. 3.2).

Проведений аналіз виявив наявність зворотної кореляційної залежності між рівнями 25-гідроксівітаміну Д та Gc-протеїну у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, де етіологічним збудником виступав *Streptococcus pneumoniae*, та тяжкістю й тривалістю перебігу захворювання. Водночас, якщо у дітей даної підгрупи збудником виступав *Haemophilus influenzae*, означений зв'язок був значно меншим.

Одержані дані знайшли підтвердження в роботі Mamani M. et al (2017), де було показано, що у пацієнтів з позалікарняною пневмонією більш виражений дефіцит вітаміну Д мав зв'язок з частотою госпіталізації та більш тривалим знаходженням у стаціонарі [199].

У групі дітей з гострим бронхітом також відзначалася наявність високого зворотного кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну Д та Gc-протеїну у сироватці крові та тяжкістю перебігу захворювання, де етіологічним чинником виступав *Haemophilus influenzae*, а також зворотного кореляційного зв'язку помірної сили між рівнем означеного пептиду та тривалістю захворювання в означеній групі дітей (табл.3.2).

Серед дітей, де етіологічним чинником виступали *Streptococcus pneumoniae*, відзначалася зворотна кореляційна залежність помірної сили між тяжкістю та тривалістю захворювання. У групі дітей з гострим бронхітом вірусної етіології захворювання також був отриманий зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили між пептидами, що досліджувались та тяжкістю і тривалістю захворювання. Тобто, отримані нами дані вмісту 25-гідроксівітаміну Д та білку, що зв'язує вітамін Д у сироватці крові дітей з гострим бронхітом знаходяться у достатніх межах для забезпечення своїх класичних функцій, однак є недостатніми для проявів адекватної імунної відповіді на місцевому рівні в боротьбі з патогенами.

Таблиця 3.2 - Кореляційні зв'язки між рівнем 25-гідроксівітаміну Д та білку, що зв'язує вітамін Д у сироватці крові та тяжкістю і тривалістю перебігу захворювання у дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи

		Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=46			Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=21	
		Haemophilus influenzae n=11	Streptococcus pneumoniae n=10	Вірусна етіологія захворювання n=25	Haemophilus influenzae n=10	Streptococcus pneumoniae n=11
1	2	3	4	5	6	7
25(ОН)D <sub>3</sub> , нмоль/мл	тяжкість	r=-0,9 p<0,01	r=-0,4 p<0,05	r=-0,3 p<0,05	r=-0,3 p<0,05	r=-0,6 p<0,05
	тривалість	r=-0,6 p<0,05	r=-0,3 p<0,05	r=-0,3 p<0,05	r=-0,2 p>0,05	r=-0,5 p<0,05
Білок, що зв'язує вітамін Д (Gc- протеїн), нг/мл	тяжкість	r=-0,7 p<0,01	r=-0,4 p<0,05	r=-0,3 p<0,05	r=-0,4 p<0,05	r=-0,7 p<0,01
	тривалість	r=-0,5 p<0,05	r=-0,4 p<0,05	r=-0,3 p<0,05	r=-0,3 p<0,05	r=-0,6 p<0,05

Таким чином, вітамін Д має багатогранний вплив на організм, адже він є не тільки предиктором здоров'я кісток, а й індукує вроджені імунні відповіді на місцевому рівні. Поряд з антимікробними пептидами він входить до складу лінії захисту респіраторного епітелію та має вплив на альвеолярні макрофаги і дендритні клітини, стимулює вроджені імунні реакції шляхом посилення хемотаксичних та фагоцитарних реакцій макрофагів.

Приймаючи до уваги той факт, що дефіцит вітаміну Д супроводжується розвитком вторинної імунної недостатності, яка проявляється зниженням фагоцитарної активності клітин, зменшенням продукції інтерферону, уповільненням процесів синтезу інтерлейкінів 1 і 2 [83, 98, 200], можна припустити, що зниження активності метаболітів вітаміну Д в сироватці крові дітей груп спостереження виступає одним із факторів ризику розвитку бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. Зниження показників рівня означеного пептиду у дітей з бронхолегеневою патологією може виступати не тільки однією з причин розвитку захворювання, а й призводити до зниження активації синтезу антимікробних пептидів, що надалі сприяє приєднанню бактеріальної мікрофлори та може виступати додатковим фактором більш тяжкого перебігу захворювання.

Отримані нами дані можуть бути використанні при розробці нових терапевтичних стратегій для зниження частоти розвитку гострої запальної патології бронхолегеневої системи у дітей раннього віку, а саме - призначення вітаміну Д як імуномодельючого препарату, націленого на запальну відповідь, викликану патогенними збудниками.

Матеріали розділу відображені у наукових працях: [201-204].

**РОЗДІЛ 4**  
**ВМІСТ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ,**  
**ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**  
**РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ**

Наступним етапом нашої роботи було визначення у сироватці крові дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи таких антимікробних пептидів, як кателіцидину LL-37,  $\beta$ 1-дефензину, лактоферину, hBPI. Результати проведеного дослідження наведено у таб.4.1.

Таблиця 4.1 - Рівень антимікробних пептидів у сироватці крові дітей, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

	Діти з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи n=67	Група контролю n=17
1	2	3
LL-37, нг/мл	0,08(0,05;0,10) <sup>1</sup> n=67	0,20(0,20;0,30) n=17
$\beta$ 1-дефензи-ни, пг/мл	85(56;130) n=67	90(78;160) n=17
Лактоферин нг/мл	6,9(5,0;9,0) <sup>1</sup> n=67	3,5(3,0;6,8) n=17
hBPI, нг/мл	1630,0(1104,0; 2000,0) <sup>1</sup> n=64	2500,0(1650,0; 4700,0) n=17

Примітка. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,01$ .

Як видно з даних таблиці, розвиток запальних процесів органів дихання супроводжувався низкою змін вмісту в сироватці крові ендогенних

антимікробних пептидів. Нами встановлено вірогідне зниження рівня у сироватці крові антимікробних пептидів, і в першу чергу hBPI ( $p < 0,01$ ) і кателіцидину LL-37 ( $p < 0,01$ ), що відбувалося на тлі чіткої тенденції зниження  $\beta 1$ -дефензинів ( $p > 0,05$ ). Водночас ми спостерігали, що розвиток запальних процесів органів дихання відбувався на тлі вірогідного зростання вмісту в сироватці крові лактоферину ( $p < 0,01$ ), що виглядає логічним, якщо брати до уваги той факт, що лактоферин виконує функції регулятора активності імунокомпетентних клітин, роль яких значно зростає в умовах недостатньої активності ендогенних антимікробних пептидів. Крім того, лактоферин є білком гострої фази запалення [205-207].

З метою об'єктивізації результатів ми дослідили означені показники з урахуванням нозологічної форми захворювання (таб. 4.2).

Як видно з даних, що представлені у табл. 4.2, у дітей з гострими бактеріальними захворюваннями бронхолегеневої системи вміст кателіцидину LL-37 був вірогідно нижчим за значення контрольної групи в обох підгрупах спостереження ( $p < 0,05$ ). З огляду на антиінфекційні властивості LL-37, можливо припустити, що у пацієнтів з недостатнім синтезом кателіцидину або підвищеною його утилізацією, розвивається його недостатність. Доведено, що конститутивна та індукційна секреція кателіцидину у респіраторному тракті підвищується після інфікування макроорганізму патогенними мікроорганізмами, зокрема, грампозитивними та грамнегативними патогенами, які найчастіше колонізують як верхні, так і нижні дихальні шляхи [208-209], що забезпечує захист не тільки на місцевому рівні, а й модулює імунну відповідь [210].

Відомо, що поряд з кателіцидином в епітеліальних клітинах дихальних шляхів відбувається синтез  $\beta 1$ -дефензинів для забезпечення постійного рівня місцевого захисту (конститутивний синтез), а також індукційний синтез – шляхом індукування цитокінами та ЛПС бактеріальної стінки [121, 123]. Тому нами було визначено рівень означеного пептиду у сироватці крові дітей з груп дослідження.

Таблиця 4.2 - Рівень антимікробних пептидів у сироватці крові дітей групи спостереження з урахуванням нозологічної форми захворювання, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=46	Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=21	Група контролю n=17
1	2	3	4
LL-37, нг/мл	0,08(0,05;0,10) <sup>2</sup> n=46	0,09(0,05;0,10) <sup>2</sup> n=21	0,20(0,20;0,30) n=17
β1-дефензин, нг/мл	88,0(61,0;134,0) n=46	75,0(56,0;95,0) <sup>1</sup> n=21	90,0(78,0;160,0) n=17
Лактоферин нг/мл	6,5(3,8;9,4) <sup>2</sup> n=46	7,8(6,0;8,0) <sup>2</sup> n=21	3,5(3,0;6,8) n=17
hVPI, нг/мл	1415,0(1050,0; 1800,0) <sup>2,3</sup> n=42	1745,0(1150,0; 2450,0) <sup>1</sup> n=20	2500,0(1650,0; 4700,0) n=17

Примітка 1. (¹) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

Примітка 2. (²) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,01$ .

Примітка 3. (³) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей обох підгруп спостереження  $p < 0,05$ .

Проведений аналіз показав (табл. 4.2), що у групі дітей, хворих на гострий бронхіт, мала місце тенденція до зниження вмісту β1-дефензину у сироватці крові в порівнянні з показниками контрольної групи, але без статистично значущої різниці ( $p > 0,05$ ). В той самий час, у групі дітей, хворих на пневмонію, відзначалось вірогідне зниження означеного пептиду у сироватці крові в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що поряд з кателіцидіном та β1-дефензинами протимікробними властивостями володіє й лактоферин, металозв'язуючий протеїн, який входить до складу неспецифічного захисту респіраторного тракту [123, 131]. Тому ми дослідили вміст даного антимікробного пептиду



в сироватці крові дітей з груп спостереження. Проведений аналіз одержаних результатів показав його вірогідне ( $p < 0,01$ ) підвищення в обох підгрупах спостереження в порівнянні з показниками контрольної групи.

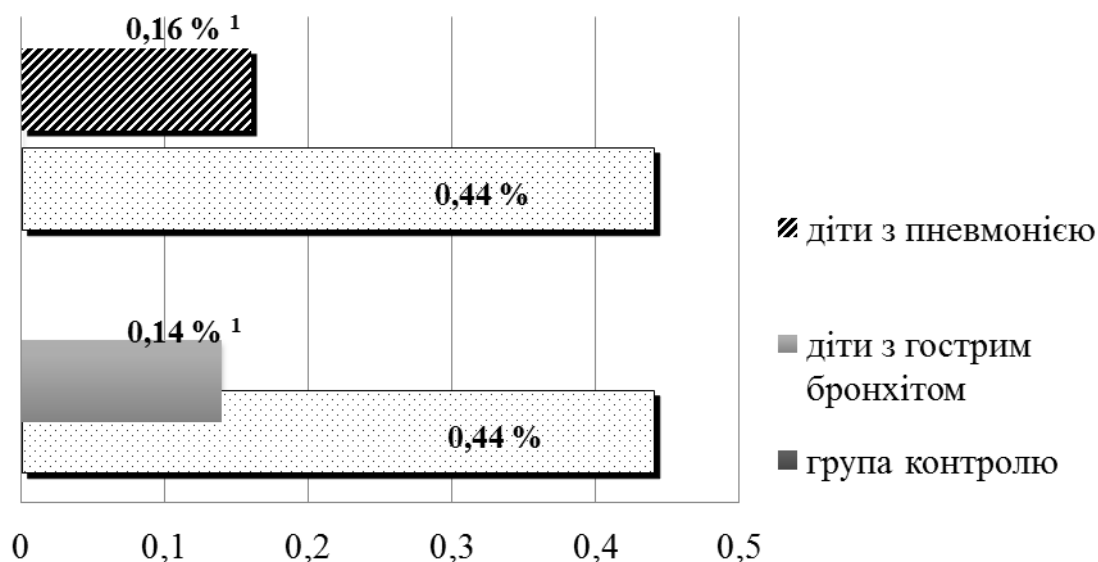
Особливу нашу увагу в процесі виконання дослідження було спрямовано на вивчення вмісту у сироватці крові дітей, що перебували під нашим спостереженням, бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин (hBPI). Це було зумовлено тим, що на сучасному етапі є лише поодинокі роботи, присвячені дослідженню ролі означеного пептиду в патогенезі запальних процесів органів дихання [162, 167]. Як показав аналіз даних проведеного дослідження розвиток гострих бактеріальних запальних захворювань органів дихання у дітей відбувається на тлі статистично значущого зниження вмісту hBPI у сироватці крові ( $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що встановлена тенденція мала місце в обох групах спостереження, проте вміст hBPI у сироватці крові в 1-й підгрупі був найнижчим та статистично вірогідно різнився від показників, одержаних у дітей 2-ї підгрупи ( $p < 0,05$ ) та групи контролю ( $p < 0,01$ ).

З метою уточнення характеру залежності між вмістом антимікробних пептидів та тяжкістю і тривалістю перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань у дітей раннього віку, нами було проведено кореляційний аналіз. Зокрема, були виявлені статистично значущі зворотні кореляційні взаємозв'язки високої сили між вмістом у сироватці крові LL-37 та hBPI у дітей 1-ї підгрупи та тяжкістю і тривалістю перебігу гострого бронхіту ( $r = -0,8$ ,  $p < 0,01$ , та  $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ , та  $r = -0,7$ ,  $p < 0,01$ , та  $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), а також помірної сили з рівнем  $\beta 1$ -дефензину у сироватці крові дітей означеної групи ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ , та  $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Водночас, прямий кореляційний зв'язок помірної сили було виявлено між вмістом лактоферину у сироватці крові дітей даної підгрупи та більш тяжким та тривалим перебігом гострого бронхіту ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ , та  $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ). У дітей 2-ї підгрупи нами також була виявлена аналогічна статистично вірогідна зворотна кореляційна залежність високої та помірної

сили між вмістом у сироватці крові  $\beta 1$  – дефензинів, hBPI і LL-37 та тяжкістю і тривалістю перебігу пневмонії ( $r=-0,8$ ,  $p<0,01$  та  $r=-0,7$ ,  $p<0,01$ ;  $r=-0,6$ ,  $p<0,05$  та  $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,5$ ,  $p<0,05$  та  $r=-0,4$ ,  $p<0,05$  відповідно). Тяжкість пневмонії та більш тривалий її перебіг були напряму пов'язані з високим вмістом лактоферину в сироватці крові у дітей даної підгрупи, що було підтверджено наявністю статистично вірогідної прямої кореляційної залежності помірної сили ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$  та  $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Таким чином, в результаті проведеного аналізу вмісту ендогенних антимікробних пептидів у дітей раннього віку з гострими запальними бактеріальними захворюваннями дихальної системи встановлено, що дефіцит означених пептидів, які є важливими компонентами вродженої неспецифічної імунної відповіді макроорганізму та які забезпечують захист від патогенних збудників, знаходиться у зворотній залежності від тяжкості і тривалості перебігу захворювання.

Доведено, що активна форма вітаміну Д - 1,25-дігідроксिवітамін Д на сьогодні є найбільш потужним індуктором синтезу кателіцидину в різних клітинах, включаючи епітелій респіраторного тракту, кератиноцити та мієлоїдні клітини (нейтрофіли, моноцити), припускаючи, що вітамін Д є основним регулятором LL-37 у людини [23, 214]. Тому, враховуючи, що синтез LL-37 опосередкований вітаміном Д, ми також визначили коефіцієнт співвідношення LL-37 та 25-гідроксिवітаміну Д в групах спостереження (рис. 4.1).

Як видно з рис. 4.1. у групі дітей, хворих на гострий бронхіт та пневмонію, в порівнянні з контрольною групою відзначався не тільки знижений вміст кателіцидину, але і його процентний вміст по відношенню до вітаміну Д ( $p<0,05$ ). Тобто низькі рівні вітаміну Д у дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи сприяли недостатньому синтезу LL-37.



Примітка. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей групи дослідження та групи контролю  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.1 - Співвідношення рівня кателіцидину LL-37 та 25-гідроксівітаміну Д у дітей раннього віку з гострими запальними бактеріальними захворюваннями бронхолегеневої системи.

На наступному етапі роботи було визначення вмісту антимікробних пептидів у сироватці крові дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи з урахуванням проведеного мікробіологічного обстеження (таб. 4.3).

Як видно з даних таблиці 4.3, не відзначалося статистичної різниці між рівнем кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей в обох групах спостереження незалежно від збудника ( $p > 0,05$ ), при цьому найнижчі рівні означеного пептиду були встановлені у дітей, де етіологічним чинником запального процесу виступав *Streptococcus pneumoniae*. Беручи до уваги, що активність кателіцидину залежить від взаємодії з аніонами муцину слизу дихальних шляхів, що може впливати на зниження його антимікробної активності [215], а також й те, що в умовах дефіциту LL-37 можлива інверсія його дії, тобто, замість очікуваного бактеріцидного ефекту відбувається підвищення вірулентності патогенів [216], можливо зазначити,

що низька концентрація даного антимікробного пептиду виступає однією з причин підвищеної схильності до бактеріальних збудників.

Вміст  $\beta$ 1-дефензинів у сироватці крові дітей з гострим бронхітом вірусної етіології й серед дітей, де етіологічним чинником виступали грампозитивні *Streptococcus pneumoniae*, статистично не відрізнявся від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ), адже доведено, що  $\beta$ 1-дефензини забезпечують свою антимікробну активність здебільше по відношенню саме грамнегативних бактерій та грибів [217]. Спираючись на одержані дані, ми очікували підвищення означеного пептиду у сироватці крові серед дітей з запальними захворюваннями бронхолегеневої системи з етіологічним чинником *Haemophilus influenzae*. Проте, у групі дітей з гострим бронхітом спостерігалось вірогідне зниження вмісту  $\beta$ 1-дефензинів в сироватці крові в 3,7 рази в порівнянні з групою дітей з пневмонією ( $p < 0,05$ ) та у 2,2 рази нижче щодо показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, це може бути пов'язано з тим, що саме у групі дітей з гострим бронхітом поряд з типовою *Haemophilus influenzae* визначалися й особливі некапсульовані штами означеного збудника (L-форми).

Синтез ендогенних антимікробних пептидів, зокрема  $\beta$ 1-дефензинів, відбувається у відповідь на наявність капсульних антигенів *Haemophilus influenzae*, які представлені ліпополісахаридами [218], а некапсульовані форми означеного збудника залишаються «невидимими» для клітин імунної системи, адже не мають капсули, що призводить до зниження експресії  $\beta$ 1-дефензинів та сприяє мінімізації здатності АМП ефективно видаляти патогенів, що надалі також сприяє бактеріальній колонізації [219-220]. Тобто, саме колонізація некапсульованими штамми *Haemophilus influenzae* пов'язана зі зниженням конститутивного синтезу  $\beta$ 1-дефензинів, що виступає як маркер тяжкого перебігу захворювання. З цим спостереженням узгоджуються дані, отримані при проведенні експериментального дослідження на щурах, в якому було встановлено, що при наявності

Таблиця 4.3 - Вміст антимікробних пептидів у сироватці крові дітей, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи, з урахуванням стану мікробіоценозу дихальних шляхів, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

	Підгрупа 1 (діти з гострим бронхітом) n=46			Підгрупа 2 (діти з пневмонією) n=21		Група контролю n=17
	Haemophilus influenzae n=11	Streptococcus pneumoniae n=10	Вірусна етіологія захворювання n=25	Haemophilus influenzae n=10	Streptococcus pneumoniae n=11	
1	2	3	4	5	6	7
LL-37, нг/мл	0,09(0,07;0,10) <sup>2</sup>	0,10(0,05;0,20) <sup>2</sup>	0,20(0,08;0,20)	0,10(0,08;0,13) <sup>2</sup>	0,08(0,05;0,10) <sup>2</sup>	0,20(0,20;0,30)
β1-дефензин, пг/мл	41,0(40,0;50,0) <sup>2</sup>	90,0(75,0;140,0)	95,0(69,5;120,0)	156,0(150,0;160,0) <sup>1</sup>	47,5(40,0;55,0) <sup>1,2</sup>	90,0(78,0;160,0)
Лактоферин нг/мл	5,8(3,8;9,3) <sup>2</sup>	6,9(4,4;9,5) <sup>2</sup>	8,2(4,9;9,4) <sup>2</sup>	7,0(6,0;7,5) <sup>2</sup>	7,5(6,3;8,0) <sup>2</sup>	3,5(3,0;6,8)
hVPI, нг/мл	800,0(520,0;900,0) <sup>1,2</sup>	1830,0(1600,0;2150,0) <sup>2</sup>	1970,0(1250,0;2485,0)	2400,0(2150,0;3000,0)	1150,0(1100,0;1450,0) <sup>1,2</sup>	2500,0(1650,0;4700,0)

Примітка 1. (<sup>1</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей груп спостереження p<0,05.

Примітка 2. (<sup>2</sup>) Вірогідність розбіжності між показниками у дітей груп спостереження та групи контролю<0,05.

у тварин дефіциту  $\beta$ 1-дефензинів спостерігався уповільнений кліренс *Haemophilus influenzae* з дихальних шляхів [206, 221]. Тотожні значення рівня  $\beta$ 1-дефензинів ми отримали серед дітей з пневмонією з етіологічним чинником *Streptococcus pneumoniae*, де спостерігалось зниження вмісту означеного пептиду в сироватці крові в 2 рази в порівнянні із значеннями у групі дітей з бронхітом цієї ж етіології ( $p < 0,05$ ) та в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Отримані результати пояснюються тим, що, як ми вже зазначали раніше, індукція  $\beta$ 1-дефензинів відбувається в першу чергу у відповідь на бактеріальну стимуляцію грамнегативними патогенами [18, 222-223] та проявляє меншу активність стосовно *Streptococcus pneumoniae*. Тобто, можливо припустити, що для досягнення протимікробних ефектів  $\beta$ 1-дефензинів щодо грам-позитивних бактеріальних агентів, зокрема *Streptococcus pneumoniae*, необхідно, в першу чергу, відносно високі його концентрації, а по-друге, синергічна дія з іншими неспецифічними компонентами вродженого імунітету. [224].

Проведений аналіз вмісту лактоферину у сироватці крові дітей з гострим бронхітом показав його найвищі рівні серед дітей з бронхітом вірусної етіології, але без статистичної різниці по відношенню до інших збудників ( $p > 0,05$ ). На нашу думку, це може бути пов'язано з тим, що лактоферин проявляє свою противірусну активність на етапі взаємодії вірусу з клітиною господаря або пригнічує процес реплікації вірусу в інфікованих клітинах [231]. Найнижчий рівень означеного пептиду визначався у групі дітей, де етіологічним чинником виступала грамнегативна флора – *Haemophilus influenzae*, що є логічним та знайшло підтвердження в дослідженнях Ellison III R. et al. (2012), в яких було показано, що *Haemophilus influenzae* еволюційно змінила свої властивості та почала використовувати лактоферин, як джерело заліза для свого росту, що, у свою чергу, сприяє підвищенню вірулентності патогенів та прогресуванню розвитку захворювання [155, 227]. У групі дітей з пневмонією не було відзначено вірогідної різниці між показниками лактоферину у сироватці крові в залежності від етіологічного

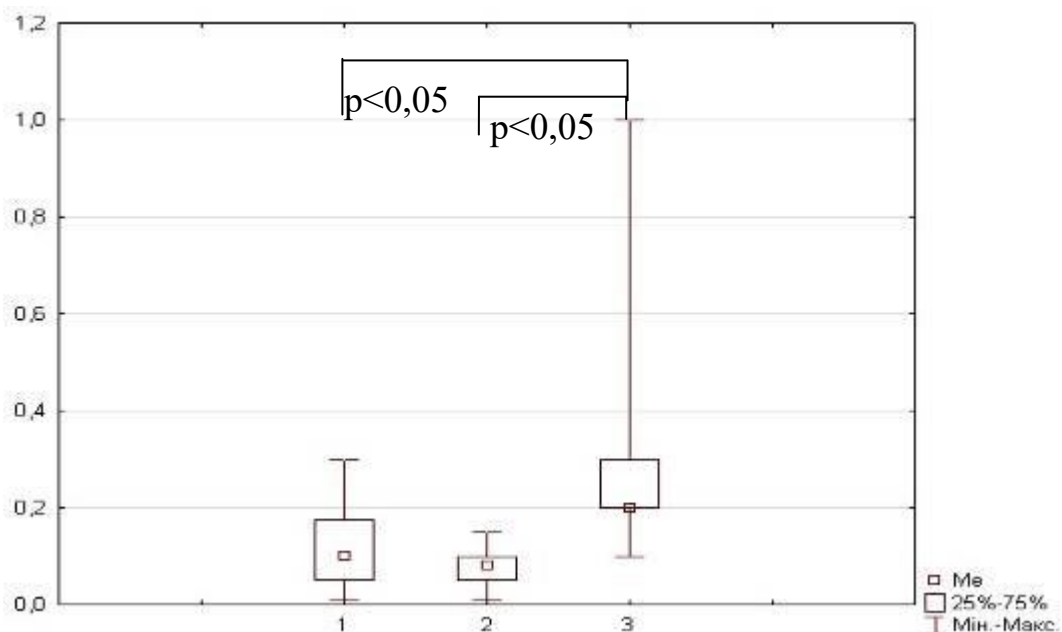
збудника. Однак, найбільші рівні означеного антимікробного пептиду визначалися у групі дітей з пневмококовою етіологією захворювання. Відомо, що антимікробна дія лактоферину реалізується шляхом прямої взаємодії білкової молекули з аніонними молекулами бактеріальної поверхні *Streptococcus pneumoniae*, що обумовлює бактеріостатичний ефект та призводить до пригнічення росту останнього та експресії їх вірулентних факторів [153, 205, 228]. Проте, деякі дослідження показали, що штами *Streptococcus pneumoniae* здатні до зв'язування та нейтралізації лактоферину через свій спеціальний мембранний білок А, який оберігає їх від шкідливої дії антимікробного пептиду [225-226], що в умовах недостатнього синтезу останнього призводить до зниження запальної імунореактивності організму та до більш важкого перебігу захворювання.

