

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

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПОГРІБНА АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 616.155.194-02:616.2-002.1-022.7]-053.3/.4-084

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ  
РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ**

228 Педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ А.О. Погрібна

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

Запоріжжя – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Погрібна А.О.* Профілактика розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. – Кваліфікаційна робота 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, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2022.

Робота виконана на базі КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР та Запорізького державного медичного університету протягом 2018-2021 років.

Метою даної роботи було підвищення ефективності профілактичних заходів, спрямованих на попередження виникнення та прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, на підставі дослідження механізмів розвитку та комплексної оцінки клініко-лабораторних особливостей її перебігу.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень, клінічних, інструментальних, лабораторно-біохімічних і спеціальних методів дослідження хворих. Під час проведення дослідження було обстежено 141 дитину (середній вік  $1,8 \pm 0,4$  років). Основну групу дослідження склали 72 пацієнта, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, яких, у залежності від гематологічної картини, було розділено на підгрупи. Підгрупа 1 була представлена 38 пацієнтами, в яких було діагностовано анемію запалення. Підгрупа 2 включала 34 пацієнти, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, без анемії. Групу порівняння склали 33 дитини, в яких було діагностовано залізодефіцитну анемію. До групи контролю увійшли 36 відносно здорових дітей. Були вивчені анамнестичні дані всіх пацієнтів, які

знаходилися під спостереженням. Протягом першої доби після госпіталізації були проведені лабораторні та інструментальні дослідження.

В підгрупі 1 спостерігали характерну лабораторну картину анемії, що відповідала показникам групи порівняння. Однак, виявлено високий рівень феритину в основній групі, який не мав статистично значущої різниці між її підгрупами ( $p > 0,05$ ), проте максимальних значень він досягав у підгрупі 1. Під час проведення кореляційного аналізу між рівнем сироваткового феритину та тяжкістю перебігу запального захворювання нами було виявлено сильний прямий взаємозв'язок між ним та тяжкістю перебігу бронхіту ( $r = 0,82, p < 0,01$ ), тяжкістю перебігу пневмонії ( $r = 0,87, p < 0,01$ ). У дітей раннього віку, хворих на гострі бактеріальні запальні захворювання органів дихання, що супроводжувалися розвитком анемії запалення, нами було розраховано верхній кuartиль рівня феритину в сироватці крові ( $73,2 \pm 4,6$  нг/мл), який асоціювався з тяжким перебігом хвороби. Ми відзначили прямий взаємозв'язок між рівнем феритину та тривалістю перебігу гострого бронхіту ( $r = 0,4, p < 0,05$ ), тривалістю перебігу пневмонії ( $r = 0,54, p < 0,05$ ).

За даними бактеріологічного дослідження встановлено, що етіологічними збудниками, що домінували у дітей, хворих на гострий бронхіт, були *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pneumoniae*. В поодиноких випадках було виявлено *Klebsiella pneumoniae* та *Enterococcus faecalis*. Визначено, що у дітей, хворих на пневмонію, в якості етіологічного патогену превалював *Streptococcus pneumoniae*; рідше спостерігали *Haemophilus influenzae*, в поодиноких випадках – *Klebsiella pneumoniae*.

Встановлено, що наявність пневмонії у дітей супроводжувалася найбільш високими показниками каспази-9 ( $p < 0,05$ ). У той же час рівні досліджуваного ферменту в пацієнтів, хворих на бактеріальний бронхіт, були в 1,6 разів нижчими, що, тим не менш, достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі. Досліджували вміст каспази-9 в залежності від наявності у дітей із основної групи анемії запалення. За результатами дослідження встановлено, що найбільш високий

рівень каспази-9 мав місце в підгрупі 1 та достовірно перевищував показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Вміст каспази-7 у сироватці крові дітей групи порівняння та підгрупи 2 не відрізнявся від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ), а пацієнти, включені в підгрупу 1, демонстрували її достовірне зниження ( $p < 0,05$ ). Тобто ми спостерігали відсутність активації ефекторної ланки каспазного «каскаду». Ми встановили пряму взаємозалежність між рівнями каспази-9 та ІЛ-6 ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), що вказувало на взаємозв'язок між ініціацією апоптозу та активацією прозапальних цитокінів. Також ми спостерігали пряму кореляцію між каспазою-9 та феритином ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом сироваткового заліза ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ) та гепсидином ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), та від'ємну кореляцію – з коефіцієнтом насичення трансферину залізом ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Однак між вмістом каспази-7 та вищезазначеними показниками не було визначено того ступеня кореляції, який дозволив би припустити її значення в розвитку анемії запалення ( $p > 0,05$ ).

Найвищі показники вмісту нітротирозину були визначені в підгрупі 1 ( $p < 0,01$ ). Рівень фосфоліпази А2 в сироватці крові дітей підгрупи 1 перевищував показники групи контролю в 2,7 разів ( $p < 0,05$ ), проте не мав статистично значущої різниці в порівнянні з підгрупою 2 ( $p > 0,05$ ). Ми встановили прямий взаємозв'язок між наростанням тяжкості перебігу запального захворювання та підвищенням рівня маркерів оксидативного стресу. Так, ми визначили пряму залежність вмісту нітротирозину в сироватці крові дітей від тяжкості перебігу запального захворювання ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ). Спостерігали пряму залежність між вмістом фосфоліпази А2 та тяжкістю перебігу запального захворювання ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ). Визначили наявність кореляційних взаємозв'язків між рівнем феритину та маркерами оксидативного стресу: з нітротирозином коефіцієнт кореляції склав  $r = 0,58$  ( $p < 0,05$ ), з фосфоліпазою А2 –  $r = 0,76$  ( $p < 0,05$ ). В означених умовах ми висунули припущення, що захисний механізм, спрямований на обмеження доступу бактеріальних патогенів до заліза за рахунок його секвестрації в клітинах, за певних умов стає патологічним.

Розвиток анемії запалення, яка виникла на тлі захворювання, викликаного грам-негативною бактеріальною мікрофлорою, супроводжувався статистично значущим підвищенням рівня ТПР-4 у сироватці крові ( $p < 0,05$ ). В тому випадку, коли в якості бактеріального збудника було визначено грам-позитивну мікрофлору, ми не спостерігали підвищення вмісту ТПР-4 в основній групі дослідження, а його значення відповідали показникам контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

За результатами дослідження встановлено, що у підгрупі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 2 рази від його вмісту в групах порівняння та контролю ( $p < 0,05$ ). Між обома підгрупами статистично значущої різниці виявлено не було, однак ми відмітили тенденцію до підвищення вмісту ІЛ-6 в підгрупі 2 ( $p > 0,05$ ). Вміст ІЛ-6 не залежав від етіологічного збудника гострого запального захворювання ( $p > 0,05$ ). Ми визначили пряму сильну кореляцію між рівнем ІЛ-6 та вмістом гепсидину в сироватці крові пацієнтів, що знаходилися під спостереженням ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,05$ ).

Перебіг анемії запалення супроводжувався підвищенням рівня гепсидину в 2 рази в порівнянні з його вмістом в групі контролю ( $p < 0,05$ ), а найвищі значення пептиду, що досліджувалися, ми спостерігали у дітей, хворих на пневмонію, в обох підгрупах. Достовірно значущої різниці вмісту пептиду, що досліджували, між обома підгрупами основної групи та групою порівняння визначено не було ( $p > 0,05$ ), однак відносно групи контролю його рівень був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ).

Ми відмітили, що перебіг гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку відбувався на тлі недостатнього забезпечення вітаміном Д. Розвиток пневмонії в обох підгрупах основної групи дослідження відбувався на тлі найменшої забезпеченості вітаміном Д. Отримані дані демонстрували, що при рівні забезпеченості вітаміном Д нижче 30 нг/мл порушуються встановлені взаємозв'язки та погіршується депонування заліза, що формує умови для подальшої життєдіяльності патогену.

Визначення рівня феритину (RR 2,333, 95 % ДІ 1,161-4,691  $\chi^2$  5,584-0.019), грам-негативної патогенної мікрофлори (RR 4,118, 95 % ДІ 1,107-15,315  $\chi^2$  4,800-0,029), наявність фебрильної лихоманки (RR 4,188, 95 % ДІ 1,458-12,032  $\chi^2$  6,400-

0,012), повторний епізод захворювання (RR 1,866, 95 % ДІ 1,030-3,380  $\chi^2$  6,667-0,010), вміст гепсидину (RR 4.000, 95 % ДІ 1,042-15,358  $\chi^2$  6,667-0,010) є прогностичними критеріями розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Беручи до уваги вищезазначені чинники, розробили математичну модель прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 74,8 %. Чутливість моделі дорівнювала 78,3 %, а специфічність – 80,5 %. Площа ROC-кривої, що відповідала математичній моделі, дорівнювала 0,846. Індекс Gini склав 69,2 %. Отримані результати вказують на те, що дана модель є якісною («добра якість»).

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше показано роль фероптозу в патогенезі розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, та визначено умови, за яких процес секвестрації заліза стає патологічним.

Уточнено патогенетичну роль ІЛ-6, гепсидину, ТІР-4, вітаміну Д<sub>3</sub> в розвитку на прогресуванні анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, доповнено дані стосовно особливостей патогенетичних ланок розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Доповнено наукові дані стосовно частоти виникнення анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Проведено оцінку активності процесу апоптозу, оксидативного стресу, метаболізму заліза на тлі запального процесу бактеріального генезу у дітей раннього віку.

Показано, що зниження вмісту заліза на тлі розвитку запального процесу бактеріального генезу в органах дихання має захисний характер, спрямований на

обмеження забезпечення життєдіяльності патогенів та реалізацію гепсидинзалежних механізмів захисту макроорганізму.

Розроблено математичну модель розвитку анемії запалення, яка дозволяє передбачити розвиток анемії запалення та запобігти її маніфестації, що має сприятливі прогностичні особливості щодо попередження розвитку ускладнень та підвищення тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано спосіб діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання (патент України на корисну модель №138545 від 25.11.2019).

Для прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, рекомендовано використовувати математичну модель за розробленою методикою. Використання представленої математичної моделі з урахуванням визначених прогностичних критеріїв дозволяє передбачити виникнення анемії запалення та запобігти її маніфестації, що має сприятливі прогностичні особливості щодо попередження розвитку ускладнень та зниження тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність педіатричних відділень Міської дитячої клінічної лікарні №6 (м. Дніпро), Міської дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці), Міської дитячої лікарні №2 (м. Миколаїв), що підтверджують відповідні акти впровадження.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету.

*Ключові слова: гострий бронхіт, пневмонія, анемія запалення, гепсидин, вітамін Д, феритин, фероптоз, факторний та кластерний аналіз, логістична регресія, діти раннього віку.*

## SUMMARY

*Pogribna A.O.* Prevention of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A dissertation for the degree of Doctor of Philosophy by specialty 228 “Pediatrics” (22 Healthcare). – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2022.

The study was performed based on Municipal Non-Profit Enterprise Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital Zaporizhzhia Regional Council and Zaporizhzhia State Medical University during 2018-2021.

The purpose of this study was to increase the effectiveness of preventive activities aimed at preventing and predicting the development of anemia of inflammation in infants with acute inflammatory bacterial respiratory diseases, based on the research of developmental mechanisms and comprehensive assessment of its clinical and laboratory features.

The dissertation is based on the results of own observations, clinical, instrumental, laboratory and biochemical, as well as special research methods of patients. 141 children (mean age  $1.8 \pm 0.4$  years) were examined during the study. The main group of the study consisted of 72 patients with acute inflammatory bacterial respiratory diseases, which depending on the hematologic condition were divided into subgroups. Subgroup 1 was represented by 38 patients who were diagnosed with anemia from the inflammatory disease onset. Subgroup 2 included 34 patients with acute inflammatory bacterial respiratory diseases without anemia. The experimental group consisted of 33 children who were diagnosed with iron deficiency anemia. The control group included 36 relatively healthy children. The life record data of all patients under observation were



studied. During the first day after hospitalization, laboratory and instrumental examinations were performed.

In subgroup 1, a specific laboratory picture of anemia was observed, which corresponded to the comparison group indicators. High levels of ferritin were found in the main group, which did not have a significant difference between its subgroups ( $p > 0.05$ ), but reached its maximum values in subgroup 1. During the correlation analysis between serum ferritin and the inflammatory disease severity, we defined a strong direct correlation between it and the severity of bronchitis ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.01$ ) and the severity of pneumonia ( $r = 0.87$ ,  $p < 0.01$ ). In infants with acute bacterial inflammatory respiratory diseases associated with the development of anemia of chronic disorder, we calculated the upper quartile of serum ferritin levels ( $73.2 \pm 4.6$  ng/ml), which was associated with severe disease. We noted a direct correlation between ferritin levels and the duration of acute bronchitis ( $r = 0.4$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the duration of acute pneumonia ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.05$ ).

According to the bacteriological study, the predominant etiological pathogens in children with acute bronchitis were *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis* have been identified in rare cases. It was determined that *Streptococcus pneumoniae* prevailed as an etiological pathogen in children with acute pneumonia. *Haemophilus influenzae* has been identified less frequently, and in rare cases *Klebsiella pneumoniae* has been found.

It was found that the presence of pneumonia in children was accompanied by the highest levels of caspase-9 ( $p < 0.05$ ). At the same time, the levels of the studied enzyme in patients with bacterial bronchitis were 1.6 times lower, which, however, was significantly higher ( $p < 0.05$ ) comparing with the control group. The content of caspase-9 was investigated depending on the presence of anemia of inflammation in children from the main group. According to the results of the study, it was found that the highest level of caspase-9 took place in subgroup 1 of children, and significantly exceeded the control group ( $p < 0.05$ ). The content of caspase-7 in the serum of children of comparison and subgroup 2 did not differ from the control group ( $p > 0.05$ ), and patients included in

subgroup 1 showed a significant decrease ( $p < 0.05$ ). That is, we observed the absence of caspase cascade effector units activation. We found a direct mean correlation between caspase-9 and IL-6 ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.05$ ), indicating an association between apoptosis initiation and proinflammatory cytokine activation. We also observed a direct correlation between caspase-9 and ferritin ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ), serum iron content ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ) and hepcidin ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.05$ ), and a negative correlation with the coefficient of saturation of iron in transferrin ( $r = -0.48$ ,  $p < 0.05$ ). However, the degree of correlation between the content of caspase-7 and the above indicators was not determined, which would suggest its importance in the development of anemia of inflammation ( $p > 0.05$ ).

The highest indicators of nitrotyrosine content were determined in the first subgroup ( $p < 0,01$ ). The level of phospholipase A2 in the serum of children of the first subgroup exceeded the control group by 2.7 times ( $p < 0.05$ ), but had no significant difference compared with subgroup 2 ( $p > 0.05$ ). We found a direct correlation between an increase in the severity of inflammatory disease and an increase in oxidative stress markers. Thus, we determined the direct dependence of nitrotyrosine content in the serum of children on the severity of inflammatory disease ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.05$ ). There was a direct dependence of the content of phospholipase A2 in the serum of children on the severity of inflammatory disease ( $r = 0.78$ ,  $p < 0.05$ ). The correlations between ferritin levels and oxidative stress markers were determined: the correlation coefficient with nitrotyrosine was  $r = 0.58$  ( $p < 0.05$ ), with phospholipase A2 -  $r = 0.76$  ( $p < 0.05$ ). Given these conditions, we suggested that the protective mechanism aimed at limiting the access of bacterial pathogens to iron due to its sequestration in cells, becomes pathological under certain conditions.

The development of anemia of chronic disorder, which arose against the background of a disease caused by Gram-negative bacterial flora, was accompanied by a significant increase in the TLR-4 level in the serum ( $p < 0,05$ ). In the case when the Gram-positive microflora was determined as a bacterial pathogen, we did not observe an increase in the content of TLR-4 in the main group of the study, and its values corresponded to the control group ( $p > 0.05$ ).

According to the results of the study, it was found that in subgroup 1 the level of IL-6 was 2 times higher than its content in the comparison and control groups ( $p < 0.05$ ). No significant difference was found between the two subgroups, but we noted a tendency to increase the content of IL-6 in subgroup 2 ( $p > 0.05$ ). The content of IL-6 did not depend on the etiological pathogen of acute inflammatory disease ( $p > 0.05$ ). We determined a direct strong correlation between the level of IL-6 and the content of hepcidin in the serum of patients under observation ( $r = 0.8$ ,  $p < 0.05$ ).

The course of anemia of inflammation was accompanied by a 2-fold increase in hepcidin compared with its content in the control group ( $p < 0.05$ ), and we observed the highest values of the peptide in children with pneumonia in both subgroups. There was no significant difference in the content of the peptide between the two subgroups of the main group and the comparison group ( $p > 0.05$ ), but its level was significantly higher relative to the control group ( $p < 0.05$ ).

We noted that the course of acute inflammatory bacterial respiratory diseases in infants occurred against the background of insufficient supply of vitamin D. The development of acute pneumonia in both subgroups of the main study group occurred against the background of the lowest supply of vitamin D. The obtained data showed that at the level of vitamin D supply below 30 ng/ml the established relationships are broken and iron deposition deteriorates, which creates conditions for further pathogen activity.

Determination of ferritin level (RR 2,333, 95 % CI 1,161-4,691  $\chi^2$  5,584-0,019), Gram-negative pathogenic microflora (RR 4,118, 95 % CI 1,107-15,315  $\chi^2$  4,800-0,029), the presence of pyretic fever (RR 4,188, 95 % CI 1,458-12,032  $\chi^2$  6,400-0,012), recurrent disease (RR 1,866, 95 % CI 1,030-3,380  $\chi^2$  6,667-0,010), hepcidin content (RR 4,000, 95 % CI 1,042-15,358  $\chi^2$  6,667-0,010) are prognosis criteria for the development of anemia of inflammation in infants with acute inflammatory bacterial respiratory diseases, taking into account which we developed a mathematical model for predicting the development of anemia in infants with acute inflammatory bacterial respiratory diseases. The classification ability of the model was determined according to the learning sample and amounted to 74.8 %. The quick response of the model was 78.3 % and the specificity

was 80.5 %. The ROC-curve area, which corresponded to our mathematical model, was 0.846. The Gini index was 69.2 %. The results indicate that this model is qualitative (“high quality”).

### **Scientific novelty of the obtained results**

The role of ferroptosis in the pathogenesis of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases was shown for the first time, the conditions under which the process of iron sequestration becomes pathological were determined.

The pathogenetic role of IL-6, hepcidin, TLR-4, vitamin D3 in the development of anemia of inflammation in infants with acute inflammatory bacterial respiratory diseases has been clarified; data on the peculiarities of pathogenetic links in the development of anemia of inflammation in infants with acute inflammatory bacterial respiratory diseases were added.

Scientific data on the incidence of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases have been supplemented.

The activity of apoptosis process, oxidative stress, iron metabolism against the background of inflammatory process of bacterial genesis in young children was evaluated.

It is shown that the decrease in iron content against the background of the inflammatory process of bacterial genesis in the respiratory system is protective in nature, aimed at limiting the viability of pathogens and the implementation of hepcidin-dependent defense mechanisms of the macroorganism.

A mathematical model to predict the development of anemia of inflammation and prevent its manifestation has been formulated, which has favorable prognostic features to anticipate complications and decrease the severity of acute inflammatory bacterial respiratory disease.

### **The practical importance of the results obtained**

A method for diagnosing anemia of inflammation in infants with acute bacterial respiratory diseases (Ukrainian utility model patent No. 138545 dated November 25, 2019) is proposed.

In order to predict the development of anemia of inflammation in infants with acute bacterial respiratory diseases, it is recommended to use a mathematical model according to the developed method. The use of the presented mathematical model taking into account certain prognosis criteria allows to predict the occurrence of anemia of inflammation and prevent its manifestation, which has favorable prognostic features to anticipate complications and reduce the severity of acute inflammatory bacterial respiratory disease.

The results of the dissertation were implemented in the pediatric departments of the Municipal Children's Clinical Hospital No. 6 (Dnipro), Municipal Children's Clinical Hospital (Chernivtsi), Municipal Children's Hospital No. 2 (Mykolaiv) confirmed by the relevant implementation acts.

The theoretical provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of Hospital Pediatrics of Zaporizhzhia State Medical University.

**Key words:** *acute bronchitis, pneumonia, anemia of chronic disorder, hepcidin, vitamin D, ferritin, ferroptosis, factor and cluster analysis, logistic regression, infants.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрібна А.О. The content of apoptosis mediators in children with anemia of inflammation acquired on the background of acute bacterial diseases of respiratory organs. *Патологія*. 2019. Т. 16, №2. С. 178-181. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177112>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрібна А.О. Pathogenetic role of nitrosative and oxidative stress in the development of anemia of inflammation in young children. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14, №6. С. 8-12. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.8.2019.190837>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
3. Леженко Г.О., Погрібна А.О. The role of Toll-like receptors-4 in the pathogenesis of development of anemia of inflammation in young children. *Патологія*. 2020. Т. 48, № 1. С. 26-41. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203642>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Леженко Г.О., Погрібна А.О. The role of hepcidin in the pathogenetic mechanisms of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, №4. С. 473-478. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208356>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).
5. Lezhenko H., Pogribna, A. The role of vitamin D3 and interleukin-6 in the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract. *Здоров'я Дитини*. 2021. Т. 16,

№2. С. 15-19. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021229874>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).

6. Леженко Г., Абатуров О., Погрібна А. Determining the probable role of ferroptosis in the course of inflammatory bacterial diseases of the respiratory organs in young children accompanied by the development of anemia of inflammation. *Патологія*. 2021. Т. 18, №1. С. 44-49. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.229019>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).

7. Леженко Г.О., Погрібна А.О. Прогнозування розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 14, №6. С. 289-295. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.236908>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).

8. Lezhenko H., Pogribna, A. Influence of vitamin D status on the severity of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases. *The European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2021. No 1-2. P. 22-24. DOI: <https://doi.org/10.29013/ELBLS-21-1.2-20-23>. (Авторкою проведено літературний пошук, статистична обробка даних та описання результатів дослідження, підготовка статті до друку).

9. Погрібна А. The role of phospholipase a2 in formation of anemia of inflammation in infants with acute bacterial diseases of respiratory organs. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 року. Запоріжжя, 2019. С. 92.

10. Погрібна А. Indicators of nitrosative stress in infants with acute bacterial diseases of respiratory organs. *Досягнення профілактичної медицини як основа*

*збереження здоров'я і благополуччя: зб. тез доп. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар., м. Харків, 23 травня 2019. Харків, 2019. С. 85.*

11. Погрібна А. Особливості процесу апоптозу у дітей раннього віку з анемією запалення. *Актуальні проблеми педіатрії: зб. тез XIV конгресу педіатрів України, м. Київ, 8-10 жовтня 2019. Київ, 2019. С. 42-43.*

12. Погрібна А. The role of Toll-like receptors 4 in pathogenesis of anemia of inflammation. *Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез XIII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 листопада 2019. Запоріжжя, 2019. С. 65;*

13. Погрібна А. The role of vitamin D in the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of respiratory system: зб. тез V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвячена 215-річчю Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, 27 лютого 2020. Харків, 2020. С. 59-60.

14. Погрібна А. Патогенетична роль інтерлейкіну-6 у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. *Проблеми сьогодення в педіатрії: зб. тез VI наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 18 лютого 2021 року. Харків, 2021. С. 26.*

15. Погрібна А. Influence of oxidative stress on the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of respiratory organs. *YOUNG SCIENCE 3.0: зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар., м. Київ, 26 березня 2021 року. Київ, 2021. С. 103-104;*

16. Погрібна А. Патогенетична роль вітаміну Д та інтерлейкіну-6 у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. *BIMCO 2021 online: зб. тез. VIII Bukovinian international medical congress, м. Чернівці, 6-9 квітня 2021. Чернівці, 2021. С. 184.*



17. Погрібна А. Вплив вітаміну Д на тяжкість перебігу анемії запалення: зб. тез XXV міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021. Тернопіль, 2021. С. 157.

18. Погрібна А. Influence of Toll-like receptors-4 on the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in young children with acute bacterial respiratory diseases. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 15 – 16 квітня 2021 року. Запоріжжя, 2021. С. 73.

19. Пат. 138545 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання / Леженко Г.О., Погрібна А.О. № u201906782; заявл. 18.06.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. 4 с. (*Авторці належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів*).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ .....	28
1.1 Частота та особливості перебігу анемії запалення у дітей .....	28
1.2 Роль гепсидину у розвитку анемії запалення.....	33
1.3 Варіанти клітинної загибелі при анемії запалення.....	36
1.4 Значення оксидативного стресу в розвитку анемії запалення...	40
1.5 Вплив вітаміну Д на розвиток анемії запалення.....	41
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
2.1 Методи дослідження.....	45
2.1.1 Клінічні методи дослідження.....	45
2.1.2 Бактеріологічні методи дослідження.....	49
2.1.3 Імуноферментний аналіз.....	50
2.1.4 Методи статистичного аналізу.....	50
2.2 Клінічна характеристика пацієнтів, що перебували під обстеженням.....	53
РОЗДІЛ 3 РОЛЬ ПРОГРАМОВАНОЇ ЗАГИБЕЛІ КЛІТИН У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ЩО СУПРОВОДЖУВАЛИСЯ РОЗВИТКОМ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ.....	71
3.1 Роль апоптозу в патогенезі розвитку запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку, що супроводжувалися розвитком анемії запалення.....	71

3.2	Роль фероптозу у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.....	77
РОЗДІЛ 4 ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ....		
		86
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ .....		
		101
5.1	Факторний та кластерний аналіз провідних патогенетичних чинників розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.....	101
5.2	Математична модель прогнозу ймовірності розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.....	105
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....		
		112
ВИСНОВКИ.....		
		128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....		
		130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....		
		132
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ .....		
		157
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ .....		
		162
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ .....		
		165

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

25(OH)D3	–	25-гідроксивітамін D <sub>3</sub>
ABSS	–	Acute Bronchitis Severity Score (шкала тяжкості гострого бронхіту)
PRESS	–	Pediatric Respiratory Severity Score (педіатрична шкала тяжкості респіраторних захворювань)
ІЛ	–	інтерлейкін
ФЛА2	–	фосфоліпаза А2
ТПР-4	–	Toll-подібні рецептори-4
AUC	–	Area Under Curve
ЕПО	–	еритропоетин
ЕpoR	–	рецептори еритропоетину
NO	–	оксид азоту
ФНП	–	фактор некрозу пухлини
STAT-3	–	сигнали та активатори транскрипції-3
HAMP	–	Hercidin Antimicrobial Peptide (антимікробний пептид гепсидин)
BMP	–	Bone Morphogenetic Protein (кістковий морфогенетичний протеїн)
RGM	–	Repulsive Guidance Molecules (молекула відштовхувального направляючого сигналу)
HNF4	–	Hepatocyte Nuclear Factor 4 (гепатоцитарний ядерний фактор-4)

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** В структурі загальної дитячої захворюваності гострі запальні захворювання органів дихання займають провідне місце та продовжують залишатися важливою медико-соціальною проблемою. Протягом останніх років ми спостерігали тенденцію до росту рівня захворюваності на гострий бронхіт та пневмонію [1]. Експерти ВООЗ визначили, що діти, які проживають у містах, хворіють на гострі запальні захворювання органів дихання 10-12 разів на рік, ті, що живуть у сільській місцевості – 5-8 разів на рік [2]. Патологія нижніх дихальних шляхів інфекційного генезу є причиною майже 20 % летальних випадків у дітей раннього віку [3]. Рецидиви запального процесу в респіраторному тракті зумовлюють розвиток хронічної патології, змінюють реактивність організму, підвищуючи рівень його сенсibiliзації до патогенних збудників, змінюють загальний і місцевий імунітет [1, 4, 5].

На початку ХХІ сторіччя було опубліковано низку новітніх досліджень, які висвітлювали нові погляди на метаболізм заліза. Вивчення впливу прозапальних цитокінів на синтез гепсидину, реактивного інгібування еритропоезу, спостереження за процесами депонування та секвестрації заліза дозволили виявити універсальний «інтердисциплінарний» клініко-лабораторний феномен, ідентифікований як «анемія запалення» [8].

В своїй найбільш розповсюдженій формі анемію запалення діагностують як нормоцитарну, нормохромну анемію, що супроводжується низьким рівнем насичення трансферину залізом, проте характеризується високим вмістом сироваткового феритину [8, 9]. В той же час висвітлено двоспрямований зв'язок між станом дефіциту вітаміну Д<sub>3</sub> та ризиком розвитку анемії [10, 11]. Зокрема вітамін Д<sub>3</sub> має безпосередній вплив на функціонування кісткового мозку за рахунок посилення ретикулоцитозу, стимулює еритропоез за рахунок інгібування прозапальних цитокінів [12, 13].

Незважаючи на сучасні досягнення стосовно дослідження обміну заліза та чинників розвитку анемії запалення на тлі гострих запальних захворювань, проблематика розробки превентивних заходів та методів прогнозування її розвитку у дітей раннього віку є актуальною. Дослідження патогенетичних особливостей анемії запалення, вивчення ролі ряду прозапальних чинників та ендогенних пептидів в її розвитку дозволять визначити провідні предиктори прогнозування її маніфестації та скласти математичну модель імовірності розвитку анемії запалення, що призведе до вдосконалення ведення та терапевтичної тактики щодо дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, а також до передбачення та попередження розвитку ускладнень і підвищення тяжкості перебігу запального захворювання.

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

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності профілактичних заходів, спрямованих на попередження виникнення та прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, на підставі дослідження механізмів розвитку та комплексної оцінки клініко-лабораторних особливостей її перебігу.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити частоту виникнення анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.
2. З'ясувати чинники розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

3. Визначити роль програмованої клітинної загибелі, оксидативного стресу, прозапальних цитокінів, ендогенних пептидів, особливостей метаболізму заліза для розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

4. Скласти математичну модель прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

5. Розробити комплекс превентивних заходів, спрямованих на профілактику розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, на підставі одержаних даних.

**Об'єкт дослідження.** Анемія запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

**Предмет дослідження.** Вміст гепсидину, вітаміну-Д, каспази-7, каспази-9, нітротирозину, фосфоліпази А2 (ФЛА-2), Toll-подібних рецепторів-4 (ТТР-4), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

**Методи дослідження.** Клінічні (дані анамнезу життя та захворювання, аналіз скарг на момент госпіталізації, дані об'єктивного огляду, оцінка тяжкості перебігу запального захворювання), лабораторні (загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові для визначення рівня загального білку, білірубіну, АлАт, АсАт, заліза, еритропоетину (ЕПО), загальної здатності зв'язування заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом, електролітів, глюкози), бактеріологічні (дослідження посіву біоматеріалу зі слизових оболонок ротоглотки з метою визначення етіологічного збудника запального захворювання), імуноферментні (визначення вмісту каспази-7, каспази-9, гепсидину, еритропоетину, феритину, нітротирозину, фосфоліпази А2, Toll-подібних рецепторів-4, 25(ОН) вітаміну Д<sub>3</sub>, інтерлейкіну-6), статистичні (параметричні,

непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику, факторний аналіз, кластерний аналіз, використання логістичної регресії для формування математичної моделі, ROC-аналіз).

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше показано роль фероптозу в патогенезі розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, визначено умови, за яких процес секвестрації заліза стає патологічним.

Уточнено патогенетичну роль ІЛ-6, гепсидину, ТІР-4, вітаміну D<sub>3</sub> в розвитку на прогресуванні анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, доповнено дані стосовно особливостей патогенетичних ланок розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Доповнено наукові дані стосовно частоти виникнення анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Проведено оцінку активності процесів апоптозу, оксидативного стресу, метаболізму заліза на тлі запального процесу бактеріального генезу у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Показано, що зниження вмісту заліза на тлі розвитку запального процесу бактеріального генезу в органах дихання має захисний характер, спрямований на обмеження забезпечення життєдіяльності патогенів та реалізацію гепсидинзалежних механізмів захисту макроорганізму.

Розроблено математичну модель розвитку анемії запалення, яка дозволяє передбачити розвиток анемії запалення та запобігти її маніфестації, що має сприятливі прогностичні особливості щодо попередження розвитку ускладнень та підвищення тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання.



### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано спосіб діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання (патент України на корисну модель №138545 від 25.11.2019).

Для прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, рекомендовано використовувати математичну модель за розробленою методикою. Використання представленої математичної моделі з урахуванням визначених прогностичних критеріїв дозволяє передбачити виникнення анемії запалення та запобігти її маніфестації, що має сприятливі прогностичні особливості щодо попередження розвитку ускладнень та зниження тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність педіатричних відділень Міської дитячої клінічної лікарні №6 (м. Дніпро), Міської дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці), Міської дитячої лікарні №2 (м. Миколаїв), що підтверджують відповідні акти впровадження.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок.** Дисертанткою проведено інформаційний пошук та проаналізовано літературні дані за темою дисертаційної роботи, розроблено дизайн дослідження. Проведено підбір, клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження крові методом імуноферментного аналізу було проведене на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д. мед. н., професор Абрамов А.В.) за безпосередньою участю дисертантки. Авторка систематизувала та статистично опрацювала отримані результати досліджень, написала всі розділи дисертації та оформила їх. Особисто підготувала до друку наукові праці та забезпечила впровадження наукових актів у роботу лікувально-профілактичних закладів України. Ідеї та розробки співавторів дисертантом використані не були.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Харків, 2018), Науково-практичній конференції, присвяченій 90-річчю з дня народження академіка Б.Я. Резника «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (м. Запоріжжя, 2019), Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Запоріжжя, 2019), XIV конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2019), XXI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Львів, 2019), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2020), VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю "Проблеми сьогодення в педіатрії" (м. Харків, 2021), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 2021), VIII Bukovinian international medical congress, BIMCO 2021 online (м. Чернівці, 2021), XXV міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2021), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (м. Запоріжжя, 2021), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковські читання) (м. Київ, 2021), 82 студентській науковій конференції для студентів-медиків та молодих вчених LYSICop 82 (м. Львів, 2021).