При аналізі даних, які наведено в табл. 4.3, ми визначили, що у групі дітей з бактеріальною етіологією гострого бронхіту відбувалося зниження вмісту бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин (hBPI) в сироватці крові в порівнянні із дітьми з вірусною етіологією захворювання ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що вірогідно найменші значення означеного пептиду були встановлені в групі хворих, у яких бронхіт був викликаний грамнегативними бактеріями *Haemophilus influenzae* ( $p < 0,05$ ). У групі дітей з пневмонією найнижчі значення hBPI відзначалися серед дітей з пневмококовою етіологією захворювання, а найбільш високі відзначалися у дітей з пневмонією, яка була асоційована з *Haemophilus influenzae* ( $p < 0,05$ ). Низькі рівні hBPI в сироватці в умовах колонізації бактеріальною флорою, на нашу думку, може бути пов'язано з підвищеною утилізацією означеного антимікробного пептиду патогенами, що сходиться з думкою C.D. Bingle et al. [217], який зазначає, що при масивному інфікуванні не тільки проксимальних, а й особливо дистальних відділів респіраторного тракту відбувається зниження антимікробного пептиду, що, у свою чергу, призводить до більш значної колонізації бактеріальною флорою. В той самий час, при колонізації дихальних шляхів саме грамнегативною флорою,

зокрема *Haemophilus influenzae*, ми спостерігали зниження не тільки активності hBPI, а й інших антимікробних пептидів першої лінії захисту, таких як LL-37 та  $\beta$ 1-дефензину, що вочевидь виступало одним з факторів формування більш тяжкого перебігу саме гострого бронхіту у дітей групи спостереження.

Наступним етапом нашої роботи було визначення вмісту антимікробних пептидів у сироватці крові дітей груп спостереження з урахуванням тяжкості перебігу захворювання.

Так, серед дітей, хворих на гострий бронхіт, рівень кателіцидину у сироватці крові у групі з середньо-тяжким перебігом склав 0,10(0,05;0,18) нг/мл та у групі з тяжким перебігом – 0,08(0,05;0,10) нг/мл в порівнянні з показниками контрольної групи – 0,20(0,20;0,30) нг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис.4.2).



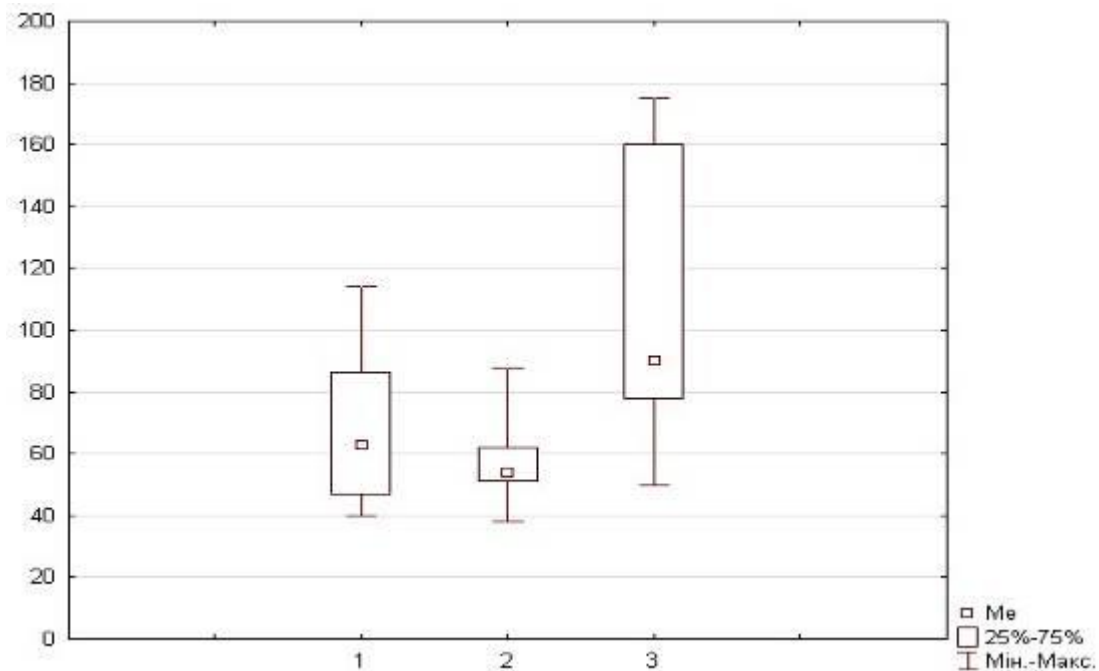
Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.2 - Діаграма розмаху рівня кателіцидину LL-37 (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.



Візуальний аналіз діаграми розмаху рівня LL-37, показав, що дітям з тяжким перебігом гострого бронхіту були притаманні найнижчі показники означеного антимікробного пептиду, в той час, як при середньо-тяжкому перебігу захворювання, даний показник коливався в широкому діапазоні, але нижче контрольних значень.

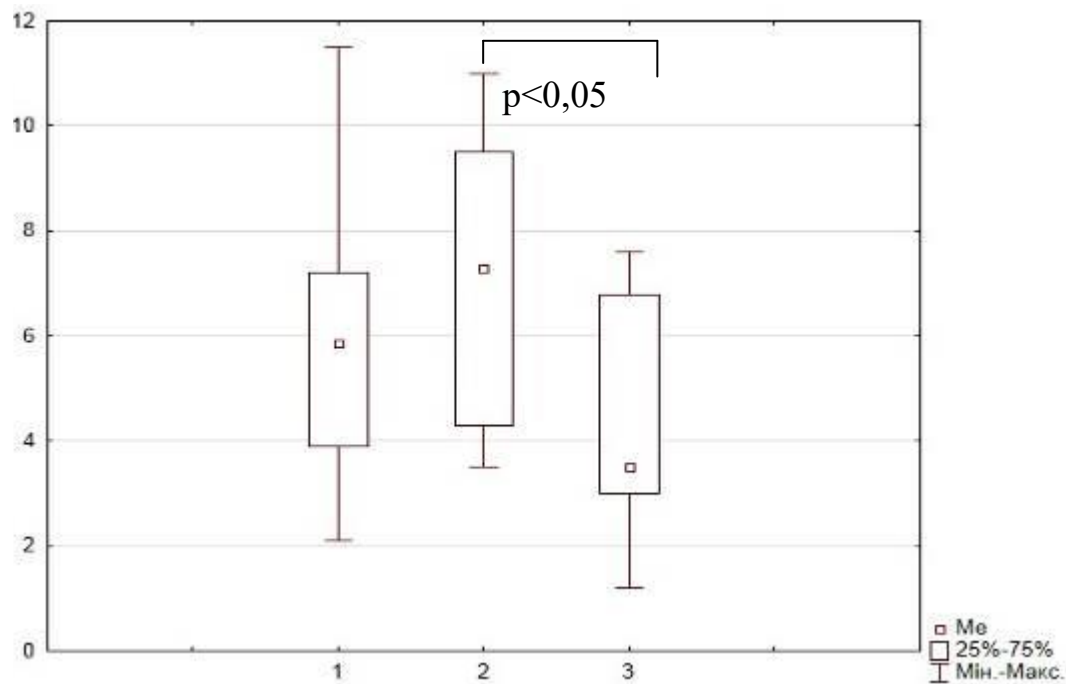
Аналіз вмісту  $\beta$ 1-дефензину у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт, в залежності від тяжкості перебігу захворювання показав, що його рівень у групі дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання склав 62,5(47,0; 86,5) пг/мл та у групі дітей з тяжким перебігом захворювання – 54,0 (51,0;62,0), що було статистично нижчим за показники контрольної групи – 90,0(78,0;160,0) пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3). При цьому найнижчий вміст  $\beta$ 1-дефензину у сироватці крові спостерігався при тяжкому перебігу захворювання.



Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.3 - Діаграма розмаху рівня  $\beta$ 1-дефензинів (пг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Рівень лактоферину у сироватці крові дітей з середньо-тяжким перебігом гострого бронхіту статистично не відрізнявся від показників контрольної групи, а лише мав тенденцію до підвищення. При цьому у більшості хворих його вміст знаходився на рівні контрольної групи і склав 5,9(3,9;7,2) нг/мл проти 3,5(3,0;6,8) нг/мл, відповідно ( $p>0,05$ ). Водночас, у дітей з тяжким перебігом захворювання вміст лактоферину у сироватці крові був вищим за його рівень в групі контролю, а його середнє значення складало 7,3(4,3;9,5) нг/мл, що у 2 рази було вищим за показник контрольної групи ( $p<0,05$ ) (рис.4.4).

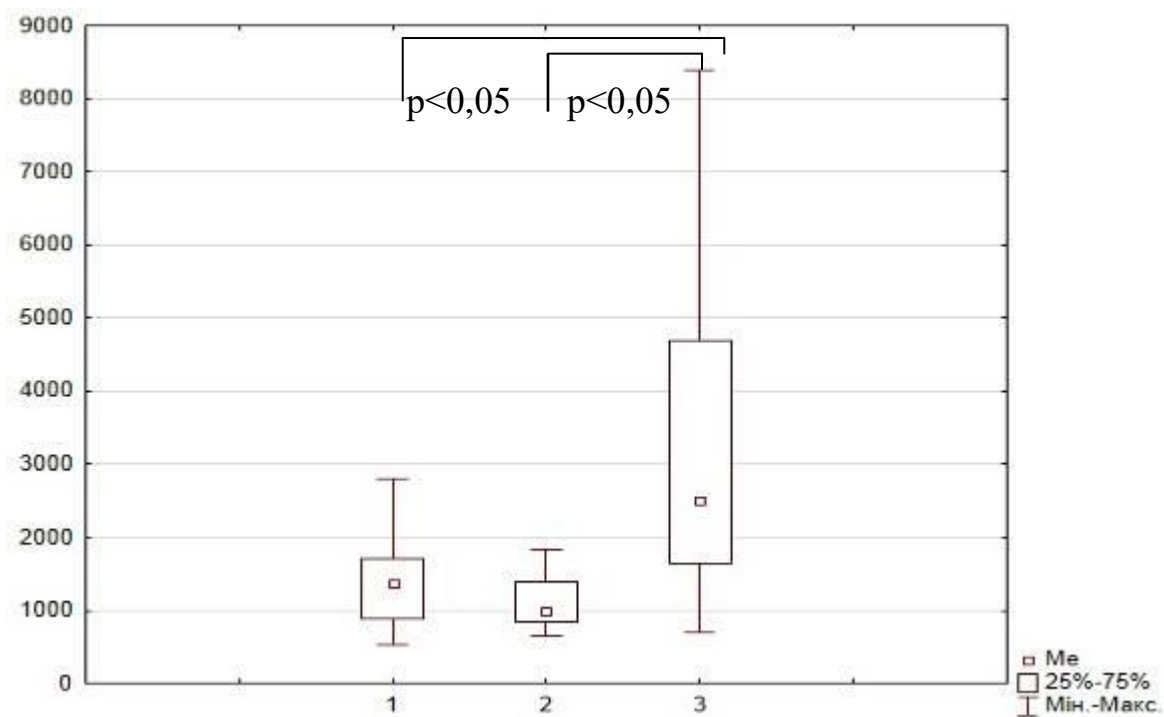


Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.4 - Діаграма розмаху рівня лактоферину (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Середнє значення концентрації hBPI у сироватці крові було вірогідно нижчим як серед дітей з середньо-тяжким перебігом гострого бронхіту

1370,0(875,0;1700,0) нг/мл, так й у групі дітей з тяжким перебігом захворювання 1000,0(850,0;1380,0) нг/мл в порівнянні із значеннями контрольної групи 2500,0(1650,0;4700,0) нг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис.4.5). При цьому, хоча при середніх значеннях hBPI не мали статистичної різниці від показників означеного антимікробного пептиду у дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, проте його максимальний вміст був в 1,3 рази нижчим, аніж при менш важкому перебігу захворювання, та не перевищував його мінімальний рівень в контрольній групі.

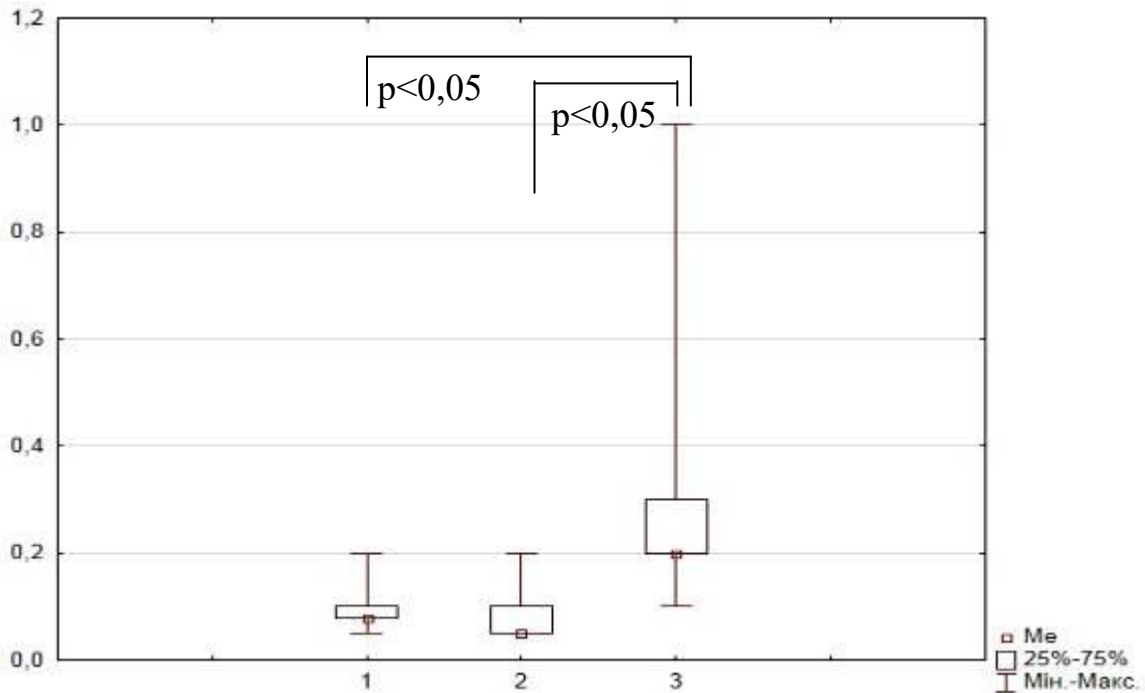


Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.5 - Діаграма розмаху рівня hBPI (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Нами також було проведено оцінку вмісту ендогенних антимікробних пептидів у групі дітей з пневмонією в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Проведений аналіз показав, що вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові був вірогідно нижчим у групі дітей як з середньо-тяжким, так і з тяжким перебігом пневмонії в порівнянні з контрольною групою: 0,08(0,08;0,10) та 0,05(0,05;0,10) нг/мл проти 0,20(0,20;0,30) нг/мл, відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.6).

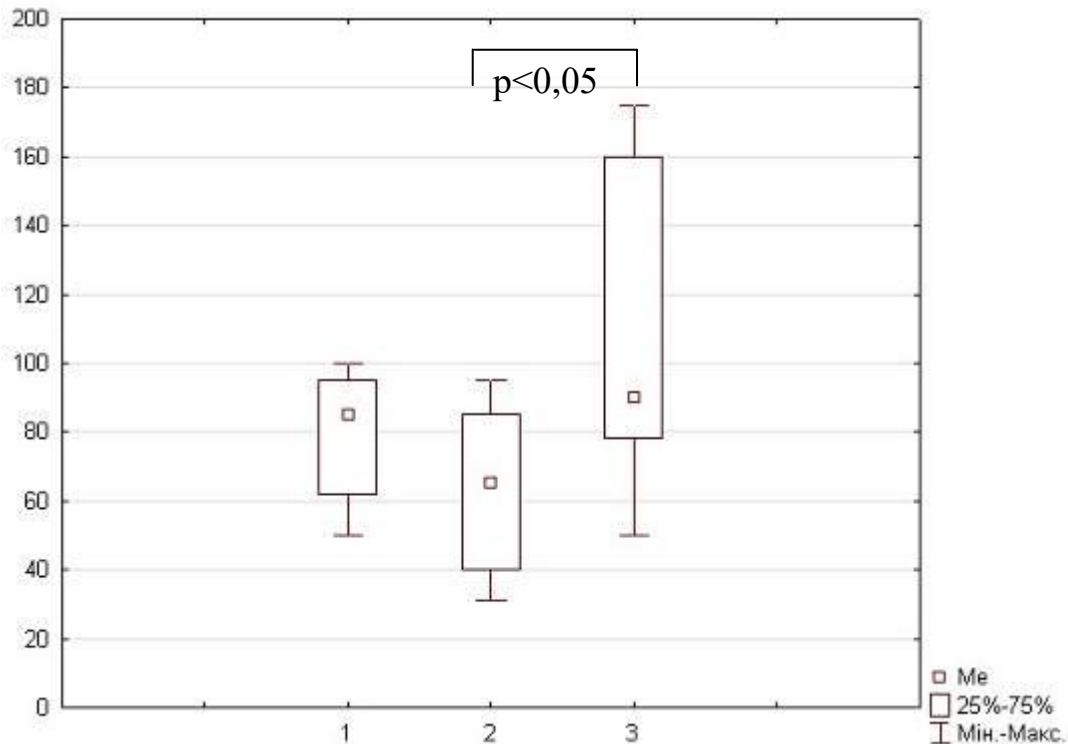


Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.6 - Діаграма розмаху рівня кателіцидину LL-37 (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Аналіз вмісту  $\beta 1$ -дефензину у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію показав також вірогідне його зниження серед дітей з тяжким перебігом захворювання – 65,0(40,0;85,0) пг/мл,  $p < 0,05$  та тенденцію до зниження означеного пептиду у групі дітей з середньо-тяжким перебігом – 85,0(62;95) пг/мл, ( $p > 0,05$ ) проти показників контрольної групи – 90,0(78,0;160,0) пг/мл (рис. 4.7). Отримані нами дані узгоджуються з низкою

досліджень, де були зроблені висновки, що для забезпечення антимікробного ефекту  $\beta$ 1-дефензинів щодо патогенних мікроорганізмів потрібні не тільки відносно високі концентрації означеного пептиду, а й досягнення синергічної дії з іншими компонентами вродженої імунної системи [229-230].

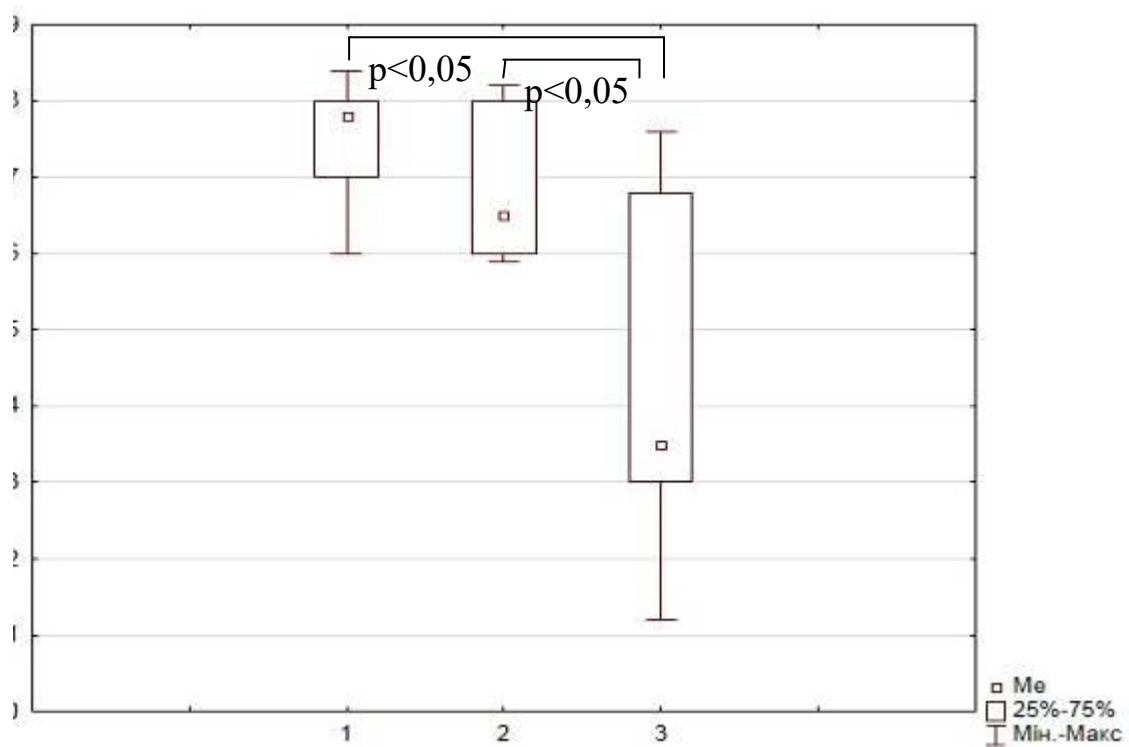


Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.7 - Діаграма розмаху рівня  $\beta$ 1-дефензинів (пг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

При проведенні оцінки вмісту лактоферину в сироватці крові дітей в залежності від тяжкості перебігу захворювання нами було встановлено підвищення його вмісту майже у 2 рази в порівнянні із значеннями означеного пептиду у контрольній групі як у дітей з середньо-тяжким, так і з тяжким перебігом пневмонії: 7,8(7,0;8,0) нг/мл та 6,5(6,0;8,0) нг/мл проти 3,5(3,0;6,8) нг/мл, відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.8). Слід зазначити, що

індивідуальний аналіз вмісту лактоферину в сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, показав, що у пацієнтів з найбільш тяжким перебігом захворювання рівень лактоферину знаходився в межах значень контрольної групи. Враховуючи, що рівень сироваткового лактоферину виступає показником, який відображає стан реактивності організму та активність Т-клітинної ланки імунітету [107], логічно припустити, що недостатня його активація при запальному процесі в бронхолегеневій системі буде призводити до більш тяжкого перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

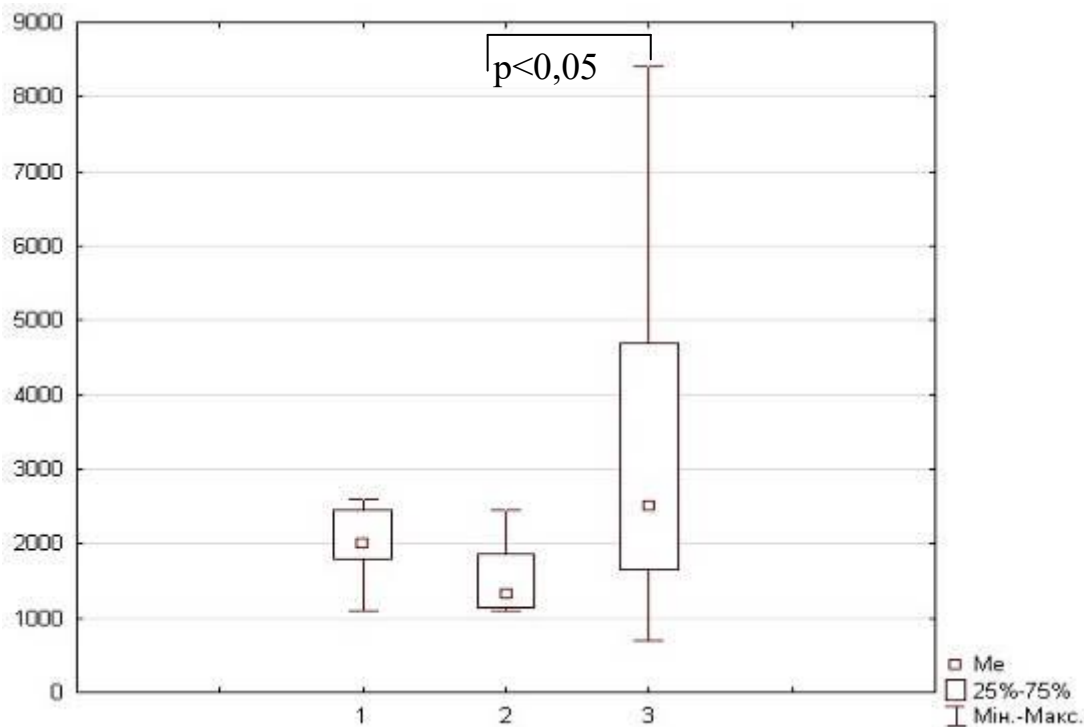


Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.8 - Діаграма розмаху рівня лактоферину (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

При визначенні рівня hVPI у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, звертало на себе увагу тенденція до зниження його значень серед

дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання 1995(1800; 2450) нг/мл ( $p>0,05$ ) та вірогідно значуще зниження у групі дітей з тяжким перебігом пневмонії 1330(1150;1850) нг/мл ( $p<0,05$ ) в порівнянні зі значеннями контрольної групи 2500,0(1650,0;4700,0) нг/мл (рис. 4.9).