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 19 листопада 2021 року.

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт, із них 8 статей (7 – у наукових фахових видання України, 4 з яких в журналах, що включені до наукометричної бази Web of Science, та 1 стаття – у журналі держави, яка входить до Європейського Союзу (Австрія), 10 тез доповідей. Отримано патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи викладені на 166 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 17 таблицями, 19 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 191 джерело (із них 22 кирилицею, 169 латиною).

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

#### 1.1 Частота та особливості перебігу анемії запалення у дітей

Респіраторна патологія займає перше місце в структурі захворюваності дитячого населення. За даними офіційної статистики в Україні щорічно хворіють на запальні захворювання органів дихання близько 5 млн дітей (приблизно кожна друга дитина) до 14 років [1]. За даними експертів ВООЗ у різних країнах – розвинених і тих, що розвиваються – діти раннього віку, що проживають у містах, хворіють 10-12 разів на рік, ті, які проживають у сільській місцевості – 5-8 разів на рік [2]. У майже 20 % випадків смертей серед дітей 1-3 років життя причиною є патологія нижніх дихальних шляхів інфекційного генезу [3].

Серед збудників гострих респіраторних захворювань в 90 % випадків переважають вірусні патогени: респіраторний синцитіальний вірус, метапневмовірус людини, риновіруси та вірус парагрипу [4]. В якості збудників бактеріальної інфекції, як наслідку ускладненого перебігу вірусного захворювання, виступають *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis* [5]. Повторні запальні захворювання респіраторного тракту сприяють формуванню хронічної патології дихальних шляхів, змінюють реактивність організму, сенсibiliзуючи його, знижують або змінюють загальний та місцевий імунітет [7]

Незважаючи на широкий масштаб досліджень щодо запальних захворювань органів дихання, проблеми диференційної діагностики та розширення уявлень щодо етіопатогенетичних чинників, що мають вплив на перебіг захворювання, формування ускладнень, терапевтичну тактику зумовлює актуальність подальшого вивчення респіраторної патології.

Анемія – універсальний «інтердисциплінарний» клініко-лабораторний феномен, одна з найбільш розповсюджених, поряд із респіраторними запальними захворюваннями, патологій у дітей, особливо в перші роки життя та в підлітковому віці [8]. В дитячому віці можуть виникнути будь-які варіанти анемії. Але маємо зазначити, що центральне місце займають анемії внаслідок дефіциту речовин, необхідних для нормального кровотворення. Зокрема залізодефіцитна анемія серед дітей молодшого віку навіть у розвинених європейських країнах сягає 50 %. Друге місце за поширеністю займає анемія, що розвивається внаслідок запальних захворювань [6].

Анемія запалення, також відома як анемія хронічного захворювання, вважається анемією, яка найбільш часто зустрічається у госпіталізованих і хронічно хворих пацієнтів [9, 14], поширена у хворих на захворювання з тривалою імунною активацією, включаючи інфекційну, автоімунну та онкологічну патологію; супроводжує хронічну хворобу нирок, застійну серцеву недостатність, хронічні захворювання легень та ожиріння [9, 14-17]. Анемія у дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт, спостерігалася в 12,12 % випадків ( $p < 0,02$ ) [18]. Інші дослідження говорять про те, що внаслідок гострих запальних захворювань респіраторного тракту розвивається ряд дефіцитних станів: залізодефіцитну анемію I ступеня виявлено у 46,36 % дітей, II ступеня – у 6,62 % пацієнтів, сполучення залізо- та вітамін-Д-дефіцитних станів спостерігалось у 23,2 % дітей із групи дослідження [19]. Анемія, принаймні легкого ступеня, супроводжує кожного третього пацієнта (33,9 %), хворого на позагоспітальну пневмонію. У трьох пацієнтів з п'яти (62,1 %) виявлено анемію протягом терміну госпіталізації, та кожного другого пацієнта, який вижив (54,5 %), виписано з анемією [20].

Виділяють наступні патофізіологічні механізми розвитку анемії внаслідок запальних захворювань: вплив прозапальних цитокінів, вплив гепсидину, низька продукція еритропоєтину (ЕПО), пригнічення еритропоезу, вкорочення тривалості життя еритроцитів [6].

Незважаючи на недостатнє вивчення, можна очікувати, що внесок кожного з цих шляхів залежить від причини і патернів запалення, а також генетичних особливостей і преморбідного стану кожного з пацієнтів, у тому числі слід брати до уваги показники заліза в анамнезі, еритропоетичну ємність кісткового мозку та відповідну реакцію ниркового еритропоєтину на формування анемії та гіпоксії, а також резистентність еритроцитів до механічних і викликаних антитілами пошкоджень [6].

Імуноопосередкований механізм реалізується шляхом впливу цитокінів та клітин ретикулоендотеліальної системи на зміни в гомеостазі заліза, проліферації еритроїдних попередників, продукції ЕПО та тривалості життя еритроцитів [9]. Інтерферон- $\gamma$  і ліпополісахарид здатні підвищувати експресію на макрофагах транспортера двовалентних металів-1 та стимулюють захоплення цими клітинами двовалентного заліза. Вони також пригнічують експресію макрофагами транспортера заліза феропортина [21, 22]. Крім того, захоплення активованими макрофагами та деградація старих еритроцитів для реутилізації заліза посилюється фактором некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) шляхом пошкодження еритроцитарних мембран і стимуляції фагоцитозу.

У той же час ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6 індукують експресію феритину та стимулюють зберігання й утримання заліза в макрофагах. У цілому ці процеси ведуть до зниження концентрації циркулюючого заліза, й, таким чином, лімітують доступ для його використання еритроцитарними попередниками заліза [23, 24]. При цьому відбувається зниження продукції еритроцитів і порушення реутилізації заліза. В результаті запального процесу активуються прозапальні цитокіни, які, в свою чергу, здатні викликати пригнічення еритропону, що призводить до порушень метаболізму заліза. В результаті утворюється нестійкий до гіпоксії гемоглобін, який швидко розпадається [25-27].

Системна імунна активація призводить до глибоких змін у метаболізмі заліза, що зумовлює його затримку в макрофагах та зменшення поглинання заліза з їжею. Значення секвестрації заліза в макрофагах є надзвичайно важливим через те, що

рециркуляція заліза зі старіючих еритроцитів макрофагами становить понад 90 % добової потреби заліза в синтезі гемоглобіну та еритропоезі. У відповідь на мікробні молекули, автоантигени або пухлинні антигени, вивільняється безліч запальних цитокінів клітинами імунної системи та змінюється системний метаболізм заліза. Незважаючи на те, що залізорегулюючі ланки множинних цитокінових мереж вивчені не в повній мірі, роль ІЛ-6, як виявлено, є найбільш важливою, принаймні, на тваринних моделях [28]. Експресія гепсидину регулюється прозапальними цитокінами. Дія ІЛ-6 розповсюджується безпосередньо на гепатоцити, стимулюючи вироблення гепсидину [29]. Інші цитокіни, включаючи ІЛ-1 й активін В, також можуть стимулювати вироблення гепсидину, але їх специфічна патологічна роль менш вивчена [30].

Серед механізмів, що лежать в основі цих порушень, розглядають цитокінзумовлену індукцію апоптозу, пригнічення експресії на клітинах-попередниках рецепторів до ЕПО, ослаблення утворення та біологічної активності ЕПО й інших гемопоетичних факторів [9]. Цитокіни мають пряму токсичну дію на еритроїдні попередники шляхом продукції лабільних вільних радикалів (оксиду азоту або супероксид-аніону) оточуючими макрофагоподібними клітинами. ЕПО має центральний регулюючий вплив на проліферацію еритроїдних клітин. На відміну від здорових та від хворих на залізодефіцитну анемію, в яких експресія ЕПО обернено пропорційна ступеню оксигенації тканин і рівню гемоглобіну, в хворих на анемію запалення продукція ЕПО неадекватна ступеню анемії [31, 32].

При гострих інфекційних захворюваннях токсини й інші продукти бактеріальної діяльності можуть викликати пряме ураження мембрани еритроцитів та призвести до їх гемолізу, крім того еритроцити руйнуються при підвищенні температури тіла, зумовленому бактеріальними пірогенами [33]. Еритропоез – основний споживач заліза з плазми, а утилізація застарілих або пошкоджених еритроцитів макрофагами є основним джерелом заліза для плазми. На обидва процеси значним чином впливає запалення, що зумовлює контроль рівня заліза з метою реалізації захисної функції [34].

Клінічні прояви анемії запалення значним чином залежать від захворювання, з яким вона асоційована. Спостерігається прямий зв'язок між ступенем анемії запалення й тяжкістю основного захворювання [35]. Анемія запалення та залізодефіцитна анемія мають загальну тенденцію до зменшення концентрації циркулюючого заліза і відсотка заліза, пов'язаного з трансферином, зниження кількості ретикулоцитів [36], проте на користь анемії запалення свідчить визначення нормоцитарної та нормохромної анемії, та діагностування даних, що підтверджують системне запалення: підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), підвищення рівня С-реактивного білку (СРБ), докази на користь обмеження циркуляції заліза у сироватці крові, що не спричинене його системним дефіцитом, низька насиченість трансферину залізом, високий рівень феритину в сироватці крові [37]. Симптоми анемії легкої та середньої тяжкості у пацієнтів із анемією запалення включають втому, непереносимість фізичних навантажень та задишку при навантаженні, але ці симптоми важко відрізнити від наслідків системного запалення. Залізодефіцит розвивається протягом перших кількох годин після інфікування або маніфестації відповідних запальних явищ. Зниження рівня заліза в плазмі крові та насичення трансферину залізом можуть запобігати утворенню нетрансферинового заліза, яке визнане потужним стимулом щодо патогенності грамнегативних бактерій [38].

При гострому бактеріальному інфекційному захворюванні концентрація гемоглобіну знижується внаслідок короткочасного гемолізу, що припиняється самостійно у відповідь на швидке знищення старих еритроцитів макрофагами. Збереження анемії в наступні кілька днів або тижнів відображає пригнічення еритропоезу цитокінами [39].

Разом із тим, існують суперечливі дані: у дітей із важким перебігом пневмонії анемія середнього ступеня тяжкості (гемоглобін в середньому 86 г/л) спостерігалася в 50 % випадків, а важка анемія з середньою концентрацією гемоглобіну 67 г/л – у 35 % випадків. Вміст заліза в сироватці крові в динаміці захворювання відповідав нормальним показникам або досягав патологічно високих



показників, виявлялася стійка гіпотрансферинемія, визначався високий коефіцієнт насичення трансферину залізом і підвищення рівня феритину, що створювало потенційний ризик розвитку гемохроматозу у випадку застосування препаратів заліза для лікування анемії [40].

Проведені дослідження свідчать про те, що цитокіни можуть призвести до субклінічної анемії до того, як будуть виявлені лабораторні ознаки та клінічні симптоми анемії. На підтвердження цього свідчить те, що маркери запалення (ШОЕ та СРБ) відповідають ступеню анемії. Серед усіх досліджуваних параметрів альбумін – єдиний фактор, який корелює з більшістю індексів заліза. Вірогідно, анемія може існувати навіть при легкому ступені запального захворювання. Можливо, тому, що активації запального каскаду достатньо, щоб викликати її маніфестацію. В стані запалення високий рівень гепсидину блокує вивільнення заліза з ентероцитів і зменшує доступність заліза. Це може пояснити відсутність кореляції між загальним вмістом заліза в організмі та тяжкістю клінічної активності [41, 42].

Таким чином, літературні дані свідчать про широку поширеність анемії на тлі гострих та хронічних запальних захворювань, у тому числі й респіраторного тракту. Між тим, наукові дані, що стосуються механізмів виникнення анемії запалення, характеру впливу на перебіг основного захворювання, питань корекції анемії запалення у дітей є досить суперечливими. У зв'язку з цим вивчення патогенезу, клінічних особливостей анемії запалення при гострих запальних бактеріальних захворюваннях органів дихання у дітей раннього віку є актуальним завданням.

## **1.2 Роль гепсидину у розвитку анемії запалення**

Значущим доповненням до наявного уявлення про патогенез запалення та забезпечення резистентної реакції організму у відповідь на інфекційний процес стало відкриття гепсидину на межі XX-XXI сторіч. Встановлено, що експресія матричної РНК гепсидину індукована цитокінами макрофагів (ІЛ-6, ІЛ-1 $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ )

і зірчастими ретикулоендотеліоцитами, експонованими ліпосахаридами [43, 44]. Відкриття гепсидину значним чином дозволило конкретизувати уявлення про зв'язок між імунним механізмом порушення гомеостазу заліза та розвитком анемії запалення: саме через посилення синтезу в печінці гепсидину під впливом запальних стимулів, головним чином, ІЛ-6, відбуваються зниження абсорбції заліза в кишечнику та блокування вивільнення заліза з макрофагів. Цей процес при запальних захворюваннях регулюється шляхом активації перетворювачів сигналів та активаторів транскрипції-3 (STAT-3), які зв'язуються з регуляторним елементом промотора гена HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide) [45].

Альтернативним варіантом експресії є утворення комплексу BMP/SMAD [46]. Bone Morphogenetic Protein (BMP) – це група цитокінів сімейства трансформуючого фактора росту (TGF- $\beta$ ), що грає ключову роль у проліферації, диференціюванні, апоптозі та міграції клітин. Вони утворюють комплекси з клітинними рецепторами I або II типу, що формують серинтреонінкіназу. Остання шляхом фосфорилування активує внутрішньоклітинні медіатори: SMAD 1, 2, 3 та 5-го типів – сімейство структурно схожих білків, які є основними сигнальними перетворювачами для рецепторів TGF- $\beta$  [47]. Після активації SMAD утворюють комплекси з однією медіаторною молекулою SMAD-4 (Co-SMAD). Вони транслоцюються в ядро клітини, після чого самостійно або спільно з іншими транскрипторами активують або пригнічують експресію певних генів. Крім того, виявлено, що гемоювелін (RGMc) – корецептор BMP, представник молекул відштовхуючого направляючого сигналу (Repulsive Guidance Molecules (RGM)), прямо зв'язується з BMP-2 та BMP-4, посилюючи клітинну відповідь на ліганди BMP та сприяє підвищенню експресії гепсидину [48]. Експеримент на мишах показав, що внаслідок ін'єкційного введення BMP інтенсифікація експресії гепсидину корелює зі зниженням концентрації заліза в плазмі [46]. Як вже зазначалося в інших джерелах, синтез системно діючого гепсидину гепатоцитами також позитивно регулюється насиченням трансферину та запасами заліза й негативно регулюється активністю еритроїду кісткового мозку [8].

Підтверджує значущу роль гепсидину як фактора неспецифічного захисту організму дослідження А.А. Левіної та співавт., що демонструє підвищення експресії пептиду в десятки разів у загиблих внаслідок підтвердженої бактеріальної інфекції плодів відносно плодів без ознак інфікування. В той же час, у разі при підтвердження вірусної інфекції експресія гепсидину підвищувалася в середньому в 1,5 рази, що вказує на переважно антибактеріальну спрямованість даної ланки вродженого імунітету [49].

Слід зазначити, що роль гепсидину значно ширша за реалізацію імуноопосередкованої функції. Йому належить провідна роль у метаболізмі заліза. Ще С. Pigeon та співавт. (2001) відзначили, що підвищення експресії мРНК гепсидину в гепатоцитах у мишей відбувалося не тільки під впливом ліпополісахаридів, але й у відповідь на перевантаження залізом [50]. Гепсидин піддає інтерналізації та деградації феропортин – переносник заліза з ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів і плацентарних клітин у плазму крові [51]. Порушення еритропоезу призводить до пригнічення перенесення заліза в плазму крові, що супроводжується зниженням ступеню насичення трансферину – плазмового переносника мікроелементу – та недостатнім надходженням заліза в гемоглобін еритробластів, які дозрівають.

Таким чином, одним із провідних механізмів розвитку анемії запалення вважається перерозподіл заліза в клітини макрофагальної системи, що активується при різних запальних (інфекційних і неінфекційних) або пухлинних процесах. Оскільки істинного дефіциту заліза при анемії запалення не спостерігається, більш виправдано говорити не про залізодефіцитні, а про залізоперерозподіляючі анемії [52-54].

Також одну з провідних ролей у патогенезі анемії запалення відіграє ЕПО. Утворившись у кортикальних інтерстиціальних клітинах нирок, ЕПО реалізує свою біологічну дію після зв'язування з його гомодимерним еритроїдним рецептором шляхом передачі сигналів на JAK/STAT-опосередковані каскади [55]. Головна функція ЕПО – забезпечення насичення тканин оптимальною кількістю кисню

шляхом регулювання циркулюючої еритроцитарної маси. Розвиток анемії запалення викликано частково за рахунок зниження виробництва та/або зниження біологічної активності ЕПО в процесі запалення [56]. Прозапальні цитокіни опосередковано впливають на продукцію ЕПО, порушуючи еритропоез. Так, цей механізм реалізується ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  шляхом гіпоксія-опосередкованої стимуляції ЕПО, здійснюючи втручання за допомогою опосередкованої транскрипції GATA-2, гепатоцитарного ядерного фактору-4 (HNF4), або радикально опосередкованого пошкодження ЕПО-продукуючого епітелію нирок клітини [53, 54]. Хоча кількість рецепторів еритропоетину (ЕроR), вірогідно, не змінюється відповідно до маніфестації та розвитку анемії запалення, ефективність ЕПО-опосередкованої передачі сигналів знижується, та є обернено пропорційною до циркулюючих рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-6) [59], що вказує на викликану запаленням гіпореактивність ЕроR. Таким чином, провідними патогенетичними механізмами анемії запалення є, з одного боку, зниження біодоступності заліза для органів кровотворення, з іншого – зниження вироблення ЕПО та пригнічення еритропоезу [6].

### **1.3 Варіанти клітинної загибелі при анемії запалення**

Сьогодні однією з актуальних задач прикладної науки є вивчення процесів апоптозу. З'ясування механізмів і ролі апоптозу при певних захворюваннях дозволяє поглибити патогенетичні аспекти будь-якої патології, оптимізуючи діагностичні та лікувальні підходи [60]. Особливе значення відіграє апоптоз при запальних захворюваннях, забезпечуючи адекватну елімінацію активованих клітин імунної системи. Саме тому суттєві зміни його інтенсивності можуть служити маркером імунопатологічного процесу [61]. Порушення механізмів ініціації та реалізації програми загибелі клітин часто домінує у визначенні тяжкості перебігу захворювань [62].

На сучасному етапі роль цистеїнових каспаз вивчають із огляду на патогенез онкологічних процесів, провідним фактором яких є інгібування апоптозу [63]. Та ж

причина є провідною в патогенезі atopічних й автоімунних захворювань [64, 65]. У свою чергу, посилення апоптозу понад норму відзначається при нейродегенеративних, диспластичних процесах та ішемічних пошкодженнях органів [66]. В основі формування хронічних інфекційних захворювань лежить також порушення реалізації апоптозу. Незважаючи на те, що механізм некрозу є провідним у запальному процесі, на завершальних етапах, – під час елімінації активованих клітин імунної системи, які виконали свої функції, – включається апоптоз. У зв'язку з цим варіабельність його значень може відображати перебіг імунопатологічного процесу [67].

Апоптоз є складною формою програмованої загибелі клітин. У першу чергу він грає фундаментальну роль у морфогенетичних процесах і регульованому контролі над коректним числом клітин протягом всього онтогенезу організму [68]. Апоптоз включає три фази, які не залежать одна від одної: фаза ініціації, ефекторна фаза та деградація [69]. Цистеїнові каспази – учасники центральної ланки протеолітичної системи, які є як ініціаторами, так і реалізаторами клітинної загибелі. В числі активаторів апоптозу виступають каспаза-2, каспаза-8, каспаза-9. До каспаз, що виконують ефекторну функцію, відносять каспазу-3, каспазу-6, каспазу-7. У свою чергу, функція каспази-1, каспази-4, каспази-5 полягає в забезпеченні процесингу й активації цитокінів, зокрема ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 [70, 71]. Здійснення клітинної загибелі через діяльність каспаз реалізується шляхом розщеплення внутрішньоклітинних білків, що призводить до фрагментації ДНК та деструкції клітини. Однак каспаза-9 ініціює мітохондріальний шлях клітинної загибелі [72].

Різноманітні медіатори запалення безпосередньо націлені на еритроїдні клітини та індукують апоптоз за допомогою кераміду або радикально-опосередковані шляхами. ІФ- $\gamma$ , мабуть, є центральним у цьому процесі, але цей цитокін також пригнічує експресію ЕПО щодо попередників еритроїду, їх диференціацію відносно тривалості життя еритроцитів, навіть коли це сприяє виробленню лейкоцитів, диференціюванню та активації, що важливі для виконання

захисної функції [6]. Відомо, що ФНП- $\alpha$  призводить до розвитку апоптозу, провідну роль в якому грають цистеїнові каспази. Шляхом каскадної взаємодії ці ферменти призводять до значного посилення початкових сигналів про загибель клітин [73].

Дослідження J.P. Gnana-Prakasam вказують на особливу роль каспаза-залежного апоптозу в індукції гепсидину, опосередковану імунною функцією Toll-подібних рецепторів-4 (ТПР-4) [74]. Гемоглобін, який вивільняється під час лізису еритроцитів, може ініціювати ТПР-4-залежну передачу сигналів і запускати активацію NF- $\kappa$ B в оточуючих клітинах [75]. Роль ТПР-4 доведена в здійсненні гемофагоцитозу, що виникає у відповідь на розпізнавання ними бактеріальних патогенів шляхом індукції макрофагів [6]. Із урахуванням вивчення анемії запалення особливий інтерес представляють дослідження, що демонструють активацію передачі сигналів ТПР-4 у відповідь на вивільнення ліпополісахариду за рахунок бактеріальної інфекції, що, в свою чергу, призводить до посилення виробництва прозапальних цитокінів, які індукують вироблення феритину – основного білку депо заліза ретикулоендотеліальної системи [74, 77, 78].

Апоптоз і некроз є основними визнаними формами загибелі клітин, але в останні роки все більше досліджень демонструють, що неапоптотична загибель клітин насправді є класом генетично регульованої загибелі клітин, що називається «регульований некроз» [78]. В останні декілька років предметом наукової зацікавленості є вивчення процесу фероптозу – унікальної форми неапоптотичної загибелі клітин шляхом перекисного окиснення ліпідів, що розвивається у відповідь на процес метаболізму заліза та явища ліпотоксичності в організмі [79, 80]. Апоптоз та некроз мають протилежні наслідки щодо запалення тканин через різні шляхи їх реалізації [81]. Дійсно, некроз переважно індукується у відповідь на інфекцію або інші форми клітинного стресу та визначається як запальна форма загибелі клітин, для якої характерним є набряк клітин, розрив плазматичної мембрани та вивільненням вмісту цитоплазми [82, 83]. На відміну від імунологічно безшумного апоптозу, фероптоз є імуногенним, оскільки вражені клітини

вивільняють пов'язані з пошкодженням молекулярні структури та стимулюють сигнали, що посилюють загибель клітин та сприяють серії реакцій, пов'язаних із запаленням. Наукові експерименти підтверджують позитивну роль фероптозу в запаленні [80, 84, 85].

Незважаючи на те, що конкретні механізми фероптозу не є достатньо вивченими, немає сумнівів, що численні регулятори метаболізму заліза, які беруть участь у його захопленні, зберіганні й утилізації, можуть впливати на чутливість фероптозу через його провідну роль в опосередкуванні виробництва активних форм кисню та ферментів при перекисному окисленні ліпідів [80]. Фероптоз тісно пов'язаний із рівнем внутрішньоклітинного заліза. Трансляційна та транскрипційна регуляція гомеостазу заліза забезпечують інтегровану мережу для визначення чутливості фероптозу [86, 87]. Дослідження вказують на те, що хелатори заліза здатні пригнічувати процес, проте екзогенна лізосомальна форма заліза впливає на його посилення [87].

Дослідження останніх років виявили важливу роль ряду органел у фероптозі: метаболізм ліпідів, енергетичний метаболізм, метаболізм заліза та інші регуляторні процеси у мітохондріях, ендоплазматичний окислювальний стрес, дисфункція лізосом [87, 89]. Попередні дослідження припускали, що надмірна експресія феритину спричинила перерозподіл заліза з цитозолу до мітохондрій, проте з часом було виявлено, що надмірна експресія феритину підвищує стійкість клітин до окислювального стресу [90]. Таким чином, феритин набуває ролі не лише у зберіганні клітинного заліза, але й у реалізації захисної функції щодо мітохондрій від залізоалежного окисного пошкодження [91, 92].

Цікаво, що останні дослідження продемонстрували участь фероптозу в розвитку бактеріальної інфекції. Наприклад, розвиток фероптозу в епітеліальних клітинах бронхів людини може бути спричинений *Pseudomonas aeruginosa* та *Mycobacterium tuberculosis* [93-95].

Незважаючи на сучасні дослідження, точний механізм фероптозу не є достатньо вивченим. Розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі

регуляції метаболізму заліза під час фероптозу, може забезпечити визначення ефективних стратегій лікування захворювань, пов'язаних із фероптозом.

#### **1.4 Значення оксидативного стресу в розвитку анемії запалення**

В останнє десятиліття велика увага приділяється вивченню молекулярних механізмів розвитку оксидативного стресу. Ці процеси пов'язані з розвитком і перебігом ряду механізмів, що визначають патогенетичні ланки запальних захворювань [96, 97]. У порівнянні з іншими системами органи дихання найбільш уразливі для пошкоджень, які викликаються оксидативним стресом, внаслідок їх анатомо-фізіологічних особливостей [98]. Більшість захворювань респіраторного тракту супроводжуються інтенсифікацією вільнорадикальних процесів на різних рівнях біологічної організації організму з одночасною інтенсифікацією та подальшим пригніченням різних ланок антиоксидантного захисту, що призводить до дисбалансу в системі активних форм кисню й антиоксидантного захисту організму [99]. Різноманіття вільнорадикальних форм і процесів зумовлює необхідність вибору специфічних, високочутливих, інформативних маркерів для їх виявлення та моніторингу при бронхолегеневих захворюваннях.

Надмірна генерація активованих кисневмісних й азотовмісних метаболітів може виникнути як при вираженому пошкодженні прозапальних клітин у відповідь на вплив патогенасоційованих молекулярних структур інфекційних агентів або антигенів, так і в результаті впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища [100]. З моменту виявлення оксиду азоту (NO) – трансміттеру внутрішньоклітинного сигналу – його роль розшифровувалася та систематизувалася [101]. В каскаді реакцій NO утворюються стабільні метаболіти, в ряду яких нітротирозин – продукт нітрування тирозину, що відображає активність окислення білків [102, 103].

Біохімічними проявами оксидативного стресу виступають підвищення в крові рівня супероксидних радикалів і малонового діальдегіду, зниження вмісту



аскорбінової кислоти, підвищення активності фосфоліпази А2 (ФЛА2) та еластази сегментоядерних лейкоцитів [104]. Грам-негативні бактерії містять на зовнішній мембрані ФЛА2 з широким спектром специфічності. Вона бере участь у викиді токсину бактеріоцину з клітини за рахунок підвищеної проникності мембрани при збільшенні рівня лізофосфоліпідів і жирних кислот в її структурі [105]. Цитозольна ФЛА2 бере участь у різних клітинних процесах, але, можливо, однією з її найбільш помітних функцій є здатність ініціювати запальну відповідь: при гідролізі окислених фосфоліпідів призводить до утворення медіаторів запалення – лізофосфатиділхоліну й окислених жирних кислот [106].

Наразі відомі роботи [107, 108], що демонструють зв'язок між залізодефіцитним станом та розвитком оксидативного стресу, але досі патогенез розвитку даного стану не є досконало вивченим. Відомо те, що залізо є регулюючим чинником утворення NO та продукції NO як попередніх метаболітів патологічних продуктів нітрування тирозину, в ряду яких – ніротирозин. Тож дисфункція метаболізму заліза індукує прогресування оксидативного стресу.

Дослідження останніх років пов'язують між собою процеси оксидативного стресу та фероптозу [80, 108-111]. З урахуванням того, що секвестрація заліза лежить в основі розвитку анемії запалення та є ознакою порушення метаболізму заліза, вона призводить до недостатньої забезпеченості тканин киснем, що, в свою чергу, призводить до збільшення концентрації медіаторів запалення, у відповідь на які спостерігається генерація активованих кисне- та азотовмісних метаболітів, що призводять до посилення оксидативного стресу в організмі.

### **1.5 Вплив вітаміну Д на розвиток анемії запалення**

В останні десятиліття значно розширилися уявлення про полімодальність функції вітаміну Д в організмі дитини. Наразі актуальними є дослідження, що стосуються ролі вітаміну Д як провідного регулятора гомеостазу організму, індуктора диференціювання та проліферації клітин, експресії антимікробних

пептидів. Ряд науковців підкреслюють його важливу роль у розвитку вродженого та адаптивного імунітету [112-115]. Протягом останніх років було досліджено зв'язок між вітаміном Д та анемією, що вказує на потенційну роль вітаміну Д у гомеостазі заліза та еритропоезі. Ця асоціація була описана в кількох дослідженнях у різних групах населення як здорових, так і хворих людей, що перебували під дослідженням [10-12, 116]. Останні дослідження *in vitro* свідчать, що механізм, який лежить в основі цієї асоціації, включає дію вітаміну Д на прозапальні цитокіни та антимікробний пептид гепсидин [10, 13, 116, 117].

Вітамін Д володіє вираженими протизапальними функціями [13]. Нещодавно було показано, що він діє безпосередньо на гепсидин, який відповідає за регуляцію системних концентрацій заліза. Гепсидин, який запобігає подальшому поглинанню заліза та його вивільненню з клітин, зв'язуючись із клітинним експортером заліза, феропортином, та індукуючи його, впливає на дії прозапальних цитокінів: ІЛ-6 та ІЛ-1 $\beta$  [6, 118]. Цей захисний механізм розвивається на тлі гострої інфекції та спрямований на зменшення біодоступності заліза, необхідного для росту патогенних мікроорганізмів, у відповідь на що зменшується поглинання заліза [119]. Однак при хронічних захворюваннях, які можуть спричиняти тривалий запальний стимул, залізо патологічно секвеструється в клітинах ретикулоендотеліальної системи, та, незважаючи на достатні запаси заліза, анемія може виникнути через порушення рециркуляції заліза, необхідного для еритропоезу та синтезу гемоглобіну [120, 121].

Висновки Zughayer et al. свідчать на користь протизапального механізму дії вітаміну Д на вісь гепсидин-феропортин, демонструючи дозозалежне зменшення вивільнення ІЛ-6 та ІЛ-1 $\beta$  на тлі зростаючих концентрацій гормонально активного 1,25-дигідроксивітаміну Д поряд із пригніченням експресії мРНК гепсидину та підвищеною експресією мРНК феропортину [12]. Vacchetta et al. розширили дані уявлення, продемонструвавши, що внаслідок дії 25-гідроксивітаміну Д або 1,25-гідроксивітаміну Д на моноцити та гепатоцити спостерігається суттєве зниження експресії мРНК гену антимікробного пептиду гепсидину [116]. Було досліджено

відповідь у промоторній області гену антимікробного пептиду гепсидину на вітамін Д, що забезпечує потужну механістичну основу для його опосередкованої дії. У здорових людей, що знаходилися під спостереженням, які отримували болюсну пероральну дозу 100 000 МО ергокальциферолу, спостерігалось виражене зниження рівня гепсидину в сироватці крові протягом 24 годин.

На підставі вищезазначених досліджень, зв'язок між вітаміном Д та анемією запалення, ймовірно, полягає в тому, що основний механізм включає безпосереднє пригнічення експресії мРНК гепсидину вітаміном Д, а також зменшення рівня прозапальних цитокінів, що здійснюють стимулюючу дію на синтез гепсидину. Крім того, ранні експериментальні дослідження *in vivo* на людях демонструють, що дотація вітаміну Д<sub>3</sub> може бути ефективною щодо пригнічення експресії мРНК гепсидину та зниження його концентрації в сироватці крові.

Іншим механізмом, який сприяє анемії запалення, є пригнічення еритропоезу та зменшення тривалості життя еритроцитів [122], що виникає внаслідок порушення метаболізму заліза, зумовленого запальним процесом та дією гепсидину, що призводить до зниження вмісту заліза нижче достатнього рівня, необхідного для підтримки еритропоезу. Запальні цитокіни можуть впливати на пригнічення еритропоезу шляхом інгібування синтезу ЕПО та диференціювання й проліферації клітин-попередників еритроїду [122, 123]. Представлені дані, що свідчать на користь того, що на тлі зменшення рівня прозапальних цитокінів вітамін Д<sub>3</sub> підтримує еритропоез за рахунок збільшення проліферації еритроїду та шляхом синергічної взаємодії з ЕПО для подальшого посилення проліферації клітин-попередників еритроїду [13, 116, 117, 124].

Refaat et al. встановили, що включення вітаміну Д<sub>3</sub> до комплексної терапії хронічного гепатиту С зумовлювало збереження сталої кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну та підвищення концентрації рівня ЕПО порівняно з групою дослідження, яка отримувала стандартну терапію [125]. Концентрації гемоглобіну, еритроцитів та ЕПО позитивно корелювали з концентрацією вітаміну

Д<sub>3</sub> в сироватці крові. Ці результати свідчать на користь захисної ролі вітаміну Д<sub>3</sub> щодо індукованих лікарськими препаратами порушень в еритропоезі.

Опубліковані дослідження продемонстрували, що низький рівень вітаміну Д<sub>3</sub> пов'язаний із ризиком розвитку анемії у дітей, людей похилого віку, хворих на хронічну хворобу нирок та серцеву недостатність [99, 100, 102, 103]. Нещодавні дослідження виявили, що рівень вітаміну Д<sub>3</sub> обернено пропорційний вірогідності розвитку анемії та прямо пропорційний концентрації гемоглобіну у кардіохірургічних пацієнтів [121, 122].

Враховуючи механістичні та епідеміологічні дані, що свідчать на користь асоціації з анемією запалення, вітамін Д<sub>3</sub> може бути особливо важливим для запобігання розвитку анемії в групах із хронічним запаленням. Пацієнти з хронічною хворобою нирок є особливо вразливою групою з огляду на характерне зниження продукції ЕПО, резистентність до ЕПО та знижену здатність перетворювати 25-гідроксивітамін Д<sub>3</sub> в активну гормональну форму внаслідок зменшення функціональної маси нирок, поряд зі збільшенням концентрації фактору росту фібробластів FGF-23 та підвищенням рівня прозапальних цитокінів, які сприяють вивільненню гепсидину. Знижуючи рівень прозапальних цитокінів та безпосередньо пригнічуючи експресію гепсидину, вітамін Д<sub>3</sub> може бути ефективним у мобілізації запасів заліза та сприянні еритропоезу та синтезу гемоглобіну.

Однак, незважаючи на останні досягнення в розумінні ролі вітаміну Д у гомеостазі заліза, необхідні подальші клінічні дослідження для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між вітаміном Д та анемією запалення.

## **РОЗДІЛ 2**

### **ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### **2.1 Методи дослідження**

Дисертаційну роботу виконано на клінічній базі кафедри госпітальної педіатрії (завідувач кафедри – професор, д.мед.н. Леженко Г.О.) Запорізького державного медичного університету (ректор – професор, д.мед.н. Колесник Ю.М.), у діагностичному (завідувачка відділенням – Крайова О.В.) та педіатричному відділеннях дітей грудного віку (завідувачка відділенням – Хацко О.С.) КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР (директор – Борзенко Ю.В.).

Групи дослідження склали 141 дитина раннього віку. До основної групи дослідження включено 72 дитини раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Відповідно до особливостей гематологічної картини пацієнтів основної групи було розділено на дві підгрупи: до підгрупи 1 увійшли 38 дітей, у яких було діагностовано анемію запалення, підгрупу 2 склали 34 дитини, хворі на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, без анемії. До групи порівняння включено 33 дитини раннього віку, в яких було визначено залізодефіцитну анемію. До групи контролю ввійшли 36 відносно здорових дітей раннього віку.

#### **2.1.1 Клінічні методи дослідження**

Клінічне обстеження дітей, які перебували під обстеженням, включало аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнтів, аналіз скарг на момент госпіталізації, дані об'єктивного, лабораторного, інструментального досліджень. Для кожного пацієнта, включеного у групу дослідження, було розроблено індивідуальну анкету, яку під час збору анамнестичних даних було заповнено. Особливу увагу приділяли даним щодо характеру профілактики та лікування рахіту, призначення антибактеріальної терапії та препаратів заліза від початку захворювання.

На момент госпіталізації та в динаміці кожному пацієнту, якого було включено до груп дослідження, було призначено загальноклінічний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну, кольорового показнику, кількості еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів; загальноклінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові, що включав визначення рівнів загального білку, білірубіну, АсАт, АлАт, натрію, калію, кальцію, глюкози, сироваткового заліза, визначено загальну здатність зв'язування заліза сироватки крові, досліджено рівні ЕПО і феритину шляхом проведення імуноферментного аналізу, розраховано коефіцієнт насичення трансферину залізом.

Визначення коефіцієнту насиченості трансферину залізом було розраховано за формулою 2.1:

$$\text{коефіцієнт насиченості трансферину залізом} = \frac{\text{Fe}^{3+} \times 100 \%}{\text{Загальна здатність до зв'язування заліза сироватки крові}}, \quad (2.1)$$

де  $\text{Fe}^{3+}$  – вміст сироваткового заліза.

Для визначення рівня гемоглобіну, кольорового показника, кількості еритроцитів та лейкоцитів було використано пробірковий метод із підрахунком у камері Горяєва. Для підрахунку лейкоцитарної формули був використаний метод мікроскопії мазку крові. Швидкість осідання еритроцитів визначалася методом Панченкова.

Забирання крові для проведення аналізів проводилося з 8<sup>00</sup> до 10<sup>00</sup> із периферійної вени. Сироватку, що була виділена, розливали в мікропробірки Eppendorf Tubes. Для зберігання сироватки використовували морозильні камери з температурою -20°C.

Верифікація діагнозу гострого бронхіту обґрунтовувалася клініко-анамнестичними даними, результатами лабораторних та інструментальних методів дослідження. Тяжкість перебігу захворювання визначалася за бальною шкалою Acute Bronchitis Severity Score (ABSS) [128] в перші 24 години з моменту надходження до стаціонару (табл. 2.1).

Легкому перебігу гострого бронхіту відповідало 1-5 балів за шкалою, 6-10 балів – середньотяжкому, 11-20 балів – тяжкому, більше 20 балів – дуже тяжкому перебігу захворювання.

Таблиця 2.1 – Шкала для оцінювання тяжкості перебігу 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

Верифікація діагнозу пневмонії обґрунтовувалася клініко-анамнестичними даними, результатами лабораторних та інструментальних методів дослідження. Тяжкість перебігу захворювання визначалася за бальною шкалою Pediatric

Respiratory Severity Score (PRESS) [129] в перші 24 години з моменту надходження до стаціонару (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Шкала для оцінювання тяжкості перебігу пневмонії Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS)

Критерій	Визначення	Оцінка (бали)
1	2	3
Частота дихання	Частота дихання в стані спокою, при кімнатній температурі*	0 або 1
Свистяче дихання	Експіраторні шуми при аускультції 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



## Продовження таблиці 2.2

1	2	3
12-35	Понад 40	1
36-155	Понад 30	1
156 та більше	Понад 20	1

Примітка: (\*) Частота дихання оцінюється відповідно до рекомендацій Американської кардіологічної асоціації [130].

Легкий перебіг захворювання визначався при сумі балів 0-1, середньотяжкий – 2-3 бали, тяжкий – 4-5 балів.

Підтвердження діагнозу пневмонії обґрунтовували результатами рентгенологічного дослідження. Рентгенологічне дослідження грудної порожнини проводилося в прямій та боковій проєкціях, що дозволяло спостерігати наявність переважно односторонніх вогнищевих та сегментарних інфільтративних ознак легеневої тканини, проєкцію коренів легень на боці ураження, посилення легеневого рисунку в перифокальних зонах.

### 2.1.2 Бактеріологічні методи дослідження

Визначення бактеріальних збудників проводилося шляхом глибокого мозку зі слизових оболонок ротоглотки до призначення антибактеріальної терапії. Забір біоматеріалу проводили після туалету ротової порожнини до вживання їжі або через 2 години після вживання їжі, використовували сухий стерильний тампон та транспортне середовище. Протягом 1 години від моменту забору біоматеріалу зразки було транспортовано в лабораторію. Зразки засівали на готові поживні середовища, виготовлені 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). Збудник вважали за етіологічний фактор за наявності  $\geq 10^4$  КУО/мл. Визначення видів грампозитивних та грамнегативних бактерій проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 COMPACT («BioMérieux», Франція) з використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based+Phenotypic.

### **2.1.3 Імуноферментний аналіз**

Імуноферментний аналіз проводився на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (керівник навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Дослідження рівня каспази-7, каспази-9, гепсидину, еритропоєтину, феритину, нітротирозину, фосфоліпази А2, Toll-подібних рецепторів-4, 25(OH)D<sub>3</sub>, ІЛ-6 було проведено з використанням комерційних наборів: RayBio Human CASP7 ELISA Kit (RayBiotech, U. S. A.), Human Caspase-9 ELISA Kit (Bender MedSystems GmbH, Austria), Human Нерс (Нерсидин) ELISA Kit (Elabscience, USA), EPO (Erythropoietin) ELISA (Biomerica, Germany), Ferritin ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany), Nitrotyrosine, ELISA (HucultBiotech), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For Phospholipase A2 Lipoprotein Associated (LpPLA2), ELISA Kit for Toll Like Receptor 4 (TLR4) (Cloud-Clone Corp., USA), 25OH Vitamin D Total ELISA (DIAsource ImmunoAssays S.A., Belgium), Human IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., USA).

### **2.1.4 Методи статистичного аналізу**

Математичний аналіз та статистична обробка даних проводились із використанням ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 13.0 (JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Вілка. При нормальному розподілі даних результати були представлені з визначенням середнього арифметичного (M), середнього

квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) та середніх помилок ( $m$ ). Для оцінки відмінностей показників у групах, які порівнюються, використовувався  $t$ -критерій Ст'юдента. При відхиленні розподілу від нормального дані представляли у вигляді медіани та міжквартильного розмаху –  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ).

Застосовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту 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 відмінностей показників в групах, які порівнюються, використовувався непараметричний критерій ( $U$ ) Манна-Вітні як непараметричний аналог критерію Ст'юдента. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Для виявлення ознак, які найбільшою мірою пов'язані з розвитком анемії запалення, використовувався метод факторного аналізу. Основою моделювання для підбору факторних комплексів було використано кореляційну матрицю Спірмена з подальшим визначенням факторного навантаження показників, що вивчалися. Для вибірки показників із високим факторним навантаженням на комплекс (понад 0,7) використовували метод ортогонального обертання VARIMAX. Факторний аналіз із використанням обертання VARIMAX виконано з урахуванням результатів початкового аналізу та використанням для опису дисперсії масиву даних головних компонент.

Для виявлення стійких груп чинників, що характеризуються спільністю досліджуваних параметрів для всієї вибірки, проводився кластерний аналіз. Процедура класифікації об'єктів здійснювалася за допомогою ієрархічної кластеризації методом центроїдної кластеризації, графічне відображення якого було продемонстровано у вигляді дендрограми. Стандартом відстані між сформованими кластерами вважали Евклідову відстань.

Аналіз прогностичної значущості окремих ознак як факторів ризику розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, проводили на основі розрахунку показника відносного ризику ( $RR$ ) в таблицях сполученості  $2 \times 2$  з визначенням 95 % довірчих

інтервалів (95 % ДІ) та критерію хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). До найбільш значущих чиників були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше за 1,0.

Для прогнозування ймовірності розвитку анемії запалення використовувалося рівняння логістичної регресії:  $p = 1/(1 + \exp(-z))$ , де  $z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n$ ;  $x_1, \dots, x_n$  — незалежні змінні,  $a_0, \dots, a_n$  — коефіцієнти регресії. Якщо розраховане значення  $p \geq 0,5$ , то даного хворого слід віднести до групи ризику щодо розвитку анемії запалення. Якщо ж розраховане значення  $p < 0,5$ , то вірогідність розвитку анемії запалення низька. Якість побудованої моделі оцінювали за її чутливістю та специфічністю. Статистичну значущість моделі оцінювали за Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів) та прогностичною категоріальною валідністю тесту. 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 0,9-1 відповідає відмінній якості моделі, 0,8-0,9 – дуже хорошій, 0,7-0,8 – хорошій, 0,6-0,7 – середній, 0,5-0,6 – незадовільній.

Для оцінки дискримінуючої здатності моделі розраховувався індекс Gini за формулою 2.2:

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

де AUC — площа під ROC-кривою.

Значення індексу Gini  $> 40$  % відповідає допустимій якості методики аналізу; Gini  $> 60$  % – відмінній якості методики аналізу.

## 2.2 Клінічна характеристика дітей, що перебували під спостереженням

Відбір дітей, що були включені в групи спостереження, проводився в три етапи. Дизайн проведеного дослідження продемонстровано на рисунку 2.1. У групи дослідження увійшли 141 дитина. Середній вік дітей, що перебували під спостереженням, склав  $1,8 \pm 0,4$  років. У дослідження включено 68 (48,23 %) хлопчиків, 73 (51,77 %) дівчинки.

До групи порівняння були включені 33 дитини, в яких було діагностовано залізодефіцитну анемію. Середній вік групи склав  $1,4 \pm 0,6$  років. Серед обстежених дітей групи порівняння було 12 (36,36 %) хлопчиків, 21 (63,64 %) дівчинка. В даній групі у 26 (78,79 %) дітей було діагностовано анемію легкого ступеню, у 5 (15,15 %) пацієнтів – середнього ступеню, в 2 (6,06 %) – тяжкого ступеню.

До групи контролю було віднесено 36 відносно здорових дітей віком  $1,2 \pm 0,4$  роки. До складу групи увійшли 16 (44,44 %) хлопчиків, 20 (55,56 %) дівчат.

Основну групу дослідження склали 72 пацієнти діагностичного відділення, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Анемію запалення визначали протягом 72 годин від початку захворювання шляхом проведення загального аналізу крові та, з метою діагностування прогресування зниження рівня гемоглобіну, на 7 добу від початку запального захворювання. За анемію запалення вважали нормохромну нормоцитарну анемію легкого або середнього ступеню тяжкості, що супроводжувалася зниженням сироваткового заліза та підвищенням рівня феритину в сироватці крові.

Критеріями включення до груп дослідження були:

1. Інформована згода батьків пацієнта на участь у дослідженні.
2. Вік 1 міс. – 2 р. 11 міс. 29 д.
3. Наявні гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.
4. Лабораторні показники:
  - підтверджена анемія запалення (нормохромна нормоцитарна анемія протягом 72 годин від початку запального захворювання);
  - залізодефіцитна анемія (для групи порівняння).

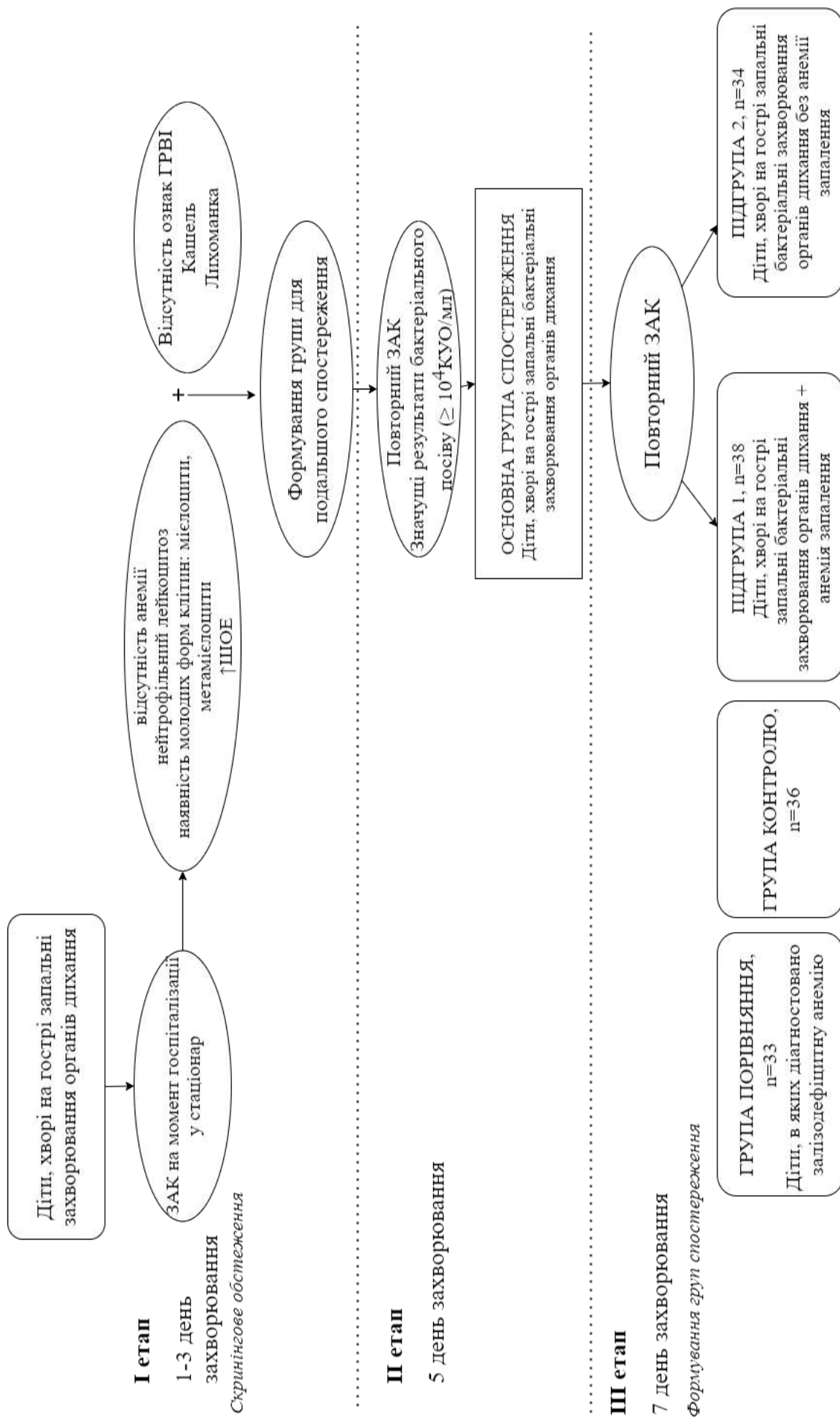


Рисунок 2.1 – Дизайн дисертаційного дослідження.

Критеріями виключення з груп дослідження були:

1. Діти, молодші 1 місяця та старші 3-х років.
2. Незгода батьків пацієнта на участь у дослідженні.
3. Наявність анемії на момент маніфестації гострого запального захворювання респіраторного тракту.
4. Застосування залізовмісних препаратів на момент маніфестації гострого запального захворювання органів дихання.
5. Наявність вроджених вад розвитку бронхолегеневої системи.
6. Наявність органічної патології серцево-судинної системи.
7. Наявність вад розвитку в стадії декомпенсації.

З огляду на гематологічну картину основну групу дослідження було розділено на дві підгрупи.

До складу першої підгрупи ввійшли 38 пацієнтів, в яких було діагностовано анемію запалення. Середній вік підгрупи склав  $1,6 \pm 0,4$  років. Під обстеженням у першій підгрупі перебували 22 (57,89 %) хлопчики, 16 (42,11 %) дівчат. У 26 (68,42 %) пацієнтів було діагностовано гострий бронхіт. Для визначення тяжкості перебігу гострого бронхіту було використано шкалу Acute Bronchitis Severity Score (ABSS). Для визначення тяжкості перебігу пневмонії було застосовано шкалу Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS).

Дані, представлені в таблиці 2.3, демонструють, що середньотяжкий перебіг бронхіту був визначений у 12 (46,15 %) пацієнтів, що склали підгрупу 1, тяжкий перебіг – у 14 (53,85 %) пацієнтів, при цьому у 9 (75,0 %) пацієнтів бальна оцінка ступеню тяжкості знаходилися на межі з тяжким ступенем. Перебіг пневмонії у підгрупі 1 було визначено, як середньотяжкий у 5 (53,85 %) пацієнтів, включених у підгрупу 1. Тяжкий перебіг визначався у 7 (58,33 %) пацієнтів, хворих на пневмонію, на тлі якої було діагностовано анемію запалення (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл пацієнтів, включених до першої підгрупи, на гостру запальну бактеріальну патологію органів дихання за ступенем тяжкості

		Підгрупа 1, n = 38	
		Бронхіт, n = 26 (68,42 %)	Пневмонія, n = 12 (31,58 %)
ABSS	Середньої тяжкості, n = 12 (46,15 %)	6 б. – 2 (16,67 %) 7 б. – 1 (8,33 %) 8 б. – 5 (41,67 %) 9 б. – 4 (33,33 %)	
	Тяжкий перебіг, n = 14 (53,85 %)	11 б. – 4 (28,57 %) 12 б. – 5 (35,71 %) 13 б. – 3 (21,43 %) 15 б. – 2 (14,29 %)	
PRESS	Середньої тяжкості, n = 5 (41,67 %)		2 б. – 5 (100 %)
	Тяжкий перебіг, n = 7 (58,33 %)		4 б. – 5 (71,43 %) 5 б. – 2 (58,57 %)

У дітей, що були включені у підгрупу 2, гострий бактеріальний бронхіт мав середньотяжкий перебіг у 14 (63,64 %) випадках, та переважна кількість випадків мала бальну оцінку 7 (57,14 %). Тяжкий перебіг бронхіту було визначено у 8 (36,36 %) пацієнтів, що склали підгрупу 2. Середньотяжкий перебіг пневмонії



спостерігався у 8 (66,67 %) пацієнтів, тяжкий перебіг – в 4 (33,33 %) випадках (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл пацієнтів, включених до другої підгрупи дітей, хворих на гостру запальну бактеріальну патологію органів дихання, за ступенем тяжкості

		Підгрупа 2, n = 34	
		Бронхіт, n = 22	Пневмонія, n = 12
ABSS	Середньої тяжкості, n = 14 (63,64 %)	6 б. – 4 (28,57 %) 7 б. – 8 (57,14 %) 9 б. – 2 (14,29 %)	
	Тяжкий перебіг, n = 8 (36,36 %)	13 б. – 2 (25 %) 14 б. – 4 (50 %) 15 б. – 2 (25 %)	
PRESS	Середньої тяжкості, n = 8 (66,67 %)		2 б. – 3 (37,5 %) 3 б. – 5 (62,5 %)
	Тяжкий перебіг, n = 4 (33,33 %)		4 б. – 2 (50 %) 5 б. – 2 (50 %)

Таким чином, ми спостерігали, що розвиток гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання, на тлі яких розвинулась анемія запалення, асоціювався з тяжчим перебігом захворювання.

Серед дітей, хворих на гострий бронхіт, 38 (79,17 %) дітей отримували амбулаторне лікування тривалістю  $2,3 \pm 0,2$  дні. Серед дітей, хворих на пневмонію, 18 (75 %) дітей отримували амбулаторне лікування тривалістю  $2,7 \pm 0,2$  дні. На амбулаторному етапі лікування 32 (66,67 %) хворим на гострий бронхіт було

призначено інгібіторзахисні амінопеніциліни в якості антибактеріальної терапії, 10 (20,83 %) хворим – цефалоспорино II-III поколінь, 6 (12,5 %) хворим – макроліди. Дітям, хворим на пневмонію, у 6 (25 %) випадках було призначено інгібіторзахисні амінопеніциліни, у 10 (41,67 %) випадках – цефалоспорино II-III поколінь, у 8 (33,33 %) випадках – макроліди.

Переважає більшість пацієнтів, включених в основну групу були госпіталізовані протягом першого тижня від початку запального захворювання. В перші 1-3 доби від початку захворювання було госпіталізовано 28 (58,33 %) дітей, хворих на гострий бронхіт, 10 (41,67 %) пацієнтів, хворих на пневмонію. На 3-5 добу від початку захворювання було госпіталізовано 20 (41,67 %) дітей, хворих на гострий бронхіт, 14 (58,33 %) дітей, хворих на пневмонію. В поодиноких випадках діти, включені до складу основної групи, були госпіталізовані пізніше 5 доби.

На момент госпіталізації характерними скаргами для дітей, що ввійшли до складу основної групи дослідження, були кашель, підвищення температури тіла до субфебрильних та фебрильних цифр, виражений інтоксикаційний синдром.

У першій підгрупі субфебрильна температура тіла спостерігалася у 20 (76,92 %) пацієнтів, хворих на гострий бронхіт, фебрильна – у 6 (23,08 %) пацієнтів. Серед дітей першої підгрупи, хворих на пневмонію, субфебрильна температура тіла спостерігалася у 6 (50 %) пацієнтів, фебрильна – у 6 (50 %) дітей. У другій підгрупі субфебрильна температура тіла спостерігалася у 16 (72,73 %) пацієнтів, хворих на гострий бронхіт, фебрильна – у 6 (27,27 %) пацієнтів. Серед дітей другої підгрупи, хворих на пневмонію, субфебрильна температура тіла спостерігалася у 4 (33,33 %) пацієнтів, фебрильна – у 8 (66,67 %) дітей. Сухий малопродуктивний кашель турбував 14 (53,85 %) пацієнтів, хворих на гострий бронхіт, та 8 (66,67 %) пацієнтів, хворих на пневмонію, що ввійшли в першу підгрупу; 12 (54,55 %) дітей, хворих на гострий бронхіт, та 8 (66,67 %) дітей, хворих на пневмонію, що були включені до складу другої підгрупи. Підвищення частоти дихальних рухів спостерігалася у 20 (76,92 %) пацієнтів першої підгрупи, хворих на гострий бронхіт, та 10 (83,33 %) дітей, хворих на пневмонію. У пацієнтів другої підгрупи підвищення частоти

дихальних рухів спостерігалось у 16 (72,73 %) випадках гострого бронхіту та у 8 (66,67 %) випадках пневмонії. У переважної кількості хворих обох підгруп виникали труднощі при годуванні. При проведенні об'єктивного обстеження органів дихання у пацієнтів першої підгрупи в 22 (57,89 %) випадках було виявлено участь допоміжної мускулатури в диханні, у пацієнтів другої підгрупи – в 20 (58,82 %) випадках. Для переважної більшості дітей обох підгруп основної групи дослідження, хворих на гострий бронхіт, при перкусії було визначено коробковий звук. Укорочення перкуторного звуку та фізикальні дані в легенях для дітей, хворих на пневмонію, визначались об'ємом та локалізацією інфільтрації. Аускультативно вологі дифузні хрипи у дітей першої підгрупи, хворих на гострий бронхіт, було діагностовано у 14 (53,85 %) випадках, середньо- та великопухирчасті хрипи – у 8 (30,77 %). Крепітуючі хрипи було виявлено в 6 (50 %) пацієнтів першої підгрупи, хворих на пневмонію. У даної когорти дітей було аускультовано ослаблене дихання в нижніх відділах у 8 (66,67) % випадках. У пацієнтів, хворих на гострий бронхіт, які ввійшли до складу другої підгрупи, вологі дифузні хрипи було діагностовано у 10 (45,45 %) випадках, середньо- та великопухирчасті хрипи – у 6 (27,27 %). Крепітуючі хрипи було виявлено у 4 (33,33 %) пацієнтів, хворих на пневмонію. Ознаки дихальної недостатності (ДН) було діагностовано у пацієнтів, хворих на пневмонію. ДН I ступеню у хворих першої підгрупи було визначено у 4 (33,33 %) випадках, ДН II ступеню – у 4 (33,33 %) випадках. Серед пацієнтів другої підгрупи, хворих на пневмонію, ДН I ступеню визначалася у 4 (33,33 %) випадках, ДН II ступеню – в 2 (16,67 %) випадках.

При об'єктивному обстеженні серцево-судинної системи перкуторні межі серця відповідали віковим нормам. Аускультативно приглушеність або глухість серцевих тонів серед хворих першої підгрупи було виявлено у 10 (26,32 %) пацієнтів, у другій підгрупі – у 8 (23,53 %) випадках, 13 (39,39 %) випадків у групі порівняння та 11 (30,56 %) випадків у дітей, які ввійшли до складу контрольної групи. Порушення ритму у вигляді тахікардії було визначено у 18 (47,37 %) дітей першої підгрупи, у 12 (35,29 %) дітей другої підгрупи, у 10 (30,3 %) дитини групи

порівняння та у 7 (19,44 %) дітей групи контролю. Блідість шкіри та слизових оболонок було виявлено в переважній більшості дітей із першої підгрупи – 28 (73,68 %), із другої підгрупи – у 16 (47,06 %) дітей другої підгрупи.

При вивченні амбулаторних карт пацієнтів, які були включені до груп дослідження, визначили діагноз рахіт у 19 (26,39 %) дітей, що ввійшли в основну групу, у 12 (36,4 %) пацієнтів, включених у групу порівняння ( $p < 0,05$ ). Діти, що склали контрольну групу, при діагностуванні рахіту були виключені з дослідження.

При об'єктивному огляді дітей, що перебували під спостереженням, було визначено такі клінічні ознаки рахіту: пітливість – у 29 (40,28 %) пацієнтів основної групи дослідження, 14 (42,42 %) дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ); м'язова гіпотонія – у 26 (36,11 %) пацієнтів основної групи дослідження, у 11 (33,3 %) дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ); обмежені ділянки алопеції – у 17 (23,61 %) пацієнтів основної групи дослідження, у 3 (9,09 %) дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ); кісткові зміни: рахітичні чотки в місцях з'єднання кісткової та хрящової частин ребер – у 7 (9,72 %) пацієнтів основної групи дослідження, у 3 (9,09 %) дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ); збільшення лобних та тім'яних горбів лицьового черепа – у 8 (11,1 %) пацієнтів основної групи дослідження, у 3 (9,09 %) дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ); пізні прорізування зубів – у 31 (43,06 %) пацієнта основної групи дослідження, у 8 (24,24 %) дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Зі слів батьків, профілактичний прийом вітаміну Д<sub>3</sub>, що відповідав національним настановам [131], отримували 52 (72,22 %) пацієнти основної групи дослідження, 26 (78,89 %) пацієнтів групи порівняння, 32 (88,89 %) пацієнтів контрольної групи.

Нерегулярний профілактичний прийом вітаміну Д<sub>3</sub>, регулярність та дози якого варіювали, отримували 15 (20,83 %) пацієнтів основної групи дослідження, 6 (18,17 %) пацієнтів групи порівняння, 4 (11,11 %) дитини групи контролю.

Серед пацієнтів, що склали групи спостереження, не отримували профілактичний прийом вітаміну Д<sub>3</sub> 5 (6,94 %) пацієнтів основної групи

дослідження та 1 (3,03 %) дитина, включена у групу порівняння.

Всім дітям, що ввійшли у дослідження, було проведено лабораторні дослідження: загальний клінічний аналіз крові, визначення електролітів крові (натрій, калій, кальцій), глюкози крові, загального білка, білірубіну, АлАТ, АсАТ.

Дані про клітинний стан периферійної крові, які були отримані в процесі дослідження дітей, що знаходилися під дослідженням, надано в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Показники клітинного складу периферійної крові дітей, що знаходилися під спостереженням (Me (Q25; Q75))

Показники загального аналізу крові	Перша підгрупа, n = 38	Друга підгрупа, n = 34	Група порівняння, n = 33	Контрольна група, n = 36
1	2	3	4	5
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,4 (3,9; 4,8)	4,93 (3,8; 5,1)	4,0 (3,5; 4,4)	4,75 (4,4; 5,1)
Гемоглобін, г/л	100 <sup>1</sup> (97; 107)	129 <sup>1</sup> (119; 136,5)	101 (95; 106)	125 (119; 132)
Лейкоцити, $10^9/л$	10,2 <sup>1,2</sup> (8,25; 12)	9,7 <sup>1,2</sup> (8,6; 11,2)	7,9 (8,8; 11,35)	8,7 (7,8; 11,1)
Еозинофіли, %	2,0 (1,5; 2,3)	3,3 (2,8; 3,5)	2,9 (2,2; 3,6)	2,4 (1,9; 3,3)

Продовження таблиці 2.5.

1	2	3	4	5
Нейтрофіли паличкоядерні %	3,0 <sup>1,2</sup> (1,1; 5,5)	3,0 <sup>1,2</sup> (1,0; 7,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)
Нейтрофіли сегментоядерні %	45,8 <sup>1,2</sup> (43,2; 51,3) *	44,5 <sup>1,2</sup> (41,1; 49,3)	28,4 (22,3; 32,1)	29,4 (27,5; 30, 2)
Лімфоцити, %	64 <sup>2</sup> (53; 67)	43 <sup>1,2</sup> (33; 48)	55 (51,5; 66,5)	61 (54,5; 70)
Моноцити, %	5,5 (5,2; 5,8)	5,3 (4,8; 5,9)	5,2 (4,8; 5,5)	5,3 (4,9; 5,7)
ШОЕ, мм/год	16,4 <sup>1,2</sup> (14,2; 18,4)	8,8 <sup>1,2</sup> (8,1; 9,2)	4,2 (3,8; 4,8)	4,0 (3,7; 4,4)

Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  – достовірність відмінностей в порівнянні з показниками контрольної групи;

2.  $p^2 < 0,05$  – достовірність відмінностей в порівнянні з показниками групи порівняння.

Вміст гемоглобіну в сироватці крові першої підгрупи основної групи дослідження продемонстрував характерну лабораторну картину для анемії, та відповідав показникам групи порівняння ( $p < 0,05$ ). У 100 % дітей, хворих на гострий бронхіт, було діагностовано анемію легкого ступеню. Серед пацієнтів, хворих на бактеріальну пневмонію, в 10 (83,33 %) дітей було діагностовано анемію

легкого ступеню, у 2 (16,67 %) пацієнтів – середнього ступеню. Серед пацієнтів групи порівняння у 26 (78,79 %) дітей було діагностовано анемію легкого ступеню, у 5 (15,15 %) пацієнтів – середнього ступеню, в 2 (6,06 %) – тяжкого ступеню.