Примітка. 1 - група дітей з середньо-тяжким перебігом захворювання, 2 – група дітей з тяжким перебігом захворювання, 3 – група контролю.

Рисунок 4.9 - Діаграма розмаху рівня hVPI (нг/мл) у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Відомо, що вітамін Д відіграє важливу роль в регуляції синтезу антимікробних пептидів, зокрема активація TLR людських макрофагів з підвищеною експресією рецептора вітаміну Д сприяє індукції синтезу останніх, що підтверджує зв'язок між TLR2/1-асоційованим шляхом збудження синтезу протимікробних пептидів і вітамін Д – опосередкованим вродженим імунітетом та дозволяє припустити вплив вітаміну Д на

сприйнятливості до мікробної інфекції [232-233]. Тому, наступним етапом роботи стало вивчення можливого взаємозв'язку та впливу забезпечення вітаміном Д продукції антимікробних пептидів у сироватці крові дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи (рис.4.10).

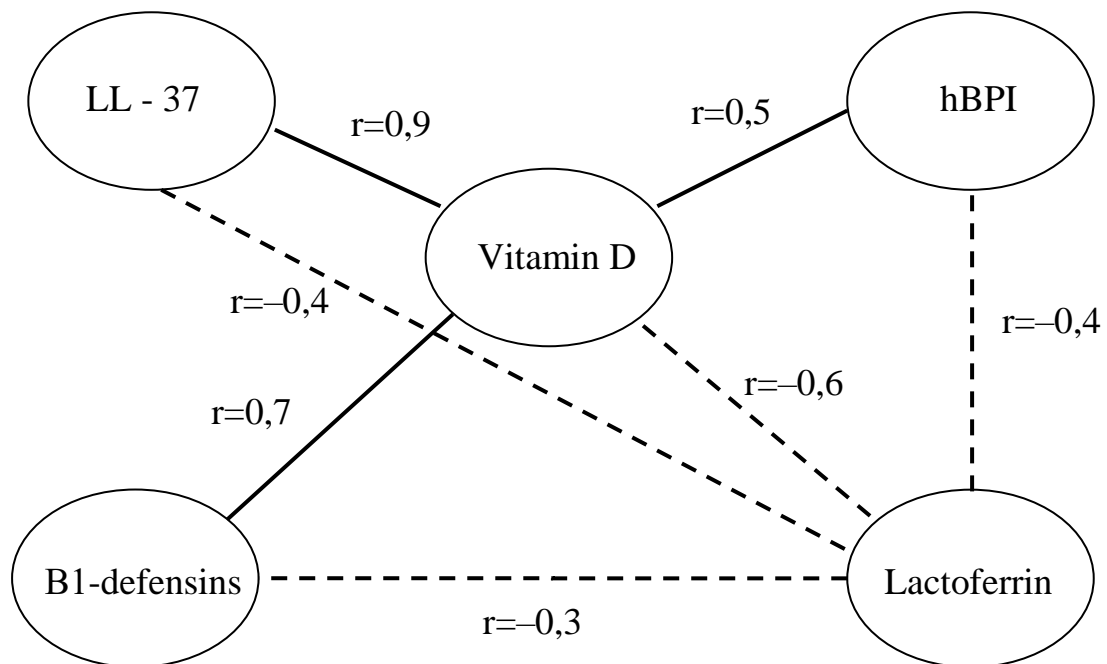


Рисунок 4.10 – Кореляційна матриця залежності вмісту вітаміну Д та продукції антимікробних пептидів у сироватці крові дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи.

Як видно з даних, приведених на рис. 4.10, у дітей, хворих на гострі запальні захворювання бронхолегеневої системи, мала місце пряма кореляційна залежність між вмістом вітаміну Д у сироватці крові та рівнем антимікробних пептидів, а також окремо зворотній кореляційний зв'язок між вмістом лактоферину та вітаміном Д й іншими пептидами, які були досліджені у дітей групи спостереження. Сукупність цих результатів дозволяє припустити, що вітамін Д, який активує ланки вродженого імунітету, одночасно здатен контролювати перебіг запальних реакцій на



інфікування патогенами та регулювати адаптивну відповідь, спрямовану на захист макроорганізму від мікробної колонізації.

Зв'язок «вітамін Д – антимікробний пептид» в умовах зниження рівня вітаміну Д в сироватці крові в повній мірі не виконує захисну роль, що надалі призводить до зниження запальної імунореактивності організму та виступає одним з факторів подальшої колонізації патогенами й більш тяжким перебігом захворювання.

Таким чином, розвиток гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи, в тому числі важких форм, у дітей раннього віку відбувається на тлі низького рівня антимікробних пептидів у сироватці крові. Одним з патогенетичних факторів недостатньої їх активації виступав дефіцит метаболітів вітаміну Д, що призводило до більш тяжкого та тривалого перебігу захворювання. Дисбаланс у ланці антимікробних пептидів призводить до зниження імунореактивності епітелію дихальних шляхів, що у свою чергу веде до масивної колонізації бактеріальними патогенами. Найбільш суттєві зміни відзначалися у групі дітей з гострим бронхітом, викликаним *Haemophilus influenzae*, та серед дітей, хворих на пневмококову пневмонію, у яких в більшості випадків захворювання мало тяжкий перебіг.

Матеріали розділу відображені у наукових працях: [201, 203-204, 234-239].

## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ ЗАПАЛЬНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

#### 5.1 Факторний та кластерний аналіз патогенетичних чинників гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку

З метою комплексної оцінки взаємозв'язків показників, які могли б пояснити розвиток бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку, нами було відібрано 25 потенційних предикторів, які виступали факторами ризику розвитку патології. Так, до складу предикторів увійшли дані анамнезу (дані анте-, інтра- та неонатального періодів, характер вигодовування, профілактичне застосування вітаміну Д), вік дитини на момент захворювання, строки госпіталізації та призначення антибактеріальної терапії від початку захворювання, бальна оцінка важкості перебігу бронхіту, показники гемограми та вмісту кальцію в сироватці крові, вміст в сироватці крові вітаміну Д та білку, що зв'язує вітамін Д, а також антимікробних пептидів (LL-37,  $\beta$ 1-дефензини, лактоферин та hBPI).

За результатами проведеного факторного аналізу було виділено 6 факторів з власними значеннями більш як 1, в які увійшли 11 з 25 предикторів розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником. Дані фактори описували 70,1 % загальної дисперсії змінних, що вивчалися, причому перші 3 головні компоненти склали майже половину (48,3 %) сумарного навантаження, що вказувало на те, що саме ці фактори детермінують основну частину патогенетичних чинників розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей, що знаходилися під нашим спостереженням (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 - Розрахункові факторні навантаження на показники, що вивчалися, у дітей раннього віку з гострим бронхітом, спричинений бактеріальним збудником

Показник	Факторні навантаження					
	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
Гемоглобін		0,792				
Нейтрофіли				-0,877		
Лімфоцити				0,913		
Доба госпіталізації від початку захворювання			0,916			
Початок антибактеріальної терапії			0,931			
Важкість перебігу захворювання		0,782				
Вміст вітамін Д у сироватці крові	0,744					
Вміст лактоферину у сироватці крові					0,700	
Профілактичне застосування віт Д	0,843					
Прояви рахіту	0,843					
Захворювання матері на ГРВІ під час вагітності						0,814

Так, згідно з отриманими даними, найбільшу значущість мав фактор 1, який умовно був позначений як «фактор забезпеченості вітаміном Д» та до складу якого увійшли 3 змінні з високим факторним навантаженням: вміст вітаміну Д в сироватці крові (факторне навантаження 0,744, RR 2,83,

95 % CI 1,27–4,32), профілактичне застосування вітаміну Д (факторне навантаження 0,843, RR 5,4, 95 % CI 2,6–7,3) та прояви рахіту (факторне навантаження 0,843, RR 5,3, 95 % CI 2,6–7,9). Отримані нами дані знайшли підтвердження в ряді досліджень, які вказували на те, що недостатня забезпеченість організму вітаміном Д корелює з частими інфекційними захворюваннями, в тому числі з розвитком гострої інфекції дихальних шляхів [20, 240].

В структуру другого фактора увійшли показники гемоглобіну (факторне навантаження 0,792, RR 4,6, 95 % CI 1,2–7,2) та бальної оцінки важкості перебігу бронхіту (факторне навантаження 0,782, RR 3,6, 95 % CI 1,1–5,3), що дозволило позначити його як «фактор анемії». Таке поєднання чинників є цілком закономірним, адже відомо, що при гострому запаленні відбувається зменшення всмоктування заліза через ентероцити та зниження його виділення з макрофагів в процесі рециркуляції. Даний процес є захисним механізмом під час гострої інфекції, спрямований на зниження біодоступності заліза, необхідного для зростання патогенних мікроорганізмів [242].

До третього фактора моделі, який був позначений як «ятрогенний», увійшли показники термінів госпіталізації (факторне навантаження 0,916, RR 1,95, 95 % CI 1,08–3,54) та початку проведення антибактеріальної терапії (факторне навантаження 0,931, RR 2,12, 95 % CI 1,19–3,81). Дана позиція є цілком зрозумілою та співпадає з проведеним в Китаї (2015) проспективним когортним дослідженням, в якому було показано, що в середньому у 88,0 % медичних працівників клінічних стаціонарів визначається безсимптомна бактеріальна колонізація верхніх дихальних шляхів. Таким чином, самі медичні працівники стають джерелом горизонтального поширення інфекції пацієнтам [242]. Також, «наріжним каменем» у лікуванні бактеріальних респіраторних інфекцій виступає ранній початок адекватної антибактеріальної терапії, що в ряді випадків обумовлено поліпшенням перебігу захворювання [243]. Водночас, надмірне або тривале використання

антибіотиків у пацієнтів з ГРЗ пов'язано з підвищеною резистентністю звичайних бактерій, ефект якої може зберігатися до 12 місяців та є результатом нераціонального використання антибіотиків, особливо на етапі первинної медико-санітарної допомоги [244].

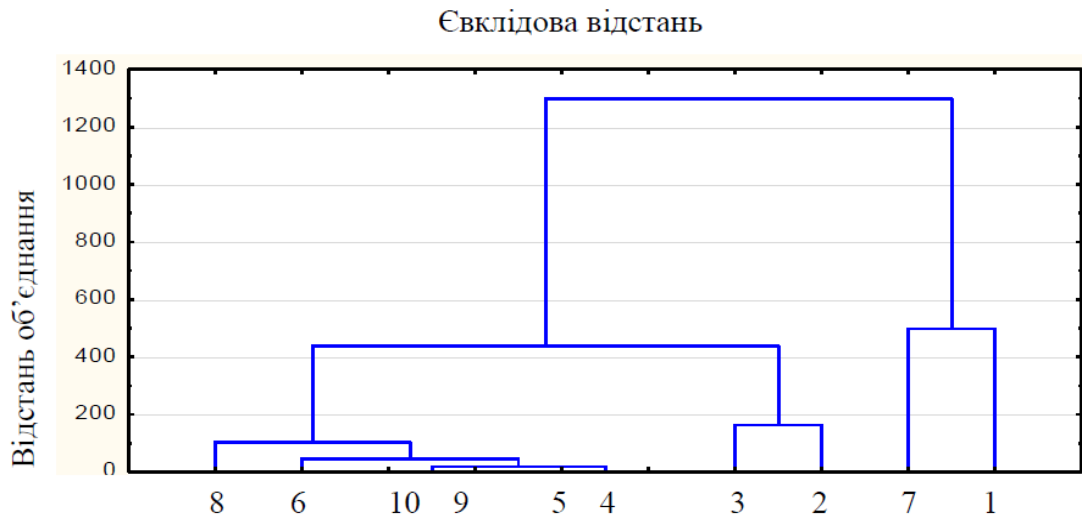
Взаємозв'язок показників четвертого фактора характеризував рівень нейтрофілів (факторне навантаження  $-0,877$ , RR 3,6, 95 % CI 1,8–5,2) та рівень лімфоцитів в периферичній крові (факторне навантаження  $0,913$ , RR 4,3, 95 % CI 2,1–6,4). Даний фактор можна назвати «фактором запалення». Відомо, що при стимуляції лейкоцитів вірусами в значній кількості починають вироблятися інтерферони (IFN), які надають сильну противірусну активність, а також проявляють антибактеріальну дію [245–246]. Одночасно, попередня індукція IFN I типу має негативні наслідки щодо вторинної бактеріальної інфекції, а саме, послаблює експресію хемокинів нейтрофілів, порушуючи антибактеріальні нейтрофільні реакції та бактеріальний кліренс [247–248] та пригнічує продукцію IL-17 Т-клітин, що призводить до зниження секреції деяких антибактеріальних пептидів, що в кінцевому підсумку сприяє поширенню та розповсюдженню бактерій [249–250].

П'ятий фактор був представлений вмістом лактоферину в сироватці крові (факторне навантаження  $0,700$ , RR 2,12, 95 % CI 1,29–3,49) та був позначений як «іmunний фактор». Означений антимікробний пептид є провідним компонентом неспецифічного захисту респіраторного тракту та виступає ключовим білком вродженого імунітету [154], який внаслідок взаємодії з клітинними поверхнями мікроорганізмів перешкоджає бактеріальній та вірусній адгезії [251].

В шостому факторі, який був позначений як «материнський», встановлено також одну змінну – респіраторні інфекційні захворювання матері під час вагітності, з факторним навантаженням  $0,814$  (RR 1,7, 95 % CI 1,2–5,2). Доведено, що при розвитку у вагітних жінок вірусної інфекції відбуваються процеси, що супроводжуються зниженням кількості

CD3+, CD4+ лімфоцитів, сироваткової концентрації IgM та комплементу, що надалі призводить до порушень протиінфекційного захисту у дітей раннього віку та є однією з причин мікст-інфікування бактеріальними агентами [252-253].

З урахуванням отриманих даних факторного аналізу, був виконаний кластерний аналіз провідних патогенетичних факторів (рис. 5.1).



Примітка: 1 – гемоглобін; 2 – нейтрофіли; 3 – лімфоцити; 4 – доба госпіталізації; 5 – початок антибактеріальної терапії; 6 – бальна оцінка важкості перебігу захворювання; 7 – профілактичне застосування вітаміну Д; 8 – вміст лактоферину; 9 – вміст вітаміну Д; 10 – захворювання матері на ГРВІ під час вагітності.

Рисунок 5.1 - Дендрограма кластерного аналізу провідних патогенетичних чинників розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку.

За результатами ієрархічного кластерного аналізу в досліджуваній вибірці патогенетичних факторів розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку було виділено 2 кластери.

Отже, вже на початковому етапі формується асоціативний взаємозв'язок між показниками червоної крові та профілактичному застосуванні вітаміну Д

(кластер 1). Також, сформовано агломерацію між показниками строку госпіталізації, початку антибактеріальної терапії та вмістом вітаміну Д в сироватці крові з подальшим приєднанням показника лактоферину, та наявність захворювання матері на ГРВІ під час вагітності (кластер 2). У свою чергу, зазначені складові впливають на важкість перебігу захворювання. Отримані лінійні взаємовідношення завершували показники нейтрофілів та лімфоцитів, які формували з даними показниками єдиний агломерат. При цьому компоненти сформованих кластерів не тільки логічно доповнюють один одного, але і свідчать про їх патогенетичні ролі у розвитку бактеріального процесу в бронхолегеневій системі у дітей раннього віку.

Для підтвердження взаємозв'язків означених факторів, які впливають на етіологію гострого бронхіту, був проведений кореляційний аналіз змінних (табл. 5.2).

Результати проведеного кореляційного аналізу засвідчили наявність значущих кореляційних зв'язків між усіма виділеними факторами, як категоріальними, так і параметричними (табл. 5.2). Зокрема, вміст вітаміну Д у сироватці крові мав закономірні взаємозв'язки не тільки зі змістом в сироватці крові LL-37 ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ) та лактоферину ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ), а й з етіологією захворювання ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто ризик приєднання бактеріальної інфекції зростає у дітей з низьким вмістом вітаміну Д в сироватці крові. При цьому ранній початок антибактеріальної терапії ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ) та рання госпіталізація дитини ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ) виступали одним із факторів бактеріальної колонізації дихальних шляхів та розвитку вірусно-бактеріальної ко-інфекції. Причому рання госпіталізація дитини, як правило, асоціювалося й з раннім призначенням антибіотиків ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ).

Слід зазначити, що тяжкість перебігу захворювання вірогідно не залежала від етіології захворювання ( $r = 0,07$ ,  $p > 0,05$ ) та не впливала на строки госпіталізації дитини ( $r = 0,05$ ,  $p > 0,05$ ) а також вибір етіотропної терапії ( $r = -0,03$ ,  $p > 0,05$ ).

Таблиця 5.2 - Кореляційна матриця в групі дітей раннього віку, хворих на гострий бронхіт, спричиненого бактеріальним збудником

Показник	№	1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Етіологія бронхіту	1								
День надходження до стаціонару	2	-0,46 <sup>2</sup>							
Початок антибактеріальної терапії	3	-0,33 <sup>1</sup>	0,63 <sup>2</sup>						
Вітамін Д	4	-0,33 <sup>1</sup>	0,38 <sup>1</sup>	0,27					
hBPI	5	-0,31	0,24	0,19	0,21				
Лактоферин	6	-0,01	0,01	0,10	0,45 <sup>2</sup>	-0,12			
LL-37	7	-0,17	0,41	0,18	0,48 <sup>2</sup>	0,45 <sup>2</sup>	-0,06		
Профілактика рахіту	9	-0,23	0,26	-0,02	0,39 <sup>1</sup>	0,19	0,06	0,26	-0,15

Примітка 1. (<sup>1</sup>) Ступінь вірогідності  $p < 0,05$ .

Примітка 2. (<sup>2</sup>) Ступінь вірогідності  $p < 0,01$ .

Результати проведеного факторного та кластерного аналізу підтвердили пріоритетний вклад в розвиток гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку таких ключових предикторів, як стан забезпеченості вітаміном Д, характер вигодовування та перебіг антенатального періоду (захворювання матері на ГРВІ під час вагітності), рання госпіталізація та необгрунтоване застосування антибактеріальної терапії, наявність анемії та ознак запалення у периферійній крові (рівень



гемоглобіну та лейкоцитів), зниження вмісту антимікробних пептидів у сироватці крові (кателіцидіну LL-37, лактоферину, hBPI).

## **5.2 Математична модель ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку**

На підставі проведеного факторного та кластерного аналізу та визначення незалежних факторів розвитку захворювання у дітей, що знаходилися під нашим спостереженням, нами була створена математична модель за допомогою методу бінарної логістичної регресії, для прогнозування розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку.

Модель прогнозу ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку мала наступний вигляд:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(4,054 - 17,130 * X1 + 16,391 * X2 - 0,012 * X3 + 0,069 * X4 - 0,596 * X5 - 0,005 * X6 - 0,024 * X7 - 0,544 * X8 + 0,178 * X9))).$$

Де коефіцієнти регресії для кожної з маркерних ознак представлені для кожної змінної «X1-X9», а коефіцієнт (4,054) є константою:

X1 – день надходження до стаціонару (коефіцієнт регресії –17,130);

X2 – початок антибактеріальної терапії (коефіцієнт регресії 16,391);

X3 – рівень вітаміну Д у сироватці крові (коефіцієнт регресії –0,012);

X4 – рівень лактоферину у сироватці крові (коефіцієнт регресії 0,069);

X5 – профілактика рахіту: 1 – не проводилась, 2 – проводилась (коефіцієнт регресії –0,596);

X6 – кількість гемоглобіну в периферійній крові (коефіцієнт регресії – 0,005);

X7 – кількість лейкоцитів в периферійній крові (коефіцієнт регресії – 0,024);

X8 – характер вигодовування: 1– штучне вигодовування, 2 – змішане, 3 – природне (коефіцієнт регресії -0,544);

X9 – бальна оцінка тяжкості захворювання (від 0 до 20 балів) (коефіцієнт регресії 0,178).

Якщо розраховане значення «р»  $\geq 0,5$ , то даного пацієнта слід віднести в групу хворих, у яких гострий бронхіт буде мати бактеріальну природу. Якщо ж розраховане значення «р»  $< 0,5$ , то даного пацієнта слід віднести до групи хворих, у яких наймовірніше буде спостерігатися вірусний бронхіт.

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки та склала 78,4 % (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Класифікаційна таблиця розрахованої ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку

	Прогнозовано за рівнянням регресії		Відсоток співпадіння
	Вірусні бронхіти	Гострі бронхіти, спричинені бактеріальним збудником	
1	2	3	4
Вірусні бронхіти	26	8	76,5 %
Гострі бронхіти, спричинені бактеріальним збудником	8	32	80,0 %
Всього	38	36	78,4 %

Чутливість моделі виявилася рівною 80,0 %, а специфічність – 76,5 %. Результати Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів моделі) підтвердили статистичну значущість даної моделі ( $\chi^2 = 20,523$ ;

df=9; p=0,015). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав  $r = 0,64$ .

Площа під ROC-кривою, що відображала діагностичну інформативність представленого рівняння логістичної регресії, дорівнювала 0,866, індекс Gini склав 73,2 %, що характеризує хорошу якість проведеної класифікації предикторів (рис. 5.2).

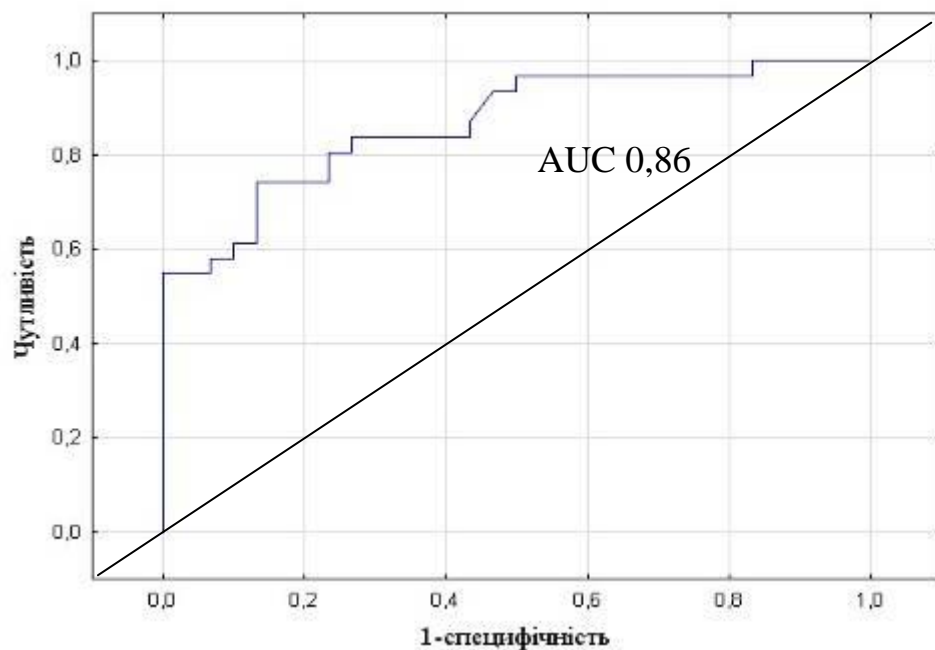


Рисунок 5.2 - ROC-крива рівняння бінарної логістичної регресії, побудованої за 9 факторними ознаками прогнозування розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку.