Показники лейкограми відображали запальний характер захворювання серед дітей основної групи дослідження. Лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво мав місце в обох підгрупах основної групи дослідження в порівнянні з групами порівняння та контролю. Рівень паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів серед хворих обох підгруп основної групи був статистично значущим у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Лімфоцитоз було діагностовано частіше у дітей із анемією запалення відносно групи дітей із запальною бронхолегеновою патологією та групою порівняння ( $p < 0,05$ ). Виражене підвищення показників ШОЕ спостерігалось в обох підгрупах основної групи ( $p < 0,05$ ).

Наступним етапом роботи була оцінка особливостей низки біохімічних показників, що відображали стан гомеостазу у дітей, що знаходилися під спостереженням. Результати проведених досліджень надано в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Основні біохімічні та імуноферментні показники у дітей, що знаходилися під спостереженням (Me (Q25; Q75))

Показник	Перша підгрупа, n = 38	Друга підгрупа, n = 34	Група порівняння, n = 33	Контрольна група, n = 36
1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л	67,3 (66,3; 68,9)	65,2 (64,1; 67,8)	62,3 (60,2; 69,7)	62,1 (59,3; 64,3)
Білірубін, мкмоль/л	9,9 (8,8; 10,4)	8,8 (7,8; 9,5)	10,2 (8,9; 10,8)	10,7 (9,9; 11,3)

Продовження таблиці 2.6

1	2	3	4	5
АсАт, Од/л	38,5 (37,4; 39,3)	34,9 (30,2; 35,1)	29,5 (26,6; 30,3)	30,2 (28,6; 32,5)
АлАт, Од/л	23,9 (22,6; 26,1)	27,0 (28,1; 29,7)	21,4 (20,1; 22,8)	20,4 (19,7; 22,0)
Залізо, ммоль/л	8,78 <sup>1,2</sup> (6,82; 15,3)	9,85 <sup>1,2</sup> (7,55; 12,5)	13,1 (9,74; 17,22)	13,88 (12,74; 16,52)
Еритропоетин	4.5 <sup>2</sup> (4.2; 6.8)	4.5 <sup>2</sup> (3.50; 5.75)	23.5 (14.0; 29.5)	3.9 <sup>2</sup> (3.3; 7.8)
Загальна здатність зв'язування заліза	41,7 <sup>1</sup> (38,9; 49)	51,46 <sup>1,2</sup> (49,3; 53,1)	49,8 (37,35; 58,05)	46,8 (41,02; 52,25)
Насичення трансферину залізом	21,01 <sup>1,2</sup> (17,53; 31,22)	19,14 <sup>1,2</sup> (15,63; 23,54)	29,91 (26,08; 35,84)	29,65 (31,05; 31,61)
Натрій, ммоль/л	138,8 (130,5; 134,7)	139,5 (133,4; 140)	138,5 (131,8; 143,5)	140 (134,2; 141)
Калій, ммоль/л	4,7 (4,4; 4,8)	4,6 (4,5; 4,7)	4,4 (4,3; 4,9)	4,8 (4,4; 5,2)
Кальцій ммоль/л	2,4 (2,2; 2,5)	2,3 (2,2; 2,7)	2,1 (1,9; 2,9)	2,6 (2,5; 2,8)



Продовження таблиці 2.6

1	2	3	4	5
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,46; 5,5)	5,0 (3,5; 5,4)	4,8 (4,5; 5,2)	5,1 (4,9; 5,4)

Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  – достовірність відмінностей в порівнянні з показниками контрольної групи;  
2.  $p^2 < 0,05$  – достовірність відмінностей в порівнянні з показниками групи порівняння.

Згідно з отриманими даними всі показники контрольної групи та групи порівняння знаходилися у межах референтних значень. Слід зазначити, що в обох підгрупах основної групи спостереження рівень загального білка в сироватці крові був вищим від показників груп контролю та порівняння, але відповідав нормативним показникам.

У першій підгрупі було виявлено низький вміст заліза в порівнянні з іншими групами. Так, медіана вмісту заліза в групі контролю була вищою від першої підгрупи в 1,6 разів ( $p < 0,05$ ), в групі порівняння – в 1,5 разів ( $p < 0,05$ ). Рівень заліза в другій підгрупі не мав статистично значущої різниці з першої підгрупою, однак нами була відзначена тенденція до його підвищення ( $p > 0,05$ ). Разом з тим ми відзначили, що в другій підгрупі, як і в першій, вміст заліза був достовірно нижчим від груп порівняння і контролю ( $p < 0,05$ ).

Підвищення вмісту ЕПО спостерігалось лише у групі дітей, у яких діагностовано залізодефіцитну анемію. Його рівень був статистично достовірно вищим за показники обох підгруп основної та контрольної груп ( $p < 0,05$ ).

При вивченні даних, що характеризують загальну залізов'язуючу здатність сироватки крові, нами було виявлено статистично значуще зниження її рівня лише в підгрупі дітей з анемією запалення ( $p < 0,05$ ), в групі дітей із залізодефіцитною анемією було відзначено лише тенденцію до її зниження ( $p > 0,05$ ). У той же час в підгрупі дітей без анемії запалення ми відзначили достовірне підвищення загальної

залізовв'язуючої здатності сироватки крові ( $p < 0,05$ ).

Низький коефіцієнт насичення трансферину залізом в основній групі демонструє розвиток латентного дефіциту заліза. Його значення було нижчим, ніж у групах порівняння і контролю в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). В той же час ми не виявили достовірної різниці між підгрупами основної групи дослідження ( $p > 0,05$ ).

Показники кальцію в сироватці крові дітей груп дослідження знаходилися на нижніх межах нормальних показників.

На наступному етапі роботи було проаналізовано дані мікробіологічного дослідження у дітей, що склали основну групу дослідження. Беручи до уваги літературні дані, що свідчать на користь того, що для дихальних шляхів склад мікрофлори є ідентичним, проте концентрація бактеріальних патогенів знижується від верхнього до нижнього тракту, а основним шляхом інфікування нижніх дихальних шляхів для дітей раннього віку є аспірація з рото- та носоглотки та інспірація мікробного аерозолі [132, 133], було визначено етіологічну структуру гострих бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку за результатами проведення мікробіологічного дослідження методом глибокого мазку ротоглотки (табл. 2.7).

У 92 (65,72 %) пацієнтів, хворих на бронхіт, при мікробіологічному дослідженні не було встановлено наявності бактеріального збудника, що було інтерпретовано як бронхіт вірусної етіології. На підтвердження вірусної етіології свідчили клінічні особливості перебігу захворювання: наявність катаральних проявів (нежить, кон'юнктивіт, світлобоязнь, першіння в горлі), субфебрильна лихоманка, відсутність запальних змін бактеріального характеру у загальному аналізі крові. Проте позитивні результати засівів ротоглотки були виявлені у 48 (34,29 %) дітей, хворих на гострий бронхіт, у 24 (100,0 %) дітей, хворих на пневмонію (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Видовий склад мікроорганізмів назофарингеального аспірату у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання бронхолегеневої системи

Вид мікроорганізму	Гострий бронхіт, n = 48		Пневмонія, n = 24	
	абс.	%	абс.	%
<i>Haemophilus influenzae</i>	30	62,5	6	25,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	25,0	16	66,67
Інші бактеріальні збудники	6	12,5	2	8,33

Етіологічним збудником, що домінував, у дітей, хворих на гострий бактеріальний бронхіт, було визначено *Haemophilus influenzae* – 30 (62,5 %) пацієнтів. *Streptococcus pneumoniae* було виявлено у 12 (25 %) пацієнтів, що в 2,5 рази рідше від *Haemophilus influenzae* ( $p < 0,05$ ). В поодиноких випадках було визначено *Klebsiella pneumoniae* (4 (8,33 %) пацієнти) та *Enterococcus faecalis* (2 (4,17 %) пацієнти).

Визначено, що у дітей, хворих на гостру пневмонію, в якості етіологічного патогену превалював *Streptococcus pneumoniae* (16 (66,67 %) пацієнтів). Рідше у 2,6 разів ( $p < 0,05$ ) було визначено *Haemophilus influenzae* (6 (25 %) пацієнтів). В 2 (8,33 %) випадках етіологічним чинником було визначено *Klebsiella pneumoniae*.

Однак, беручи до увагу гематологічну картину пацієнтів, що перебували під обстеженням, нами було визначено інші етіологічні особливості в структурі гострих запальних захворювань органів дихання (табл. 2.8).

Різноманітність бактеріальних збудників гострого бронхіту була характерна для групи дітей, у якій не було виявлено анемію запалення. У переважної кількості дітей першої підгрупи, хворих на гострий бронхіт, домінуючим бактеріальним

збудником було визначено *Haemophilus influenzae* (21 (80,77 %) пацієнт). В 4 (15,38 %) випадках було виявлено *Streptococcus pneumoniae* та в 1 (3,85 %) пацієнта – *Klebsiella pneumoniae*. Важливо звернути увагу, що грам-негативні мікроорганізми становили 84,62 % від загальної кількості патогенів, які виступали етіологічним чинником гострого бронхіту, на тлі якого розвинулася анемія.

Проте у дітей, включених у підгрупу 2, що хворіли на гострий бронхіт, не можна визначити чіткої закономірності серед етіологічних бактеріальних патогенів: грам-негативні мікроорганізми були виявлені в 54,55 % випадків (*Haemophilus influenzae* – 9 (40,91 %) пацієнтів, *Klebsiella pneumoniae* – 3 (13,64 %) пацієнтів), а грам-позитивні – в 45,45 % (*Streptococcus pneumoniae* – 8 (36,36 %) пацієнтів, *Enterococcus faecalis* – 2 (9,09 %) пацієнтів).

Таблиця 2.8 – Видовий склад мікроорганізмів назофарингеального аспірату в залежності від гематологічної картини у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання бронхолегеневої системи

Вид мікроорганізму	1 підгрупа, n = 38				2 підгрупа, n = 34			
	Гострий бронхіт, n = 26		Пневмонія, n = 12		Гострий бронхіт, n = 22		Пневмонія, n = 12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Haemophilus influenzae</i>	21	80,77	5	41,67	9	40,91	2	16,67
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	15,38	5	41,67	8	36,36	10	83,33

Продовження таблиці 2.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3,85	2	16,66	3	13,64		
<i>Enterococcus faecalis</i>					2	9,09		

Однак у структурі бактерій, що виступили етіологічними чинниками у розвитку пневмонії, ми спостерігали інші закономірності. Так, у пацієнтів, хворих на пневмонію, що склали другу підгрупу, було виявлено в 10 (83,33 %) випадках грам-позитивний *Streptococcus pneumoniae* та в 2 (16,67 %) випадках *Haemophilus influenzae*. Однак у першій підгрупі в переважній кількості випадків (7 (58,33 %) пацієнтів) превалювала грам-негативна мікрофлора: у 5 (41,67 %) пацієнтів було визначено *Haemophilus influenzae* та в 2 (16,67 %) пацієнтів – *Klebsiella pneumoniae*. Від загальної кількості етіологічних бактеріальних збудників пневмонії в першій підгрупі грам-позитивний *Streptococcus pneumoniae* склав 5 (41,66 %) випадків.

**Резюме розділу.** У групи дослідження увійшли 141 дитина, середній вік яких склав  $1,8 \pm 0,4$  років. Із загальної кількості дітей, хворих на гостру запальну бактеріальну патологію органів дихання, 72 пацієнти увійшли до основної групи дослідження. Етіологічним збудником, що домінував, у дітей, хворих на гострий бактеріальний бронхіт, було визначено *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pneumoniae*. В поодиноких випадках виявлялися *Klebsiella pneumoniae* та *Enterococcus faecalis*. У дітей, хворих на пневмонію, в якості етіологічного патогену превалював *Streptococcus pneumoniae*, рідше – *Haemophilus influenzae*. В поодиноких випадках етіологічним чинником було визначено *Klebsiella pneumoniae*.

З огляду на гематологічну картину основну групу було розділено на 2 підгрупи. Підгрупу 1 склали пацієнти, в яких було діагностовано анемію запалення,

підгрупу 2 – пацієнти, хворі на гостру запальну бактеріальну патологію органів дихання, в яких анемію запалення не було визначено. До групи порівняння були включені 33 дитини, в яких було діагностовано залізодефіцитну анемію. До групи контролю було віднесено 36 відносно здорових дітей.

Кожному пацієнту, що увійшов до груп спостереження, були призначені загальноклінічний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну, кольорового показнику, кількості еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів, та загальноклінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, що включав визначення рівнів загального білку, білірубіну, АсАт, АлАт, натрію, калію, кальцію, глюкози, сироваткового заліза, визначено загальну здатність зв'язування заліза сироватки крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом, та визначення рівнів ЕПО і феритину.

Методом глибокого посіду ротоглотки визначали етіологічну структуру гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання.

Досліджували рівні каспази-7, каспази-9, гепсидину, нітротирозину, фосфоліпази А2, Toll-подібних рецепторів-4, 25(OH)D<sub>3</sub>, ІЛ-6 при використанні імуноферментного аналізу. Отримані результати були оброблені та проаналізовані при використанні ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 13.0 (JPZ8041382130ARCN10-J).

### РОЗДІЛ 3

## РОЛЬ ПРОГРАМОВАНОЇ ЗАГИБЕЛІ КЛІТИН У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ЩО СУПРОВОДЖУВАЛИСЯ РОЗВИТКОМ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ

### 3.1 Роль апоптозу в патогенезі розвитку запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку, що супроводжувалися розвитком анемії запалення

Визначення активності апоптозу проводилося у 87 дітей раннього віку. Основну групу дослідження склали 57 дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, з яких 27 пацієнтів, у яких було діагностовано анемію запалення, увійшли у підгрупу 1, а 30 пацієнтів без анемії склали підгрупу 2. Група порівняння включала 10 дітей із залізодефіцитною анемією, контрольна група – 20 відносно здорових дітей. Отримані результати представлені в таблиці 3.1.

Аналіз отриманих даних показав, що розвиток запальних бактеріальних захворювань у дітей раннього віку супроводжувався посиленням процесів апоптозу, що проявлялося дворазовим підвищенням ( $p < 0,05$ ) у сироватці крові каспази-9, яка виконує роль активатора каспазного каскаду. Отримані результати виглядають логічно, беручи до уваги той факт, що бактеріальні ендотоксини виступають індукторами програмованої клітинної загибелі.

Враховуючи той факт, що групу дослідження склали діти, хворі на бактеріальні бронхіт і пневмонію, додатково було вивчено рівні каспази-9 із урахуванням нозологічної форми захворювання. Встановлено, що наявність пневмонії у дітей супроводжувалася найбільш високими показниками каспази-9 (14,0 (12,8; 14,8) нг/мл), що практично в 3 рази перевищувало показники

контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В той же час рівні досліджуваного ферменту у пацієнтів, хворих на бактеріальний бронхіт, були в 1,6 разів нижчими (8,75 (6,6; 11,08) нг/мл), що, тим не менш, достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж в контрольній групі.

Таблиця 3.1 – Вміст медіаторів апоптозу у дітей, які знаходилися під спостереженням (Me (Q25; Q75)), нг/мл

Показник	Підгрупа 1, n = 27	Підгрупа 2, n = 30	Група порівняння, n = 10	Контрольна група, n = 20
Каспаза-9	13,26 <sup>1</sup> (11,08; 14,12)	10,25 <sup>1</sup> (6,6; 13,5)	10,0 <sup>1</sup> (9,0; 11,5)	5,82 (4,75; 8,25)
Каспаза-7	0,2 <sup>2</sup> (0,16; 0,3)	0,3 (0,22; 0,37)	0,37 (0,27; 0,44)	0,3 (0,18; 0,34)
К-9/К-7 умов.од.	66,3 <sup>1,2,3</sup> (69,25; 47,06)	34,1 <sup>1</sup> (30,0; 36,5)	27,0 <sup>1</sup> (33,3; 26,1)	19,4 (26,4; 24,3)

Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи;  
2.  $p^2 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння;  
3.  $p^3 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками підгрупи 2.

Досліджували вміст каспази-9 у залежності від наявності у дітей з основної групи анемії запалення. За результатами дослідження встановлено, що найбільш високий рівень каспази-9 мав місце в підгрупі 1 та достовірно перевищував показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В той же час вміст ключового маркера активації апоптозу у підгрупі 2 не мав статистичної відмінності від результатів, отриманих у групі порівняння, проте був достовірно вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Таким чином, у результаті проведених зіставлень встановлено, що



як у групі спостереження, так і в групі порівняння спостерігалася активація першої ланки процесу апоптозу, тобто відбувалася його ініціація.

При аналізі вмісту каспази-7 в сироватці крові дітей, що знаходилися під спостереженням, ми відмітили іншу картину. Вміст каспази-7 в сироватці крові дітей групи порівняння та підгрупи 2 не відрізнявся від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ), а пацієнти, включені в підгрупу 1, демонстрували її достовірне зниження ( $p < 0,05$ ). Тобто ми спостерігали відсутність активації ефекторної ланки каспазного «каскаду». Для деталізації висловленого припущення ми розрахували коефіцієнт відношення каспази-9 до каспази-7 (К-9/К-7), який, на наш погляд, дозволив більш повно оцінити активність різних ланок протеолітичного каспазного каскаду у дітей, які перебували під спостереженням. Проведені зіставлення підтвердили висловлене раніше припущення. Ми спостерігали статистично значуще збільшення розрахованого коефіцієнта як у підгрупах дітей основної групи, так і в групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражений дисбаланс ми спостерігали в підгрупі 1. З іншого боку, відсутність значущої активації каспази-7 може свідчити про інші задіяні ефекторні шляхи активації апоптозу, зокрема, каспази-3.

На наступному етапі дослідження було проведено кореляційний аналіз між вмістом маркерів апоптозу, що вивчалися, ІЛ-6 та деякими показниками метаболізму заліза (рис. 3.1). Ми встановили пряму середню взаємозалежність між каспазою-9 та ІЛ-6 ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), що вказувало на взаємозв'язок між ініціацією апоптозу та активізацією прозапальних цитокінів. Також ми спостерігали пряму кореляцію між каспазою-9 та феритином ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом сироваткового заліза ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ) та гепсидином ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), та від'ємну кореляцію – з коефіцієнтом насичення трансферину залізом ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ), що дозволяє припустити певну роль каспази-9 у реалізації захисного механізму, спрямованого на перерозподіл заліза в організмі, у відповідь на активізацію бактеріальних патогенів. Однак між вмістом каспази-7 та вищезазначеними показниками не було

визначено того ступеня кореляції, який дозволив би припустити її значення в розвитку анемії запалення ( $p > 0,05$ ).

Встановлено прямий взаємозв'язок між зростанням тяжкості запального захворювання та рівнем каспази-9 ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Проте, в залежності від наявності анемії запалення ми спостерігали різну тенденцію в підгрупах основної групи дослідження. В підгрупі 1 зберігався високий рівень каспази-9 як при тяжкому перебігу запального захворювання, так і при захворюванні середньої тяжкості (13,8 (12,08; 13,96) нг/мл та 14,0 (13,66; 14,12) нг/мл, відповідно,  $p > 0,05$ ).

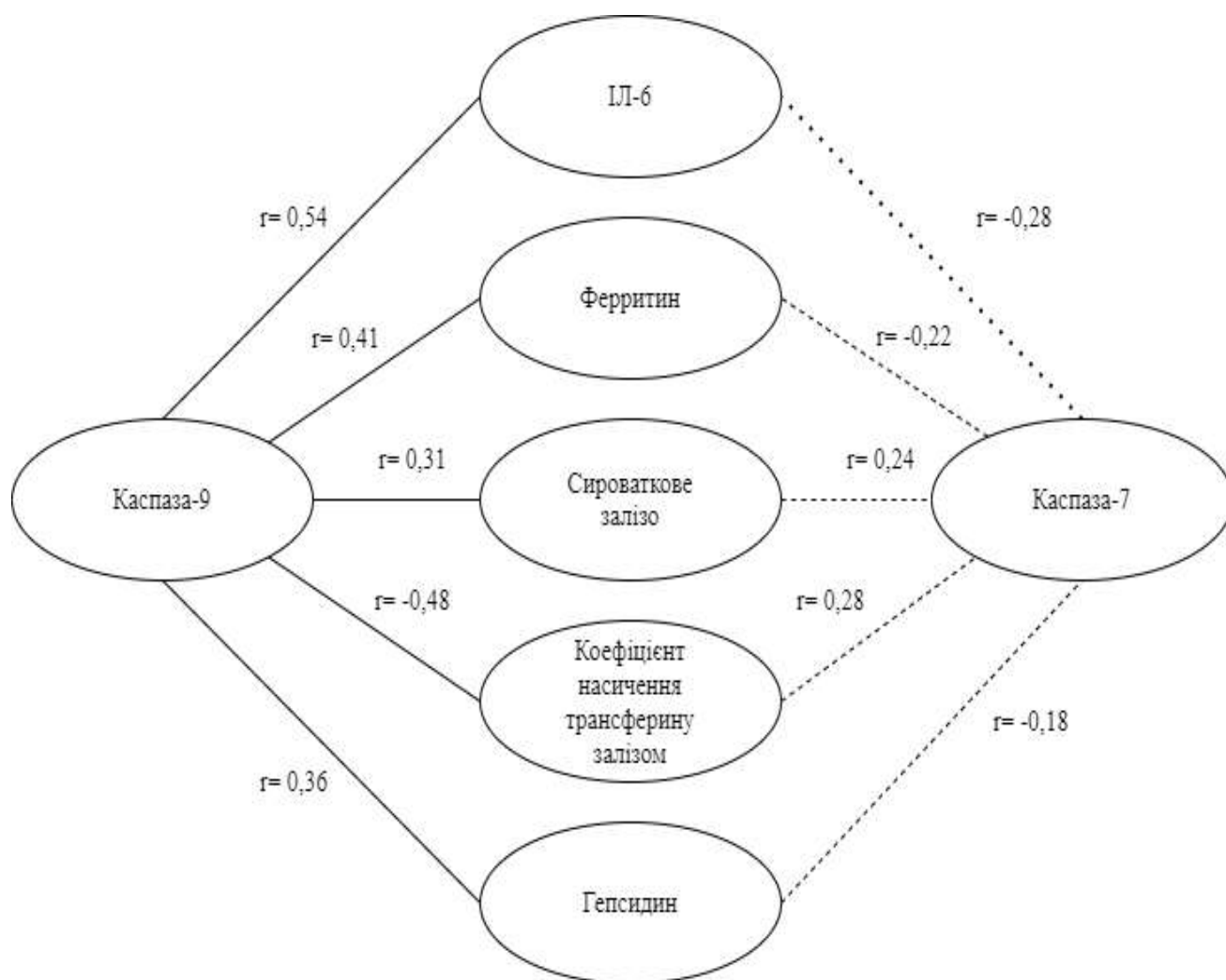
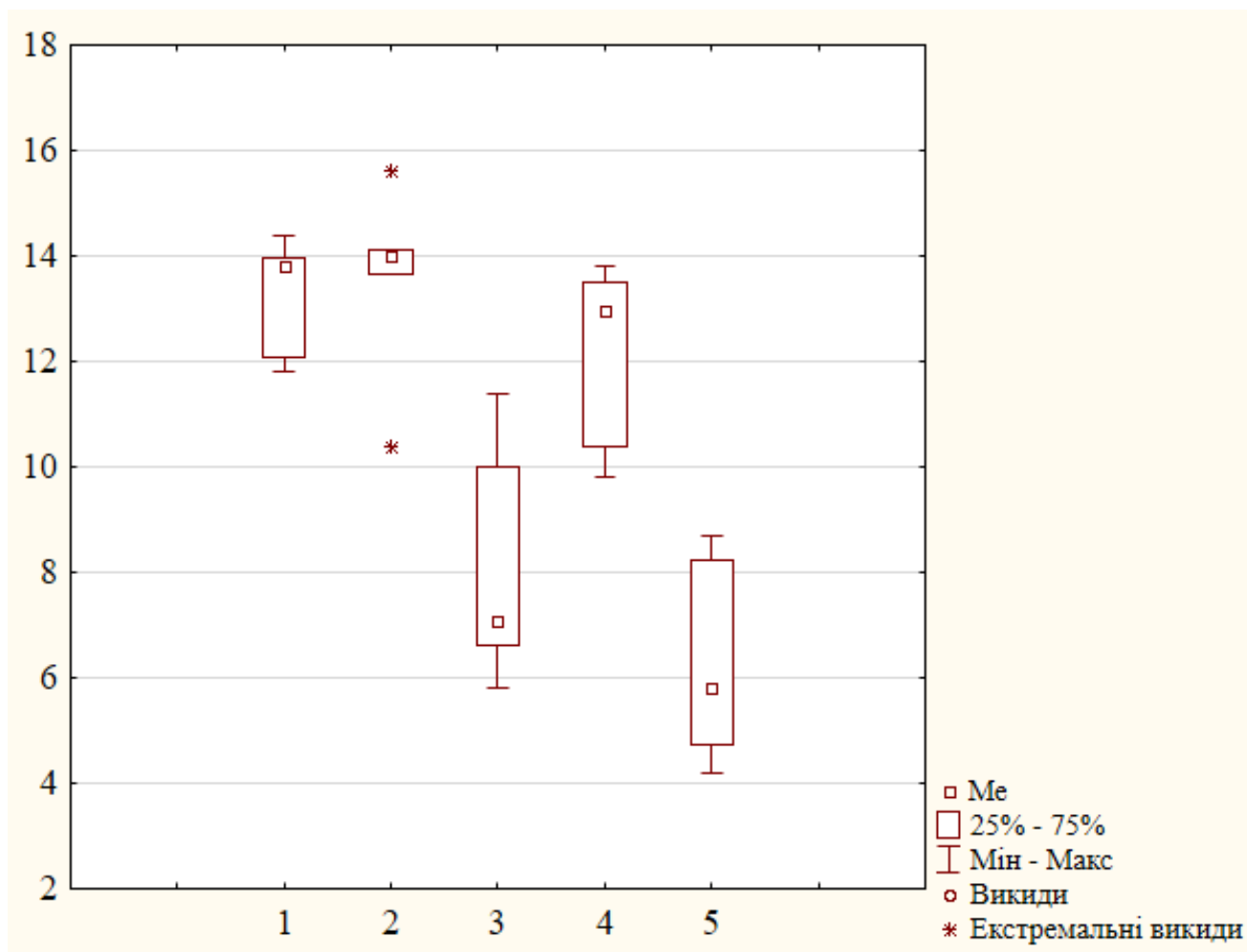


Рисунок 3.1 – Кореляційна плеяда маркерів апоптозу, ІЛ-6 та деяких показників метаболізму заліза у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Однак статистично значущим було визначено збільшення вмісту каспази-9 для пацієнтів, включених у підгрупу 2, перебіг запального захворювання в яких було визначено як тяжкий, у порівнянні з тими, ступінь тяжкості захворювання в яких був середнім (12,98 (10,4; 13,5) нг/мл та 7,06 (6,6; 10,0) нг/мл,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.2).



Примітки:

1. Підгрупа 1 середньотяжкий перебіг
2. Підгрупа 2 тяжкий перебіг
3. Підгрупа 2 середньотяжкий перебіг
4. Підгрупа 2 тяжкий перебіг
5. Контрольна група

Рисунок 3.2 – Вміст каспази-9 в залежності від тяжкості перебігу запального захворювання у пацієнтів, які були включені до основної групи дослідження (Me (Q25; Q75)), нг/мл.

Взаємозв'язок між ступенем тяжкості запального захворювання та рівнем каспази-7 було визначено як слабкий ( $r = 0,18, p > 0,05$ ).

Таким чином, проведене дослідження дозволило нам припустити неефективність апоптозу в перебігу бактеріальних запальних процесів органів дихання у дітей раннього віку, що супроводжувалися розвитком анемії запалення, та передбачити високу ймовірність того, що в її розвитку переважатимуть процеси некрозу. Некроз відбувається без участі системи каспаз та може мати різні форми [80]. Спираючись на одержані дані, що вказували на активацію захисного механізму, що відбувається на тлі бактеріального запального процесу, тобто процесів активного депонування заліза, ми припустили, що в цих умовах можливий розвиток однієї з форм некрозу, а саме фероптозу.

### **3.2 Роль фероптозу у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання**

Фероптоз розвивається за наявності низки причин, і, в першу чергу, активації оксидативного стресу та в присутності іонів заліза, які виступають каталізатором процесу. Беручи до уваги залізоперерозподільний генез анемії запалення, ми вивчали роль фероптозу у її розвитку. Тож наступний етап роботи був розділений на два напрямки: визначення активності оксидативного стресу та дослідження стану депонування заліза на тлі гострого бактеріального запального процесу.

Визначення активності оксидативного стресу проводилося у 50 дітей раннього віку. Основну групу дослідження склали 50 дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, з яких 15 пацієнтів, у яких було діагностовано анемію запалення, увійшли у підгрупу 1, а 15 пацієнтів без анемії склали підгрупу 2. Група порівняння включала 10 дітей із залізодефіцитною анемією, контрольна група – 10 відносно здорових дітей. Визначення активності оксидативного стресу ґрунтувалося на дослідженні вмісту нітротирозину та фосфоліпази А<sub>2</sub>. (табл. 3.2).

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.2, перебіг гострих запальних бактеріальних процесів бронхолегеневої системи у дітей раннього віку

супроводжувався активацією процесів оксидативного стресу, що виглядає цілком логічно.

Таблиця 3.2 – Вміст маркерів оксидативного стресу у дітей, які знаходилися під спостереженням (Me (Q25; Q75)), нг/мл

Показник	Підгрупа 1, n = 15	Підгрупа 2, n = 15	Група порівняння, n = 10	Контрольна група, n = 10
Нітротирозин	62,5 <sup>3,4</sup> (52,5; 80,0)	21,0 <sup>1</sup> (19,0; 30,0)	15,0 (8,25; 22,0)	14,5 (13,25; 15,0)
Фосфоліпаза A2	6,0 <sup>1</sup> (4,85; 7,6)	4,2 <sup>1</sup> (3,6; 4,5)	4,4 (3,12; 4,65)	1,85 (1,45; 2,75)

Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи;  
 2.  $p^2 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння;  
 3.  $p^3 < 0,01$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи;  
 4.  $p^4 < 0,01$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи.

Найвищі показники вмісту нітротирозину були визначені в першій підгрупі, де його рівень перевищував результати, отримані в групі контролю, в 5 разів ( $p < 0,01$ ). Вміст нітротирозину в сироватці крові дітей другої підгрупи перевищував показники контрольної групи в 1,7 разів ( $p < 0,05$ ). Одержані дані дали змогу висловити припущення про патогенетичну роль функціонального дефіциту заліза, що спостерігається у дітей із анемією запалення в підтримці та повній активізації

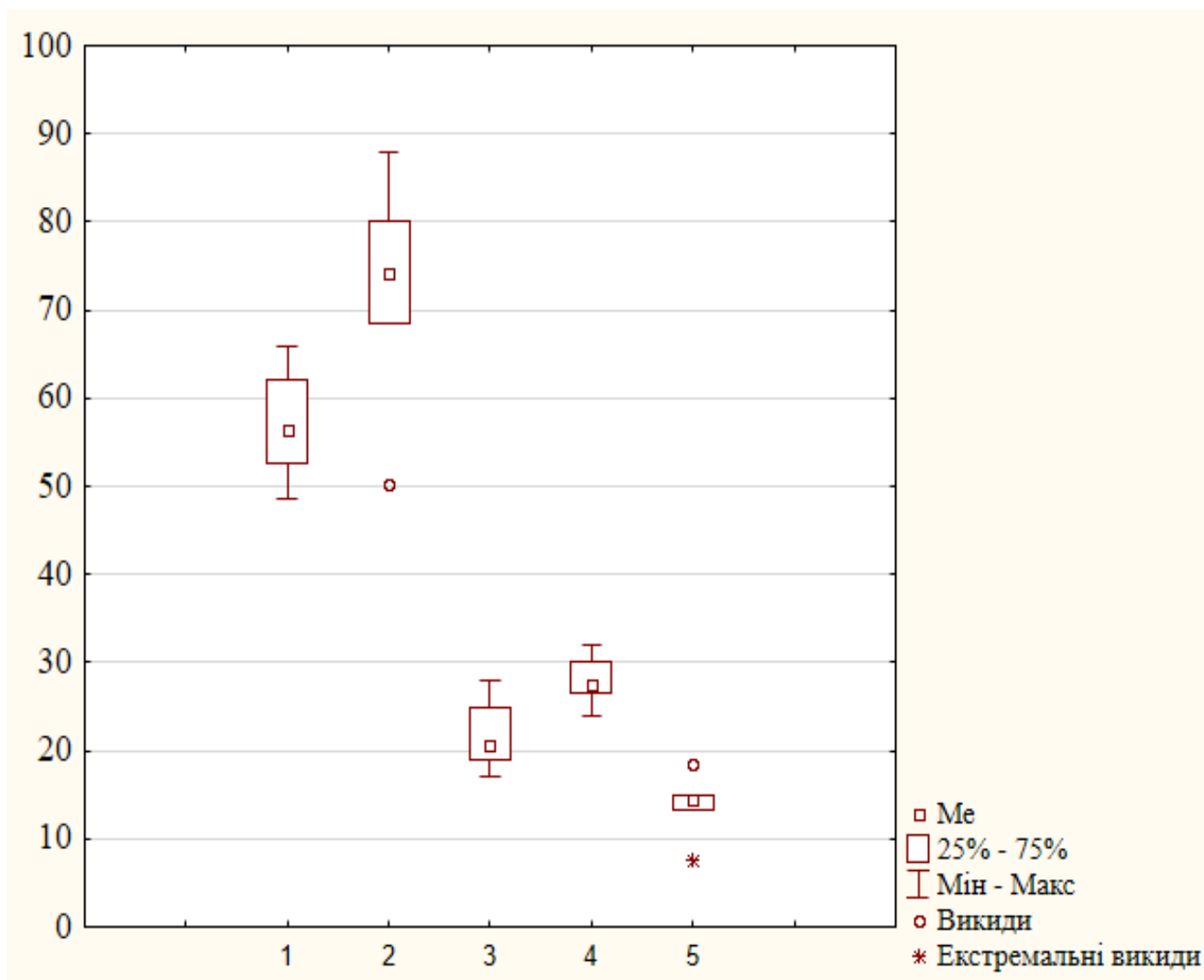
оксидативного стресу на тлі запального процесу. В той же час недостатність заліза без наявності гострого запального процесу не є фактором активації оксидативного стресу, що ми і спостерігали у пацієнтів, включених у групу порівняння ( $p < 0,05$ ).