Для виявлення факторів, найбільший ступінь яких пов'язаних з ризиком розвитку гострого бактеріального бронхіту у дітей раннього віку, був проведений відбір найбільш значущих ознак методом генетичного алгоритму. В результаті проведеного аналізу було відібрано 4 факторних ознаки: доба госпіталізації від початку захворювання (X1), день призначення антибактеріальної терапії від початку захворювання (X2), вміст вітаміну Д у сироватці крові (X3), вміст лактоферину в сироватці крові (X4).

Для виявлення сили та спрямованості виділених факторів було побудовано рівняння логістичної регресії:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(3,137 - 17,392 * X_1 + 16,663 * X_2 - 0,011 * X_3 + 0,055 * X_4)))$$

Де коефіцієнти регресії для кожної з маркерних ознак представлені для кожної змінної «X1-X4» та мають вигляд:

X1 – день надходження до стаціонару (коефіцієнт регресії -17,392);

X2 – початок антибактеріальної терапії (коефіцієнт регресії 16,663);

X3 – рівень вітаміну Д у сироватці крові (коефіцієнт регресії -0,011);

X4 – рівень лактоферину у сироватці крові (коефіцієнт регресії 0,055).

Із загальної кількості пацієнтів, відібраних для проведення прогнозування, вірогідний прогноз був здійснений в 78,4 % випадків. Прогностична цінність позитивного результату склала 80,0 %. Прогностична цінність негативного результату - 76,5 %. Результати Omnibus Test також підтверджують статистичну значущість другої моделі ( $\chi^2 = 18,95$ ;  $df = 4$ ;  $p = 0,001$ ). При розрахунку прогностичної категоріальної валідності тесту коефіцієнт валідності склав  $r = 0,60$ .

Для оцінки значущості 4 виділених з 9 відібраних факторних ознак та оцінки адекватності побудованих моделей прогнозування розвитку гострого бактеріального бронхіту у дітей раннього віку був використаний метод порівняння ROC-кривих моделей (рис. 5.3).

При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC-кривою рівняння логістичної регресії, побудованої для всіх 9 факторних ознак, склала  $AUC_1 = 0,866 \pm 0,058$  (95 % ДІ 0,752 - 0,981,  $p < 0,0001$ ), для рівняння логістичної регресії, побудованої за 4 факторними ознаками,  $AUC_2 = 0,840 \pm 0,066$  (95 % ДІ 0,710 - 0,970,  $p < 0,0001$ ). Індекс Gini для другої прогностичної моделі склав 68,0 %, що вказувало на відмінну якісну значущість прогностичної моделі.

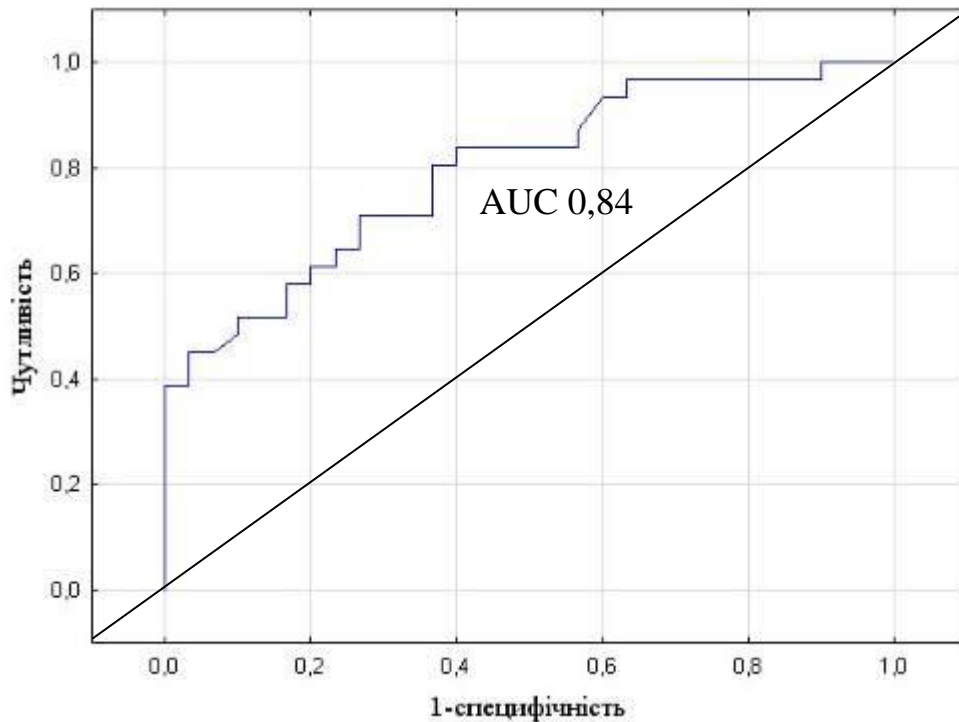


Рисунок 5.3. ROC-крива для рівняння логістичної регресії, побудованої за 4 факторними ознаками прогнозування розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку.

Тобто, зменшення числа факторних ознак з 9 до 4 не привело до істотної зміни прогностичних якостей моделі, що вказує на високу значущість виділених факторів у розвитку гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку.

Ефективність запропонованої моделі та доцільність її використання на практиці для прогнозування розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку наочно представлено в клінічних прикладах.

#### Приклад №1.

Дівчинка Ю., 1 рік і 10 місяців направлена до стаціонару з діагнозом гострий бронхіт на 2-й день захворювання (X1-2), приймання антибактеріальних препаратів розпочато одразу після надходження дитини до стаціонару (X2-2). З анамнезу відомо, що дівчинка від народження

знаходилася на частково грудному вигодовуванні (X8-2), профілактичне застосування вітаміну Д не проводилося (X5-1). При оцінці тяжкості перебігу гострого бронхіту за шкалою ABSS отримано 12 балів, що відповідало тяжкому перебігу захворювання (X9-12). Рівень гемоглобіну при дослідженні периферійної крові складав 105 Г/л (X6-105), рівень лейкоцитів  $20 \cdot 10^9$ /л (X7-20). Додатково визначався рівень лактоферину у сироватці крові – 6,8 нг/мл (X4-6,8) та рівень вітаміну Д (25(OH)D<sub>3</sub>) – 65 нмоль/мл (X3-65).

Підставляємо одержані числові значення до формули :

$$p = 1 / (1 + \exp(-(4,054 - 17,130 \cdot 2 + 16,391 \cdot 2 - 0,012 \cdot 65 + 0,069 \cdot 6,8 - 0,596 \cdot 1 - 0,005 \cdot 105 - 0,024 \cdot 20 - 0,544 \cdot 2 + 0,178 \cdot 12))).$$

$$p = 0,53.$$

При проведенному підрахунку за формулою отриманий результат «р»  $\geq 0,5$ , який підтверджує, що гострий бронхіт має бактеріальну етіологію.

При використанні формули з меншою кількістю ознак також отримуємо результат «р»  $\geq 0,5$  :

$$p = 1 / (1 + \exp(-(3,137 - 17,392 \cdot 2 + 16,663 \cdot 2 - 0,011 \cdot 65 + 0,055 \cdot 6,8))).$$

$$p = 0,55.$$

В перші 24 години після надходження дівчинки до стаціонару дитині було проведено бактеріологічне дослідження назофарингеального аспірату, та отриманий результат через 5 днів підтвердив бактеріальну етіологію гострого бронхіту (виділений збудник - *Haemophilus influenzae* в діагностичному титрі  $10^8$ ).

Приклад №2.

Хлопчик В., 2 роки та 3 місяці направлений до стаціонару з діагнозом гострий бронхіт на 3-й день захворювання (X1-3), лікування антибактеріальними препаратами не отримував (X2-0). З анамнезу відомо, що хлопчик від народження знаходився на природному вигодовуванні до 1,5 року (X8-3); профілактичне застосування вітаміну Д отримував регулярно (X5-3). При оцінці тяжкості перебігу гострого бронхіту за шкалою ABSS отримано 9 балів, що відповідало середньо-тяжкому перебігу захворювання

(X9-10). Рівень гемоглобіну при дослідженні периферійної крові складав 120 Г/л (X6-120), рівень лейкоцитів  $7,5 \cdot 10^9$ /л (X7-9). Додатково визначався рівень лактоферину у сироватці крові – 6,0 нг/мл (X4-6,0) та рівень вітаміну Д (25(OH)D<sub>3</sub>) – 78 нмоль/мл (X3-78).

Підставляємо одержані числові значення до формули :

$$p = 1 / (1 + \exp(-(4,054 - 17,130 \cdot 3 + 16,391 \cdot 0 - 0,012 \cdot 78 + 0,069 \cdot 6,0 - 0,596 \cdot 3 - 0,005 \cdot 120 - 0,024 \cdot 7,5 - 0,544 \cdot 3 + 0,178 \cdot 9))).$$

$$p=0,02.$$

При проведенному підрахунку за формулою отриманий результат «р» < 0,5, який підтверджує, що гострий бронхіт не має бактеріальну етіологію.

При використанні формули з меншою кількістю ознак також отримуємо результат «р» < 0,5 :

$$p = 1 / (1 + \exp(-(3,137 - 17,392 \cdot 3 + 16,663 \cdot 0 - 0,011 \cdot 78 + 0,055 \cdot 6,0))).$$

$$p= 0,01.$$

В перші 24 години після надходження до стаціонару дитині було проведено бактеріологічне дослідження назофарингеального аспірату, та отриманий результат через 5 днів не виявив жодного етіологічного збудника, що в сукупності з характером клінічного перебігу захворювання було розцінено як гострий бронхіт вірусної етіології.

Проведений математичний аналіз даних з використанням методу бінарної логістичної регресії дозволить підвищити ефективність ранньої діагностики гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником ще до отримання бактеріологічного підтвердження, що надалі буде сприяти вибору раціональної лікувальної тактики щодо означеної групи дітей.

### **5.3 Факторний та кластерний аналіз патогенетичних чинників розвитку пневмонії у дітей раннього віку**

Нами були відібрані 23 значущих предиктори розвитку пневмонії у дітей раннього віку, серед яких були такі дані як перебіг перинатального періоду,

стать дитини, характер вигодовування на першому році життя, дані анамнезу та тяжкість перебігу захворювання, рівні гемоглобіну в периферичній крові, вміст в сироватці крові вітаміну Д та антимікробних пептидів (лактоферин, LL-37, hVPI).

Проведений факторний аналіз дозволив виділити 5 головних компонент з власним числом більше ніж 1,0 та сумарним внеском в загальну дисперсію 71,5 %. Це вказувало на те, що означені чинники детермінують основну частину предикторів розвитку пневмонії у дітей з груп спостереження (табл. 5.4).

Як видно з даних, які представлені в таблиці 5.4. високий ступінь навантаження мав 1 фактор – «ятрогенний», до складу якого увійшли показники терміну госпіталізації в стаціонар (факторне навантаження – 0,918, RR 2,63, 95 % CI 1,06 – 6,52) та пізнє стартове призначення антибактеріальних препаратів (факторне навантаження – 0,911, RR 2,83, 95 % CI 1,15 – 6,98). Отримані нами дані виглядають логічно, якщо взяти до уваги той факт, що пізнє звернення пацієнтів за медичною допомогою та несвоєчасне призначення антибактеріальної терапії на догоспітальному етапі виступає однією з причин тяжкого перебігу захворювання [254-255].

Другим фактором виступав «материнський фактор» до складу якого увійшли дані перинатального періоду, стать дитини та характер вигодовування на першому році життя (факторні навантаження – 0,793, RR 1,84, 95 % CI 1,16 – 2,93; – 0,745, RR 1,94 95 % CI 1,3 – 2,92 та – 0,702, RR 1,64, 95 % CI 1,07 – 2,53 відповідно). Низка досліджень підтверджують, що ризик виникнення інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей у віці до 6 місяців, які знаходилися на грудному вигодовуванні, був нижче, ніж в групі дітей, які перебували на частково грудному вигодовуванні з 4-х місяців і в порівнянні з дітьми, які отримували тільки молочні суміші [256-257].

Також мав значення і такий фактор, як стать дитини, адже дані як вітчизняних, так і закордонних дослідників підтверджують, що майже у 2 рази



частіше епізоди пневмонії зустрічаються серед хлопчиків, особливо у віці до 1 року [258-260].

Таблиця 5.4.- Розрахункові факторні навантаження на показники, що вивчалися у дітей раннього віку, хворих на пневмонію

Показник	Факторні навантаження				
	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
Мала вага при народженні		-0,793			
Терміни госпіталізації до стаціонару	-0,918				
Пізнє стартове призначення антибактеріальних препаратів	-0,911				
Тяжкість перебігу захворювання					-0,770
Характер вигодовування		-0,702			
Рівень вітаміну Д				0,883	
Лактоферин				0,717	
Кателіцидін LL-37			-0,810		
hVPI			-0,795		
Гемоглобін					0,841
Стать		-0,745			

Третій фактор був позначений як «протимікробний» та був представлений показниками вмісту в сироватці крові кателіцидіну (факторні навантаження 0,810, RR 2,52, 95 % CI 1,02 – 6,29) та hVPI (факторні навантаження 0,795, RR 2,75, 95 % CI 1,06 – 4,88). Відомо, що в умовах дефіциту hVPI відбувається зниження експресії кателіцидіна LL37, лактоферину і лізоциму, що, у свою чергу, призводить до більш значної

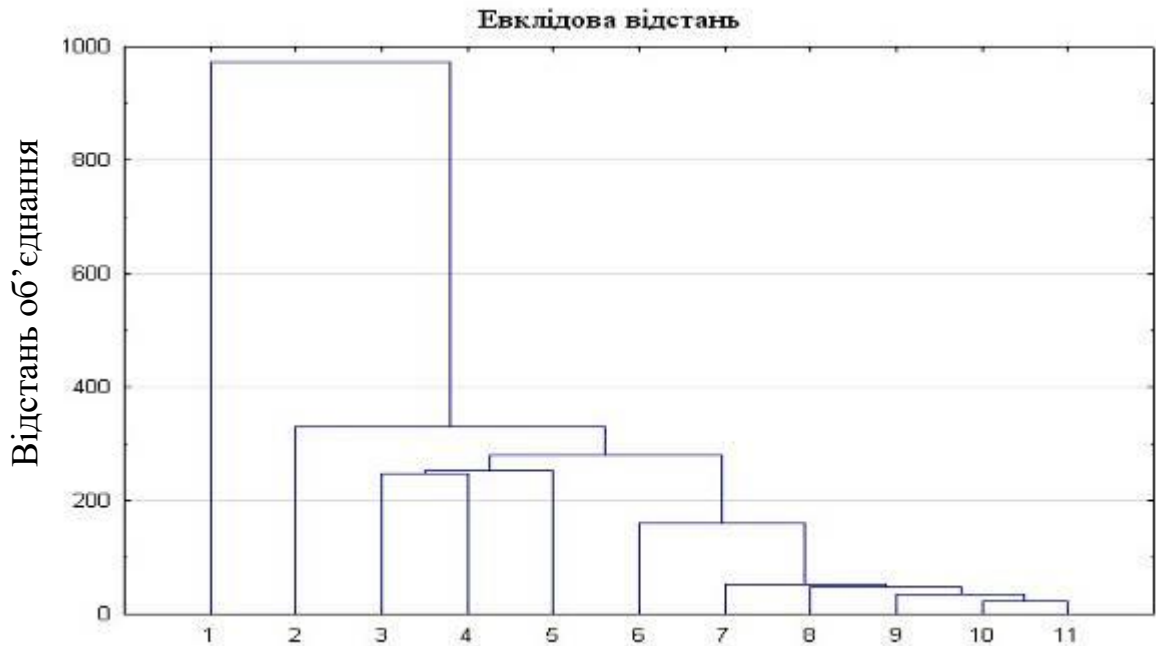
колонізації патогенною мікрофлорою респіраторного тракту та може привести до більш важкого перебігу захворювання [156].

До структури четвертого фактора увійшли рівні вітамін Д та лактоферину в сироватці крові (факторне навантаження 0,883, RR 2,84, 95 % CI 1,16 – 3,93 і 0,717, RR 3,98, 95 % CI 2,35-6,75 відповідно). Цей фактор був позначений як «імуний фактор», адже на сьогодні в літературі накопичено багато доказів впливу вітаміну Д на синтез антимікробних пептидів, а також вагоме значення означеного вітаміну в патогенезі імунної відповіді проти колонізації бактеріальними патогенами респіраторного тракту [11, 105, 261].

До п'ятого фактора, «фактору анемії», увійшли показники рівня гемоглобіну в периферійній крові та тяжкість перебігу захворювання (факторне навантаження 0,841, RR 1,35, 95 % CI 1,05-3,26 та -0,770, RR 1,26, 95 % CI 1,04-2,96). Відомо, що ризик розвитку пневмонії у дітей з анемією зростає приблизно в чотири рази, а також і те, що низька насиченість гемоглобіну киснем сприяє зменшенню транспортування кисню до тканин, що призводить до більш вираженої гіпоксії та є причиною більш важкого перебігу захворювання [262-263].

Проведений кластерний аналіз підтвердив патогенетичну значущість визначених факторів у розвитку пневмонії у дітей з гострою запальною бронхолегеневою патологією (рис.5.4).

Проведений ієрархічний кластерний аналіз наочно демонструє, що вже на початковому етапі сформовано агломерацію між показниками маси тіла при народженні, характером вигодовування на першому році життя та статтю дитини, з подальшим приєднанням тяжкості перебігу захворювання. У свою чергу, на означені складові мали вплив терміни госпіталізації дитини та пізніше стартове призначення антибактеріальних препаратів (кластер 1).



Примітка. 1 – вміст вітаміну Д; 2 – вміст кателіцидіну LL-37; 3 – вміст лактоферину; 4- рівень гемоглобіну; 5 – вміст hBPI; 6 – пізнє стартове призначення антибактеріальних препаратів; 7 - терміни госпіталізації до стаціонару; 8 – тяжкість перебігу захворювання; 9 – стать дитини; 10 – характер вигодовування; 11 – мала вага при народженні.

Рисунок 5.4. - Дендрограма кластерного аналізу провідних патогенетичних чинників розвитку пневмонії у дітей раннього віку.

Далі, були сформовані асоціативні взаємозв'язки між показниками лактоферину, гемоглобіну та hBPI, які підкреслювали значущу роль антимікробних пептидів у розвитку гострого запалення у дітей з захворюваннями бронхолегеневої системи (кластер 2). Завершували взаємозв'язки між означеними показниками та формували єдиний агломерат показники вмісту кателіцидіну LL-37 та вітаміну Д, що ще раз свідчило про тісний взаємозв'язок означеного вітаміну та антимікробних пептидів у патогенезі розвитку гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку.

Для уточнення структурних взаємозв'язків факторів, які найбільше впливають на розвиток пневмонії у дітей, хворих на гострі захворювання бронхолегеневої системи, нами був проведений кореляційний аналіз змінних. (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 - Кореляційна матриця предикторів, що мають вплив на розвиток пневмонії у дітей з гострою запальною бронхолегеневою патологією.

Показник	№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Рівень вітаміну Д	1	1,00									
Рівень Кателіцидін	2	0,26	1,00								
Рівень Лактоферин	3	-0,44 <sup>1</sup>	-0,25	1,00							
Рівень hVPI	4	0,47 <sup>1</sup>	0,04	-0,13	1,00						
Гемоглобін	5	0,05	-0,07	0,05	-0,09	1,00					
Терміни госпіталізації до стаціонару	6	0,36 <sup>1</sup>	-0,24	0,44 <sup>1</sup>	-0,31	0,14	1,00				
Тяжкість перебігу захворювання	7	-0,3	0,47 <sup>1</sup>	0,29	-0,43 <sup>1</sup>	-0,01	0,35	1,00			
Характер вигодовування	8	0,18	0,06	-0,07	0,16	-0,03	-0,11	-0,11	1,00		
Мала вага при народженні	9	-0,12	-0,07	0,08	0,03	0,27	-0,13	0,17	0,21	1,00	
Пізнє стартове призначення антибактеріальних препаратів	10	0,37	-0,29	0,30	0,38	-0,05	0,44 <sup>1</sup>	0,57 <sup>1</sup>	-0,18	0,03	1,00

Примітка. (<sup>1</sup>) Ступінь вірогідності  $p < 0,05$ .

Таким чином, проведений факторний та кластерний аналіз дозволив визначити предиктори ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку, серед яких найбільш пріоритетний внесок мали дані перинатального періоду (мала вага при народженні), стать дитини та характер вигодовування дитини на першому році життя, терміни госпіталізації до стаціонару,

тяжкість перебігу захворювання та пізніє стартове призначення антибактеріальних препаратів, рівні гемоглобіну в периферичній крові, а також вміст в сироватці крові вітаміну Д та антимікробних пептидів (лактоферин, LL-37, hVPI).

#### **5.4 Математична модель ймовірності розвитку пневмонії у дітей раннього віку**

Наступним етапом нашої роботи було створення математичної моделі ймовірності розвитку пневмонії у дітей раннього віку за допомогою методу логістичної регресії на підставі оцінки виділених факторів, які мають найбільший вплив на розвиток захворювання серед дітей з гострою запальною патологією бронхолегеневої системи.

Математична модель ймовірності розвитку пневмонії у дітей раннього віку, хворих на гостру запальну бронхолегеневу патологію була представлена наступним рівнянням:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-3,997 - 0,025 * X1 + 0,230 * X2 + 0,001 * X3 + 0,391 * X4 + 0,297 * X5))).$$

Де коефіцієнти регресії для кожної з маркерних ознак представлені для кожної змінної «X1-X5», а коефіцієнт (-3,997) є константою:

X1 – рівень вітаміну Д у сироватці крові (коефіцієнт регресії – 0,025);

X2 – рівень лактоферину у сироватці крові (коефіцієнт регресії 0,230);

X3 – рівень hVPI у сироватці крові (коефіцієнт регресії – 0,001);

X4 – термін госпіталізації до стаціонару (коефіцієнт регресії 0,391);

X5 – день призначення антибактеріальних препаратів (коефіцієнт регресії 0,297).

При отриманні значення «р»  $\geq 0,5$  – прогнозується розвиток пневмонії.

Класифікаційна здатність моделі, яка визначалася за даними навчальної вибірки, склала 79,3 % (табл.5.6).

Таблиця 5.6. – Класифікаційна таблиця розрахованої ймовірності розвитку пневмонії у дітей раннього віку.

	Прогнозовано за рівнянням регресії		Відсоток співпадіння
	Пневмонія	Гострі бронхіти, спричинені бактеріальним збудником	
Пневмонія	36	10	78,3 %
Гострі бронхіти, спричинені бактеріальним збудником	8	33	80,5 %
Всього			79,3 %

Статистичну значущість математичної моделі було підтверджено універсальними критеріями коефіцієнтів моделі (Omnibus Test) –  $\chi^2 = 34,553$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,001$ . Чутливість моделі виявилася рівною 78,3 %, а специфічність – 80,5 %. Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав  $r = 0,58$ .

Діагностична інформативність отриманої математичної моделі оцінювалася за даними ROC – кривої, які відображали значущість виділених факторів (рис. 5.5).

Площа під ROC – кривою (AUC), що відображає уявлення рівняння логістичної регресії, дорівнювала 0,85, індекс Gini склав 70,0 %, що характеризує хорошу якість моделі. Позитивне прогностичне значення результатів (PPV) склало 81,0 %, негативне прогностичне значення (NPV) – 76,0 %.

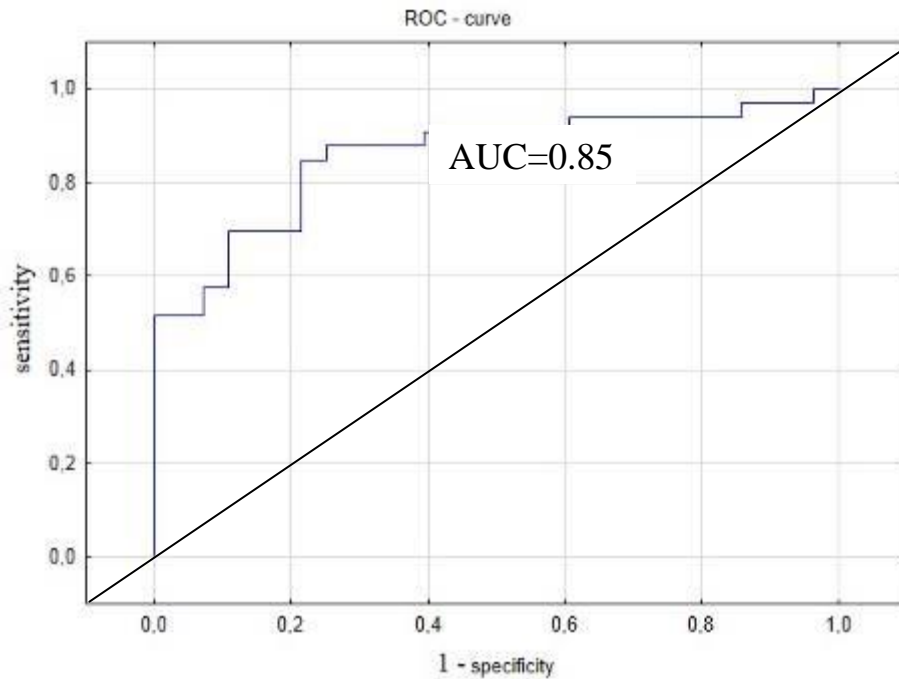


Рис. 5.5. - ROC-крива рівняння логістичної регресії прогнозування розвитку пневмонії у дітей раннього віку.

Доцільність запропонованої моделі та її використання на практиці для прогнозування розвитку пневмонії у дітей раннього віку наочно представлено в клінічних прикладах.

#### Приклад №1.

Хлопчик 1 рік 9 місяців з діагнозом гострий бронхіт надійшов в стаціонар на 4-й день захворювання ( $X_4 = 4$ ), застосування антибактеріальних препаратів розпочато на п'ятий день від початку захворювання ( $X_5 = 5$ ). З анамнезу відомо, що дитина від 1 вагітності, народився з низькою масою тіла, знаходився на штучному вигодовуванні з 2-х місяців життя, профілактика рахіту на першому році життя не проводилася. При додатковому визначенні в сироватці крові рівень вітаміну Д склав 45 нмоль/мл ( $X_1 = 45$ ), рівень лактоферину - 6,8 нг/мл ( $X_2 = 6,8$ ) та рівень hVPI - 1020 нг/мл ( $X_3 = 1020$ ).

Отримані числові дані підставляємо в формулу:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-3,997 - 0,025 * 45 + 0,230 * 6,8 + 0,001 * 1020 + 0,391 * 4 + 0,297 * 5))).$$

$$p = 2,5$$

При проведенні підрахунку за формулою, отриманий результат «р»  $\geq 0,5$ , що підтверджує ймовірність розвитку пневмонії у даної дитини.

На третю добу знаходження на стаціонарному лікуванні мати, за власним бажанням, була виписана додому. Через тиждень дитина була госпіталізована до стаціонару з діагнозом пневмонія.

#### Приклад №2.

Хлопчик 1 рік 5 місяців з діагнозом гострий бронхіт надійшов в стаціонар на 2-й день захворювання (X4 – 4), лікування антибактеріальними препаратами не проводилося (X5 – 0). З анамнезу відомо, що дитина від 2 вагітності, фізіологічних пологів, знаходиться на природньому вигодовуванні до теперішнього часу, профілактика рахіту проводилася регулярно, згідно з клінічними рекомендаціями. При додатковому визначенні в сироватці крові рівень вітаміну Д склав 86 нмоль/мл (X1 – 86), рівень лактоферину – 5,9 нг/мл (X2 – 5,9) та рівень hBPI – 3500 нг/мл (X3 – 3500).

Отримані числові дані підставляємо в формулу:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-3,997 - 0,025 * 86 + 0,230 * 5,9 + 0,001 * 3500 + 0,391 * 2 + 0,297 * 0))).$$

$$p = 0,4$$

При проведенні підрахунку за формулою, отриманий результат «р»  $< 0,5$ , що підтверджує відсутність ризику розвитку пневмонії у даної дитини.

Дитина була пролікована з приводу гострого бронхіту та виписана зі стаціонару на 6 день захворювання з покращенням. При контрольному обстеженні через 2 тижні пневмонія не розвинулась.

Таким чином, запропонована математична модель дозволяє з найбільшою ймовірністю передбачити розвиток захворювання та потребує затрати невеликої кількості часу, що дозволить виділити серед дітей



раннього віку з гострою бронхолегеневою патологією групи високого ризику розвитку пневмонії та своєчасно визначити тактику ведення цих хворих.

### **Висновки до розділу**

На підставі проведеного математичного аналізу нами були виділені фактори, на які необхідно і можливо впливати для досягнення максимального ефекту при проведенні превентивних та лікувальних заходів, спрямованих на запобігання виникненню гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку.

Створену математичну модель доцільно використовувати серед дітей з гострими вірусними захворюваннями, для виявлення групи високого ризику по розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, а також серед групи дітей з гострою бронхолегеневою патологією при прогнозуванні ймовірності розвитку пневмонії, що буде сприяти підвищенню ефективності надання медичної допомоги означеній когорті дітей.

Матеріали розділу відображені у наукових працях: [236, 267-272].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Недостатнє вирішення ряду питань, що стосуються ролі антимікробних пептидів в асоціації з недостатньою забезпеченістю вітаміном Д в розвитку гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку, особливостей прогнозування розвитку та тяжкості перебігу цієї патології, невирішені питання своєчасної діагностики та медикаментозної корекції вітаміну Д – дефіцитних станів, виступило мотивом, що спонукав дане дослідження. Ми поставили за мету удосконалити ранню діагностику розвитку та тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку за рахунок вивчення впливу активності ендогенних антимікробних пептидів у сироватці крові та визначення факторів, що на них впливають.

На першому етапі роботи було проведено аналіз літературних даних стосовно ролі вітаміну Д, як маркера запалення та предиктора тяжкості інфекційного процесу в респіраторному тракті, а також безпосереднього його впливу на синтез ендогенних антимікробних пептидів [15, 101, 195].

Дизайном подальшого дослідження передбачено проведення відкритого рандомізованого дослідження «випадок-контроль».

Для реалізації поставлених завдань було проведено обстеження 156 дітей віком від 1 міс. до 3-х років (середній вік  $1,08 \pm 0,07$  років), серед яких 83 дітей з гострим бронхітом, які увійшли до 1-ї підгрупи (середній вік  $1,05 \pm 0,09$  років) та 42 дітей з пневмонією, які склали 2-гу підгрупу (середній вік  $1,3 \pm 0,2$  років). Групу контролю склали 31 дитина репрезентативна за віком (середній вік  $0,8 \pm 0,2$  років).

Критеріями для формування групи дослідження були вік дітей від 1 місяця до 2 років 11 місяців 29 днів, встановлений діагноз «гострий бронхіт», «позалікарняна пневмонія», отримана письмова інформована згода батьків на проведення дослідження. З дослідження були виключені діти

молодше 1 місяця та старше 3-х років, за наявністю вроджених вад розвитку бронхолегеневої системи, органічної патології серцево-судинної системи, центральної нервової системи та наявністю інших вад розвитку в стадії декомпенсації, а також відсутність письмової інформованої згоди батьків на проведення дослідження.

Всім пацієнтам, які знаходилися під спостереженням, проводили збір анамнестичних даних з урахуванням особливостей перебігу анте-, інтра- та неонатального періодів, характеру вигодовування, наявності клінічних ознак рахіту та проведення його лікування або профілактики, строки госпіталізації до стаціонару та тривалість захворювання, призначення антибактеріальної терапії від початку захворювання. При клінічному обстеженні звертали увагу на дані об'єктивного обстеження з визначенням важкості перебігу захворювання за бальною шкалою ABSS (для дітей, хворих на гострий бронхіт) та за шкалою PRESS (для дітей з пневмонією) [171, 183]. Верифікація діагнозу гострого бронхіту та пневмонії проводилась згідно з чинними протоколами: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 31 грудня 2005 року «Протокол лікування дітей з гострим бронхітом», «Протокол лікування дітей з пневмонією» [169-170].

В перші 24 години з моменту госпіталізації та в динаміці спостереження всім дітям проводились загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові. Дослідження мікробного спектра посіву біоматеріалу із слизових оболонок ротоглотки проводилося до призначення антибактеріальної терапії, а також в першу добу надходження до стаціонару.

При надходженні до стаціонару більшість дітей, що знаходилися під спостереженнями мали скарги на кашель, який у 2 рази частіше турбував дітей з гострим бронхітом, підвищену температуру тіла до субфебрильних цифр, яка переважала у дітей з гострим бронхітом та фебрильних цифр – у дітей з пневмонією, нежить, явища загальної інтоксикації (млявість, порушення апетиту, емоційна лабільність), які відмічалися з майже однаковою частотою у дітей обох груп спостереження.

За результатами аналізу даних анамнезу захворювання було відзначено, що половина дітей 1-ї підгрупи звертались на госпіталізацію до стаціонару у перші п'ять діб від початку захворювання, серед яких у 18,0 % випадків – у перші дві доби, в той час, як діти 2-ї підгрупи були госпіталізовані в термін 3-7 добу. В поодиноких випадках діти обох підгруп звертались до стаціонару пізніше 7-ї доби. Тривалість амбулаторного лікування серед дітей обох груп спостереження не відрізнялася, однак діти з гострим бронхітом майже у 2 рази частіше отримували антибіотики широкого спектра дії на відміну від дітей з пневмонією, але без статистичної різниці ( $p > 0,05$ ). Серед антибактеріальних препаратів під час амбулаторного етапу лікування вірогідно частіше діти 1-ї підгрупи отримували інгібітор захищені амінопеніциліни ( $p < 0,05$ ), на відміну від дітей 2-ї підгрупи, у яких мало місце призначення макролідів ( $p < 0,05$ ). Останні дослідження підтверджують, що неадекватне лікування дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи на етапі амбулаторного лікування, а саме - нераціональне призначення антибактеріальних препаратів з перших днів захворювання не тільки не призводить до профілактики бактеріальних ускладнень, а й може виступати фактором ризику більш важкого перебігу захворювання з формуванням антибіотикорезистентності у цієї групи пацієнтів [244, 255, 273].

Аналіз особливостей анамнезу життя та перебігу анте- та інтра- та неонатального періодів виявив, що несприятливий перебіг антенатального періоду відзначався у більшості дітей, які перебували під спостереженням. Ускладнення інтранатального періоду також з однаковою частотою реєструвалася серед дітей 1-ї та 2-ї підгрупи. Серед дітей 2-ї підгрупи вірогідно частіше була відмічена низька маса тіла при народженні, щодо дітей 1-ї підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Ми оцінювали характер вигодовування дітей, що перебували під нашим спостереженням, зокрема 37,3 % дітей з гострим бронхітом та 33,3 % дітей з пневмонією майже у 2 рази частіше знаходилися на грудному вигодовуванні

до 6 місяців, а ніж до року ( $p < 0,05$ ). На штучному вигодовуванні адаптованими сумішами знаходилися 39,8 % дітей 1-ї підгрупи та 38,0 % дітей 2-ї підгрупи, що було вірогідно в 3 рази частіше в порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Проведене раніше популяційне проспективне когортне дослідження підтвердило нашу думку, що ризик виникнення інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні у віці до 6 місяців, був нижчим, ніж в групі дітей, які перебували на частково грудному вигодовуванні та в порівнянні з дітьми, які знаходилися виключно на штучному вигодовуванні [94, 174].

При оцінці особливостей преморбідного фону, нами встановлено, що у 25,0 % дітей першої підгрупи та у 38,0 % дітей другої підгрупи на момент надходження до стаціонару мали ознаки проявів рахіту. Слід зазначити, що діти 1-ї та 2-ї підгруп лише у 10,0 % та 35,0 % відповідно отримували нерегулярні дотації вітаміну Д як за частотою прийому, так і за рівнем профілактичної дози, на відміну від дітей групи контролю, які майже у 85,0 % випадків отримували профілактичну дозу вітаміну Д протягом перших 3-х років згідно чинному протоколу. Результати проведеної проби Сулковича у дітей, що знаходилися під спостереженням, підтвердили наявність гіпокальціємії у 23,0 % дітей 1-ї підгрупи та у 26,0 % дітей 2-ї, що у свою чергу опосередковано підтвердило недостатність вітаміну Д в означеній когорті дітей. Літературні дані останніх років підтверджують протективну роль вітаміну Д в розвитку гострих інфекцій дихальних шляхів [196, 273-274]. Зокрема, Chalmers J. D. et al. у своїй роботі виявили прямий зв'язок між зниженим рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> в сироватці крові та хронічним перебігом запальних захворювань дихальних шляхів [196]. В іншому дослідженні, яке було проведено за участю дітей раннього віку з гострою інфекцією дихальних шляхів також було виявлено асоціативні зв'язки між регулярним прийомом профілактичної дози вітаміну Д та ризиком розвитку гострого захворювання [273, 275]. Однак, на сьогодні є лише поодинокі роботи з

дослідженням впливу вітаміну Д на розвиток гострих запальних бактеріальних захворювань у дітей раннього віку.

При аналізі тяжкості перебігу гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей, які знаходилися під спостереженням, нами було відмічено, що більша частина дітей 1-ї та 2-ї підгруп мали середньо-тяжкий перебіг захворювання. Тяжкий перебіг захворювання визначався лише у 40,0 % дітей з гострим бронхітом та у 38,0 % дітей з пневмонією.

При вивченні показників клітинного складу периферичної крові дітей, що увійшли до груп дослідження, реєструвалась вірогідно частіше анемія легкого ступеня тяжкості серед дітей 2-ї підгрупи в порівнянні як з дітьми 1-ї підгрупи так і з дітьми контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Лейкоцитоз зі здвигом лейкоцитарної формули вліво вірогідно частіше мав місце серед дітей 2-ї підгрупи в порівнянні з дітьми 1-ї підгрупи та групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Оцінка біохімічних показників вказала на параметри фосфорно – кальцієвого обміну у дітей, що знаходилися під нашим спостереженням, адже майже у третини наших пацієнтів був встановлений діагноз рахіт. Згідно з деякими закордонними даними, зокрема M.F.Holick (2015), однією з причин недостатньої діагностики гіповітамінозу Д та зростання проявів рахіту серед дітей раннього віку є недостатня оцінка діагностичної значущості концентрацій кальцію в сироватці крові [184]. Отже, хоча показники кальцію та фосфору у сироватці крові дітей груп спостереження знаходилися на нижніх межах нормальних показників, нами відмічено вірогідне зниження означених показників в обох підгрупах проти значень у дітей групи контролю ( $p < 0,05$ ).

При вивченні результатів мікробіологічного дослідження назофарінгеального аспірату дітей, хворих на гостру запальну патологію бронхолегеневої системи, нами були отримані позитивні результати засівів 40,0 % дітей 1-ї підгрупи та у всіх дітей 2-ї підгрупи. Вірогідно частіше у дітей першої підгрупи виділялися грам позитивні *Haemophilus influenza* ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з дітьми другої підгрупи, де провідним етіологічним збудником

виявився *Streptococcus pneumoniae* ( $p < 0,05$ ). Звертало на себе увагу й те, що у структурі *Haemophilus influenzae* у 7,5 % випадків визначалися некапсульовані штами означеного збудника – L-форми, а також у 3,75 % випадках *Haemophilus influenzae* в асоціації. Слід зазначити, що в 60,0 % випадків у дітей 1-ї підгрупи не було виявлено провідного бактеріального збудника, що ми розцінили як бронхіт, викликаний вірусною етіологією. Це підтверджується і перебігом захворювання у цієї когорти дітей: наявність катаральних проявів, субфебрильна лихоманка, поодинокі епізоди кашлю, відсутність аускультативної картини в легенях та запальних змін у загальному аналізі крові.

Найтяжчий перебіг захворювання відзначався у дітей обох підгруп дослідження, у яких інфекційний процес був викликаний бактеріальною флорою. При цьому, у дітей з L-формами *Haemophilus influenzae* відзначався найбільш тяжкий перебіг гострого бронхіту ( $p < 0,05$ ). Отримані нами дані відповідали низці досліджень, в яких доведено, що інфікування некапсульованими штамми *Haemophilus influenzae* асоційовано з найтяжчим перебігом бронхолегеневого захворювання та може призводити до формування хронічного перебігу захворювання [276-277]. Водночас, у дітей 1-ї підгрупи з вірусною етіологією відзначався помірно-тяжкий перебіг захворювання ( $p < 0,05$ ).

На наступному етапі роботи ми провели оцінку забезпеченості вітаміном Д та білком, що зв'язує вітамін Д дітей раннього віку з гострими бактеріальними захворюваннями бронхолегеневої системи. Дослідження останніх років підтверджують вагому роль вітаміну Д в організації імунних реакцій у відповідь на інфікування патогенами [278], а також демонструють, що в умовах гіповітамінозу відбувається порушення імунної відповіді на збудника, що призводить до збільшення синтезу прозапальних цитокінів та посиленням проявів запалення як на місцевому рівні, так і системно [10, 279-280]. Ми виявили вірогідне зниження в 1,2 рази вмісту 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові дітей 1-ї підгрупи ( $p < 0,05$ ) та в 1,5

раза у дітей 2-ї підгрупи в порівнянні з показниками групи контролю. Відзначено наявність вірогідної різниці між вмістом означеного пептиду в сироватці крові дітей першої та другої підгрупи, тобто розвиток пневмонії відбувався на тлі більш низького вмісту вітаміну Д ( $p < 0,05$ ). При аналізі забезпеченості вітаміном Д дітей груп спостереження згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства ендокринологів [173-174], звертало на себе увагу те, що у 71,5 % випадків реєструвалась недостатність вітаміну Д у сироватці крові дітей 2-ї підгрупи, та у 50,0 % випадків серед дітей 1-ї підгрупи, що було статистично нижчим, аніж показники групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що реалізація біологічних ефектів вітаміну Д неможлива без низки інших біологічно значущих речовин, зокрема білку, що зв'язує вітамін Д (Gc-протеїн), адже він не тільки забезпечує транспорт вітаміну до тканинних рецепторів, а й є перевіреним індикатором вмісту останнього в сироватці крові [281-282]. Нами були отримані різні дані, щодо забезпеченості Gc-протеїном дітей, що перебували під нашим спостереженням. Зокрема, статистично значуще зниження означеного протеїну відзначалося серед дітей 2-ї підгрупи ( $p < 0,01$ ) на відміну від дітей 1-ї підгрупи, де відзначалася лише тенденція до зниження Gc-протеїну щодо показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Результати наукових досліджень інших авторів показали, що імунні клітини конкурують з Gc-протеїном за зв'язування 25-гідроксівітаміну Д для подальшого внутрішньоклітинного використання [283-284], а отже підтвердили отримані нами дані, що недостатня кількість білку, що зв'язує вітамін Д, може бути причиною розвитку ендогенного дефіциту вітаміну Д в умовах запального процесу [285-286].

Ми проаналізували взаємозв'язок вмісту 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові дітей, що знаходилися під спостереженням з урахуванням бактеріальної контамінації, адже відомо, що структурні клітини легень та макрофаги здатні метаболізувати похідні вітаміну Д, що підтверджує його



участь у регуляції запалення та впровадженні захисної функції слизової оболонки респіраторного тракту проти мікробних патогенів [200, 274, 287]. За результатами дослідження встановлено, що найнижчі рівні 25-гідроксівітаміну Д у сироватці крові були притаманні дітям 2-ї підгрупи, де етіологічним збудником виступав грампозитивний *Streptococcus pneumoniae* ( $p < 0,05$ ). Серед дітей, де етіологічним збудником захворювання виступав *Haemophilus influenzae*, нами не було відмічено статистичної різниці рівня вітаміну Д в сироватці крові між 1-ю та 2-ю підгрупами ( $p > 0,05$ ), однак отримані значення були вірогідно нижчі проти показників групи контролю ( $p < 0,05$ ). У групі дітей з гострим бронхітом вірусної етіології вміст означеного вітаміну знаходився в межах задовільної забезпеченості, проте також був нижчим щодо значень контрольної групи ( $p > 0,05$ ). При проведенні детальної оцінки вмісту вітаміну Д у сироватці крові дітей груп спостереження в залежності від тяжкості перебігу захворювання нами було відмічено зростання тяжкості захворювання при більш низьких рівнях означеного вітаміну як серед дітей 1-ї, так і 2-ї підгрупи ( $p < 0,05$ ). Отримані дані збігаються з результатами інших авторів, які підтверджують, взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну Д та бактеріальною колонізацією і як наслідок - розвитком запалення в дихальних шляхах, що у свою чергу сприяє більш тяжкому перебігу захворювання та формуванню хронічного процесу [196, 288].

Проведений кореляційний аналіз дозволив виявити наявність статистично значущої зворотної залежності між вмістом вітаміну Д та Gc-протеїну у сироватці крові та тяжкістю і тривалістю захворювання серед дітей 1-ї підгрупи з етіологічним збудником захворювання *Haemophilus influenzae* ( $p < 0,01$ ) та серед дітей 2-ї підгрупи, де етіологічним збудником виступав *Streptococcus pneumoniae* ( $p < 0,05$ ).

Багато літературних посилань містять дані про те, що епітелій дихальних шляхів продукує ряд протимікробних білків, які, крім класичної місцевої антимікробної активності, забезпечують зв'язок між вродженим та

адаптивним імунітетом [12-14]. На сьогодні, дані наукових джерел підтверджують безпосередній вплив вітаміну Д на синтез антимікробних пептидів, що в сукупності виступає головною ланкою в протимікробному захисті респіраторного тракту від колонізації умовно патогенною мікрофлорою [24]. Саме тому, наступним етапом роботи було визначення у сироватці крові дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи таких антимікробних пептидів, як кателіцидину LL-37,  $\beta$ 1-дефензину, лактоферину, hBPI. Ми встановили вірогідне зниження кателіцидину LL-37 в обох підгрупах спостереження ( $p < 0,05$ ) щодо значень групи контролю. Враховуючи, що синтез LL-37 опосередкований вітаміном Д [23, 214], а також і те, що для забезпечення достатнього синтезу LL-37 клітинами імунної системи необхідні рівні сироваткового 25 (ОН) D<sub>3</sub> до 100 нмоль/л [175], ми визначили коефіцієнт співвідношення LL-37 та 25-гідроксівітаміну Д в групах спостереження. Зокрема, як в 1-й так і у 2-й підгрупах у порівнянні із значеннями групи контролю відзначався не тільки знижений вміст кателіцидину, але і його процентний вміст щодо вітаміну Д ( $p < 0,05$ ). Тобто низькі рівні вітаміну Д у дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи сприяли недостатньому синтезу LL-37.

Визначення вмісту  $\beta$ 1-дефензину у сироватці крові дітей груп спостереження показало його статистично значуще зниження у дітей 2-ї підгрупи ( $p < 0,05$ ) та лише тенденцію до зниження у дітей 1-ї підгрупи в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Отримані нами дані збігаються з даними низки досліджень, які показують, що в умовах недостатнього синтезу вітаміну Д, який відіграє важливу роль в регуляції експресії антимікробних пептидів, зокрема  $\beta$ -дефензинів [211], відбувається зниження конститутивної ендогенної експресії означеного пептиду, що у свою чергу, призводить до колонізації дихальних шляхів патогенною мікрофлорою та сприяє більш тяжкому перебігу захворювання [289].

Водночас, поряд з іншими антимікробними пептидами, які входять до складу першої лінії захисту респіраторного тракту, протиінфекційними властивостями володіє й лактоферин [123, 131, 226]. Це спонукало нас визначити вміст означеного металозв'язуючого протеїну у сироватці крові дітей, що перебували під нашим спостереженням. Зокрема, в обох підгрупах спостереження відзначалося вірогідне підвищення лактоферину у сироватці крові в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Отримані результати знайшли підтвердження в низці досліджень, які демонстрували антимікробні властивості лактоферину внаслідок зв'язування цим білком вільних іонів заліза, що у свою чергу обмежує кількість заліза для бактеріального поглинання і, таким чином, пригнічується ріст патогенних мікроорганізмів. Тому означений пептид було класифіковано як компонент першої лінії протиінфекційного захисту організму [94, 183, 212].

Під час аналізу наукових посилань ми звернули увагу на важливу роль бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин (hBPI) в патогенезі запальних процесів органів дихання, адже поодинокі дослідження демонструють його потужну ендотоксин – нейтралізуючу дію проти більшості патогенів у респіраторному тракті [24, 167, 213]. Ми встановили статистично значуще зниження означеного пептиду в сироватці крові дітей обох підгруп спостереження ( $p < 0,01$ ) щодо значень групи контролю, причому найнижчі рівні відзначалися у дітей 1-ї підгрупи. Зниження вмісту даного антимікробного пептиду у сироватці крові дітей груп спостереження, можливо, пов'язане з недостатнім синтезом останнього на тлі значної колонізації патогенною мікрофлорою в умовах дефіциту інших антимікробних пептидів. Так, згідно літературних даних, найбільш високі базальні рівні hBPI виявлені в проксимальних відділах дихальних шляхів, що, на думку авторів, є найбільш потужним бар'єром для запобігання вторгненню патогенів в дистальні відділи респіраторного тракту [11, 290]. В той самий час, якщо інфікування відбулося, вміст hBPI може знижуватися,

що в подальшому призводить до активації інших захисних функцій дихальної системи для усунення бактеріальної респіраторної інфекції [213].