Подібну картину ми виявили після оцінки вмісту в сироватці крові ФЛА2. Однак були присутні і певні відмінності. По-перше, ми звернули увагу на той факт, що активація оксидативного стресу була виражена менше. Рівень ФЛА2 в сироватці крові дітей підгрупи 1 перевищував показники групи контролю в 2,7 разів ( $p < 0,05$ ), проте не мав статистично значущої різниці в порівнянні з підгрупою 2 ( $p > 0,05$ ). По-друге, звертав на себе увагу факт відсутності статистично значущої різниці між показниками, одержаними у пацієнтів, включених у підгрупу 2 та даними групи порівняння. Таким чином, одержані дані можуть свідчити про те, що активізація оксидативного стресу є значущою патогенетичною ланкою розвитку анемії запалення. Проте, статистично значущої різниці між показниками, одержаними в сироватці крові пацієнтів, що були включені у підгрупу 2, та даними групи порівняння, виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Отримані результати є важливими щодо нашого припущення про роль фероптозу в патогенезі розвитку анемії запалення, адже ФЛА2 є не лише маркером оксидативного стресу, але й здатна синергетично посилювати фероптоз.

На наступному етапі дослідження ми провели кореляційний аналіз між зазначеними показниками та ступенем тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання у пацієнтів, яких було включено в групи дослідження.

Ми встановили наявність прямого взаємозв'язку між наростанням тяжкості перебігу запального захворювання та підвищенням рівня маркерів оксидативного стресу.

Так, ми визначили пряму залежність вмісту нітротирозину в сироватці крові дітей від тяжкості перебігу запального захворювання ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.3).



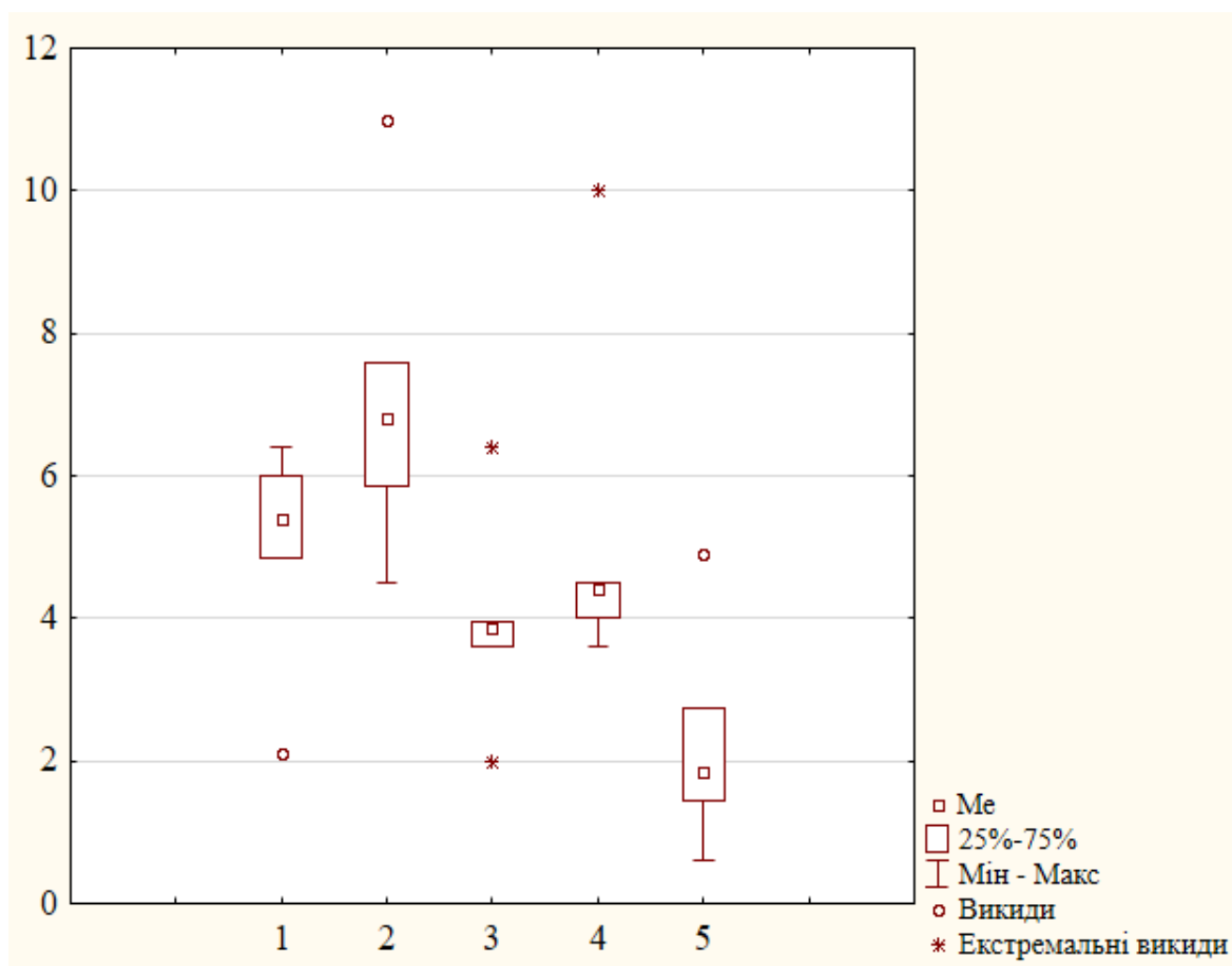
- Примітки:
1. Підгрупа 1 середньотяжкий перебіг;
  2. Підгрупа 2 тяжкий перебіг;
  3. Підгрупа 2 середньотяжкий перебіг;
  4. Підгрупа 2 тяжкий перебіг;
  5. Контрольна група.

Рисунок 3.3 – Вміст нітротирозину в залежності від тяжкості запального захворювання (Me (Q25; Q75)), нг/мл.

Встановили пряму залежність вмісту ФЛА2 у сироватці крові дітей від тяжкості перебігу запального захворювання ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.4).

У першій підгрупі на тлі важкого перебігу захворювання рівень ФЛА2 склав 6,8 (5,86; 7,6) нг/мл, що перещувало її вміст у порівнянні з підгрупою 2 в 1,5 рази (4,4 (4,0; 4,5) нг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ). При середньотяжкому перебігу

захворювання вміст фосфоліпази у підгрупі 1 був вищим від підгрупи 2 в 1,4 рази (5,4 (4,85; 6,0) нг/мл та 3,86 (3,6; 3,95) нг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ).



- Примітки:
1. Підгрупа 1 середньотяжкий перебіг;
  2. Підгрупа 2 тяжкий перебіг;
  3. Підгрупа 2 середньотяжкий перебіг;
  4. Підгрупа 2 тяжкий перебіг;
  5. Контрольна група.

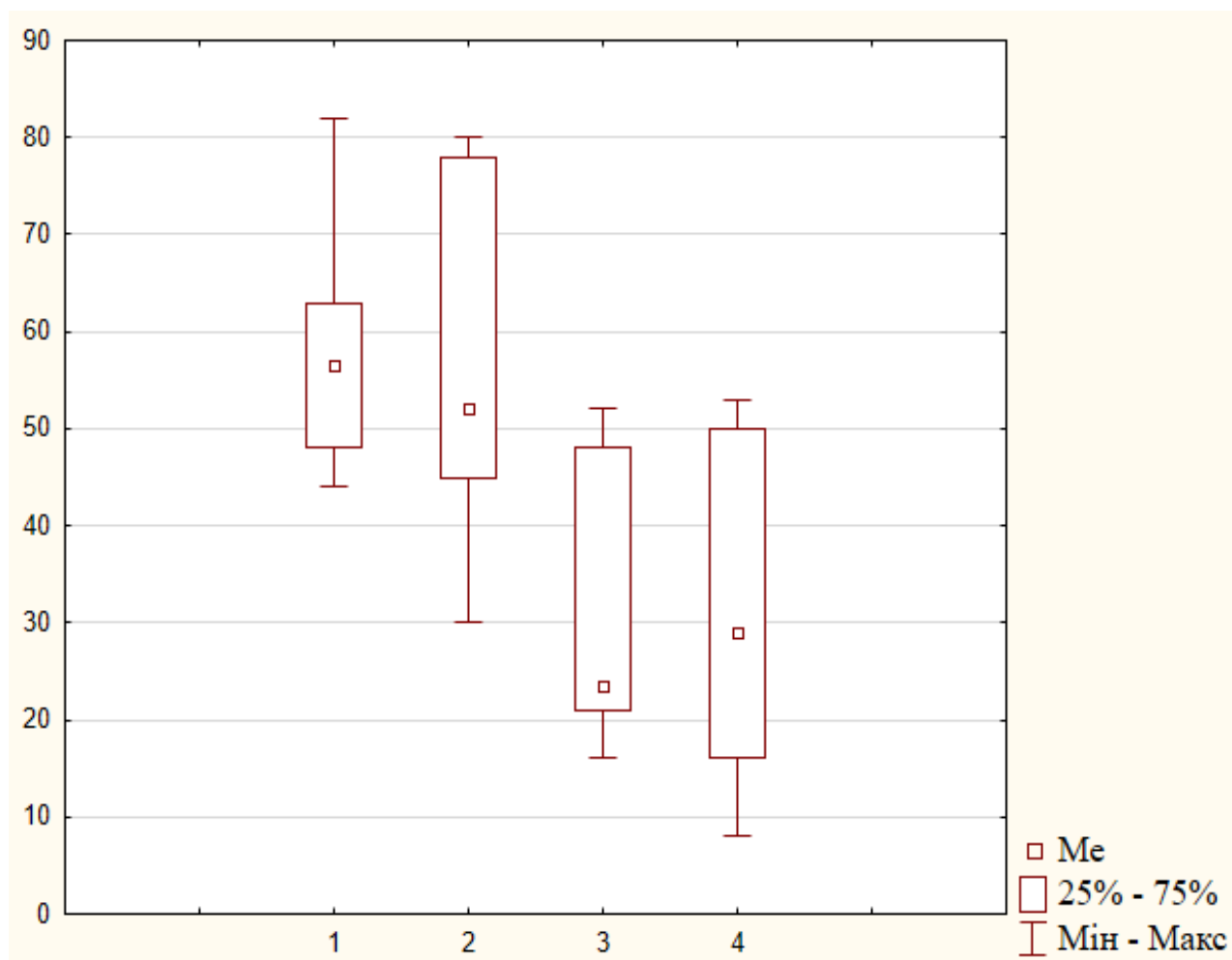
Рисунок 3.4 – Вміст ФЛА2 в залежності від тяжкості запального захворювання (Me (Q25; Q75)), нг/мл.

Таким чином, ми визначили, що анемія запалення перебігає на тлі інтенсивного оксидативного стресу, активність якого збільшується пропорційно



наростанню тяжкості запального захворювання, а при зростанні його інтенсивності розширюються умови для маніфестації процесу фероптозу.

Тож на наступному етапі ми проаналізували деякі показники метаболізму заліза (рис. 3.4).



Примітки: 1. Підгрупа 1;  
2. Підгрупа 2;  
3. Група порівняння;  
4. Контрольна група.

Рисунок 3.4 – Вміст феритину в сироватці крові дітей, що знаходилися під спостереженням (Me (Q25; Q75)), нг/мл.

Виявлено високий рівень феритину в основній групі, який не мав статистично значущої різниці між її підгрупами ( $p > 0,05$ ), однак максимальних значень він досягав у підгрупі 1.

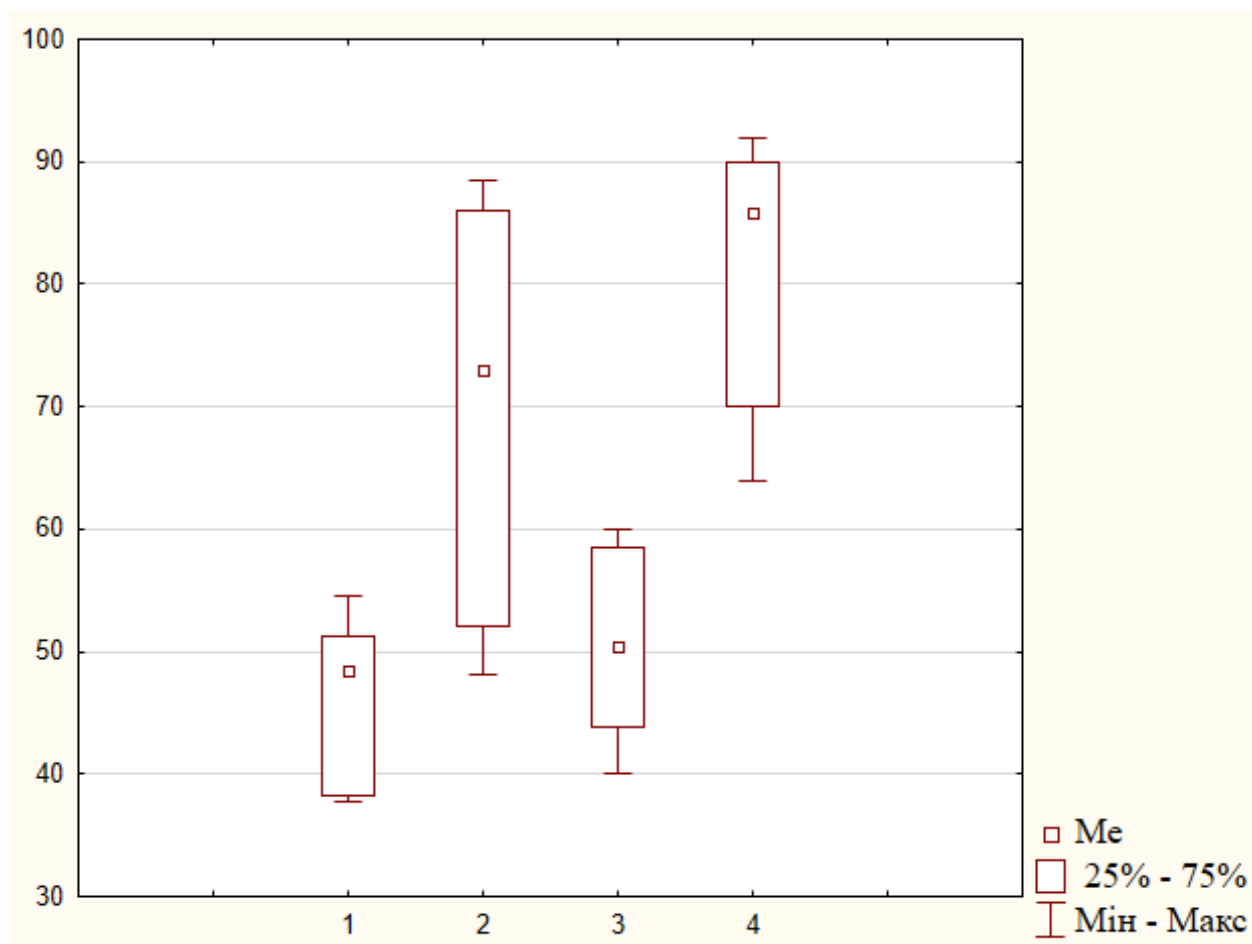
Медіана концентрацій феритину в основній групі була достовірно вищою даних, отриманих у групі контролю в 2 рази ( $p < 0,05$ ), відносно групи порівняння – в 2,4 рази ( $p < 0,05$ ). За результатами проведених співставлень ми спостерігали статистично значуще підвищення вмісту феритину в основній групі дослідження в порівнянні з групою контролю (56,51 (48,0; 63,0) нг/мл та 29,0 (16,0; 50,0) нг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ).

Під час проведення кореляційного аналізу між рівнем сироваткового феритину та тяжкістю перебігу запального захворювання нами було виявлено сильний прямий взаємозв'язок між ним та тяжкістю перебігу бронхіту ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ ) та тяжкістю перебігу пневмонії ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 3.5).

Рівень феритину при середній тяжкості перебігу бронхіту склав 48,5 (38,21; 51,25) нг/мл, що менше в 1,5 рази його вмісту при тяжкому перебігу (73,0 (52,0; 86,0) нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Та ж тенденція спостерігалася й при співставленні показників рівня феритину у дітей, хворих на пневмонію: вміст феритину при тяжкому перебігу пневмонії був вищим за його рівень при середньотяжкому перебігу в 1,7 разів (50,5 (43,8; 58,5) нг/мл та 85,85 (70,0; 90,0) нг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ). У дітей раннього віку, хворих на гострі бактеріальні запальні захворювання органів дихання що супроводжувалися розвитком анемії запалення, нами розраховано верхній квартиль рівня феритину в сироватці крові ( $73,2 \pm 4,6$  нг/мл), який асоціювався з важким перебігом хвороби.

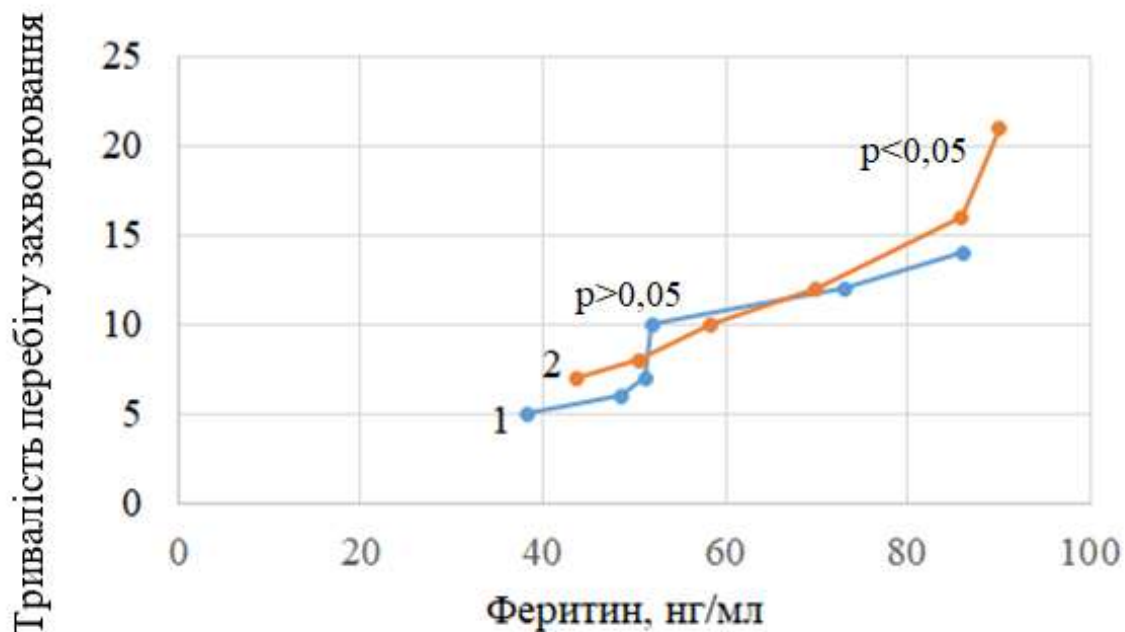
Враховуючи отримані дані, ми проаналізували залежність тривалості перебігу запального захворювання в залежності від вмісту феритину в сироватці крові (рис. 3.6).



- Примітки:
1. Середньотяжкий перебіг бронхіту;
  2. Тяжкий перебіг бронхіту;
  3. Середньотяжкий перебіг пневмонії;
  4. Тяжкий перебіг пневмонії.

Рисунок 3.5 – Вміст феритину в залежності від тяжкості запального захворювання (Me (Q25; Q75)),, нг/мл.

Ми відзначили прямий взаємозв'язок між рівнем феритину та тривалістю гострого бронхіту ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ) й тривалістю пневмонії ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ). Тривалість перебігу гострого бронхіту на тлі рівня феритину в межах  $42,0 \pm 3,8$  –  $50,0 \pm 2,5$  нг/мл обмежувався 5-7 днями, підвищення вмісту феритину  $> 58,0 \pm 4,2$  нг/мл мало тенденцію до збільшення тривалості перебігу захворювання ( $p > 0,05$ ). При співставленні показників вмісту феритину та тривалості перебігу пневмонії ми спостерігали статистично значуще збільшення тривалості при його вмісті  $> 78,0 \pm 4,2$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).



Примітки: 1. Гострий бронхіт  
2. Пневмонія

Рисунок 3.6 – Тривалість перебігу гострого запального бактеріального захворювання в залежності від вмісту феритину в сироватці крові у дітей, що знаходилися під спостереженням.

Встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків між рівнем феритину та маркерами оксидативного стресу: з нітротирозином коефіцієнт кореляції склав  $r = 0,58$  ( $p < 0,05$ ), з ФЛА2 –  $r = 0,76$  ( $p < 0,05$ ). Тобто підвищення концентрації заліза внаслідок порушення метаболізму заліза в організмі зумовлювало посилення оксидативного стресу та перекисного окислення ліпідів, які, в свою чергу, створюють благоприємні умови для залізоалежної програмованої клітинної загибелі. На користь визначення провідної ролі феритину у розвитку фероптозу свідчить прямий кореляційний зв'язок між ним та рівнем прозапальних цитокінів, у ряду яких ІЛ-6 ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

В означених умовах ми висунули припущення, що захисний механізм, спрямований на обмеження доступу бактеріальних патогенів до заліза за рахунок його секвестрації в клітинах, і, в першу чергу, макрофагах, за певних умов стає

патологічним. Тобто внаслідок активації феропоптичних процесів відбувається пригнічення та знищення клітин імунного захисту та макрофагів, що є патогенетичною ланкою розвитку анемії запалення та зумовлює важкий перебіг захворювання.

### **Резюме розділу**

Таким чином, ми дослідили, що в патогенезі запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку, що супроводжувалися розвитком анемії запалення, домінували некротичні явища. Обмеження доступу до заліза для бактеріальних патогенів через його секвестрацію в клітинах можуть каталізувати розвиток патологічного процесу при певних умовах, у тому числі у вигляді фероптозу як одного з проявів некрозу, що був значним чином індукований наростанням оксидативного стресу, пропорційним збільшенню тяжкості перебігу запального захворювання.

Матеріали розділу відображені в 4-х статтях [173, 174, 176, 178], 4-х тезах [181, 182, 183, 187].

**РОЗДІЛ 4**

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ**

Відомо, що ланцюжок запальних реакцій починається з передачі сигналів від Toll-подібних рецепторів у відповідь на проникнення бактеріальних патогенів в організм, що призводить до посилення продукування прозапальних цитокінів [134]. Тож на наступному етапі дослідження ми вивчили роль Toll-подібних рецепторів-4 (ТПР-4) у патогенезі розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Отримані результати представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Загальний вміст ТПР-4 у сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, та з урахуванням етіологічного збудника (Me (Q25; Q75)), нг/мл

Показник	Підгрупа 1, n = 26	Підгрупа 2, n = 22	Група порівняння, n = 16	Контрольна група, n = 16
1	2	3	4	5
ТПР-4 загальні	0,16 <sup>1</sup> (0,10; 0,25)	0,14 <sup>1</sup> (0,19; 0,20)	0,14 <sup>1</sup> (0,12; 0,16)	0,1 (0,09; 0,12)
Грам-негативна бактеріальна мікрофлора	n = 14 0,24 <sup>1,2</sup> (0,23; 0,25)	n = 11 0,2 <sup>1,2</sup> (0,18; 0,2)		

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
Грам- позитивна бактеріальна мікрофлора	n = 12	n = 11		
	0,1 <sup>2</sup> (0,07; 0,1)	0,1 <sup>2</sup> (0,1; 0,1)		

Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи;  
2.  $p^2 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння.

Ми спостерігали широку варіабельність отриманих значень у підгрупі 1 та підгрупі 2. Між рівнем ТПР-4 у вищезазначених підгрупах та в групі порівняння статистично значущої різниці виявлено не було ( $p > 0,05$ ), однак, на відміну від основної групи, розкид результатів у групі дітей із залізодефіцитною анемією не був значним. Найменша варіабельність вмісту ТПР-4 спостерігалася в групі контролю, та отримані значення ТПР-4 були достовірно нижчими від основної групи: в 1,4 рази від вмісту ТПР-4 в підгрупі 1, в 1,6 разів – в підгрупі 2, в 1,4 рази – від групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

З огляду на значну варіабельність вмісту ТПР-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи, що свідчило про його неоднорідність, нами було проведено ранжування результатів у залежності від етіологічного чинника.

Одержані дані свідчать про те, що розвиток анемії запалення, яка виникла на тлі захворювання, викликаного грам-негативною бактеріальною мікрофлорою, супроводжувався статистично значущим підвищенням рівня ТПР-4 у сироватці крові більше, ніж у 2 рази у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ) та в 1,7 разів відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Вміст ТПР-4 у підгрупі 2, в якій розвиток гострого запального бактеріального захворювання зумовлений грам-негативною мікрофлорою, був вищим у 2 рази, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) та в 1,5 разів – ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). В тому випадку, коли в якості бактеріального

збудника було визначено грам-позитивну мікрофлору, ми не спостерігали підвищення вмісту ТПР-4 в основній групі дослідження, а його значення відповідали показникам контрольної групи ( $p > 0,05$ ), проте відносно до показників, отриманих у групі порівняння, спостерігали його достовірне зниження в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ).

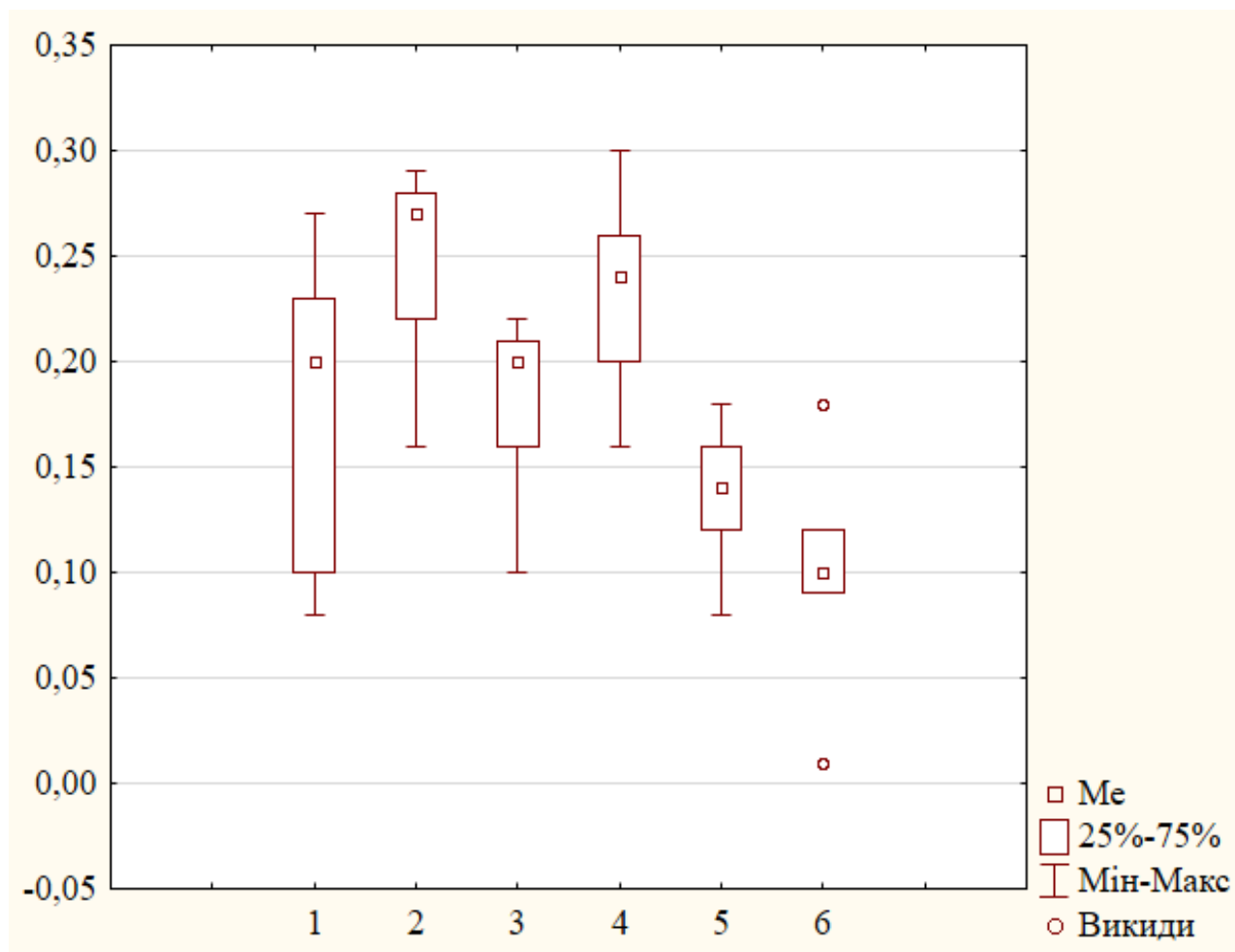
При аналізі взаємозв'язку між вмістом ТПР-4 та рівнем феритину ми спостерігали сильну пряму кореляцію в підгрупі дітей, запальне захворювання яких викликала грам-негативна мікрофлора ( $r = 0,08$ ,  $p < 0,05$ ). В підгрупі дітей, запальне захворювання яких визначала грам-позитивна мікрофлора, кореляції між вмістом ТПР-4 та феритину виявлено не було ( $r = 0,12$ ,  $p > 0,05$ ).

На наступному етапі дослідженні ми проаналізували залежність рівня ТПР-4 в залежності від нозології гострого запального бактеріального захворювання у пацієнтів, що склали групи спостереження.

Ми виявили, що для дітей, включених у підгрупу 1, хворих на пневмонію, було характерне збільшення вмісту ТПР-4 в 1,35 разів у порівнянні з пацієнтами підгрупи, хворими на гострий бронхіт (0,27 (0,22; 0,28) нг/мл та 0,2 (0,1; 0,23) нг/мл, відповідно, ( $p < 0,05$ )). Однак між підгрупами дослідження, пацієнти в складі яких хворіли на пневмонію та гострий бронхіт, достовірної різниці між показниками вмісту ТПР-4 виявлено не було ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.1). Ми визначили пряму кореляцію між збільшенням вмісту ТПР-4 та наростанням тяжкості перебігу пневмонії та гострого бронхіту у дітей, які знаходилися під спостереженням ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

Враховуючи те, що активація передачі сигналів ТПР-4 стимулює каскад запальних реакцій, наступним етапом нашої роботи було вивчення залежності між вмістом ТПР-4 та рівнем прозапальних цитокінів. Результати дослідження вмісту ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів, що увійшли в групи дослідження, представлені в таблиці 4.2.





- Примітки:
1. Гострий бронхіт підгрупа 1;
  2. Пневмонія підгрупа 1;
  3. Гострий бронхіт підгрупа 2;
  4. Пневмонія підгрупа 2;
  5. Група порівняння;
  6. Група контролю

Рисунок 4.1 – Вміст ТПР-4 в сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, з урахуванням нозологічної форми запального захворювання (Me (Q25; Q75)), нг/мл.