Аналіз характеру взаємозв'язків між вмістом антимікробних пептидів та тяжкістю і тривалістю перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань у дітей раннього віку показав наявність статистично значущої кореляційної залежності в обох підгрупах спостереження. Зокрема, серед дітей 1-ї підгрупи були виявлені наступні кореляційні взаємозв'язки: LL-37 і hVPI та тяжкістю і тривалістю перебігу гострого бронхіту ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  відповідно), а також між вмістом  $\beta 1$ -дефензинів ( $p < 0,05$ ). Водночас, було відзначено наявність прямої кореляційної залежності помірної сили між вмістом лактоферину у сироватці крові дітей даної підгрупи та більш тяжким та тривалим перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ). Серед дітей 2-ї підгрупи була виявлена аналогічна статистично вірогідна зворотна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові  $\beta 1$  – дефензинів, hVPI і LL-37 та тяжкістю і тривалістю перебігу пневмонії ( $p < 0,01$  та  $p < 0,05$  відповідно). Проте, тяжкість захворювання та більш тривалий його перебіг були напряму пов'язані з високим вмістом лактоферину в сироватці крові у дітей даної підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані нами дані підкреслюють провідну роль антимікробних пептидів у регулюванні запальних реакцій і збігаються з низкою наукових досліджень, які підтверджують здатність ефektorних пептидів брати участь в попередженні бактеріальної колонізації, а також безпосередню роль в механізмах запалення [9, 11, 145].

На наступному етапі роботи ми зіставили вміст антимікробних пептидів у сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням з наявністю виділеного етіологічного збудника. Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей обох груп спостереження статистично не відрізнявся незалежно від збудника ( $p > 0,05$ ), однак був вірогідно нижчий проти показників групи контролю ( $p < 0,05$ ). Найнижчі рівні означеного пептиду були встановлені у дітей з пневмонією, де етіологічним чинником запального процесу виступав

*Streptococcus pneumoniae* ( $p < 0,05$ ). Попередньо отримані нами дані стосовно впливу вітаміну Д на синтез кателіцидину [23, 84], а також і те, що в умовах зниження концентрації LL-37 можлива інверсія його дії, тобто, замість очікуваного антимікробного ефекту відбувається підвищення вірулентності патогенів [5, 149], дозволили зробити висновок, що низькі рівні означеного пептиду не реалізують його антиінфекційні властивості та виступають однією з причин підвищеної схильності до бактеріальних збудників.

Відомо, що  $\beta 1$ -дефензини забезпечують свою антимікробну активність більшою мірою стосовно саме грамнегативних бактерій та грибів [11, 18], тому, серед дітей 1-ї підгрупи з гострим бронхітом вірусної етіології та з етіологічним чинником *Streptococcus pneumoniae* рівні означеного пептиду статистично не відрізнялися від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Враховуючи отримані попередньо дані, ми очікували підвищення  $\beta 1$ -дефензинів у сироватці крові серед дітей з етіологічним чинником *Haemophilus influenzae*. Проте, у цієї когорти дітей спостерігалось статистично значуще зниження вмісту  $\beta 1$ -дефензинів в сироватці крові в 3,7 рази в порівнянні з групою дітей з пневмонією ( $p < 0,05$ ) та в 2,2 рази нижче проти показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, це може бути пов'язано з тим, що поряд з типовою *Haemophilus influenzae* у дітей 1-ї підгрупи визначалися й особливі некапсульовані штами означеного збудника (L-форми). Адже, низка літературних джерел стверджують, що саме некапсульовані форми означеного збудника не викликають достатнього синтезу АМП, зокрема  $\beta 1$ -дефензинів, синтез яких відбувається шляхом індукування ЛПС бактеріальної стінки [119, 289]. Тобто, можливо припустити, що саме некапсульовані штами *Haemophilus influenzae* сприяють зниженню індукцйбельного синтезу  $\beta 1$ -дефензинів, що надалі сприяє бактеріальній колонізації [219-220].

У дітей 2-ї підгрупи з етіологічним збудником захворювання *Streptococcus pneumoniae* вміст  $\beta 1$ -дефензинів в сироватці крові був у 2 рази нижчим у порівнянні із значеннями у дітей 1-ї підгрупи з бронхітом цієї ж

етиології ( $p < 0,05$ ) та в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Отримані результати, у поєднанні з даними інших авторів, підтверджують той факт, що індукція  $\beta 1$ -дефензинів відбувається в першу чергу у відповідь на бактеріальну стимуляцію грамнегативними патогенами [18, 223], тому проти грампозитивної *Streptococcus pneumoniae* проявляє меншу протимікробну активність [123]. Тобто, для досягнення максимального ефекту потрібні не тільки високі концентрації означеного пептиду в сироватці крові, а й синергічна дія з іншими представниками антимікробних пептидів [119, 152].

Вміст лактоферину у сироватці крові дітей обох підгруп спостереження був статистично вищий за показник контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Результати проведеного нами дослідження у поєднанні з даними інших авторів підтверджують факт, що лактоферин виступає як регулятор активності імунокомпетентних клітин, роль яких значно зростає в умовах недостатньої активності ендогенних антимікробних пептидів [219, 225]. Проте, індивідуальний аналіз показав, що найнижчі рівні означеного металопротеїну реєструвалися серед дітей 1-ї та 2-ї підгруп з етіологічним збудником *Haemophilus influenzae*, однак без статистичної різниці ( $p > 0,05$ ). Отримані дані збігалися з думкою Ellison III R. et al. (2012), який у своєму дослідженні показав, що *Haemophilus influenzae* еволюційно змінила свої властивості та почала використовувати лактоферин як джерело заліза для свого росту, що у свою чергу сприяє підвищенню вірулентності патогенів та прогресуванню розвитку захворювання [155]. Напроти, серед дітей 2-ї підгрупи, де етіологічним чинником виступали грампозитивні *Streptococcus pneumoniae* відзначалися найвищі значення лактоферину у сироватці крові щодо показників групи контролю ( $p < 0,01$ ) та без вірогідної різниці між групами спостереження ( $p > 0,05$ ). Це можливо пояснити тим, що стосовно грампозитивних збудників антимікробна дія лактоферину реалізуються шляхом прямої взаємодії білкової молекули з аніонними молекулами бактеріальної поверхні [154, 205].

При встановленні рівня забезпеченості дітей в групах спостереження hVPI ми відмітили тенденцію, аналогічну тій, що була встановлена для інших антимікробних пептидів, однак вираженість змін означеного пептиду була більш суттєва та статистично значуща. Вірогідно, низькі рівні бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин, визначалися у сироватці крові дітей 1-ї підгрупи з бактеріальною етіологією гострого бронхіту в порівнянні із дітьми з вірусною етіологією захворювання та групою контролю ( $p < 0,05$ ). Зокрема, найменші значення означеного пептиду були встановлені у дітей з гострим бронхітом, викликаним *Haemophilus influenzae* ( $p < 0,05$ ). У дітей 2-ї підгрупи найнижчі значення hVPI відзначалися серед дітей з пневмококовою етіологією захворювання ( $p < 0,05$ ). Отримані дані, щодо низьких рівнів hVPI у сироватці крові дітей з бактеріальною етіологією захворювання узгоджуються з даними інших іноземних авторів, які підтверджують, що в умовах дефіциту інших антимікробних пептидів, і також при масивному інфікуванні не тільки проксимальних, а й особливо дистальних відділів респіраторного тракту, відбувається зниження концентрації означеного пептиду, що у свою чергу призводить до більш значної колонізації бактеріальною флорою [24, 165].

Багато літературних посилань містять дані про те, що активні форми вітаміну Д напряду індукують синтез антимікробних пептидів [13, 81, 100], а також і те, що в умовах гіповітамінозу Д відбувається зниження секреції останніх, що збільшує сприйняття до мікробної інфекції [17, 86, 90]. Тому на наступному етапі ми оцінили взаємозв'язок впливу забезпечення вітаміном Д на продукцію антимікробних пептидів у сироватці крові дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи. Нами були отримані прямі кореляційні зв'язки між вмістом вітаміну Д в сироватці крові та рівнем антимікробних пептидів (в межах  $r = 0,4 - 0,6$ ,  $p < 0,05$ ), а також і між вмістом пептидів, які були досліджені у дітей групи спостереження зворотні кореляційні зв'язки між вмістом лактоферину та вітаміном Д й іншими пептидами, що були досліджені (в межах  $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$  та  $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ).

Отримані кореляційні зв'язки ще раз підтверджують, що при порушеннях у зв'язку «вітамін Д – антимікробні пептиди» не реалізується в повній мірі захисна роль означеної ланки, що сприяє зниженню імунореактивності та підвищує схильність до колонізації дихальних шляхів патогенними збудниками.

Таким чином, вітамін Д та антимікробні пептиди виступають синергійно і є однією з ліній захисту респіраторного тракту. Набуті дефекти синтезу антимікробних пептидів, особливо на тлі дефіциту вітаміну Д, сприяють підвищенню чутливості до інфекції та колонізації умовно патогенною мікрофлорою.

З метою оцінки показників, які могли б пояснити розвиток гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи, а також визначити фактори ризику розвитку патології на наступному етапі роботи, отримані попередньо данні були піддані факторному аналізу.

При проведенні факторного аналізу нами були отримані різні фактори ризику розвитку захворювання для кожної з підгруп дітей, що знаходилися під нашим спостереженням. Зокрема, основні патогенетичні чинники, які детермінують розвиток гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, були представлені 6-ма основними факторами. Серед яких, провідним фактором виступав «фактор забезпеченості вітаміном Д», до якого увійшли значення вмісту вітаміну Д у сироватці крові, профілактичне застосування вітаміну Д та прояви рахіту у дітей, що знаходилися під спостереженням. До структури другого фактору увійшли показники гемоглобіну та бальної оцінки важкості перебігу бронхіту («фактор анемії»). Третій фактор був позначений як «ятрогенний» та включав показники термінів госпіталізації дітей до стаціонару і термін початку проведення антибактеріальної терапії. Показники у структурі четвертого фактора характеризували рівень нейтрофілів та лімфоцитів у периферійній крові дітей, що перебували під спостереженням («фактор запалення»). П'ятий фактор включав лише показники вмісту лактоферину в сироватці крові та був



позначений як «імунний фактор». Шостий фактор – «материнський», також був представлений однією змінною, яка була представлена наявністю респіраторних інфекційних захворювань матері під час вагітності.

Проведений ієрархічний кластерний аналіз дозволив виділити 2 кластери та підтвердив патогенетичну роль означених факторів у розвитку бактеріального процесу в бронхолегеневій системі серед дітей, що знаходилися під нашим спостереженням. У структурі першого кластеру були визначені асоціативні взаємозв'язки між показниками червоної крові та профілактичному застосуванні вітаміну Д. Другий кластер був сформований внаслідок зв'язків між показниками строку госпіталізації, початком антибактеріальної терапії та вмістом вітаміну Д в сироватці крові з подальшим приєднанням показників лактоферину та наявність захворювання матері на ГРВІ під час вагітності. Отримані лінійні взаємовідношення завершували показники нейтрофілів та лімфоцитів, які формували з описаними вище показниками єдиний агломерат.

У групі дітей з пневмонією проведений факторний аналіз дозволив виділити 5 провідних факторів, до яких увійшли основні предиктори розвитку захворювання. Перший фактор був позначений як «ятрогенний» та включав показники терміну госпіталізації до стаціонару дітей, що перебували під спостереженням, та пізніє стартове призначення антибактеріальних препаратів. До складу другого фактору увійшли дані перинатального періоду, стать дитини та характер вигодовування на першому році життя – «материнський фактор». Структура третього фактора була представлена показниками вмісту в сироватці крові таких антимікробних пептидів як кателіцидін та hVPI («протимікробний фактор»). До четвертого фактора увійшли рівні вітаміну Д та лактоферину в сироватці крові дітей з гострою пневмонією («імунний фактор»). П'ятий фактор був представлений показниками рівня гемоглобіну в периферійній крові та тяжкістю перебігу захворювання і було класифіковано як «фактор анемії».

Проведений ієрархічний кластерний аналіз наочно продемонстрував наявність взаємозв'язків між показниками маси тіла при народженні, характером вигодовування на першому році життя та статтю дитини з подальшим приєднанням тяжкості перебігу захворювання та термінів госпіталізації дитини з пізнім стартовим призначенням антибактеріальних препаратів (кластер 1). Сформовані надалі асоціативні зв'язки між показниками у сироватці крові лактоферину, гемоглобіну та hBPI увійшли до структури 2 – го кластеру. Єдиний конгломерат між означеними факторами формували показники вмісту кателіцидину LL-37 та вітаміну Д у сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням.

Таким чином, результати проведеного факторного та кластерного аналізів підтвердили, що розвиток гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку обумовлений поєднанням багатьох чинників, які можуть виступати факторами ризику найтяжчого перебігу захворювання.

На підставі проведеного факторного та кластерного аналізів, які дозволили виділити ключові предиктори розвитку гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку, нами була розроблена математична модель прогнозування розвитку захворюваннями методом бінарної логістичної регресії.

Так, модель прогнозу ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником у дітей раннього віку, включала такі маркерні ознаки, як день надходження до стаціонару, початок антибактеріальної терапії, рівень вітаміну Д та рівень лактоферину у сироватці крові, проведена профілактика рахіту та характер вигодовування на першому році життя, кількість гемоглобіну та лейкоцитів у периферійній крові, а також бальна оцінка тяжкості гострого бронхіту. При отриманні значення «р»  $\geq 0,5$  даного пацієнта відносили в групу хворих, у яких гострий бронхіт мав бактеріальну природу. Класифікаційна здатність склала 78,4 %, а статистичну значущість даної моделі -  $\chi^2 = 20,523$ ;  $df=9$ ;  $p=0,015$ . Чутливість

моделі виявилася рівною 80,0 %, а специфічність - 76,5 %. Проведений ROC-аналіз підтвердив хорошу якість класифікації предикторів (AUC – 0,866, PPV- 80,0 %, NPV- 76,4 %). При зменшенні числа факторних ознак з 9 до 4 не призвело до істотної зміни прогностичних якостей моделі, а також вказувало на високу значущість виділених факторів у розвитку гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку ( $\chi^2 = 18,95$ ;  $df = 4$ ;  $p=0,001$ ).

Математична модель ймовірності розвитку пневмонії у дітей раннього віку складалася з 5 маркерних ознак, зокрема: рівень вітаміну Д, лактоферину та hBPI у сироватці крові, терміну госпіталізації до стаціонару та добою призначення антибактеріальних препаратів. При розрахунку значення «р»  $\geq 0,5$  прогнозується розвиток пневмонії. Класифікаційна здатність моделі склала 79,3 %, статистична значущість за універсальними критеріями коефіцієнтів моделі (Omnibus Test) -  $\chi^2 = 34,553$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,001$ . Чутливість запропонованої моделі склала 78,3 %, а специфічність - 80,5 %. Діагностична інформативність запропонованої математичної моделі оцінювалася за даними ROC-кривої (AUC – 0,85, PPV- 81,0 %, NPV- 76,0 %) та підтвердило хорошу якість моделі.

Таким чином, за допомогою методу бінарної логістичної регресії ми визначили предиктори та розробили математичну модель прогнозування ймовірності розвитку гострого бактеріального захворювання у дітей раннього віку з запальними захворюваннями бронхолегеневої системи. Представлена нами математична модель дозволяє з високою вірогідністю визначити групу пацієнтів високого ризику по розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, а також серед дітей з гострою бронхолегеневою патологією визначити пацієнтів з високим ризиком розвитку пневмонії. Це в подальшому забезпечить запобігання розвитку захворювання та підвищить ефективність лікувальних заходів щодо означеної когорти дітей.

Отже, отримані нами дані підтверджують інтегративну роль вітаміну Д як фактора, що реалізує забезпеченість дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи низкою антимікробних пептидів. Результати дослідження ще раз безперечно доводять, що діти з дефіцитом вітаміну Д схильні до різних форм інфекцій дихальних шляхів, особливо підвищена сприйнятливість до бактеріальної колонізації. У свою чергу, своєчасне виявлення групи ризику щодо розвитку гострої запальної бронхолегеневої патології у дітей раннього віку, дозволить у повному обсязі реалізувати профілактичні заходи та медикаментозні способи корекції дефіциту вітаміну Д. Приймаючи до уваги результати дослідження, можна припустити зниження частоти розвитку гострої запальної бронхолегеневої патології у дітей раннього віку при додатковій дотації вітаміну Д.

## ВИСНОВКИ

Вірусна етіологія домінує серед гострих захворювань респіраторного тракту у дітей віком до трьох років, проте особливості будови та функціонування органів дихання у дітей раннього віку, незрілість імунної системи сприяють приєднанню бактеріальної мікрофлори та несприятливих варіантів перебігу захворювання. У дисертаційній роботі представлено розв'язання актуальної задачі – розробки прогностичної моделі ранньої діагностики розвитку та тяжкості перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту на підставі визначення забезпеченості вітаміном Д та активності ендогенних антимікробних пептидів у сироватці крові дітей раннього віку з урахуванням етіологічного бактеріального агента.

1. В етіологічній структурі гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи дітей раннього віку, мешканців Запорізької області бактеріальна етіологія захворювання визначається у 40,0 % дітей з гострим бронхітом та у 100,0 % дітей з пневмонією. Гострий бронхіт у 25,0 % випадків був обумовлений *Haemophilus influenzae*, що корелює з тяжким перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ) та 12,5 % випадків *Streptococcus pneumoniae*. Етіологічний збудник пневмонії у 64,4 % випадків представлений *Streptococcus pneumoniae* та у 28,5 % *Haemophilus influenzae*. Тяжкий перебіг пневмонії асоціюється із *Streptococcus pneumoniae* ( $p < 0,05$ ).

2. Розвиток гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку в 60,0 % відбувається на фоні дефіциту вітаміну Д та білку, що зв'язує вітамін Д ( $p < 0,05$ ), при цьому найнижчі значення виявлено у дітей, хворих на пневмонію ( $p < 0,01$ ).

3. Перебіг гострих запальних бактеріальних бронхолегеневих захворювань у дітей раннього віку відбувається на тлі низького вмісту в сироватці крові таких антимікробних пептидів як кателіцидину ( $p < 0,01$ ),  $\beta$ 1-дефензинів ( $p < 0,05$ ) та hVPI ( $p < 0,01$ ) та високого рівня лактоферину ( $p < 0,01$ ). Забезпечення дітей антимікробними пептидами, а саме: LL-37,

$\beta$ -дефензинів та hVPI на пряму залежить від рівня вітаміну Д ( $r=0,9$ ;  $r=0,7$ ,  $r=0,5$  відповідно,  $p<0,05$ ).

4. Прогностичними критеріями розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, виступають рання (до 2-х діб) госпіталізація, нераціональна антибактеріальна терапія, рівень вітаміну Д та лактоферину у сироватці крові. До предикторів ймовірності розвитку пневмонії у дітей раннього віку увійшли низький рівень вітаміну Д та hVPI в поєднанні з підвищеним вмістом лактоферину у сироватці крові, пізніше (після 3 діб) призначення антибактеріальних препаратів дітям з бактеріальним бронхітом на амбулаторному етапі.

5. Основними факторами тяжкості перебігу гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, виступають низький рівень забезпеченості вітаміном Д (RR 2,83, 95 % CI 1,27–6,32), госпіталізація 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 у сироватці крові кателіцидину LL-37 (RR 2,97, 95 % CI 1,73–5,12), hVPI (RR 2,47, 95 % CI 1,47–4,15) та підвищення вмісту лактоферину (RR 2,12, 95 % CI 1,29–3,49). Пріоритетний вклад в тяжкість перебігу пневмонії у дітей раннього віку мають пізніше ( $>3$  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), кателіцидину LL-37 (RR 2,52, 95 % CI 1,02–6,29), hVPI (2,75, 95 % CI 1,06–4,88) та підвищеним вмістом лактоферину (RR 3,98, 95 % CI 2,35–6,75).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей раннього віку, хворих на ГРВІ з метою формування групи ризику щодо розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, доцільно враховувати: добу госпіталізації до стаціонару (перші 2 доби), необґрунтоване раннє призначення антибактеріальної терапії, відсутність або нерегулярну профілактику рахіту (і як наслідок - зниження вмісту у сироватці крові вітаміну Д) та підвищення вмісту лактоферину у сироватці крові. Використання запропонованої математичної моделі на основі означених факторів дозволить з високою ймовірністю (>95 %) прогнозувати розвиток гострого бронхіту бактеріальної етіології.

2. Для прогнозування розвитку пневмонії у дітей раннього віку доцільно звернути увагу на строки призначення антибактеріальних препаратів (після 3 діб), вміст вітаміну Д, hVPI та лактоферину у сироватці крові.

3. У дітей раннього віку на тлі ГРВІ слід визначати рівень вітаміну Д у сироватці крові та включати в комплекс лікувально-профілактичних заходів препарати вітаміну Д в лікувальній дозі.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Гостра пневмонія у дітей: Клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування / Майданник В. Г. и др. 2009.
2. Смирнова М.О., Сорокина Е.В. Бронхиты у детей: принципы современной терапии. *Трудный пациент*. 2009. Т. 7, №. 8. С. 16-25.
3. Сорока Н.Д. Острый бронхит у детей: состояние проблемы, актуальные пути решения. *Педиатрия*. 2013. №. 6. т. 92.С. 106-114.
4. Regulation of the inflammatory response: enhancing neutrophil infiltration under chronic inflammatory conditions / Z. Bian, Y. Guo, B. Ha et al. *The Journal of Immunology*. 2012. Vol. 188. P.844- 853.
5. Majchrzykiewicz JA, Kuipers OP, Bijlsma JJ, compilers. Generic and Specific Adaptive Responses of Streptococcus pneumoniae to Challenge with Three Distinct Antimicrobial Peptides, Bacitracin, LL-37, and Nisin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010. P. 440-451.
6. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children / Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. 4:CD008965.
7. Developmental regulation of type 1 and type 3 interferon production and risk for infant infections and asthma development / Holt P.G., et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 143, №3. P. 1176-1182.
8. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: A systematic review of randomised controlled trials / Xiao L., Xing C., Yang Z., Xu S., Wang M., Du H., Huang Z. *British Journal of Nutrition*. 2015. Vol. 114, №7. P. 1026-1034.
9. Steinstraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology*. 2011. Vol.216. P. 322-333.
10. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010. Vol. 124, №. 5. P. 465-469.



11. Parker D., Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2011. Vol.45, №. 2. P. 189-201.
12. Hiemstra P.S. Host defense against infection in the airways. *Respiratory Infections*. 2016. Vol.232. P. 33-44.
13. Hiemstra P.S., Zaat S. A. J. (ed.). Antimicrobial peptides and innate immunity. *Springer Science & Business Media*. 2013. P.3-6.
14. Host antimicrobial proteins as endogenous immunomodulators / Holzl M.A., Hofer J., Steinberger P., Pfistershammer K. & Zlabinger G.J. *Immunol Lett*. 2008. Vol. 119. P. 4-11.
15. Vitamin D3: a helpful immunomodulator / Di Rosa M. et al. *Immunology*. 2011. Vol.134, №. 2. P.123-139.
16. Dąbrowska-Leonik N. et al. Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency. *Advances in medical sciences*. 2018. Vol. 63, №. 1.P. 173-178.
17. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure / Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol.183. P.1336-1343.
18. Мишланов В. Ю. Дефензины и другие противомикробные пептиды: роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов в патогенезе заболеваний органов дыхания. *Пульмонология*. 2014. №. 3. С. 104-112.
19. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011. Vol. 50. P.194-200.
20. The impact of vitamin d supplementation in paediatric primary care on recurrent respiratory infections: a randomized controlled trial / Di Mauro A. et al. *Euromediterranean Biomedical Journal*. 2018. Vol. 13, №44. P. 194-199.
21. How important is vitamin D in preventing infections? / Lang P. O. et al. *Osteoporosis International*. 2013. Vol. 24, №. 5. P. 1537-1553.