За результатами дослідження встановлено, що у підгрупі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 2 рази від його вмісту у групах порівняння та контролю ( $p < 0,05$ ). Між обома підгрупами статистично значущої різниці виявлено не було, однак ми

відмітили тенденцію до підвищення вмісту ІЛ-6 в підгрупі 2 ( $p > 0,05$ ). Вміст ІЛ-6 не залежав від етіологічного збудника гострого запального захворювання ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Загальний вміст ІЛ-6 в сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, та з урахуванням етіологічного збудника (Me (Q25; Q75)), нг/мл

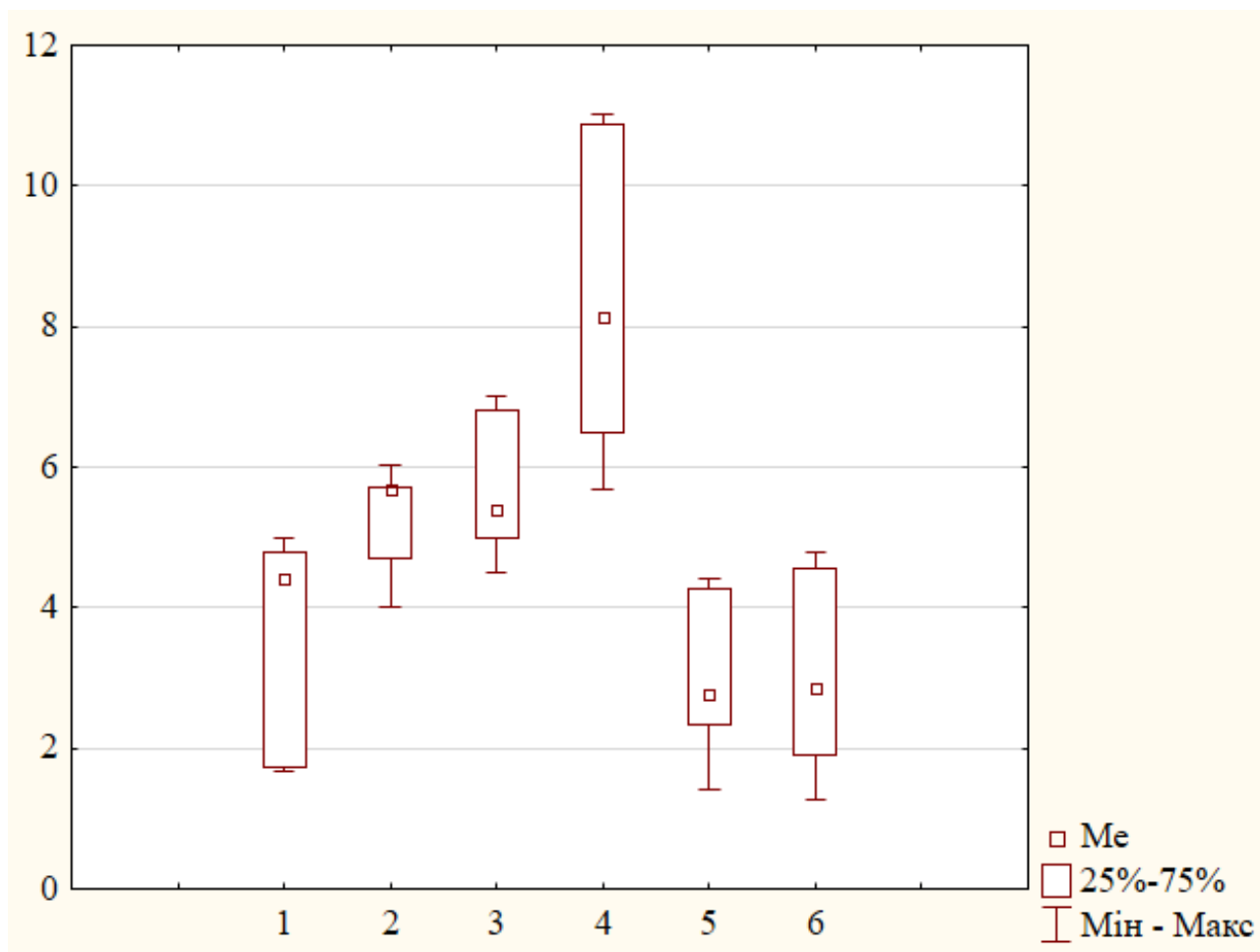
Показник	Підгрупа 1, n = 10	Підгрупа 2, n = 10	Група порівняння, n = 10	Контрольна група, n = 10
ІЛ-6 загальний	5,63 <sup>1,2</sup> (1,72; 5,74)	6,63 <sup>1,2</sup> (4,52; 10,93)		
Грам-негативна бактеріальна мікрофлора	5,64 (4,48; 5,74)	6,08 (4,8; 10,4)	2,78 (2,34; 4,26)	2,85 (1,91; 4,57)
Грам-позитивна бактеріальна мікрофлора	5,28 (1,72; 5,4)	6,61 (4,86; 10,93)		

Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи;

2.  $p^2 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння.

Однак, як видно з даних, представлених на рисунку 4.2, вміст ІЛ-6 варіював у залежності від нозологічної форми запального захворювання.

Розвиток пневмонії супроводжувався найвищими показниками вмісту ІЛ-6. В підгрупі 1 вміст ІЛ-6 у дітей, хворих на пневмонію, був вищим в 1,3 рази від його рівня при гострому бронхіті (5,68 (4,7; 5,7) нг/мл та 4,4 (1,72; 4,8) нг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ).



- Примітки:
1. Гострий бронхіт підгрупа 1;
  2. Пневмонія підгрупа 1;
  3. Гострий бронхіт підгрупа 2;
  4. Пневмонія підгрупа 2;
  5. Група порівняння;
  6. Група контролю

Рисунок 4.2 – Вміст ІЛ-6 в сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, з урахуванням нозологічної форми запального захворювання (Me (Q25; Q75)), пг/мл.

В підгрупі 2 рівень ІЛ-6 у дітей, хворих на пневмонію, був вищим в 1,5 разів у порівнянні з його вмістом на тлі гострого бронхіту (8,12 (6,48; 10,87) нг/мл та 5,4 (5,0; 6,8) нг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ). Розвиток пневмонії у підгрупі 2 супроводжувався підвищенням ІЛ-6 в 1,4 разів у порівнянні з підгрупою 1 ( $p < 0,05$ ). Ми відмітили пряму кореляцію між рівнем ІЛ-6 та тяжкістю перебігу

гострого бронхіту ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ) та тяжкістю перебігу пневмонії ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ).

В ряду інших прозапальних цитокінів шляхом безпосередньої дії на гепатоцити ІЛ-6 регулює експресію гепсидину [6]. Ми визначили пряму сильну кореляцію між рівнем ІЛ-6 та вмістом гепсидину в сироватці крові пацієнтів, що знаходилися під спостереженням ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,05$ ).

Дані, представлені в таблиці 4.2, демонструють, що перебіг анемії запалення супроводжувався підвищенням рівня гепсидину в 2 рази в порівнянні з його вмістом у групі контролю ( $p < 0,05$ ). Достовірно значущої різниці вмісту пептиду, що досліджували, між обома підгрупами основної групи та групою порівняння визначено не було ( $p > 0,05$ ), однак відносно групи контролю його рівень був достовірно вищим в 1,8 разів ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що рівень гепсидину не залежав від етіології запального захворювання ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Загальний вміст гепсидину в сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, та з урахуванням етіологічного збудника (Me (Q25; Q75)), нг/мл

Показник	Підгрупа 1, n = 20	Підгрупа 2, n = 20	Група порівняння, n = 20	Контрольна група, n = 20
1	2	3	4	5
Гепсидин загальний	2,09 <sup>1</sup> (1,81; 2,24)	1,89 <sup>1</sup> (1,48; 2,28)	1,91 (1,33; 2,37)	1,07 (0,98; 1,17)

Продовження таблиці 4.2

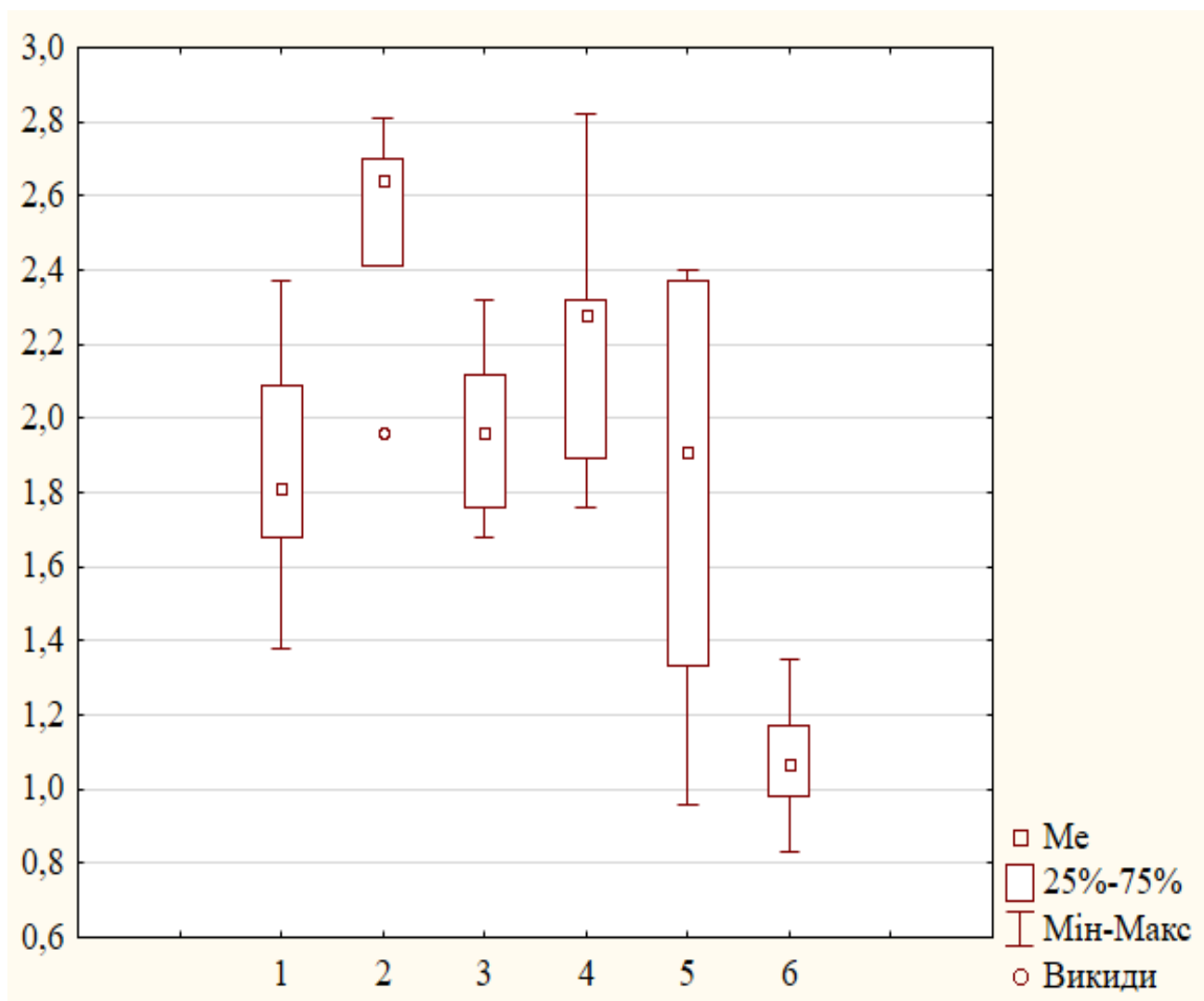
1	2	3	4	5
Грам-негативна бактеріальна мікрофлора	n = 15	n = 11		
	2,04 <sup>1</sup> (1,8; 2,4)	1,95 <sup>1</sup> (1,43; 2,3)		
Грам-позитивна бактеріальна мікрофлора	n = 5	n = 9		
	1,92 <sup>1</sup> (1,5; 2,37)	1,92 <sup>1</sup> (1,65; 2,1)		

Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи;

2.  $p^2 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння.

Ми визначили, що рівень гепсидину варіював у залежності від нозологічної форми гострого запального захворювання (рис. 4.3). У дітей із анемією запалення, що розвинулася на тлі пневмонії, рівень гепсидину був в 2,5 разів вищим 2,64 (2,41; 2,7) нг/мл,  $p < 0,05$ ) від показників контрольної групи (та в 1,4 рази – від групи порівняння ( $p < 0,05$ )). Статистично значущої різниці в рівні гепсидину при перебігу пневмонії між підгрупою 1 та підгрупою 2 (2,28 (1,89; 2,32) нг/мл) виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Розвиток гострого бронхіту супроводжувався порівняно нижчими показниками вмісту гепсидину в обох групах. Достовірної різниці між вмістом означеного пептиду в підгрупах основної групи (1,81 (1,68; 2,09) нг/мл та 1,96 (1,76; 2,12) нг/мл, відповідно,  $p > 0,05$ ), та групою порівняння ( $p > 0,05$ ) виявлено не було,

проте його показники мали статистичну значущість у порівнянні з групою контролю в 1,7 та 1,8 разів, відповідно ( $p < 0,05$ ).



- Примітки:
1. Гострий бронхіт підгрупа 1;
  2. Пневмонія підгрупа 1;
  3. Гострий бронхіт підгрупа 2;
  4. Пневмонія підгрупа 2;
  5. Група порівняння;
  6. Група контролю

Рисунок 4.3 – Вміст гепсидину в сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, з урахуванням нозологічної форми запального захворювання, нг/мл.

Дані, представлені в таблиці 4.4, показують, що перебіг гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку відбувався на тлі недостатнього забезпечення вітаміном Д<sub>3</sub>. Ми звернули увагу на різний ступінь забезпеченості підгруп основної групи дослідження. Враховуючи той факт, що даний вітамін є категорично необхідним для нормального функціонування імунної системи [112, 113], а також з огляду на дані анамнезу, які вказували на те, що переважна кількість дітей, що були включені у дослідження, в плановому порядку отримували його профілактичні дози, ми припустити, що підвищені витрати 25(ОН)D<sub>3</sub> зумовлені запальним інфекційним процесом.

Таблиця 4.4 – Загальний вміст 25(ОН)D<sub>3</sub> в сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, та з урахуванням етіологічного збудника Me (Q25; Q75)), нг/мл

Показник	Підгрупа 1, n = 10	Підгрупа 2, n = 10	Група порівняння, n = 10	Контрольна група, n = 10
25(ОН)D <sub>3</sub> загальний	29,9 <sup>1,2</sup> (28,1; 36,5)	27,4 <sup>1,2</sup> (26,1; 31,2)	38,0 (34,0; 41,0)	43,0 (38,2; 47,0)
Грам-негативна бактеріальна мікрофлора	29,0 <sup>1,2</sup> (27,5; 35,5)	30,5 <sup>1</sup> (27,4; 31,2)		
Грам-позитивна бактеріальна мікрофлора	30,2 <sup>1</sup> (29,4; 32,0)	27,6 <sup>1,2</sup> (26,1; 30,0)		

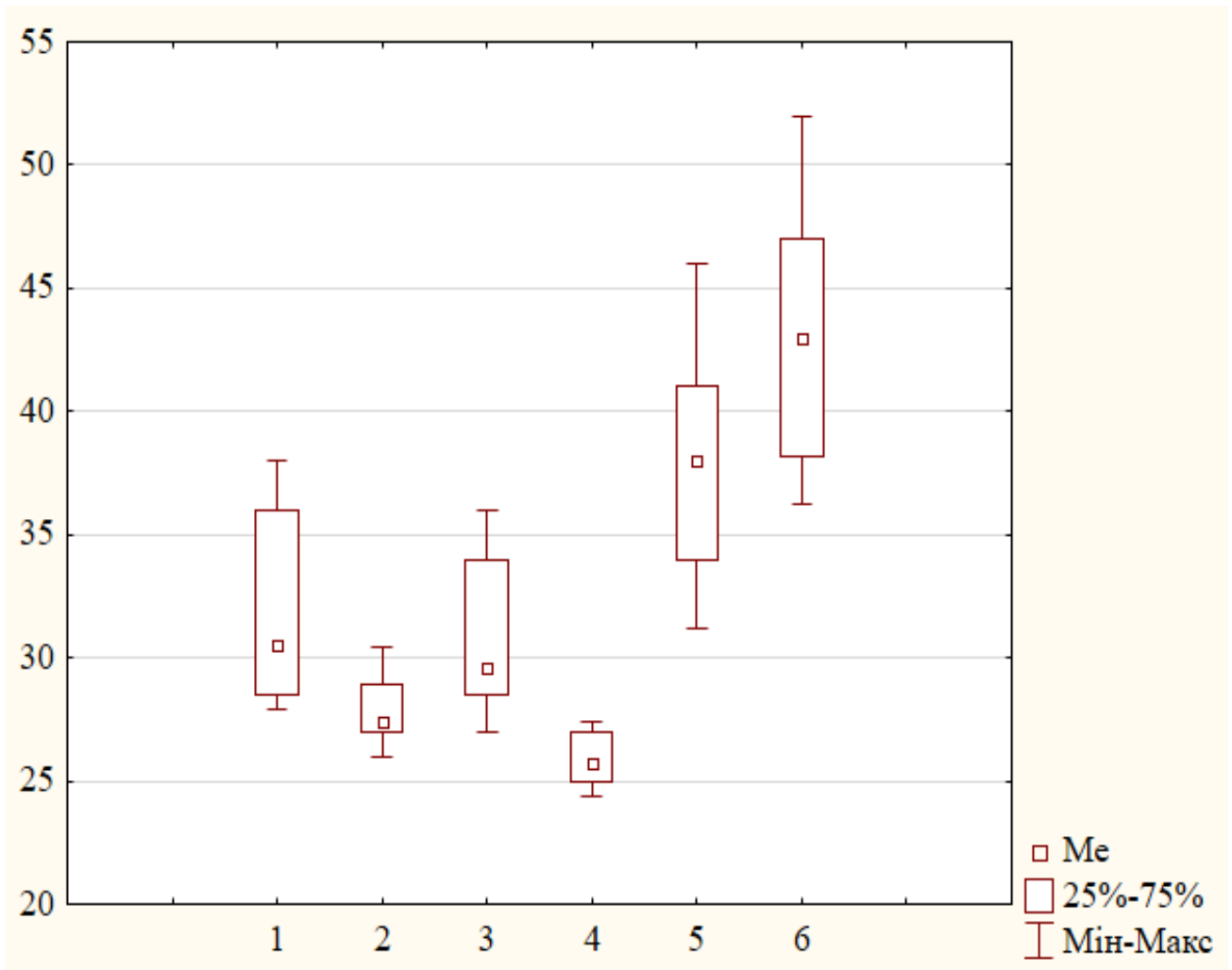
Примітки: 1.  $p^1 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи;  
2.  $p^2 < 0,05$  достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння.

Тож, якщо у першій підгрупі дітей рівень 25(OH)D<sub>3</sub> був на межі з нормою, то в другій підгрупі ми відмітили його недостатність. Разом із тим, рівень забезпеченості вітаміном Д<sub>3</sub> був нижчим в 1,3-1,6 (відповідно) разів від показників пацієнтів, які ввійшли у контрольну групу ( $p < 0,05$ ). При аналізі результатів, отриманих у групі порівняння, ми зазначили, що рівень 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові не відрізнявся від даних контрольної групи та підгрупи 1 ( $p > 0,05$ ), але щодо підгрупи 2 був достовірно вищим в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). На рівень забезпеченості вітаміну Д<sub>3</sub> визначені етіологічні бактеріальні патогени впливу не мали.

З даних, проілюстрованих на рисунку 4.4, видно, що розвиток пневмонії в підгрупах основної групи дослідження відбувався на тлі найменшої забезпеченості вітаміном Д<sub>3</sub> (27,4 (27,0; 28,9) нг/мл та 25,7 (25,0; 27,0) нг/мл, відповідно,  $p > 0,05$ ). Показники концентрації означеного вітаміну в сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, що супроводжувалася анемією запалення, були достовірно нижчими від показників групи порівняння в 1,4 разів ( $p < 0,05$ ) та контрольної групи в 1,5 разів ( $p < 0,05$ ). Така ж тенденція була характерною й для показників підгрупи 2. Вміст вітаміну Д<sub>3</sub> на тлі пневмонії був нижчим відносно групи порівняння в 1,5 разів ( $p < 0,05$ ), відносно контрольної групи – в 1,7 разів ( $p < 0,05$ ).

Перебіг гострого бронхіту в підгрупі 1 відбувався на тлі достатньої забезпеченості вітаміном Д<sub>3</sub> (30,5 (28,5; 36,0) нг/мл), проте вміст 25(OH)D<sub>3</sub> у порівнянні з контрольною групою був нижчим в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), а щодо групи порівняння ми відмітили тенденцію до його зменшення ( $p > 0,05$ ). В підгрупі 2 гострий бронхіт розвивався на межі нормальних показників вітаміну Д<sub>3</sub>, однак його вміст залишався достовірно нижчим в 1,3 рази відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ) та в 1,45 разів у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).





Примітки: 1. Гострий бронхіт підгрупа 1;  
 2. Пневмонія підгрупа 1;  
 3. Гострий бронхіт підгрупа 2;  
 4. Пневмонія підгрупа 2;  
 5. Група порівняння;  
 6. Група контролю

Рисунок 4.4 – Вміст 25(OH)D3 в сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням, з урахуванням нозологічної форми запального захворювання, нг/мл.

Зважаючи на те, що анемія запалення носить захисний характер, ми вивчили взаємозв'язки вітаміну Д<sub>3</sub>, ІЛ-6, феритину та гемоглобіну з урахуванням рівня забезпеченості вітаміном Д (рис. 4.5, рис. 4.6).

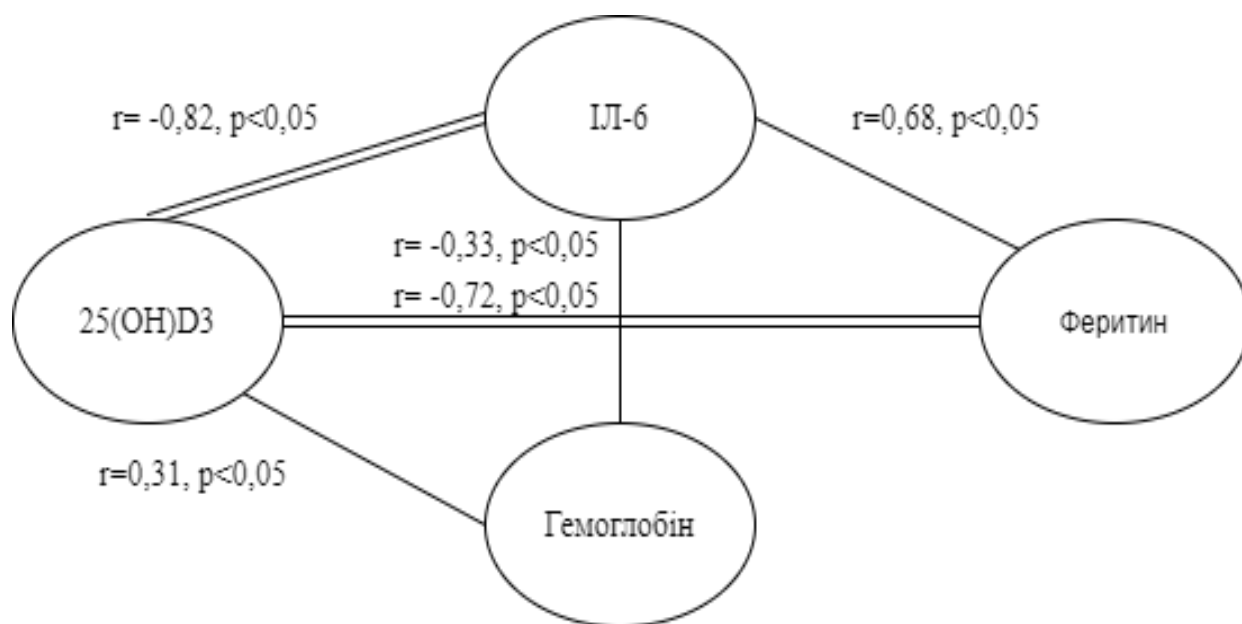


Рисунок 4.5 – Кореляційні взаємозв'язки при рівні 25(OH)D3  $\leq 30$  нг/мл.

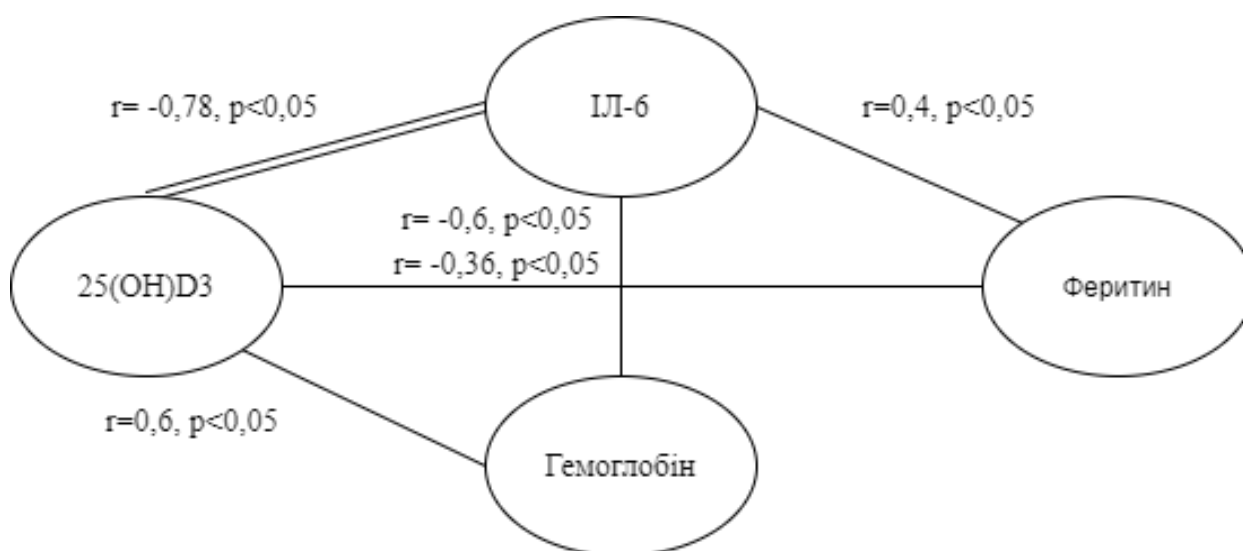


Рисунок 4.6 – Кореляційні взаємозв'язки при рівні 25(OH)D3  $\geq 30$  нг/мл.

Наведені дані наочно демонстрували, що при рівні забезпеченості вітаміном Д<sub>3</sub> нижче 30 нг/мл порушуються встановлені взаємозв'язки та погіршується депонування заліза, що формує умови для подальшої життєдіяльності патогену.

Рисунок 4.7 ілюструє кореляційні взаємозв'язки між чинниками, які вивчалися, що узгоджується з розумінням патогенезу розвитку анемії запалення. Так, ми спостерігали прямий середній взаємоз'язок між рівнем ТІР-4 та вмістом ІЛ-6 ( $p < 0,05$ ) та пряму сильну кореляцію між рівнями ІЛ-6 та гепсидину в групах

дослідження ( $p < 0,05$ ). Безпосередньо між ТПР-4 та гепсидином ми виявили прямий середній взаємозв'язок ( $p < 0,05$ ). Слабка зворотня кореляція відзначалася між ТПР-4 та забезпеченістю вітаміном Д<sub>3</sub> ( $p < 0,05$ ). Між рівнем вітаміну Д<sub>3</sub> та ІЛ-6 виявили сильний зворотній взаємозв'язок ( $p < 0,05$ ). Слабку кореляцію відзначили між забезпеченістю пацієнтів вітаміном Д<sub>3</sub> та вмістом гепсидину ( $p < 0,05$ ).

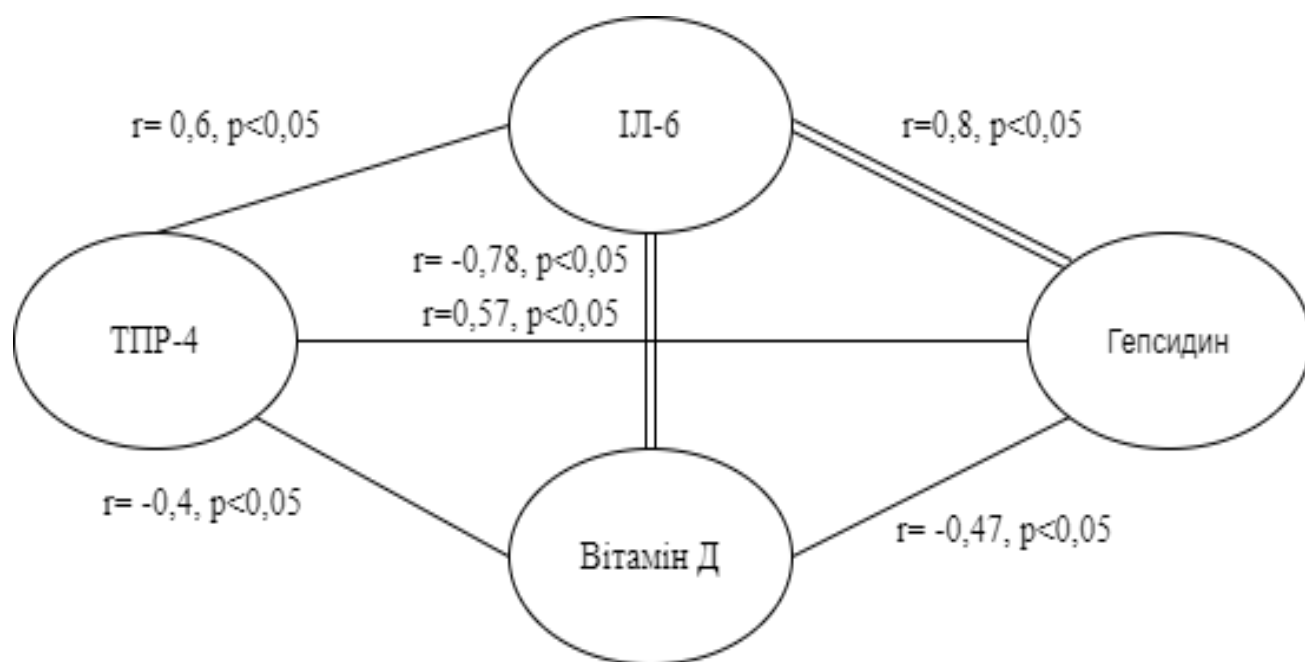


Рисунок 4.7 – Кореляційна плеяда залежності рівнів ТПР-4, ІЛ-6, гепсидину та вітаміну Д<sub>3</sub> у сироватці крові дітей раннього, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

### Резюме розділу

Анемія запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, перебігає на тлі високого рівня гепсидину, однак його рівень не залежить від етіологічного збудника. Гепсидин відіграє провідну патогенетичну роль у розвитку анемії запалення за рахунок регуляторного впливу на метаболізм заліза, в даному випадку на секвестрацію заліза. Однак гепсидин є результатом індукції ІЛ-6, синтез якого збільшується у відповідь на активацію передачі сигналів ТПР-4. Проведене дослідження

продемонструвало, що розвиток анемії запалення супроводжується підвищенням рівня ТПР-4 насамперед у відповідь на вторгнення грам-негативної мікрофлори. Перебіг гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку характеризується зниженням забезпеченості вітаміном Д<sub>3</sub>, а розвиток анемії запалення на їх тлі свідчить про певний дисбаланс про- та протизапальних факторів в патогенезі їх розвитку.

Матеріали розділу відображені в 4-х статтях [175-177, 180], 6-ми тезах [184-186, 188-190].

**РОЗДІЛ 5**

**ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ  
РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ БАКТЕРІАЛЬНІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ**

**5.1 Факторний та кластерний аналіз провідних патогенетичних чинників розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання**

На даному етапі дослідження нами було проаналізовано взаємозв'язки між чинниками, які, згідно з нашим припущенням, мали б вагому роль у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Ми виокремили такі потенційні предиктори: вік пацієнта, день захворювання та тяжкість перебігу, тривалість антибактеріальної терапії, показники гемограми (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, сироваткове залізо, загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом) та вміст нітротирозину, феритину, ФЛА2, ІЛ-6, гепсидину, ЕПО, вітаміну Д<sub>3</sub>. За допомогою методу критерію кам'янистого осипу Кеттеля були визначені 5 чинників, які мають власні значення більше 1 та описують 70,5 % загальної дисперсії змінних, що вивчалися. Отримані результати факторного аналізу продемонстровані в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Величина загальної дисперсії змінних, що представлена провідними 5 факторами

Фактор	Власні значення	% загальної дисперсії	Кумулятивний відсоток
1	2	3	4
1	2,790	21,465	21,465

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
2	1,906	14,665	36,131
3	1,656	12,740	48,871
4	1,588	12,213	61,084
5	1,225	9,425	70,510

За допомогою методу головних компонент, який було застосовано щодо створення матриці факторних навантажень, були відібрані фактори, які за нашим припущенням, мали безпосередній вплив на патогенез розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання (табл. 5.2).

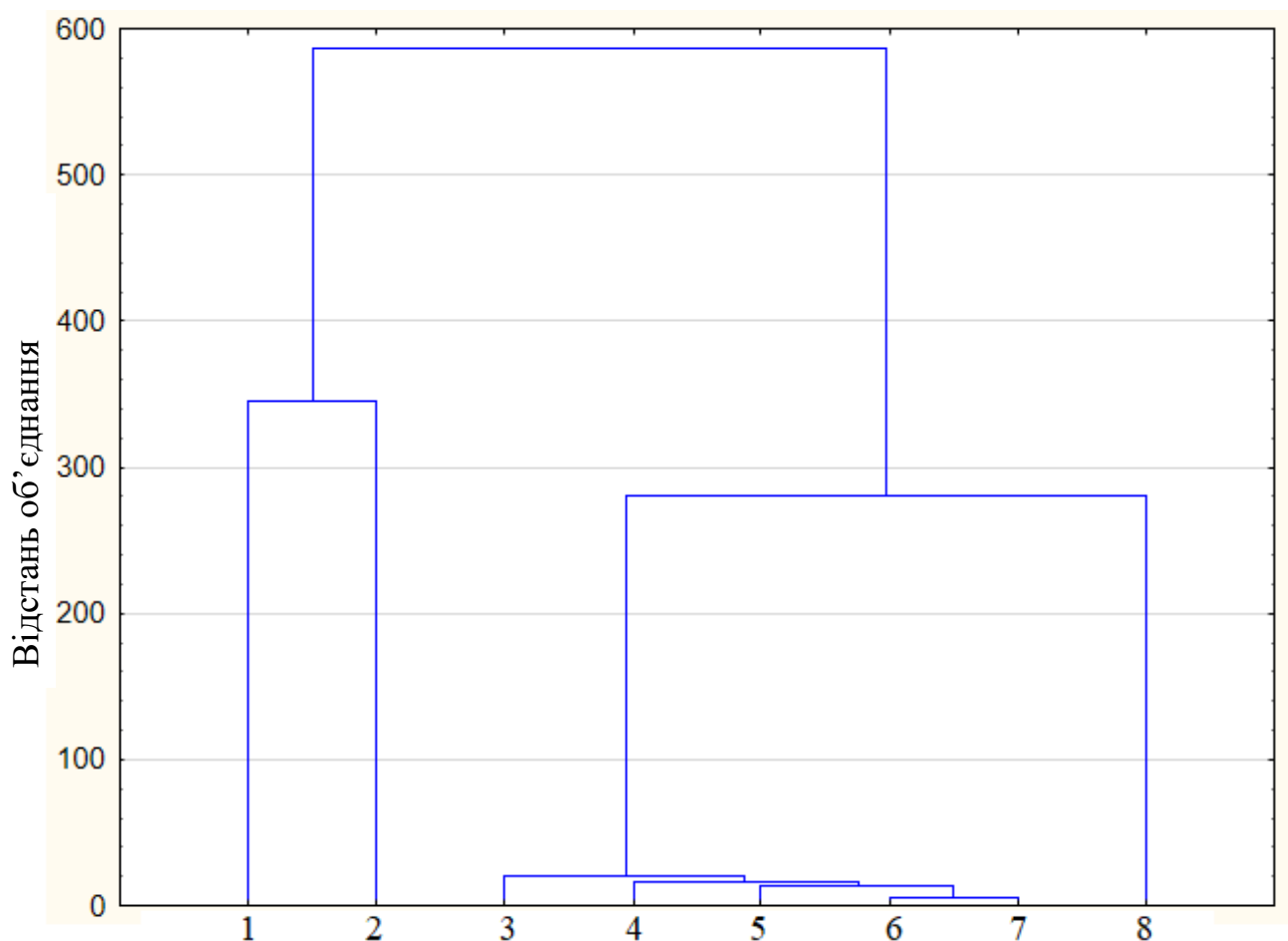
Таблиця 5.2 – Розрахункові факторні навантаження на показники, що вивчалися, у дітей раннього віку, хворих на гострі бактеріальні захворювання органів дихання, що супроводжувалися анемією запалення

Показник	Факторні навантаження				
Нітритирозин			0,840		
Феритин					0,908
ФЛА2				0,713	
ІЛ-6			0,772		
Гемоглобін		-0,745			
Тяжкість запального захворювання				-0,844	
Еритроцити	-0,835				
Гепсидин	0,870				

Фактор 1 включав 2 змінні: кількість еритроцитів (факторне навантаження - 0,835) та рівень гепсидину (факторне навантаження - 0,870). Даний фактор, умовно позначений як «фактор метаболізму заліза», мав найбільшу значущість з-поміж інших вірогідних чинників, та описував 21,5 % загальної дисперсії. Другий фактор включав рівень гемоглобіну (факторне навантаження -0,745) та описував 14,6 % загальної дисперсії. Його визначили як «фактор анемії». Вміст нітротирозину (факторне навантаження 0,840) та рівень ІЛ-6 (факторне навантаження 0,772) склали третій фактор, що описував 12,7 % загальної дисперсії. Умовно даний фактор було визначено як "фактор оксидативного стресу". "Прозапальний" фактор 4 описував 12,2 % загальної дисперсії. Він включав 2 змінні з провідним факторним навантаженням: вміст ФЛА2 (факторне навантаження -0,713) та тяжкість перебігу запального захворювання (факторне навантаження -0,772). П'ятий фактор – "фактор депонування заліза" – описував 8,9 % загальної дисперсії, та включав дані вмісту феритину (факторне навантаження 0,908).

На наступному етапі роботи, ґрунтуючись на даних, отриманих при проведенні факторного аналізу, ми здійснили кластерний аналіз провідних чинників, які мали безпосередній вплив на патогенез розвитку анемії запалення. Методом ієрархічного кластерного аналізу провідні патогенетичні фактори було диференційовано на 2 кластери (рис. 5.1).

Вивчаючи отримані дані ієрархічного кластерного аналізу, ми спостерігали на першому етапі формування асоціативного взаємозв'язку між гемоглобіном та феритином у сироватці крові (кластер 1). На наступному етапі ми виявили агломерацію між маркерами запалення (ФЛА2 та ІЛ-6), тяжкістю перебігу запального захворювання, маркером метаболізму заліза гепсидином та кількістю еритроцитів (кластер 2).



- Примітки:
1. Гемоглобін;
  2. Феритин;
  3. ФЛА2;
  4. ІЛ-6;
  5. Еритроцити;
  6. Тяжкість перебігу запального захворювання;
  7. Гепсидин;
  8. Нітротирозин

Рисунок 5.1 – Дендрограма кластерного аналізу провідних патогенетичних чинників розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

На рисунку 5.2 проілюстровані результати кореляційного аналізу структурних взаємозв'язків, що мають безпосередній вплив на патогенез розвитку анемії запалення.



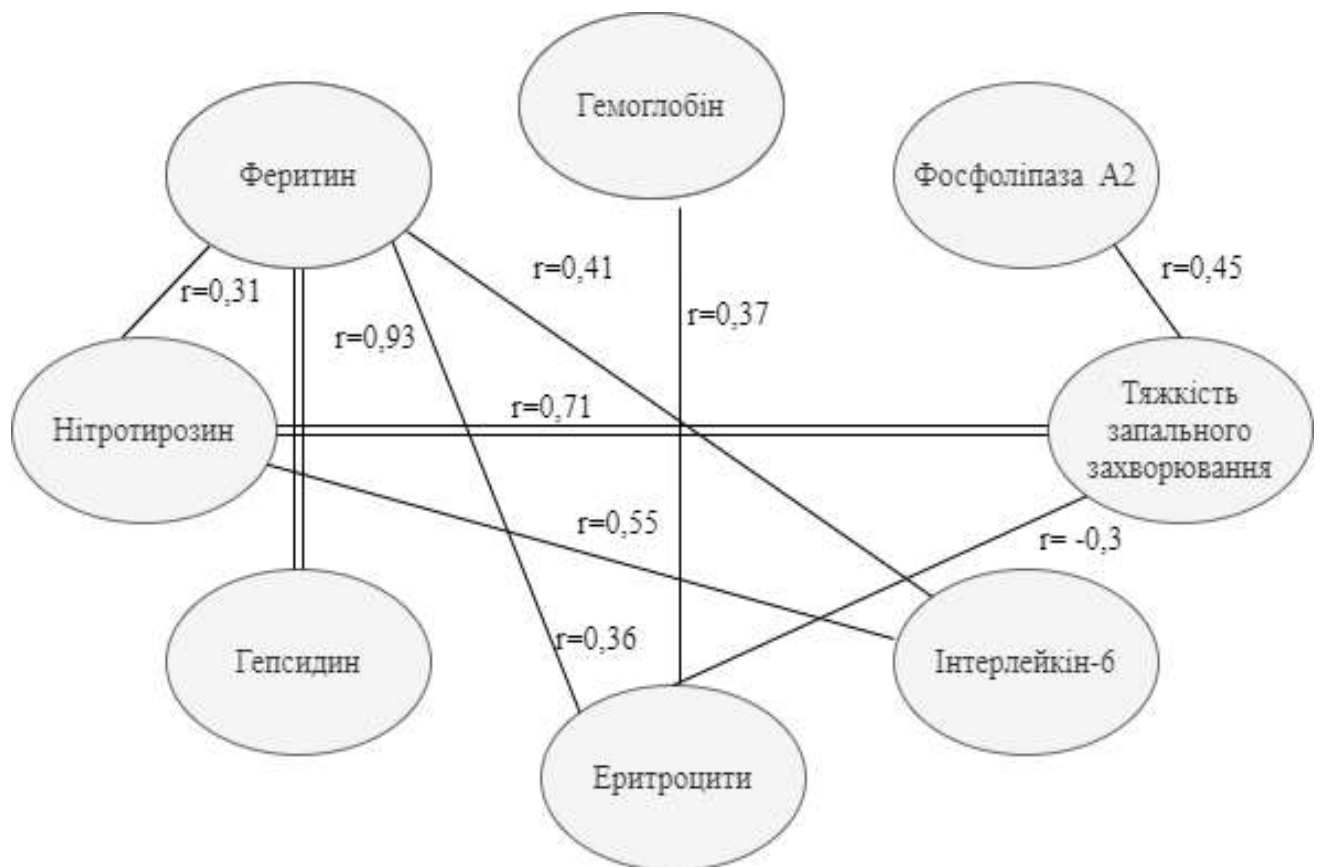


Рисунок 5.2 - Кореляційна плеяда факторів, що впливають на розвиток анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

## 5.2 Математична модель прогнозу ймовірності розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Припускаючи велику кількість факторів, які мають патогенетичну роль у розвитку анемії запалення, на наступному етапі дослідження на підставі розрахунку відносного ризику RR нами було проаналізовано вплив анамнестичних факторів (стать дитини, вік пацієнта, акушерський анамнез матері, повторний епізод запального захворювання), даних лабораторних досліджень (вміст феритину, гепсидину, вітаміну Д<sub>3</sub>, ЕПО, заліза, залізовв'язуча здатність сироватки крові, насичення трансферина залізом, особливості патогенної мікрофлори,

лейкоцитарна формула), особливостей клінічного перебігу захворювання (тяжкість захворювання, лихоманка, тривалість захворювання, початок антибактеріальної терапії). За результатами проведеного аналізу було виключено чинники, відносний ризик яких склав 1,0 та менше, що вказувало на їх незначний вплив. Ми визначили 5 факторів ризику, які мають найбільшу значущість у розвитку анемії запалення в групах дослідження (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Предиктори розвитку анемії запалення у дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Фактори ризику	RR	95 ДІ RR		$\chi^2$	
		min	max	$\chi^2$	p
Феритин	2.333	1.161	4.691	5.584	0.019
Грам-негативна мікрофлора збудника захворювання	4.118	1.107	15.315	4.800	0.029
Фебрильна лихоманка	4.188	1.458	12.032	6.400	0.012
Повторний епізод захворювання	1.866	1.030	3.380	6.667	0.010
Гепсидин	4.000	1.042	15.358	6.667	0.010

Для створення математичної моделі прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, було використано метод бінарної логістичної регресії. Отримана модель мала вигляд рівняння:

$$Z = 1/(1 + \exp(-2,2629 + 0,03314X_1 - 0,09066X_2 + 0,494X_3 + 0,2473X_4 + 0,00534X_5)),$$

де коефіцієнти регресії для кожної з маркерних ознак представлені для кожної змінної «X1-X5», а коефіцієнт (-2.2629) є константою:

X1 – феритин (коефіцієнт регресії 0,03314);

X2 – грам-негативна мікрофлора збудника захворювання (коефіцієнт регресії 0,09066) (1 – грам-негативна мікрофлора; 2 – грам-позитивна мікрофлора);

X3 – фебрильна лихоманка (коефіцієнт регресії 0,097) (1 – виявлено фебрильну лихоманку; 2 – не виявлено фебрильну лихоманку);

X4 – повторний епізод захворювання (коефіцієнт регресії 0,494) (1 – повторний епізод захворювання; 2 – перший епізод захворювання);

X5 – гепсидин (коефіцієнт регресії 0,00534).

Пацієнта слід віднести до групи хворих, в яких з високою вірогідністю може розвинутих анемія запалення в тому випадку, якщо розраховане значення « $r$ »  $\geq 0,5$ . Вірогідність маніфестації анемії запалення є низькою в тому випадку, коли значення « $r$ »  $< 0,5$ .

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки та становила 74,8 %. Чутливість моделі дорівнювала 78,3 %, а специфічність – 80,5 %. Результати Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів моделі) підтвердили статистичну значущість даної моделі ( $\chi^2 = 32,325$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,015$ ). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту становив  $r = 0,52$ .

Діагностичну значущість отриманої математичної моделі було визначено шляхом проведення ROC-аналізу (рис. 5.3).

Рівняння логістичної регресії відображене площею під ROC-кривою (AUC (Area Under Curve)). Площа ROC-кривої, яка відповідала нашій математичній моделі, дорівнювала 0,846. Індекс Gini склав 69,2 %. Отримані результати вказують на те, що дана модель є якісною («добра якість»).

Практичну значущість та доцільність використання запропонованої моделі для дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, представлено на клінічних прикладах.

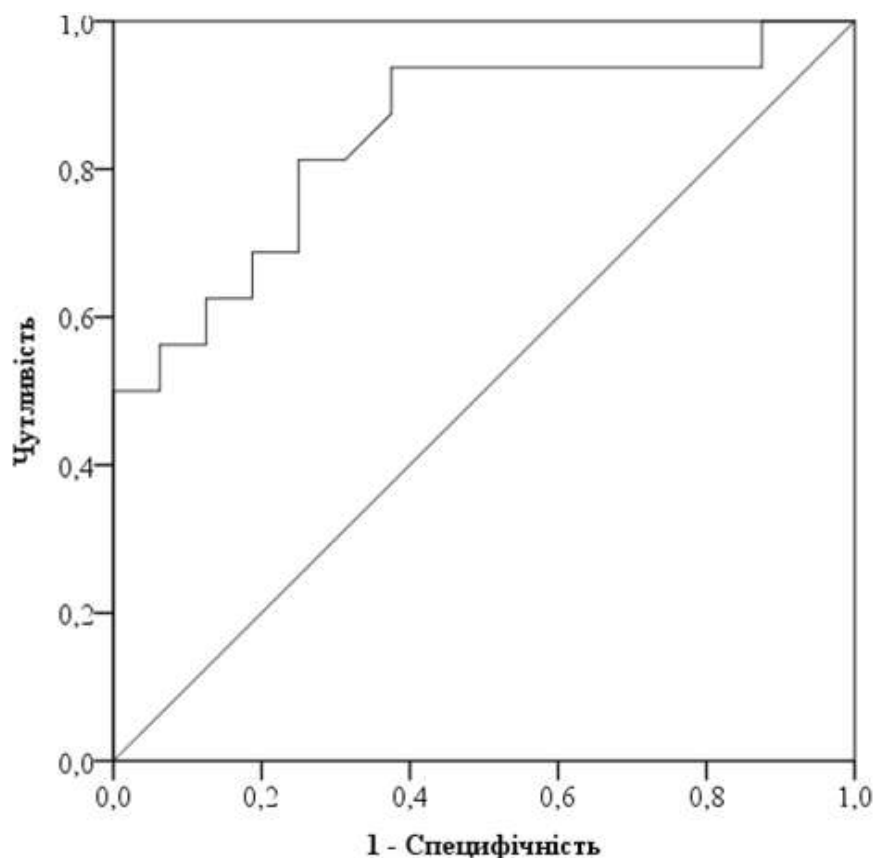


Рисунок 5.3 – ROC-крива рівняння логістичної регресії прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

#### Приклад №1.

Хлопчика 2 років 4 місяців було госпіталізовано в стаціонарне відділення на 3-й день від початку захворювання з діагнозом гострий бронхіт. З анамнезу захворювання відомо, що має місце повторний епізод захворювання (X4 – 1). На момент госпіталізації у пацієнта було виявлено фебрильну лихоманку (X3 – 1). За результатами бактеріального дослідження засіву назофарингеального аспірату було виявлено колонізацію *Haemophilus influenzae* (X2 – 1). В результаті проведення додаткових досліджень вміст феритину в сироватці крові склав

52 нг/мл (X1 – 52), вміст гепсидину – 2,86 нг/мл (X5 – 2,86). При проведенні контролю клінічного аналізу крові на момент госпіталізації (3-й день від початку захворювання) дані лабораторного дослідження не свідчили на користь розвитку

анемії: гемоглобін – 122 г/л, еритроцити –  $3,9 \times 10^9$ /л, кольоровий показник – 0,9 %, ШОЕ – 16 мм/год, лейкоцити –  $16,8 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 12 %, сегментоядерні 47 %, лімфоцити – 48 %. Вміст сироваткового заліза – 7,26 ммоль/л, залізовв'язуюча здатність сироватки крові – 43,2 ммоль/л, коефіцієнт насичення трансферину залізом – 16,8 %.

Отримані числові дані підставляємо в формулу:

$$p = 1/(1 + \text{EXP}(-2,2629 + 0,03314 * 52 - 0,09066 * 1 + 0,097 * 1 + 0,494 * 1 + 0,00534 * 2,86))$$

$$p = 0,506.$$

Отриманий результат « $p \geq 0,5$ » свідчить про високу вірогідність розвитку анемії запалення у даного пацієнта. При проведенні контролю клінічного аналізу крові на 7-й день від початку захворювання дані лабораторного дослідження свідчили про анемію легкого ступеня: гемоглобін – 96 г/л, еритроцити –  $3,1 \times 10^9$ /л, кольоровий показник – 0,9 %, ШОЕ – 11 мм/год, лейкоцити –  $9,6 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 7 %, сегментоядерні 38 %, лімфоцити – 40 %. Вміст сироваткового заліза – 6,82 ммоль/л, залізовв'язуюча здатність сироватки крові – 41,7 ммоль/л, коефіцієнт насичення трансферину залізом – 16,3 %. Пацієнт був пролікований із приводу гострого бронхіту. Що важливо, для лікування анемії легкого ступеня не було використано залізовмісних препаратів. На 12-й день від моменту госпіталізації дитину було виписано зі стаціонару з позитивною динамікою загального стану. При контрольному обстеженні через 2 тижні даних за анемію не спостерігалось: гемоглобін – 119 г/л, еритроцити –  $3,8 \times 10^9$ /л, кольоровий показник – 0,9 %, ШОЕ – 4 мм/год, лейкоцити –  $6 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 2 %, сегментоядерні 23 %, лімфоцити – 40 %. Вміст сироваткового заліза – 9,74 ммоль/л, залізовв'язуюча здатність сироватки крові – 52,25 ммоль/л, коефіцієнт насичення трансферину залізом – 18,7 %.

Приклад №2.

Дівчинку 8 місяців було госпіталізовано в стаціонарне відділення на 3-й день від початку захворювання на гострий бронхіт. Анамнез захворювання вказував на те, що дане захворювання виникло вперше (X4 – 2). На момент госпіталізації

температура тіла дитини досягала субфебрильних показників (X3 – 2). За результатами бактеріального дослідження назофарингеального аспірату було виявлено колонізацію *Streptococcus pneumoniae* (X2 – 2). В результаті проведення додаткових досліджень вміст феритину у сироватці крові склав 45 нг/мл (X1 – 45), вміст гепсидину – 1,48 нг/мл (X5 – 1,48). Дані клінічного аналізу крові: гемоглобін – 125 г/л, еритроцити –  $3,8 \times 10^9$ /л, кольоровий показник – 0,9 %, ШОЕ – 10 мм/год, лейкоцити –  $14 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 8 %, сегментоядерні 43 %, лімфоцити – 43 %. Вміст сироваткового заліза – 9,85 ммоль/л, залізовв'язуюча здатність сироватки крові – 53,1 ммоль/л, коефіцієнт насичення трансферину залізом – 18,5 %.

Отримані числові дані підставляємо в формулу:

$$p = 1/(1+\text{EXP}(-2,2629+0,03314*45-0,09066*2+0,097*2+0,494*2+0,00534*1,48))$$

$$p = 0,441.$$

Таким чином, отримане значення «р» < 0,5 при використанні запропонованої математичної моделі вказує на те, що розвиток анемії запалення не є вірогідним. При проведенні контролю клінічного аналізу крові на 8-й день від початку захворювання дані лабораторного дослідження не свідчили на користь розвитку анемії: гемоглобін – 130 г/л, еритроцити –  $4,1 \times 10^9$ /л, кольоровий показник – 0,9 %, ШОЕ – 6 мм/год, лейкоцити –  $7,3 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 4 %, сегментоядерні 38 %, лімфоцити – 40 %. Вміст сироваткового заліза – 10,25 ммоль/л, залізовв'язуюча здатність сироватки крові – 52,8 ммоль/л, коефіцієнт насичення трансферину залізом – 19,4 %.

Таким чином, визначення чинників ризику розвитку анемії запалення у дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, за допомогою результатів запропонованого рівняння логістичної регресії дозволяють спрогнозувати вірогідність її маніфестації. Отримані результати дослідження мають важливе значення для визначення лікувально-профілактичної тактики щодо конкретного пацієнта з метою попередження виникнення та/або прогресування анемії запалення.

### **Резюме розділу**

На підставі факторного та кластерного аналізу нами було проаналізовано взаємозв'язки між чинниками, які мають визначну роль у патогенезі розвитку анемії запалення, що дозволило виокремити 5 провідних факторів: фактор метаболізму заліза, фактор анемії, фактор оксидативного стресу, прозапальний фактор, фактор депонування заліза. Методом бінарної логістичної регресії було сформовано прогностичну математичну модель з метою виокремлення груп ризику щодо розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Використання даної моделі є доцільним щодо вдосконалення лікувально-профілактичної тактики до конкретного пацієнта з метою попередження виникнення та/або прогресування анемії запалення. На підставі проведеного дослідження запропоновано проведення превентивних заходів щодо розвитку анемії запалення у дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Матеріали розділу відображені в 1-й статті [179].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Неповні, підчас протилежні дані та невизначеність єдиної парадигми розуміння особливостей патогенезу анемії запалення, складність її діагностики, відсутність рекомендацій щодо профілактики її розвитку у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, зумовили актуальність проведення даного дослідження.

Метою нашої роботи стало підвищення ефективності профілактичних заходів, спрямованих на попередження виникнення та прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, на підставі дослідження механізмів розвитку та комплексної оцінки клініко-лабораторних особливостей її перебігу.

На першому етапі дослідження ми аналізували дані літературних джерел, що висвітлювали сучасні спостереження щодо ролі гепсидину в розвитку анемії запалення, сучасні погляди на програмовану клітинну загибель та її особливості при гострих запальних захворюваннях, вплив оксидативного стресу на перебіг запальних процесів в органах дихання, роль вітаміну Д<sub>3</sub> в гемопоезі та його вплив на розвиток анемії запалення.

Дана робота була виконана у межах відкритого рандомізованого дослідження «випадок-контроль». Дисертаційне дослідження є складовою науково-дослідної роботи кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету новизна.

Під час проведення дослідження було обстежено 141 дитину віком від 1 місяця до 3х років (середній вік  $1,8 \pm 0,4$  років). Основну групу дослідження склали 72 пацієнта, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, яких в залежності від гематологічної картини було розділено на підгрупи.



Підгрупа 1 була представлена 38 пацієнтами (середній вік  $1,6 \pm 0,4$  років), в яких було діагностовано анемію протягом 72 годин від початку запального захворювання. Підгрупа 2 включала 34 пацієнти (середній вік  $1,8 \pm 0,4$  років), хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання без анемії. Групу порівняння склали 33 дитини (середній вік  $1,4 \pm 0,6$  років), в яких було діагностовано залізодефіцитну анемію. До групи контролю увійшло 36 відносно здорових дітей (середній вік  $1,2 \pm 0,4$  роки).

Для формування групи дослідження були визначені критерії включення: вік пацієнта від 1 місяця до 2 років 11 місяців 29 днів, наявність гострого запального бактеріального захворювання органів дихання у дитини, письмова згода батьків пацієнта на участь у дослідженні, наявність лабораторно підтвердженої анемії запалення або залізодефіцитної анемії.

До груп дослідження не ввійшли діти, молодші 1 місяця та старші 3-х років, батьки яких не дали письмову згоду на участь у дослідженні, в яких було виявлено вроджені вади розвитку бронхолегеневої системи, органічну патологію серцево-судинної системи, вади розвитку в стадії декомпенсації.

Були вивчені анамнестичні дані всіх пацієнтів, які знаходилися під спостереженням, які включали інформацію про перебіг анте-, інтра- та неонатального періодів, особливості вигодовування та харчування, термін госпіталізації та тривалість перебігу запального захворювання, призначення антибактеріальної терапії.

Для визначення тяжкості перебігу запального захворювання використовували бальні шкали: ABSS – для оцінки перебігу бронхіту, PRESS – для оцінки перебігу пневмонії.

Протягом першої доби після госпіталізації були проведені лабораторні дослідження: загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, який включав у тому числі визначення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові та розрахування коефіцієнту насичення трансферину залізом, визначення

бактеріальних збудників шляхом посіву біоматеріалу методом глибокого мазку зі слизових оболонок ротоглотки до призначення антибактеріальних препаратів.

Дані анамнезу свідчили про те, що більшість пацієнтів, що склали основну групу дослідження, були госпіталізовані протягом першого тижня від початку запального захворювання. Для переважної кількості пацієнтів, хворих на гострий бронхіт (28 (58,33 %) дітей), була характерною госпіталізація протягом 3-5 діб від початку захворювання, проте більшість пацієнтів, хворих на пневмонію, були госпіталізовані на 5-7 добу від початку захворювання (14 (58,33 %) дітей). У поодиноких випадках пацієнти були госпіталізовані пізніше 7 доби. На момент госпіталізації переважна кількість пацієнтів обох підгруп основної групи дослідження мали скарги на кашель, підвищення температури тіла до субфебрильних та фебрильних цифр, інтоксикаційний синдром, кашель.

В підгрупі 1 спостерігали характерну лабораторну картину анемії, що відповідала показникам групи порівняння. Виявили анемію легкого ступеня у 100 % пацієнтів, що склали підгрупу 1, хворих на гострий бронхіт, та у 83,33 % дітей, хворих на пневмонію. Середній ступінь анемії було визначено у 16,67 % пацієнтів, хворих на пневмонію. Серед пацієнтів групи порівняння у 78,79 % пацієнтів було діагностовано анемію легкого ступеня, у 15,15 % пацієнтів – середнього ступеня, в 6,06 % пацієнтів – тяжкого ступеня. Вміст гемоглобіну в сироватці крові підгрупи 1 продемонстрував характерну лабораторну картину для анемії, та відповідав показникам групи порівняння ( $p < 0,05$ ). У підгрупі 1 було виявлено низький вміст заліза в порівнянні з іншими групами. Так, медіана вмісту заліза в групі контролю була вище від підгрупи 1 в 1,6 разів ( $p < 0,05$ ), в групі порівняння – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень заліза в другій підгрупі не мав статистично значущої різниці з підгрупою 1, однак ми спостерігали тенденцію до його підвищення ( $p > 0,05$ ). Разом з тим ми відзначили, що в підгрупі 2 вміст заліза був достовірно нижчим від групи порівняння і контролю ( $p < 0,05$ ). Статистично значуще зниження загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові спостерігалось у підгрупі дітей із анемією запалення ( $p < 0,05$ ), в групі порівняння відзначили лише тенденцію до її

зниження ( $p > 0,05$ ). В той же час підвищення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові ми спостерігали у підгрупі 2 ( $p < 0,05$ ). На основі визначення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові було розраховано коефіцієнт насичення трансферину залізом. Визначення низького коефіцієнту насичення трансферину залізом вказувало на розвиток латентного дефіциту заліза в підгрупі 2. Його зниження було статистично значущим відносно груп порівняння і контролю в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). Однак між його показниками в першій та другій підгрупах достовірної різниці визначено не було ( $p > 0,05$ ).

Наше дослідження продемонструвало зниження ефективності ЕПО у дітей із анемією запалення ( $p < 0,05$ ). Показовим є порівняльний аналіз вмісту ЕПО в сироватці крові дітей, у яких було визначено залізодефіцитну анемію. У цьому стані збільшення його концентрації виглядає логічно через необхідність його збільшення для стимуляції еритропоезу [41]. Активація еритропоезу збільшувала потребу в достатньо активному транспортуванні заліза до кісткового мозку з метою утворення гемоглобіну, а це, у свою чергу, забезпечувалося шляхом оптимізації всмоктування цього мікроелементу в кишечнику або мобілізації його з контрольованих запасів рівня гепсидину [30].

Підвищення рівня феритину в обох підгрупах основної групи у порівнянні з даними групи контролю в 2 рази ( $p < 0,05$ ) та тенденція до його підвищення відносно групи порівняння ( $p > 0,05$ ) свідчили на користь розвитку анемії залізоперерозподільного генезу. Отримані дані відповідають клінічній характеристиці анемії запалення, що висвітлена у світових дослідженнях. Weiss et al. (2019) описують анемію запалення як нормохромну нормоцитарну анемію переважно легкого, рідко – середнього ступеня [6, 9]. Yenilmez, E. D., & Tuli, A. (2018) підкреслюють важливість визначення часу виникнення анемії запалення для її диференціювання від залізодефіцитної анемії. Визначено, що анемія запалення маніфестує протягом 48-72 годин від початку запального захворювання [135]. Для анемії запалення та залізодефіцитної анемії спільною характеристикою є зменшення сироваткового заліза та зниження коефіцієнту насичення трансферину

залізом. Проте найбільш ефективним показником для диференціювання є феритин. Отримані високі показники рівня феритину в сироватці крові дітей, які склали основну групу дослідження, вірогідно, є результатом збільшення його секреції макрофагами, які утримують залізо, але також свідчать на користь його приналежності до білків гострої фази, що індукуються медіаторами запалення [136]. Тож на тлі запальних захворювань феритин набуває більш масштабного значення, а не лише є індикатором депо заліза в організмі.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення ролі апоптозу в патогенезі розвитку запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку.

Індуктором програмованої клітинної загибелі виступає в ряду інших інфекційний процес як вірусного, так і бактеріального генезу. Наслідки інфекційно-запального процесу пов'язують із результатом протистояння антиапоптотичних властивостей інфекційних агентів і активації фізіологічної загибелі інфікованих клітин як ланок захисного механізму організму [137]. Тому визначення високого рівня каспази-9 у сироватці крові дітей, які склали основну групу дослідження, є закономірним.

Беручи до уваги те, що каспаза-9 є ініціатором процесу програмованої клітинної загибелі, під час запального процесу в клітинах її діяльність буде спрямована на розповсюдження сигналу про клітинну загибель і негайну активацію ефекторних каспази-3 і, в меншій мірі, каспази-7, яка грає, скоріше, допоміжну роль [138], для реалізації фізіологічної загибелі інфікованої клітини як складової захисного механізму організму [139]. Це гарантувало б, що клітини, які мають активну апоптосому, можуть гинути навіть за відсутності ефекторних каспаз [140]. Однак ми маємо зауважити безсумнівну роль заліза в перебігу запального процесу та вірогідність його активного використання бактеріальними патогенами. В зв'язку з цим його депонування в клітинах ретикулоендотеліальної системи та відповідне виникнення відносного залізодефіцитного стану є захисним механізмом,

спрямованим на локалізацію запального процесу й уповільнення розмноження патогенних агентів.

Вірогідно, наявний дефіцит заліза може призвести до порушення функції дихального ланцюга мітохондрій, що, в свою чергу, призведе до пригнічення проліферації клітин або індукції апоптозу [140, 141]. Згідно з дослідженнями Kováč J. et al. (1997) депривація заліза може специфічно індукувати процес апоптозу. Проведені спостереження визначили, що деякі типи клітин є чутливими до індукції апоптозу під час депонування заліза, тоді як інші типи клітин є стійкими [142]. Визначено, що більшість клітин, чутливих до індукції апоптозу при депривації заліза, мають саме гематопоетичне походження [143]. Треба зазначити, що особливе значення апоптозу має на заключному етапі запалення, коли відбувається елімінація активованих клітин імунної системи [61].

Тож ми припустили, що відносно низькі по відношенню до каспази-9 показники вмісту каспази-7 в сироватці крові дітей групи дослідження і, в першу чергу, підгрупи 1, пов'язані з тим, що захворювання знаходилося на етапі клінічного розпалу, коли провідну роль мала загибель клітин, зумовлена некрозом, що, можливо, інгібувало процес апоптозу [144]. Нефективність його реалізації зумовлена посиленням некротичних процесів, що виникають у зв'язку зі зростанням тяжкості запального захворювання [146]. В свою чергу, затримка реалізації апоптозу посилює проникність запальних клітин і підтримує перебіг патологічного процесу.

Таким чином, спираючись на отримані дані, що продемонстрували активацію захисного механізму, що відбувається на тлі бактеріального запального процесу у вигляді активного депонування заліза, ми припустили, що в даних умовах є можливим розвиток фероптозу як однієї з форм некрозу.

Беручи до уваги дані про те, що ініціатором запуску фероптозу є оксидативний стрес, ми встановили його високу активність у перебігу запального захворювання у пацієнтів, що перебували під спостереженням. Проведене нами

дослідження демонструвало надлишок утворення нітротирозину при анемії запалення, яка розвинулася на тлі запального захворювання органів дихання.