22. Hancock R. E. W., Haney E. F., Gill E. E. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16, №. 5. P. 321-335.
23. White J. H. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010. Vol. 121, №. 1-2. P. 234-238.
24. Pasupuleti M., Schmidtchen A., & Malmsten, M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Critical reviews in biotechnology*. 2012. Vol. 32, №2. P. 143-171.
25. Беш Л.В., Мацюра О.І. Вивчення рівня, структури та характеру бронхолегеневої патології в популяційній групі дітей раннього віку, яким у неонатальному періоді проводилася респіраторна терапія. *Журнал Здоровье ребенка*. 2010. Т. 6. С. 37-41.
26. Ткаченко В.Ю., Овчаренко Л.С. Профілактика частих повторних захворювань носоглотки в дітей із гіперплазією лімфоглоткового кільця. *Здоровье ребенка*. 2016. №5. С. 67-71.
27. Дудіна О.О., Терещенко А.В. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2014. №. 2. С. 49-57.
28. Антипкін, Ю. Г., та ін. Стан здоров'я дитячого населення—майбутнє країни (частина 1). *Здоровье ребенка*. 2018. №1. С.1-11.
29. Abaturon O., Rusakova O. Immune and Genetic Aspects of Anti-Inflammatory Therapy of Acute Obstructive Bronchitis in Infants. *CHILDS HEALTH*. 2015. №7. P. 41-45.
30. Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Можейко Т.В. О профилактике рекуррентных респираторных заболеваний у детей с микроаспирационным синдромом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019. Т.7, №. 4. С. 680-687.

31. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview / Burgel P.R., Bergeron A., Blic de. J. et al. *European Respiratory Society Review*. 2013. Vol.22, №128. P. 131-147.
32. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Современные подходы к выбору медикаментозного комплекса неотложной терапии обструктивного синдрома при заболеваниях органов дыхания у детей и подростков. *Эффективная фармакотерапия*. 2012. №29. С. 32-36.
33. Чучалин А.Г. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*. 2010. Т.89, №4. С.6-15.
34. О проблемах диагностики и лечения пневмонии у детей / Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Рогова О.А., Хохлова Т.А., Таточенко В.К. *Педиатрическая фармакология*. 2015. Т. 12, №3. С 354-359.
35. Canadian Paediatric Society, Hospital Paediatrics Section. Paediatric complicated pneumonia: Diagnosis and management of empyema / Chibuk T, Cohen E, Robinson J, Mahant S, Hartfield D. *Paediatr Child Health*. 2011. Vol. 16, № 7. P. 425-429.
36. Новый план по борьбе с пневмонией и диареей. Всемирная организация здравоохранения; Центр СМИ. URL: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/pneumonia\\_diarrhoea\\_plan\\_20130412/ru/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/pneumonia_diarrhoea_plan_20130412/ru/index.html).
37. Пневмония: информационный бюллетень, № 331, ноябрь 2012. Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/index.html>.
38. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia / Newman R.E., Hedican E.B., Herigon J.C., Williams D.D., Williams A.R., Newland J.G. *Pediatrics*. 2012. Vol.129, №3. P. 597-604.
39. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications / Lee G. E. et al. *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, № 2. P. 204-213.

40. Державна служба статистики України. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
41. Лебединець Н.В., Різник А.Г. Аспекти динаміки патології органів дихання дитячого населення. *Гігієна населених місць*. 2013. №. 61. С. 316-323.
42. Ilchenko S.I., Fialkovska A.O., Zhukova L.O. Is protracted bacterial bronchitis a new nosological group or an old problem of differential diagnosis of chronic cough in children? *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 4. С. 466-470.
43. Закиров И.И., Сафина А.И. Критерии диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей. *Практическая медицина*. 2012. Т.62, №. 7. С.32-37.
44. Bulletin of the World Health Organization. 2008. Vol. 86, № 5. P. 408-416.
45. Борисов И.М., Шаповалова Т.Г. Эволюция представлений о диагностике и принципах лечения пневмонии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2012. №. 2. С. 116-127.
46. Галкина, Е.В. Пневмонии у детей: причины развития и современные возможности профилактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т.10, №4. С.23-28.
47. Сміян, О.І., Васильєва О.Г. Клінічні особливості негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку на сучасному етапі. *Вісник наукових досліджень*. 2010. №3. С. 25-27.
48. Стулова М. В. Особенности иммунологического ответа при внебольничной пневмонии. *Новая наука: Стратегии и векторы развития*. 2016. Т. 5, № 3. С. 77-80.
49. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia / Wang K, Gill P, Perera R, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. № 10. 55p.
50. Факторы риска тяжелой внебольничной пневмонии у детей / Горбич О.А., Чистенко Г.Н., Мазаник О.А., Глинская И.Н. *Здравоохранение (Минск)*. 2014. №6. С. 2-6.

51. Прогнозирование обострения хронических бронхолегочных заболеваний при гриппе у детей. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Суховецкая В.Ф. *Журнал инфектологии*. 2015. Т.7, №1. С. 53-58.
52. Козловский, А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. *Медицинские новости*. 2018. №5. С. 52-59.
53. Германова О. Н., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта. *Медицинский вестник северного Кавказа*. 2010. Т. 20, №. 4. С. 42-47
54. Воробьева, А.В. Об этиопатогенезе острого бронхита и бронхиолита у детей (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. Т.11, №4. С. 268 - 273.
55. Nasopharyngeal aspirate value in paediatric chronic lower respiratory tract illness / Lunardi F., et al. *European Respiratory Journal*. 2018. Vol.51. P. 170-178.
56. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: a systematic review and meta-analysis / Scotta M.C., et al. *Journal of Clinical Virology*. 2016. Vol.80 P. 45-56..
57. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis / Mansbach J.M. et al. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012. Vol. 166, №. 8. P. 700-706.
58. Viral Etiologies of Infant Bronchiolitis, Croup, and Upper Respiratory Illness during Four Consecutive Years / Miller E.K. et al. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013. Vol. 32, №9. P.950-955.
59. Respiratory Support during Bronchiolitis Due to One Virus versus More Than One Virus: An Observational Study / Coleman T., et al. *Journal of pediatric intensive care*. 2019. Vol.8, №4. P. 204-209.
60. Antibiotics for acute bronchitis / Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol.1, №3. 55p.

61. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years / Dumas O., et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol.143, №4. P. 1371-1379.
62. Болезни органов дыхания у детей / Рачинский С. В. и др. М.: Медицина, 1988. 496 с.
63. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen / Van Eldere J., Slack M.P., Ladhani S., Cripps A.W. *The Lancet infectious diseases*. 2014. Vol.14, №12. P. 1281-1292.
64. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study / Bisgaard H. et al. *Bmj*. 2010. Vol. 341. P. 49-78.
65. Майданник В. Г. Вітамін Д, імунна система і профілактика гострих респіраторних інфекцій. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. Т.11, №4. С.38-53
66. The Sanford guide to antimicrobial therapy / Pavia A., Gilbert D.N., Chambers H.F., Eliopoulos G. M., & Saag M.S. *Antimicrobial Therapy*. 2016. Vol. 48. P. 143.
67. Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Русакова Е.А. Внебольничная пневмония у детей. *Здоровье ребенка*. 2014. Т. 53, № 2. С. 101-105.
68. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older than 3 month of Age / Bradley J. S. et al. *Clin. Infect. Dis*. 2011. Vol. 53, №. 7. P. 25-76.
69. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Профилактика бактериальных инфекций дыхательных путей в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2016. №1. С.74-77.
70. Nasal microbiota and symptom persistence in acute respiratory tract infections in infants / Neumann R.P., et al. *ERJ open research*. 2018. Vol.4, №4. P.66-75.
71. Серета Е.В., Катосова Л.К. Этиология и инновационные подходы в лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных

- бронхолегочных болезнях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10, №. 3. С.124-130
- 72.Майданник В.Г. Внебольничная пневмония у детей: какой должна быть тактика педиатра? *Здоров'я України*. 2009. Т.1, № 24. С. 19-20.
- 73.Respiratory syncytial virus—a comprehensive review / Borchers A.T. et al. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013 Vol.45, №.3. P. 331-379.
- 74.Smith A.M. Quantifying the therapeutic requirements and potential for combination therapy to prevent bacterial coinfection during influenza. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017. Vol.44, №.2. P. 81-93.
- 75.Wunderink R.G., Yin Y. Antibiotic resistance in community-acquired pneumonia pathogens. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. *Thieme Medical Publishers*. 2016. Vol.37, №.06. P. 829-838.
- 76.Svensson D., Nebel D., Nilsson B. O. Vitamin D3 modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production. *Inflammation Research*. 2016. Vol. 65, №. 1. P. 25-32.
- 77.Role of Active Vitamin D3 in Immunity / Verma R. et al. *Indian Journal of Medical Biochemistry*. 2017. Vol. 21, №.2. P. 166-175.
- 78.Динаміка сироваткового вмісту маркерів метаболізму кісткової тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму, на фоні вживання вітаміну D3 та солей кальцію / Вертегел А.О., Овчаренко Л.С., Андрієнко Т.Г., та ін.. *Здоровье ребенка*. 2016. №2. С. 55-59.
- 79.Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. *J Clin Endocrinol Metab*.2011. Vol. 96, №7. P. 1911—1930.
- 80.Скрипченко Н.В. и др. Значение витамина D в патологии человека. *Детские инфекции*. 2017. Т. 16, №. 4. С.52-57
- 81.Arash Hossein, Michael F. Holick. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo clinic proceedings*. 2013. Vol. 88, №7. P. 720-755.

82. Gil A., Plaza-Diaz J., Mesa M.D. Vitamin D: classic and novel actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018. Vol.72, №. 2. P. 87-95.
83. Vitamin D in the healthy European Pediatric population / Braegger C., Campoy C., Colomb V. et al. *JPGN*. 2013. Vol. 56, № 6. P. 692-700.
84. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence / Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B. et al. *Autoimmun Rev*. 2013. Vol. 12, № 10. P.976-989.
85. A ChIP-seq de-fined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution / Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. *Genome Research*. 2010. Vol.20, №10. P. 1352-1360.
86.  $1\alpha,25$ - dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes osteogenic activity and downregulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells / Nebel D., Svensson D., Arosenius K., et al. *J Periodontal Res*. 2015. Vol.50. P.666-673.
87. Down-regulation of NF- $\kappa$ B signals is involved in loss of  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin responsiveness / Bao B.Y., Ting H.J., Hsu J.W., Yasmin-Karim S., et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010. Vol.120. P.11-21.
88. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential / Dankers W., Colin E. M., van Hamburg J. P., & Lubberts E. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 7. P. 1-26.
89. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications / Medrano M. et al. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol.19, №.9. P. 26-63.
90. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns / Dinlen N. et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016. Vol.29, №.6. P. 928-932.



91. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—a systematic review / Saraf R. et al. *Maternal & child nutrition*. 2016. Vol.12, №.4. P. 647-668.
92. Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Tropical doctor*. 2017. Vol.47, №.1. P. 77-84.
93. Ginde A. A., Mansbach J. M., Camargo C. A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*. 2009. Vol. 169, № 4. P. 384-390.
94. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials / Autier P. et al. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017. Vol.5, №.12. P. 986-1004.
95. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren / Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., et al. *Am J Clin Nutr*. 2010. Vol. 91, №5. P.1255-1260.
96. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T., Akiyama N., et al. *Allergy*. 2016. Vol. 71. P.1001-1009.
97. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health*. 2010. Vol.15. P.1148-1155.
98. Antimicrobial implications of vitamin D / Youssef D.A. et al. *Dermato-endocrinology*. 2011. Vol. 3, №.4. P. 220-229.
99. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children—a very common condition with few therapeutic options. *Paediatric respiratory reviews*. 2010. Vol. 11, №. 1. P. 39-45.

100. Sunkara, L., Curtis, A., & Zhang, G. Biology, expression, and regulation of host defense peptides: a minireview. *Adv Anim Vet Sci.* 2015. Vol. 3, №. 3s. P. 9-20.
101. Seiler F., Bals R., & Beisswenger C. Function of Antimicrobial Peptides in Lung Innate Immunity. *In Antimicrobial Peptides.* 2016. P. 33-52.
102. Nakatsuji T., Gallo R. L. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *Journal of Investigative Dermatology.* 2012. Vol. 132, №. 3. P. 887-895.
103. База даних АМП. URL: <http://aps.unmc.edu/AP/main.php>.
104. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131. P. 1974-80.
105. Lai Y, Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30. P.131-141.
106. Fc $\alpha$ RI-Mediated Inhibition of IL-12 Production and Priming by IFN- $\gamma$  of Human Monocytes and Dendritic Cells / M.Lecocq et al. *J. Immunol.* 2013. Vol.190, №5. P.2362-2371.
107. Bevins C. L. The Immune System in IBD: Antimicrobial Peptides. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Springer International Publishing.* 2017. P. 75-86.
108. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways / Wanke I., Steffen H., Christ C. et al. *J Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131. P.382-390.
109. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin / Cogen A.L., Yamasaki K., Sanchez K.M. et al. *J Invest Dermatol.* 2010. Vol. 130. P.192-200.
110. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus* / Cogen A.L., Yamasaki K., Muto J. et al. *PLoS.* 2010. Vol. 5 P. 85-97.

111. Quinton L.J., Mizgerd J.P. Dynamics of lung defense in pneumonia: resistance, resilience, and remodeling. *Annual review of physiology*. 2015. Vol. 77. P. 407-430.
112. Pasupuleti M., Schmidtchen A., Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Critical reviews in biotechnology*. 2012. Vol. 32, №.2. P. 143-171.
113. Wimley WC. Describing the mechanism of antimicrobial Peptide action with the interfacial activity model. *ACS Chem Biol*. 2010. Vol. 5. P.905-917.
114. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence*. 2010. Vol.1. P. 440-464.
115. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents / Mahlapuu M. et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2016. Vol. 6. P. 1-12.
116. Bahar A.A., Dacheng R. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*. 2013. Vol. 6, № 12. P. 1543-1575.
117. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease / Guaní-Guerra E. et al. *Clinical Immunology*. 2010. Vol. 135, №. 1.P. 1-11.
118. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals*. 2014. Vol. 7, №. 5. P. 545-594.
119. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины — молекулы, переживающие ренессанс (часть 2). *Здоровье ребенка*. 2011. Т. 7. С. 161-170.
120. Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human beta-defensin 1 / Schroeder B.O., Nuding S et al. *Nature*. 2011. Vol. 469. P.419-423.
121. Азимова В.Т., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. Т.1, №. 1. С.1337-1342.

122. Brogden K.A., Bates A.M., Fischer C.L. Antimicrobial Peptides in Host Defense: Functions Beyond Antimicrobial Activity. *Antimicrobial Peptides*. Springer International Publishing. 2016. P. 129-146.
123. Мавчур В.И., Левых А.Э. Дефензины – пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами. *Болезни и антибиотики*. 2012. Т. 7. № 2. С. 27-39.
124. In vitro bactericidal activity of human beta-defensin 2 against noso-comial strains / Routsias J.G., Karagounis P., Parvulesku G. et al. *Peptides*. 2010. Vol. 31, №9. P. 1654-1660.
125. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифунк-циональные катионные пептиды человека. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2008. № 2. С. 31-40.
126. Antimicrobial Peptides-based Nanostructured Delivery Systems: An Approach for Leishmaniasis Treatment / Rodríguez-Carlos A. et al. *Current pharmaceutical design*. 2019. Vol. 25, №. 14. P. 1593-1603.
127. Nie Y., Yang D., & Oppenheim J.J. Alarmins and antitumor immunity. *Clinical therapeutics*. 2016. Vol.38, № 5. P. 1042-1053.
128. Inducible expres-sion of human  $\beta$ -defensin 2 by Chlamydomphila pneumonia in brain capillary endothelial cells / Tiszlavicz Z., Endresz V., Nemeth B. et al. *Innate Immun.* 2011. Vol. 17, №5. P. 463-469.
129. Differential lower airway dendritic cell patterns may reveal distinct endotypes of RSV bronchiolitis / Kerrin A. et al. *Thorax*. 2017. Vol. 72, №. 7. P. 620-627.
130. Severity of Staphy-lococcus aureus infection of the skin is associated with inducibility of human beta-defensin 3 but not humanbeta-defensin – 2 / Zanger P., Holzer J., Schleucher R. et al. *Infect. and Immun.* 2010. Vol.78, №7. P. 3112-3117.
131. Role of defensins in corneal epithelial barrier function against Pseudomonas aeruginosa traversal / Augustin D.K., Heimer S.R., Tam C. et al. *Infect. and Immun.* 2011. Vol.79, № 2. P. 595-605.

132. Activity of LL-37, CRAMP and antimicrobial peptide-derived compounds E2, E6 and CP26 against *Mycobacterium tuberculosis* / Rivas-Santiago B. et al. *International journal of antimicrobial agents*. 2013. Vol. 41, №2. P. 143-148.
133. Coorens M. Cathelicidins and the regulation of the innate immune system : дис. – Utrecht University, 2016. 103p.
134. Cathelicidins: immunomodulatory antimicrobials / Van Harten R. M. et al. *Vaccines*. 2018. Vol.6, №. 3. P. 1-23.
135. The human cathelicidin LL-37 inhibits influenza A viruses through a mechanism distinct from that of surfactant protein D or defensins / Tripathi S., et al. *J. Gen. Virol.* 2013. Vol.94. P. 40-49.
136. The influence of rough lipopolysaccharide structure on molecular interactions with mammalian antimicrobial peptides / Bello, G., et al. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol.1858. P. 197-209.
137. The human cathelicidin LL-37 - A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator / Xhindoli, D., et al. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol.1858. P.546-566.
138. Real-time attack on single *Escherichia coli* cells by the human antimicrobial peptide LL-37 / Sochacki K. A., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S A.* 2011. Vol.108. P.77-81.
139. Cathelicidin-trypsin inhibitor loop conjugate represents a promising antibiotic candidate with protease stability / Yu H., Wang Y. et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7, №. 1. P. 1-18..
140. Proline-rich antimicrobial peptides: converging to a non-lytic mechanism of action / Scocchi M., et al. *Cell Mol. Life Sci.* 2011. Vol.68. P. 2317-2330.
141. Gruenheid, S. and H. Le Moual. Resistance to antimicrobial peptides in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 2012. Vol.330. P. 81-89.
142. Antimicrobial Peptide Resistance Mechanisms of Gram-Positive Bacteria / Nawrocki K. L., et al. *Antibiotics (Basel)*. 2014. Vol.3. P. 461-492.

143. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands / Morizane S., Yamasaki K., Mühlhaisen B. et al. *J Invest Dermatol.* 2011. P.135-143
144. Kim G., Bae J. H. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016. Vol. 32, №. 9. P. 913-920.
145. Complexity of antimicrobial peptide regulation during pathogen-host interactions / Wassing G. M., et al. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015. Vol.45. P.447-454.
146. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects / Christakos S. et al. *Physiological reviews.* 2015. Vol. 96,№. 1. P. 365-408.
147. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Mycobacterium tuberculosis, autoimmunity and vitamin D. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010. Vol.38. P. 169-177.
148. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression / Talat N., Perry S., Parsonnet J., Dawood G., Hussain R. *Emerg Infect Dis.* 2010. Vol.16. P. 853-855.
149. Wang G, Epanand RF, Mishra B. Decoding the functional roles of cationic side chains of the major antimicrobial region of human cathelicidin LL-37. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol.56. P.845-856.
150. Hutchens T.W., Lönnnerdal B., Rumball S.V. Lactoferrin: structure and function. *Springer Science & Business Media.* 2012. Vol.28. 357p.
151. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion / Wang B. et al. *Critical reviews in food science and nutrition.* 2019. Vol. 59, №. 4. P. 580-596.
152. In-vitro digestion of different forms of bovine lactoferrin encapsulated in alginate micro-gel particles / Bokkhim H. et al. *Food Hydrocolloids.* 2016. Vol. 52. P. 231-242.
153. Роль лактоферрина в биологических средах человека. / Кузнецов И. А. и др. *Современные проблемы науки и образования.* 2017. №. 3. С. 69-69.

154. Антимикробные, иммуномодулирующие и пребиотические свойства лактоферрина / Бродский И.Б., Бондаренко В.М., Томашевская Н.Н. и др. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2013. №4 С.3-15.
155. Ellison III R. T. The effects of lactoferrin on gram-negative. *Lactoferrin: Structure and Function*. 2012. Vol. 357. P. 71-72.
156. Jahani S., Shakiba A., Jahani L. The Antimicrobial Effect of Lactoferrin on Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *International Journal of Infection*. 2015. Vol. 2, №3. P. 27-54.
157. Lactoferrin for prevention of common viral infections / Wakabayashi H., et al. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014. Vol.20, №. 11. P. 666-671.
158. Surface nucleolin participates in both the binding and endocytosis of lactoferrin in target cells / Legrand D., Vigie K., Said E.A, Ellass E., Masson M., Slomianny M.C. *J Biochem*. 2014. Vol.281, №2. P.303-317.
159. Vaginal lactoferrin administration before genetic amniocentesis decreases amniotic interleukin-6 levels / Vesce F., et al. *Gynecol Obstet Invest*. 2014, Vol.77, №4. P. 245-249.
160. Николаев А.А., Сухарев А.Е. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015. № 6. С.25-30.
161. Bactericidal/permeability-increasing protein is an enhancer of bacterial lipoprotein recognition / Bülow S. et al. *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. P. 27-68.
162. Britto C.J., Cohn L. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Fold-Containing Family Member A1 in Airway Host Protection and Respiratory Disease. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2015. Vol. 52, №. 5. P. 525-534.
163. Lecaille F., Lalmanach G., Andrault P.M. Antimicrobial proteins and peptides in human lung diseases: A friend and foe partnership with host proteases. *Biochimie*. 2016. Vol. 122. P. 151-168.

164. PLUNC is a novel airway surfactant protein with anti-biofilm activity / Gakhar L. et al. *PloS one*. 2010. Vol. 5, №. 2. P. 90-98
165. Bingle C.D., Bingle L., Craven C.J. Distant cousins: genomic and sequence diversity within the BPI fold-containing (BPIF)/PLUNC protein family. *Biochem Soc Trans*. 2011. Vol.39. P. 961-965.
166. Bactericidal permeability-increasing proteins shape host-microbe interactions / Chen F. et al. *MBio*. 2017. Vol. 8, №. 2. P. 4-17.
167. Bright fluorescent *Streptococcus pneumoniae* for live-cell imaging of host-pathogen interactions / Kjos M. et al. *Journal of bacteriology*. 2015. Vol. 197, №. 5. P. 807-818.
168. Increased susceptibility to pulmonary *Pseudomonas* infection in *Splunc1* knockout mice / Liu Y., Di M.E., Chu H.W., et al. *J. Immunol*. 2013. Vol. 191. P. 4259–4268.
169. Наказ МОЗ України від 31 січня 2005 р. № 18 «Протокол лікування дітей з гострими бронхітами». URL : [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050113\\_18.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050113_18.html)
170. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 31 грудня 2005 року «Протокол лікування дітей з пневмонією». URL : [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050113\\_18.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050113_18.html)
171. Yumiko M., Kazuko S., Asako N. Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) for Respiratory Tract Infections in Children. *Austin Virol and Retrovirology*. 2015 Vol. 2, №1. P.10-19.
172. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. *American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation*. 2005. Vol 112. P. 1-203.
173. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline / Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff H.A., Ferrari et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96, № 7. P. 1911-1930.



174. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., et al. *Endokrynol. Pol.* 2013. Vol. 64, № 4. P. 319-327.
175. Поворознюк В. В., Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 100с.
176. Тихомиров Н.П., Тихомирова Т.М., Ушмаев О.С. Методы эконометрики и многомерного статистического анализа: Уч./Н.П. Тихомиров. Москва, Экономика, 2011. 647 с.
177. Леонов В.П. Факторный анализ: основные положения и ошибки применения. *Международ. журн. мед. практики.* 2005. №3. С. 14–16.
178. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. *Український журнал телемедицини та медичної телематики.* 2012. Т.10, №2. С. 69-76.
179. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. В.П. Леонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 144 с.
180. Сорокин А. С. К вопросу валидации модели логистической регрессии в кредитном скоринге. *Интернет-журнал Науковедение.* 2014. Т.21, №2. С.81-90.
181. Элизабет Мэйз. Руководство по кредитному скорингу / пер. с англ. И.М. Тикота. Минск: Гревцов Паблшер, 2008. 464 с.
182. Наказ МОЗ України №9 від 10.01.2005 «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей». URL : [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050110\\_9.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050110_9.html)
183. Validation of a new clinical scoring system for acute bronchitis / Mwachari C., Nduba V., Nguti R. et al. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007. Vol. 11, №11 P.1253-1259.

184. Holick M. F. Vitamin D update 2015: What we need to know about its health benefits and potential for toxicity. *Standardy Medyczne (pediatria)*. 2015. Vol. 12. P. 759-763.
185. Pikuza O.I., Samorodnova E.A. Modern features of community-acquired pneumonia in young children. *Prakticheskaya meditsina*. 2013. Vol.6, №75. P. 35-41.
186. Charlson E.S., Bittinger K, Haas A.R. Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. *Amer. J. Respir. and Crit. Care Med*. 2011. Vol.184, №8. 957– 963.
187. Захарченко Н.А., Крайня Г.В. Етіологічна характеристика гострого бронхіту у дітей раннього віку. «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. 73
188. 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.
189. Suberviola B. et al. Vitamin D binding protein, but not vitamin D or vitamin D-related peptides, is associated with septic shock mortality. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.)*. 2019. Vol.37, №. 4. P. 239-243.
190. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes / Malik, S. et al. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2013. Vol.50. P. 1-22.
191. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans / Powe C. E. et al. *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 369, №. 21. P. 1991-2000.

192. Vitamin D binding protein: a multifunctional protein of clinical importance / Speeckaert M. M. et al. *Advances in clinical chemistry. Elsevier.* 2014. Vol. 63. P. 1-57.
193. Ponda M. P., McGee D., Breslow J. L. Vitamin D-binding protein levels do not influence the effect of vitamin D repletion on serum PTH and calcium: data from a randomized, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014. Vol. 99, №. 7. P. 2494-2499.
194. Subramanian K., Bergman P., Henriques-Normark B. Vitamin D promotes pneumococcal killing and modulates inflammatory responses in primary human neutrophils. *Journal of innate immunity.* 2017. Vol.9, №4. P. 375-386.
195. Hansdottir S., Monick M.M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitamins & hormones. Academic Press.* 2011. Vol. 86. P. 217-237.
196. Chalmers J.D. et al. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax.* 2013. Vol. 68, №. 1. P. 39-47.
197. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D / Persson L.J. et al. *PloS one.* 2012. Vol. 7, №. 6. P. 38-39.
198. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality / Braun A. B. et al. *Critical care medicine.* 2012. Vol. 40, №. 1. P. 63-72.
199. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: a case-control study / Mamani M. et al. *International journal of general medicine.* 2017. Vol. 10. P. 423-429.
200. Cantorna M. T. Vitamin D and Lung Infection. *Infection and Immunity.* 2016. Vol. 84, №. 11. P. 30-94.
201. Lezhenko G.O., Pashkova O.Ye., Gladun K.V., Kraynya H.V. Pathogenetic role of vitamin D and antimicrobial peptides in formation of recurrent bronchitis in children. *East European Scientific Journal.* 2015. №4. C. 129-131.

202. 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.
203. 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.
204. Kraynya H.V. The contents of vitamin D and antimicrobial peptides with acute inflammatory bacterial diseases of the bronchopulmonary system in children of early age. «Досягнення профілактичної медицини яу основа збереження здоров'я і благополуччя»: тези доп. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої Дню науки. Харків, 2019. С.80.
205. Борзенкова Н.В., Балабушевич Н.Г., Ларионова Н.И. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки (обзор). *Биофармацевтический журнал*. 2010. Vol. 2, №. 3. P. 3-19.
206. A clonal group of nontypeable *Haemophilus influenzae* with two IgA proteases is adapted to infection in chronic obstructive pulmonary disease / Murphy T.F., Lesse A.J., Kirkham C, Zhong H, Sethi S, et al. *PLoS One*. 2011. Vol.6. P. 25-29.
207. Genome sequencing of disease and carriage isolates of nontypeable *Haemophilus influenzae* identifies discrete population structure / Chiara De, Matteo, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014. Vol.111, №14. P. 5439-5444.
208. Majewski K., Żelechowska P., Brzezińska-Błaszczyk E. Circulating cathelicidin LL-37 in adult patients with pulmonary infectious diseases. *Clinical & Investigative Medicine*. 2017. Vol. 40, №. 1. P. 34-39.

209. Serum cathelicidin, nasopharyngeal microbiota, and disease severity among infants hospitalized with bronchiolitis / Hasegawa K. et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 139, №. 4. P. 1383-1386.
210. Unique features of human cathelicidin LL-37 / Bandurska K. et al. *BioFactors (Oxford, England)*. 2015. Vol. 41, №. 5. P. 289.
211. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / Алешина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В., Орлов Д.С. и др. *Медицинский академический журнал*. 2010. № 4. С. 149-160.
212. Wound healing activity of the human antimicrobial peptide LL37 / Ramos R., Silva J.P., Rodrigues A.C. et al. *Peptides*. 2011. Vol.32. P.1469-1476.
213. Сенаторова Г. С. и др. Рецидивующий обструктивный бронхит у дітей: попередити чи лікувати? Здоровье ребенка. 2007. №. 3. С. 1-6.
214. Induction of the human cathelicidin LL-37 as a novel treatment against bacterial infections / Does A. M. et al. *Journal of leukocyte biology*. 2012. Vol. 92, №. 4. P. 735-742.
215. Antimicrobial peptide levels are linked to airway inflammation, bacterial colonisation and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / Persson L. J. P. et al. *European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 49, №. 3. P. 1-12.
216. Wang G, Epand R.F., Mishra B. Decoding the functional roles of cationic side chains of the major antimicrobial region of human cathelicidin LL-37. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012. Vol.56. P. 845–856.
217. Bingle C.D., Seal R.L., Craven C.J. Systematic nomenclature for the PLUNC/PSP/BSP30/SMGB proteins as a subfamily of the BPI fold-containing superfamily. *Biochem Soc Trans*. 2011. Vol.39, № 4. P. 977–983.
218. Kilian M. Haemophilus. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. 2015. P. 1-47.

219. Jones E.A., McGillivray G., Bakaletz L.O. Extracellular DNA within a nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced biofilm binds human beta defensin-3 and reduces its antimicrobial activity. *Journal of innate immunity*. 2013. Vol. 5, №1, P. 24-38.
220. Оценка экспрессии генов кателицидина LL-37 и бета-дефенсинов-1,-2,-3 человека в слизистой оболочке среднего уха при хронических воспалительных заболеваниях / Тырнова Е.В. и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. №. 5. С. 106-107.
221. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J*. 2010. Vol.35. P.1209–1215.
222. D Carter Graham. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Current drug targets*. 2011. Vol.12, №1 P. 19-28.
223. Yin L., Chino T., Horst O.V. Differential and coordinated expression of defensins and cytokines by gingival epithelial cells and dendritic cells in response to oral bacteria. *BMC immunology*. 2010. Vol.11, №3. P.1-14.
224. Le C.F., Fang C.M., Sekaran S.D. Intracellular targeting mechanisms by antimicrobial peptides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017. Vol. 61, №. 4. P. 23-40.
225. Legrand D., Pierce A., Mazurier J. Secreted Lactoferrin and Lactoferrin-Related Peptides: Insight into Structure and Biological Functions. *Bioactive proteins and peptides as functional foods and nutraceuticals*. 2010. P. 179-202.
226. Lactoferrin, a pleiotropic protein in health and disease / Mayeur S. et al. *Antioxidants & redox signaling*. 2016. Vol. 24, №. 14. P. 813-836.
227. Ganz T. Iron and infection. *International journal of hematology*. 2018. Vol.107, №1. P. 7-15.
228. Kruzel M.L., Michal Z., Jeffrey K. Lactoferrin in a context of inflammation-induced pathology. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol.8 P. 14-38.
229. Wilson S.S., Mayim E.W., Jason G.S. Antiviral mechanisms of human defensins. *Journal of molecular biology*. 2013. Vol.425, №24. P. 4965-4980.

230. Jarczак J. et al. Defensins: natural component of human innate immunity. *Human immunology*. 2013. Vol.74, №9. P. 1069-1079.
231. Effect of bovine lactoferrin from iron-fortified formulas on diarrhea and respiratory tract infections of weaned infants in a randomized controlled trial / Chen K. et al. *Nutrition*. 2016. Vol. 32, №. 2. P. 222-227.
232. Vitamin D attenuates hyperoxia-induced lung injury through downregulation of Toll-like receptor 4 / Yao L. et al. *International journal of molecular medicine*. 2017. Vol. 39, №. 6. P. 1403-1408.
233. Grant W.B. Vitamin D and health in the Mediterranean countries. *Hormones*. 2019. Vol. 18, №. 1. P. 23-35.
234. The role of endogenous antibacterial peptides in pneumonia occurrence among children of young age / G. O. Lezhenko, A. E. Abaturon, O. E. Pashkova, H. V. Краупна. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12, № 2. С. 9–13. DOI : 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99762.
235. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. Місце ендогенних антимікробних пептидів в патогенетичних механізмах розвитку пневмонії, викликаній *Streptococcus pneumoniae*, у дітей раннього віку. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12, № 4. С. 43–48. DOI : 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107626.
236. Пат. 131580 Україна, МПК (2018.01) А61В 5/00, G01N 33/50. Спосіб діагностики гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Г. В. Крайня. № u 2018 07076 ; заявл. 23.06.18 ; опубл. 25.01.19, Бюл. № 2.
237. 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.

238. 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.
239. Крайня Г.В. Бактеріцидний білок, що збільшує 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.
240. Jolliffe D.A., Griffiths C.J., Martineau A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013. Vol.356. P.321-329.
241. Iron at the interface of immunity and infection / Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. *Front Pharmacol.* 2014. Vol.5, №152. P.1-10.
242. Viral and bacterial upper respiratory tract infection in hospital health care workers over time and association with symptoms / MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Zhang Y., et al. *BMC infectious diseases.* 2017. Vol.17, №1. P. 1-9.
243. Kumar A. Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Critical care medicine.* 2016. Vol. 44, №. 4. P. 234-235.
244. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012. Vol. 18, №340. P.20-96.
245. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice / Shahangian A., Chow E.K., Tian X., Kang J.R., et al. *J Clin Invest.* 2009. Vol.119. P. 1910-1920.



246. Type I interferons in infectious disease / McNab F. et al. *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol.15, №2. P. 87-103.
247. The methyltransferase Setdb2 mediates virus-induced susceptibility to bacterial superinfection / Schliehe E.K. Flynn B., Vilagos U., et al. *Nat. Immunol.* 2015. Vol.16. P. 67-74.
248. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation / Guarda Greta et al. *Immunity*. 2011. Vol.34, №2 P. 213-223.
249. Activation of IL-27 signalling promotes development of postinfluenza pneumococcal pneumonia / Cao J., Wang D., Xu F., Gong Y., et al. *EMBO Mol. Med.* 2014. Vol.6. P. 120-140.
250. Influenza-induced type I interferon enhances susceptibility to gram-negative and gram-positive bacterial pneumonia in mice / Lee B., Robinson K.M., McHugh K.J., et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015. Vol.309. P.158-167.
251. Antiviral properties of lactoferrin a natural immunity molecule / Berlutii F., Pantanella F., Natalizi T., et al. *Molecules*. 2011. Vol.16. P.6992-7018.
252. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 / Galluzzi L. et al. *Cell Death & Differentiation*. 2018. Vol.25, №3. P. 486-541.
253. Schroeder Jr., Harry W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol.125, №2. P.41-52.
254. Григорьева Е.В., Ефремова О.К. Анализ качества ведения больных с внебольничной пневмонией в условиях терапевтического отделения городской больницы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010. №. 2. С. 129-131.
255. Guidelines for management of adult community- acquired lower respiratory tract infections / Huchon G., Woodhead M., Gialdroni-Grassi G., et al. *Eur. Resp. J.* 2010. Vol. 11. P. 986-991.

256. Мазур, Л.И., Кулагина В.В., Черкасова С.В. Особенности диагностики и течения внебольничной пневмонии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010. Т. 89, № 4. С. 154-160.
257. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? / Bush A., et al. *Paediatric respiratory reviews*. 2019. Vol. 30. P. 65-71.
258. Перовский, В.С. Диагностика и антибактериальная терапия внебольничных пневмоний у детей. *Молодой ученый*. 2016. №10. С. 66-70.
259. Bolbot Yu.K. Criteria for Diagnosis and Choice of Initial Antibiotic Therapy of Community-Acquired Pneumonia in Children According to Current Standards. *Childs health*. 2016. Т.69, №1. P. 99-103.
260. Fernández-Mormontoy J., Estremadoyro-Gallardo A., Vargas O.F. Mortality predictive scores for community-acquired pneumonia in children. *Pediatric pulmonology*. 2017. Vol.52, №9. P. 1119-1120.
261. Lecaille F., Lalmanach G., Andrault P. M. Antimicrobial proteins and peptides in human lung diseases: A friend and foe partnership with host proteases. *Biochimie*. 2016. Vol. 122. P. 151-168.
262. Rashad M.M., Fayed S.M., El-Hag, A.M. Iron-deficiency anemia as a risk factor for pneumonia in children. *Benha Medical Journal*. 2015. Vol.32, №2. P. 96-100.
263. Будневский А.В., Есауленко И.Э., Овсянников Е.С. Анемический синдром у больных внебольничной пневмонией. *Клиническая медицина*. 2016. Т.1, № 94. С. 56-60.
264. Talebi F. Association of vitamin D status with the severity and mortality of community-acquired pneumonia in Iran during 2016-2017: A prospective cohort study. *Reports of biochemistry & molecular biology*. 2019. Vol.8, №1 P. 85.

265. Synergistic effects of antimicrobial peptide DP7 combined with antibiotics against multidrug-resistant bacteria / Wu X., Li Z., Li X., & Yang, L. *Drug design, development and therapy*. 2017. Vol.11. P. 939-946.
266. Feng Q., Huang Y., Chen M. Functional synergy of  $\alpha$ -helical antimicrobial peptides and traditional antibiotics against Gram-negative and Gram-positive bacteria in vitro and in vivo. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015. Vol.34, №1. P. 197-204.
267. The mathematical pathogenetic factors analysis of acute inflammatory diseases development of bronchopulmonary system among infants / Lezhenko G. O., Pashkova O. Ye., Shvets V. N., Krainya H. V. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 5. С. 596–601.
268. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. Прогнозування розвитку гострого бактеріального бронхіту в дітей раннього віку. *Здоров'я ребенка*. 2018. Т. 13, № 4. С. 38–46.
269. 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.
270. Пат. 120195 Україна, МПК (2017.01) А61В 5/00, G01N 33/00. Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Г. В. Крайня. № u 2017 04104 ; заявл. 25.04.17 ; опубл. 25.10.17, Бюл. № 20.
271. 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.
272. 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.
273. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men / Laaksi I. et al. *The Journal of infectious diseases*. 2010. Vol.202, № 5. P. 809-814.
274. Hansdottir S., Monick M.M., Lovan N. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol*. 2010. Vol.184. P. 965-974.
275. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / Martineau A.R. et al. *Bmj*. 2017. Vol.356. P.65-83.
276. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *European Respiratory Journal*. 2010. Vol. 35, №. 6. P. 1209-1215.
277. Characterization of nontypable Haemophilus influenzae isolates recovered from adult patients with underlying chronic lung disease reveals genotypic and phenotypic traits associated with persistent infection / Garmendia J. et al. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, №. 5. P. 11-20.
278. Jung Y.K., Woo B.W., Lee D.W. Relationship between serum vitamin D levels and clinical features of acute bronchiolitis. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*. 2018. Vol. 6, №. 6. P. 284-289.
279. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011. Vol.59. P.881–886.
280. Baeke F., Takiishi T., Korf H. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010. Vol.10. P.482–496.
281. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина*. 2014. №9. С.12-18.

282. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? / Thrailkill K.M., Cockrell G.E., Moreau C.S., et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, №1. P. 142- 149.
283. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses / Jeffery, L.E. et al. *J. Immunol.* 2012. Vol.189. P. 5155-5164.
284. Shary J.R., Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D Binding Protein Polymorphisms Significantly Impact Vitamin D Status in Children. *Pediatric Research.* 2019. Vol.86. P. 62-69.
285. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D / Chun R.F. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol.95. P.3368-3376.
286. Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015. Vol. 29, №. 5. P. 773-786.
287. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial / Martineau A.R. et al. *The lancet Respiratory medicine.* 2015. Vol. 3, №. 2. P. 120-130.
288. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: a randomized controlled trial / Loeb M., et al. *Influenza and other respiratory viruses.* 2019. Vol. 13, №. 2. P. 176-183.
289. Эндогенные антимикробные пептиды и белки.  
URL: [ww.Biochemmack.ru](http://ww.Biochemmack.ru). available. (дата звернення: 14.04.2018).
290. Liu Y., Bartlett J.A., Di M.E. SPLUNC1/BPIFA1 contributes to pulmonary host defense against klebsiella pneumoniae respiratory infection. *Am J Pathol.* 2013. Vol.182. P.1519-1531.

## ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
*Галина Федорівна Шаліва*  
 Керівник установи, в якій проводиться впровадження  
 «07» 06 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Крайня Г.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку» № 120195 від 25.10.2017р., Бюл. №20.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2018р. в Закладі лікувально-профілактичної установи  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 04.10.18 по 06.10.18
6. Загальна кількість спостережень 50
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) ефективно

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	94%	90%

8. Зауваження, додатки немає

«07» 06 2018 р.

Відповідальний за впровадження

(посада, підпис, ПІБ)

*Замушкова Тетяна Миколаївна*  
 Замушкова Т.М.

## ДОДАТОК А2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Пашкова О.С., Крайня Г.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку» № 120195 від 25.10.2017р., Бюл. №20.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 20 19 р. в КЗ «Дніпропетровська обласна лікарня»  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 01.10.18 по 05.10.18
6. Загальна кількість спостережень 40
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	94%	91%

8. Зауваження, додатки всіма

« 16 » травня 20 19 р.

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

(посада, підпис, ПІБ)

Зав. спец. відділення  
Зубочина І.В.



## ДОДАТОК АЗ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*Директор комунального підприємства «Закордонний медичний центр»*  
 «Закордонний медичний центр»  
 Керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 « 15 » 06 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Крайня Г.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку» № 120195 від 25.10.2017р., Бюл. №20.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2018 р. в ЗНП «Ст. держави медичного центру»  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 05.2018 по 06.2018
6. Загальна кількість спостережень 60
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	94%	90%

8. Зауваження, додатки немає

« 15 » 06 2018 р.

Відповідальний за впровадження Зав. комунального підприємства «Закордонний медичний центр»

(посада, підпис, ПІБ)  
 Зав. комунального підприємства «Закордонний медичний центр»  
 Доз. кафедри педіатрії м.б.ч.  
 медичного центру керівник Л.В. [підпис]



## ДОДАТОК А4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Папкова О.Є., Крайня Г.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку» № 120195 від 25.10.2017р., Бюл. №20.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2018р. в ЗОДАМ  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 09.2018р по 09.2018р
6. Загальна кількість спостережень 28 дітей
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) вдосконалено

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозу на догоспітальному етапі	94%	93%

8. Зауваження, додатки немає

«16» 09 2018р.

Відповідальний за впровадження Міша  
( посада, підпис, ПІБ )

## ДОДАТОК А5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку  
( назва проєкції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Пашкова О.С., Крайня Г.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб діагностики гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку» № 131580 від 25.01.2019р., Бюл. №2.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 20 19 р. в ООД «ВІА», невідділення відділення  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 1. 03. 2019 по 31.03. 2019
6. Загальна кількість спостережень 44 дитини першого року життя
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності		95%
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності		100%
- частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	93%	92%

8. Зауваження, додатки обстеження, додатки «Висновок обстеження етіології захворювання, підтвердження ефективності лікування»  
«4» 04 2019р.

Відповідальний за впровадження зав. невідділення відділення  
(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А6



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Пашкова О.С., Крайня Г.В.  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель «Спосіб діагностики гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку» № 131580 від 25.01.2019р., Бюл. №2.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в інстабілізатор В-ке № 21 «Дослідницької обласної дитячої клінічної лікарні госпітальної обласної дитячої лікарні»  
 (назва лікувального закладу, по-профільній установі)
5. Строки впровадження з 02.2019 по 04.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 10
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) керівник установи не ефективною — ретроспективним методом

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	94%	90%

8. Зауваження, додатки НІМАЄ

«15» 04 2019 р.

Відповідальний за впровадження *Г. П. Діаків*  
 (посада, підпис, ПІБ)





## ДОДАТОК А8



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку  
 ( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Крайня Г.В.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб діагностики гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку» № 131580 від 25.01.2019р., Бюл. №2.  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2019р. в КЗ «ДОР»  
 ( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 1.05 19 по 31.12 19р
6. Загальна кількість спостережень \_\_\_\_\_
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	92%	91%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

26 04 2019р.

Відповідальний за впровадження

*Заболонина І.Д.*  
 (посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Запорізького державного медичного  
 університету  
 (Здесь професор М В.А.Візір  
 керівник установи, в якій проведено  
 впровадження) СВ 20 15 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку  
 ( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії,  
 м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Пашкова О.Є.,  
 Крайня Г.В.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : патент № 120195 України на корисну модель МПК А61В 5/00  
 G 01N 33/00 від 25.10.2017р «Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у  
 дітей раннього віку ».  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні  
 статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2019р. в навчальний процес кафедри госпітальної педіатрії
5. Строки впровадження з 01.2019р по 06.2019р.
6. Ефективність впровадження : отримані результати впроваджені в лекційний  
 матеріал, практичні та семінарські заняття.
7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач кафедри  
 госпітальної педіатрії  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор



Г.О. Леженко

«14» 06 20 15 р.

## ДОДАТОК А10



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Крайня Г.В.  
(установа-розробник, її повний адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку» № І20195 від 25.10.2017р., Бюл. №20.  
(назва, рік надання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в навчальний процес кафедри
5. Строки впровадження з 01.2019 по 05.2019
6. Ефективність впровадження : отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні та семінарські заняття.
7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження

д.мед.н., професор  
Буковинського державного  
медичного університету

Т.В. Сорокман

«15» 05 2019 р.

## ДОДАТОК А11



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція до впровадження:** викладання способу прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку

**2. Установа, розробник, автор:** Запорізький державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Крайня Г.В.

**3. Джерело інформації :** патент № 120195 України на корисну модель МПК А61В 5/00 G 01N 33/00 від 25.10.2017р «Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку».

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.

**5. Форма впровадження:** використання при підготовці в курсі лекцій за темою «Семіотика уражень (bronхіти, пневмонії, плеврити, бронхіальна астма, бронхіоліт). Синдроми дихальних розладів і дихальної недостатності, основні клінічні прояви». В курс викладання включена наступна інформація: за даними ВООЗ позалікарняна пневмонія є основною причиною дитячої смертності, що становить 20% випадків смерті серед дітей у віці до 5 років. Сприятливий прогноз при пневмонії у дітей багато в чому визначається ранньою діагностикою, яка ґрунтується на результатах детального і послідовного аналізу клініко-анамнестичних даних. За результатами врахування особливостей анамнестичних даних, клінічної картини та лабораторних показників, що притаманні дітям раннього віку, можливо вже в перші 24 години з моменту надходження до стаціонару прогнозувати розвиток пневмонії, а отже об'єктивно і своєчасно визначити адекватний комплекс діагностичних заходів для досягнення максимального ефекту при проведенні лікувальних заходів.

**6. Термін впровадження:** з 15.01. 2019 р. по 25.09. 2019 р.

**7. Зауваження, пропозиції:** матеріали проведеного дослідження рекомендовані для використання в курсі лекцій при підготовці студентів за спеціальністю «Лікувальна справа», «Педіатрія».

**8. Відповідальні за впровадження:** зав.кафедри, доцент С.М. Цвіренко

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією УМСА, протокол № 3 від 26 вересня 2019 року.

Відповідальний за впровадження  
зав.кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою  
та неонатологією, к.мед.н., доцент  
« 20 » 2019 р.

 С.М. Цвіренко



**ДОДАТОК Б**  
**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. *Здоровье 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. *Здоровье 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, викликаній *Streptococcus pneumoniae*, у дітей раннього віку. *Здоровье 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'я 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 збільшує 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 inflammatory 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.

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016» (Запоріжжя, 2016) - публікація тез, усна доповідь.

2. XVIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (Львів, 2017) – стендова доповідь.

3. Всеукраїнська науково-практичної конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017» ( Запоріжжя, 2017) – публікація тез (2), усна доповідь.

4. XIX Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (Полтава,2017) – стендова доповідь.

5. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвячена 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки. НАМН України «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (Харків, 2018) - публікація тез, усна доповідь.

6. Всеукраїнська науково-практична конференція до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (Запоріжжя 2018) - публікація тез.

7. Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018) - публікація тез, стендова доповідь.

8. XX Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (Харків, 2018) – стендова доповідь.

9. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвячена 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти «Медицина XXI століття» (Харків, 2018) - публікація тез, стендова доповідь.

10. Науково-практична конференція присвячена 90-річчю з дня народження академіка Б.Я.Резника «Нові технології у педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2019) – усна доповідь.

11. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвячена Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (Харків, 2019) - публікація тез, стендова доповідь.

12. XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (Львів, 2019) – стендова доповідь.