В умовах запалення, коли утворюється супероксид-аніон, NO швидко виснажується у відповідь на реакцію з супероксидом, результатом якої є утворення високореактивного пероксинітриту – надзвичайно потужного оксиданту, який у значній мірі відповідає за несприятливі наслідки надмірного синтезу NO, що викликає пошкодження тканин і нітрування залишків тирозину [146]. Згідно з дослідженнями Koskenkorva-Frank T.J. et al. (2011), виробництво NO значним чином регулюється залізом, а антиоксидантний фермент каталаза є гемвмісним ферментом [105]. Крім того, оксидативний стрес, індукований станом залізодефіциту, може бути зумовлений недостатнім транспортуванням кисню в тканини, що призводить до підвищення концентрації медіаторів запалення, які активують імунні клітини [105, 147]. Таким чином, дисфункція нормального гомеостазу заліза індукує розвиток оксидативного стресу, що підтверджено результатами проведеного дослідження.

На сучасному етапі не викликає сумніву і роль фосфоліпази як ініціатора запальної відповіді через втручання в метаболізм жирних кислот. Macdonald D.J. et al. (2015) у своєму дослідженні демонструють, що каталізування відщеплення залишку жирної кислоти від фосфоліпідів зумовлює їх перетворення у токсичні сполуки, функціонування яких призводить до розчинення еритроцитів [148].

Достовірно вищі показники вмісту ФЛА2 в сироватці крові дітей, хворих на анемію запалення ( $p < 0,05$ ), з урахуванням захисної функції вищезазначеного стану у відповідь на прогресивне розмноження бактеріальних патогенів, можливо пояснити значними порушеннями ліпідного спектру мембран еритроцитів, які, ймовірно, носять в тому числі й адаптаційний характер і не впливають на здатність еритроцитів до деформації.

Можливо, виявлені зміни можуть бути як наслідком ушкоджуючої активності ФЛА2, так і адаптаційним механізмом, що забезпечує оптимізацію перенесення кисню від еритроцитів до тканин в умовах анемії [19]. Однак, відомо,

що ФЛА<sub>2</sub> є не лише маркером оксидативного стресу. Так, Lu B. et al. (2019) вказують на те, що вона синергетично посилює фероптоз [149], а, беручи до уваги отримані у дослідженні дані про трикратне підвищення рівня ФЛА<sub>2</sub> в основній групі ( $p < 0,05$ ), її роль, у даному випадку, набуває важливого патогенетичного значення.

Ми спостерігали, що посилення оксидативного стресу корелювало із тяжкістю запального захворювання ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ). Літературні дані вказували на те, що оксидативний стрес є тригером фероптозу. Ми припустили наявність взаємозв'язку між ним та наростанням ступеню тяжкості. На користь даного припущення свідчить те, що морфологічні особливості перебігу фероптозу можуть призвести до порушення цілісності тканинного бар'єру, внаслідок чого є можливим полегшення вторгнення бактеріальних патогенів [150].

Також в літературі описано, що підвищення рівня заліза супроводжується не тільки загостренням процесу запалення, а й збільшенням бактеріального навантаження на легеневу тканину [95]. Ми припустили, що в даному випадку важливе значення має депонування заліза феритином, який зберігає його надлишок в окисно-відновлювальній неактивній формі та запобігає окислювальному пошкодженню клітин та тканин [151, 152]. Наразі механізми перевантаження клітин залізом при фероптозі недостатньо вивчені [153], проте встановлено, що підвищення рівня клітинного лабільного заліза та деградація феритину індукують його процес [154]. Однак Lei Pengxu et al. (2019) припустили, що феритинофагія є проміжною ланкою фероптозу [155], тож високий вміст феритину в групі дослідження дітей із анемією запалення не заперечує ролі фероптозу в її розвитку.

Вищезазначені дані демонструють, що порушення адекватного обміну заліза є спільною рисою як для запального процесу, так і для фероптозу, однак за певних умов процес, який маніфестував як компенсаторний, трансформується в патологічний, некерований, що сприяє важкому перебігу захворювання.

На наступному етапі дослідження нами було вивчено вміст ТПР-4. Вони відіграють пускову роль у каскаді реакцій перерозподілу заліза в організмі у

відповідь на маніфестацію запального процесу [6]. Патологічний процес, індукований бактеріальними патогенами, активує передачу сигналів ТПР-4, у відповідь на що підвищується синтез ІЛ-6, який, у свою чергу, стимулює синтез гепсидину в гепатоцитах [6, 9].

Результати нашого дослідження вказували на те, що розвиток анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, відбувається на тлі високого рівня ТПР-4. Проте їх вміст значно варіював та мав статистичну значущість у тих випадках, коли етіологічним чинником захворювання виступала грам-негативна бактеріальна мікрофлора ( $p < 0,05$ ). Отримані дані можливо пояснити особливостями клітинної структури бактеріальних агентів: на стінках грам-негативних бактерій розташований ендотоксин ліпополісахарид, що активує вроджений механізм захисту шляхом залучення сигналів ТПР-4 у запальний процес [156]. Прямий кореляційний взаємозв'язок між ТПР-4 та феритином ( $r = 0,8$  ( $p < 0,05$ )) на тлі статистично значущого зниження вмісту сироваткового заліза у дітей із підгрупи 1 ( $p < 0,05$ ) та виявленого латентного дефіциту заліза у пацієнтів, включених у підгрупу 2, вірогідно, свідчить про імунозумовлену секвестрацію заліза, що було провідною патогенетичною ланкою в розвитку анемії запалення. Ми припустили, що секвестрація заліза була результатом активації прозапальними цитокінами ряду механізмів його перерозподілу при анемії запалення, зокрема, індукування експресії феритину [157]. Високий вміст ТПР-4 в сироватці крові при анемії запалення, що корелює з рівнем феритину, дозволяє припустити їх захисну роль, спрямовану на пригнічення транспорту заліза в організмі.

Наше припущення знайшло підтвердження в дослідженнях, які описали безпосередню роль ТПР-4 в інгібуванні феропортину, що призводило до порушення транспортування клітинного заліза в плазму крові [158, 159]. Означені роботи демонструють скоординовану вроджену імунну відповідь макрофагів на сигнали ТПР-4, які виникають через зниження експорту заліза феропортином як на транскрипційному, так і на посттрансляційному рівнях [160].



Ми встановили, що анемія запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, розвивалася на тлі зниження концентрації вітаміну Д<sub>3</sub>.

Отримані дані підтверджені дослідженнями, що демонстрували пряму та непряму дії вітаміну Д<sub>3</sub>, спрямовані на пригнічення експресії гепсидину [10, 12]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> безпосередньо взаємодіє з наслідками відповіді вітаміну Д<sub>3</sub> на промотор гену гепсидину в моноцитах і гепатоцитах, що пригнічує транскрипцію мРНК гепсидину [42, 43]. Вітамін Д<sub>3</sub> також певним чином впливав на експресію гепсидину шляхом пригнічення прозапальних цитокінів, які стимулюють вироблення гепсидину під час запалення [161]. Це підтверджують результати нашого дослідження, які демонстрували, що анемія запалення виникає на тлі високого рівня ІЛ-6.

Прозапальні цитокіни, в ряду яких центральне місце належить ІЛ-6, порушують захоплення заліза еритроїдними попередниками і сприяють збереженню заліза в макрофагах шляхом стимуляції експресії феритину [162]. Нами встановлено прямий взаємозв'язок між рівнем ІЛ-6 і вмістом феритину ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Отримані результати узгоджуються з дослідженнями, які вказують, що ІЛ-6 є медіатором, відповідальним за підвищення рівня феритину [163]. Зниження вмісту сироваткового заліза, що супроводжується підвищенням рівня феритину і гепсидину в плазмі ( $p < 0,05$ ), є характерним саме для анемії запалення [6].

Дефіцит заліза і підвищена продукція та активація лейкоцитів реалізують захисну функцію за рахунок продукції еритроцитів і підвищення їх виживання. Лейкоцитоз і зниження вмісту заліза зменшують кількість попередників еритроїду, а активація макрофагів скорочує тривалість життя еритроцитів, що пом'якшує наслідки зниження еритропоезу під час більшості гострих інфекцій [121].

Zittermann A. et al. (2016) описали посилення вітаміном Д<sub>3</sub> процесу знищення патогенів медіаторами антибактеріальної активності: нейтрофілами й  $\alpha$ -дефензинами [164]. Тож визначений нами рівень вітаміну Д<sub>3</sub> дозволяє забезпечити

реалізацію його фізіологічних функцій в організмі, однак, вірогідно, його вміст не є достатнім для виконання імунної відповіді на місцевому рівні в боротьбі з патогенними збудниками.

Отримані результати узгоджуються з описаними механізмами, що лежать в основі взаємозв'язку між концентрацією вітаміну Д<sub>3</sub> та розвитком анемії запалення [9]. На підтвердження ролі вітаміну Д<sub>3</sub> в метаболізмі заліза ми з'ясували, що його вміст корелював із рівнем гемоглобіну ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ) та сироваткового заліза ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Зворотна кореляція між ІЛ-6 і вітаміном Д<sub>3</sub> в групах дітей з анемією запалення й анемією без запального компоненту ( $r = -0,78$  та  $r = -0,36$ , відповідно,  $p < 0,05$ ) підтверджує значущу роль вітаміну Д<sub>3</sub> у метаболізмі заліза.

На підставі проведених зіставлень ми припустили, що підвищення концентрації вітаміну Д<sub>3</sub> може призвести до збільшення вмісту циркулюючого заліза, доступного для використання в еритропоезі та синтезі гема. Логічним виглядає визначення зворотного взаємозв'язку між вітаміном Д<sub>3</sub> і вмістом феритину в сироватці крові ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Слід підкреслити, що дослідження Vacchetta J. et al. (2014) продемонстрували те, що дотація вітаміну Д<sub>3</sub> *in vivo* переважно супроводжувалася зниженням рівня феритину в сироватці крові, що індукувало реалізацію захисного залізозберігаючого ефекту [116].

Ми відзначили, що рівень вітаміну Д<sub>3</sub> зворотно корелює з ІЛ-6, що є прямим індуктором гепсидину ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ). Одержані дані підтвержені дослідженнями, в яких було описано, як підвищення концентрації вітаміну Д<sub>3</sub> в організмі впливає на експресію гепсидину за рахунок зменшення циркуляції прогепсидинових запальних цитокінів [116].

Тож нами було встановлено, що синтез гепсидину був індукований прозапальними цитокінами, в ряду інших ІЛ-6, та не залежав від етіологічного інфекційного збудника. Аналіз отриманих даних свідчить на користь того, що перерозподіл заліза, який ми спостерігали у пацієнтів, які склали групи дослідження, зумовлений необхідністю його секвестрації у відповідь на проникнення бактеріальних агентів, які, як відомо, використовують останнє для

активації та розмноження [165, 166]. При реалізації цього механізму гепсидин виконував пряму координаційну дію. Підвищення його секреції у відповідь на індукцію прозапальних цитокінів призводить до зменшення поглинання заліза ентероцитами, експорту з макрофагів та зниження концентрації заліза в плазмі крові. Дані процеси, вочевидь, зумовлюють маніфестацію анемії запалення [6, 9], що є ланкою захисного механізму, завданням якого була локалізація запального процесу, спрямованого на уповільнення активності та розмноження бактеріальних агентів [167].

Результати проведеного дослідження дозволили нам змоделювати черговість реалізації ланок патогенезу анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання (рис. 6.1).

На наступному етапі дослідження ми провели факторний аналіз з метою визначення чинників, що мають провідну роль у розвитку анемії запалення. Зі значної кількості потенційних предикторів ми виокремили п'ять факторів.

Фактор 1 був умовно позначений як «фактор метаболізму заліза». Його склали показники кількості еритроцитів та рівень гепсидину в сироватці крові пацієнтів, що знаходилися під спостереженням.

Значення даного фактору є беззаперечним, адже збільшення вмісту гепсидину зумовлює обмеження пулу позаклітинного заліза, запобігання його вивільненню з клітин та доступності для еритропоезу, призводить до його секвестрації в кишківнику, що, як було зазначено вище, є можливим за рахунок депонування заліза в клітинах ретикулоендотеліальної системи. У відповідь на цей процес маніфестує анемія залізоперерозподільного генезу [121].

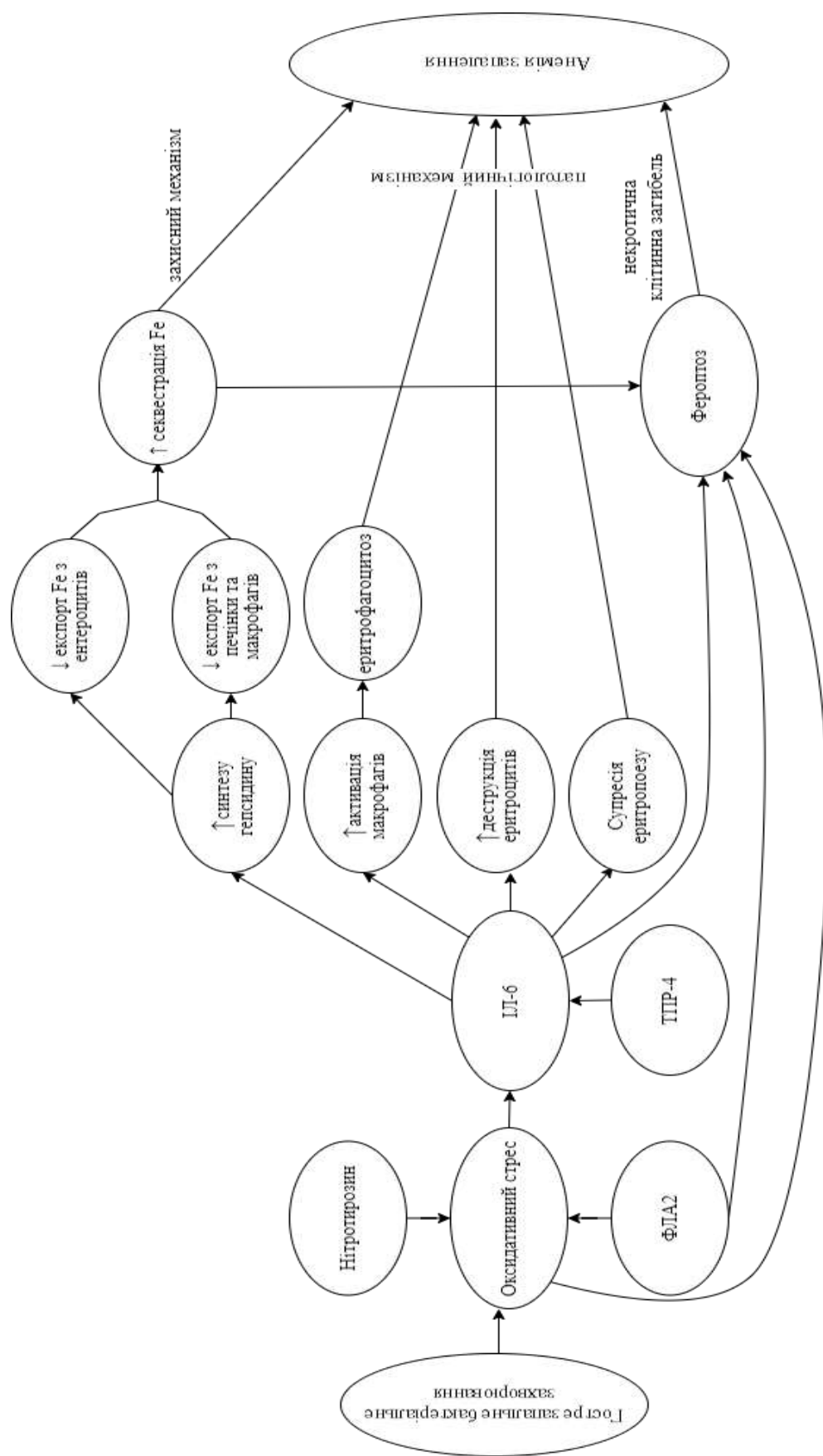


Рисунок 6.1 – Основні патогенетичні ланки розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Тож логічним виглядає визначення наступного фактору. Рівень гемоглобіну склав фактор 2, що був умовно позначений як «фактор анемії».

Фактор 3 був представлений двома змінними: вмістом нітротирозину та рівнем ІЛ-6, та був позначений як «фактор оксидативного стресу». Секвестрація заліза призводить до недостатнього транспортування кисню в тканини, що, в свою чергу, зумовлює збільшення концентрації медіаторів запалення, у відповідь на функціонування яких спостерігається генерація активованих кисне- та азотовмісних метаболітів, які призводять до посилення оксидативного стресу в організмі. В ряду інших медіаторів запалення ІЛ-6 безпосередньо впливає на гепатоцити, стимулюючи синтез гепсидину [168], порушує захоплення заліза еритроїдними попередниками та сприяє збереженню заліза в макрофагах шляхом стимуляції експресії феритину [169].

Вміст ФЛА2 та визначення тяжкості перебігу запального захворювання склали «прозапальний фактор». Адже однією з найбільш помітних функцій ФЛА2 є її здатність ініціювати запальну відповідь. ФЛА2 при гідролізі окислених фосфоліпідів призводить до утворення медіаторів запалення – лізофосфатиділхоліну й окислених жирних кислот [170]. Окрім того, слід зазначити, що грам-негативні бактерії з широким спектром специфічності містять на зовнішній мембрані ФЛА2 [171].

П'ятий фактор представляв рівень феритину. Його ідентифікували як «фактор депонування заліза». Прозапальні цитокіни є ініціаторами механізму перерозподілу заліза та індукують експресію феритину, який є основним цитоплазматичним протеїном депо заліза в ретикулоендотеліальній системі [172]. Феритин відображає стан заліза в організмі, який, враховуючи захисний механізм депонування при анемії запалення, не досягає критично низьких показників [121].

Шляхом проведення ієрархічного кластерного аналізу ми визначили наявність асоціативних взаємозв'язків між рівнем гемоглобіну та вмістом феритину в сироватці крові, які склали кластер 1, та між прозапальними маркерами (ФЛА2 та ІЛ-6), тяжкістю перебігу запального захворювання та маркером

метаболізму заліза гепсидином, і, що є цілком логічним, кількістю еритроцитів, що склали кластер 2.

Таким чином, проведення факторного та кластерного аналізів дозволили виокремити провідні предиктори розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Керуючись отриманими даними, ми розробили математичну модель прогнозування розвитку анемії запалення, застосувавши метод бінарної логістичної регресії.

На підставі розрахунку відносного ризику RR ми визначили 5 чинників, що мають найбільший вплив на розвиток анемії запалення у дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Отже, математична модель включала такі прогностичні чинники: визначення рівня феритину (RR 2,333, 95 % ДІ 1,161-4,691  $\chi^2$  5,584-0,019), грам-негативної патогенної мікрофлори (RR 4,118, 95 % ДІ 1,107-15,315  $\chi^2$  4,800-0,029), наявність фебрильної лихоманки (RR 4,188, 95 % ДІ 1,458-12,032  $\chi^2$  6,400-0,012), повторний епізод захворювання (RR 1,866, 95 % ДІ 1,030-3,380  $\chi^2$  6,667-0,010), вміст гепсидину (RR 4,000, 95 % ДІ 1,042-15,358  $\chi^2$  6,667-0,010).

При розрахуванні значення «р»  $\geq 0,5$  пацієнта слід включити до групи ризику щодо розвитку анемії запалення. При значенні «р»  $< 0,5$  вірогідність розвитку анемії запалення низька.

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 74,8 %. Статистична значущість моделі була підтверджена результатами Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів моделі) ( $\chi^2 = 32,325$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,015$ ). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту становив  $r = 0,52$ . Чутливість моделі дорівнювала 78,3 %, специфічність – 80,5 %. Площа ROC-кривої, яка відповідала розробленій математичній моделі, дорівнювала 0,846. Індекс Gini склав 69,2 %. Отримані результати вказували на те, що дана модель була якісною («добра якість»).

Використання даної прогностичної математичної моделі дозволить передувати розвитку анемії запалення та підвищить ефективність лікувальної тактики щодо гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання.

На підставі проведеного дослідження теоретично обґрунтовано комплекс заходів, спрямованих на профілактику розвитку анемії запалення та модуляцію сприятливого перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання.

Запропонований комплекс включає невідкладні заходи, серед яких слід вказати:

- 1) проведення загального аналізу крові в проміжок між 48-72 годинами та на 7 добу від початку запального захворювання з метою раннього виявлення бактеріального процесу та діагностики розвитку анемії запалення;
- 2) заборону застосування залізовмісних препаратів у гострому періоді у дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, з метою обмеження доступу до сироваткового заліза бактеріальним патогенам, яким означений мікроелемент необхідний для забезпечення життєдіяльності;
- 3) беручи до уваги роль дефіциту вітаміну Д<sub>3</sub> в патогенетичних механізмах розвитку анемії запалення, вважаємо за необхідне підкреслити важливість дотримання режиму вітамін-Д<sub>3</sub>-профілактики згідно національним настановам;
- 4) проводити визначення сироваткового рівня вітаміну Д<sub>3</sub> у дебюті розвитку гострого запального бактеріального захворювання з метою ранньої діагностики його дефіциту та корекції дози, що отримує дитина.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальних наукових задач у педіатрії, що полягає в підвищенні ефективності профілактичних заходів, спрямованих на попередження виникнення та прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, на підставі дослідження механізмів розвитку та комплексної оцінки клініко-лабораторних особливостей її перебігу.

1. Анемію запалення діагностовано в 52,8 % випадків гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання, серед яких 54,2 % випадків виявлено у дітей, хворих на гострий бронхіт, та в 50 % спостережень хворих на пневмонію.

2. Встановлено, що основними діагностичними чинниками розвитку анемії запалення є фактор метаболізму заліза (кількість еритроцитів (факторне навантаження -0,835) та рівень гепсидину (факторне навантаження -0,870)), фактор анемії (гемоглобіну (факторне навантаження -0,745)), фактор оксидативного стресу (нітритозину (факторне навантаження 0,840) та рівень ІЛ-6 (факторне навантаження 0,772)), прозапальний фактор (вміст ФЛА2 (факторне навантаження -0,713) та тяжкість перебігу запального захворювання (факторне навантаження – 0,772)), фактор депонування заліза (вміст феритину (факторне навантаження 0,908)).

3. У патогенезі гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку, що супроводжуються розвитком анемії запалення, домінують процеси некрозу, а не апоптозу, а саме фероптоз, пусковим механізмом якого є посилення оксидативного стресу. Захисний механізм, спрямований на обмеження доступу бактеріальних патогенів до заліза за рахунок його секвестрації в клітинах, за певних умов стає патологічним. Встановлено, що верхній квартиль



рівня феритину в сироватці крові ( $73,2 \pm 4,6$  нг/мл) асоціюється з тяжким перебігом захворювання.

4. Розроблено математичну модель, використання якої з урахуванням визначених прогностичних критеріїв: рівень феритину (RR 2,333, 95 % ДІ 1,161-4,691  $\chi^2$  5,584-0,019), грам-негативної патогенної мікрофлори (RR 4,118, 95 % ДІ 1,107-15,315  $\chi^2$  4,800-0,029), наявність фебрильної лихоманки (RR 4,188, 95 % ДІ 1,458-12,032  $\chi^2$  6,400-0,012), повторний епізод захворювання (RR 1,866, 95 % ДІ 1,030-3,380  $\chi^2$  6,667-0,010), вміст гепсидину (RR 4,000, 95 % ДІ 1,042-15,358  $\chi^2$  6,667-0,010) – дозволяє передбачити розвиток анемії запалення та запобігти її маніфестації, що має сприятливі прогностичні особливості щодо попередження розвитку ускладнень та підвищення тяжкості гострого запального бактеріального захворювання органів дихання.

5. Теоретично обґрунтовано комплекс заходів, спрямованих на профілактику розвитку анемії запалення та модуляцію сприятливого перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання, який включає ретельне дотримання курсу профілактики дефіциту вітаміну Д<sub>3</sub>, а за необхідністю введення його додаткової дози, відмову від застосування залізовмісних препаратів у дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, необхідність проведення загального аналізу крові в проміжок між 48-72 годинами та на 7 добу від початку запального захворювання.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики бактеріальної етіології запального процесу та виникнення анемії запалення дітям раннього віку, хворим на гострі запальні захворювання органів дихання, доцільно призначити в проміжок між 48-72 годинами від початку захворювання загальний аналіз крові та, з метою діагностування прогресування зниження рівня гемоглобіну, на 7 добу від початку запального захворювання.

2. Для визначення вірогідності розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання рекомендовано використовувати прогностичну математичну модель:

$$Z = 1/(1 + \exp(-2,2629 + 0,03314X_1 - 0,09066X_2 + 0,494X_3 + 0,2473X_4 + 0,00534X_5)),$$

де коефіцієнти регресії для кожної з маркерних ознак представлені для кожної змінної «X1-X5», а коефіцієнт (-2.2629) є константою:

X1 – вміст феритину в сироватці крові;

X2 – мікрофлора етіологічного збудника захворювання (1 – грам-негативна мікрофлора; 2 – грам-позитивна мікрофлора);

X3 – фебрильна лихоманка (1 – виявлено фебрильну лихоманку; 2 – не виявлено фебрильну лихоманку);

X4 – повторний епізод захворювання (1 – повторний епізод захворювання; 2 – перший епізод захворювання);

X5 – вміст гепсидину в сироватці крові.

Пацієнта слід віднести до групи хворих, в яких з високою вірогідністю може розвинутих анемія запалення в тому випадку, якщо розраховане значення «р»  $\geq 0,5$ . Вірогідність маніфестації анемії запалення є низькою в тому випадку, коли значення «р»  $< 0,5$ .

3. За наявності анемії запалення у дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, необхідно продовжувати курс вітамін-

Д<sub>3</sub>-профілактики згідно рекомендаціям національного протоколу в дебюті захворювання з визначенням сироваткового рівня вітаміну Д<sub>3</sub> за результатами якого приймається рішення про введення додаткової дози.

4. Розвиток анемії запалення виступає категоричним протипоказанням до застосування в гострому періоді залізовмісних препаратів. Зниження рівня сироваткового заліза сприяє пригніченню росту патогенів, зростанню чутливості до антибактеріальних засобів за рахунок забезпечення гепсидинзалежних механізмів захисту макроорганізму.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Майданник В.Г., Фалалєєва Т.М., Молочек Н.В., Романенко С.Ю. Клінічні рекомендації з лікування та профілактики ускладнень гострих респіраторних інфекцій інфекцій у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. Т.13, №3. С. 56-99.
2. Neiderud C. How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases. *Infection Ecology & Epidemiology*. 2015. Vol. 5, №1. P. 417-426 27060. DOI: <https://doi.org/10.3402/iee.v5.27060>
3. Troeger C., Blacker B., Khalil I., Rao P., Cao J., Zimsen S. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. Vol. 18, №11, P. 1191-1210. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30310-4).
4. Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *Journal Of Medical Virology*. 2019. Vol. 91, №5. P. 731-737. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25379>
5. Man W., van Houten M., Mérelle M., Vlieger A. et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 7, №5. P. 417-426. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30449-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30449-1).
6. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019. Vol. 133, №1. P. 40-50. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.
7. Aghamohammadi A., Abolhassani H., Mohammadinejad P., Rezaei N. The Approach to Children with Recurrent Infections. *Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology*. 2012. Vol. 11, №2. P. 89-109.

8. Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В. Современные представления о железодефицитной анемии у детей и оптимизация лечения. *Медицинский совет*. 2014. №6. С. 59-65.

9. Weiss G., Goodnough, L. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal Of Medicine*. 2005. Vol. 352, №10. P. 1011-1023. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra041809>.

10. Smith E. M., Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015. Vol. 22, №6. P. 432–438. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000199>.

11. Uwaezuoke S. N. Vitamin D deficiency and anemia risk in children: a review of emerging evidence. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2017. Vol. 8. P. 47–55. DOI: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S129362>.

12. Zughaier S. M., Alvarez J. A., Sloan J. H., Konrad R. J., et al. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2014. Vol. 1, №1. P. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.01.003>.

13. Smith E. M., Alvarez J. A., Kearns M. D., Hao L., et al. High-dose vitamin D 3 reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 36, №4. P. 980–985. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.015>.

14. Kassebaum N., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf, S., et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014. Vol. 123, №5. P. 615-624. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325>.

15. Tim Goodnough L., Comin-Colet J., Leal-Noval S., Ozawa S., et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal Of Hematology*. 2016. Vol. 92, №1. P. 88-93. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.24595>.

16. Anker S., Comin Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *New England Journal Of Medicine*. 2009. Vol. 361, №25. P. 2436-2448. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908355>.

17. Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018. Vol. 131, №5. P. 505-514. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746446>.

18. Балдаев А.А., Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Шниткова Е.В. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012. Т. 17, №2. С. 56-69.

19. Недельская С.Н., Боярская Л.Н., Шумная Т.Е., Котлова Ю.В., и др. Факторы риска развития острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста. *Здоров'я дитини*. 2007. Т. 3, №6. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/371>.

20. Нечаев В.С., Саурина О.С., Натаров А.А., Летникова Л.И., и др. Особенности использования компьютерного регистра в организации амбулаторнополиклинической помощи больным железodefицитной анемией. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019. Т. 27, №4. С. 443-448. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-4-443-448>.

21. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003. Vol. 101, №10. P. 4148-5154. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2459>.

22. Guida C., Altamura S., Klein F., Galy B., et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferremia. *Blood*. 2015. Vol. 125, №14. P. 2265-2275. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595256>.

23. Weiss G., Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012. Vol. 9, №4. P. 205-215. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.183>.

24. Arosio P., Carmona F., Gozzelino R., Maccarinelli F., et al. The importance of eukaryotic ferritins in iron handling and cytoprotection. *Biochemical Journal*. 2015. T. 472, №1. C. 1-15. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj20150787>.

25. Khalil S., Delehanty L., Grado S., Holy M., et al. Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *Journal Of Experimental Medicine*. 2017. Vol. 215, №2. P. 661-679. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20170396>.

26. Zhang S., Macias-Garcia A., Velazquez J., Paltrinieri E., et al. HRI coordinates translation by eIF2 $\alpha$ P and mTORC1 to mitigate ineffective erythropoiesis in mice during iron deficiency. *Blood*. 2018. Vol. 131, №4. P. 450-461. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-799908>.

27. Richardson C., Delehanty L., Bullock G., Rival C., et al. Isocitrate ameliorates anemia by suppressing the erythroid iron restriction response. *Journal Of Clinical Investigation*. 2013. Vol. 123, №8. P. 3614-3623. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci68487>.

28. Nemeth L., Rivers S., Gabayan V., Keller C., et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal Of Clinical Investigation*. 2004. Vol. 113, №9. P. 1271-1276. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI20945>.

29. Muckenthaler M., Rivella S., Hentze M., Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017. Vol. 168, №3. P. 344-361. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>.

30. Canali S., Core A., Zumbrennen-Bullough K., Merkulova M., et al. Activin B Induces Noncanonical SMAD1/5/8 Signaling via BMP Type I Receptors in Hepatocytes: Evidence for a Role in Hepcidin Induction by Inflammation in Male Mice.

*Endocrinology*. 2016. Vol. 157, №3. P. 1146-1162. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1747>.

31. Dallalio, G., Means, R. Effects of oxidative stress on human erythroid colony formation: modulation by  $\gamma$ -interferon. *Journal Of Laboratory And Clinical Medicine*. 2003. Vol. 141, №6. P. 395-400. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(03\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(03)00041-6)

32. Taniguchi S., Dai C.H., Price J.O., Krantz S.B. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood*. 1997. Vol. 90, №6. P. 2244-2252.

33. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called ‘fever’ – A review. *Journal Of Infection And Public Health*. 2011. Vol. 4, №3. P. 108-124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2011.05.002>.

34. Jelkmann W. Physiology and Pharmacology of Erythropoietin. *Transfusion Medicine And Hemotherapy*. 2013. Vol. 40, №5. P. 302-309. DOI: <https://doi.org/10.1159/000356193>.

35. Wells C., Lewis S., Barton R., Corbett, S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006. Vol. 12, №2. P. 123-130. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000196646.64615.db>.

36. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Reviews*. 2017. Vol. 31, №4. P. 225-233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.004>.

37. Basseri R., Nemeth E., Vassilaki M., Basseri B., et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *Journal Of Crohn's And Colitis*. 2013. Vol. 7, №8. P. 286-291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.013>.



38. Nemeth E., Ganz, T. Regulation of Iron Metabolism by Heparin. *Annual Review Of Nutrition*. 2006. Vol. 26, №1. P. 323-342. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303>.

39. Biemba G., Gordeuk V., Thuma P., Mabeza G., et al. Prolonged macrophage activation and persistent anaemia in children with complicated malaria. *Tropical Medicine & International Health*. 1998. Vol. 3, №1. P. 60-65. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1998.00168.x>.

40. Brissot P., Brissot E., Loréal O., Ropert M. Laboratory medicine and iron overload: diagnostic and therapeutic aspects. *Journal Of Laboratory And Precision Medicine*. 2020. Vol. 5. P. 25-34. DOI: <https://doi.org/10.21037/jlpm-2019-im-01>.

41. Susantitaphong P., Riella C., Jaber B. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013. Vol. 28, №2. C. 438-446. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs514>.

42. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020. Vol. 105, №2. P. 260-272. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>.

43. Krause A., Neitz S., Mägert H., Schulz A., et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters*. 2000. Vol. 480, №2-3. P. 147-150. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01920-7](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01920-7).

44. Park C., Valore E., Waring A., Ganz T. Heparin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *Journal Of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276, №11. P. 7806-7810. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m008922200>.

45. Wrighting D., Andrews, N. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006. Vol. 108, №9. P. 3204-3209. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027631>.

46. Babitt J., Huang F., Xia Y., Sidis Y., et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *Journal Of Clinical Investigation*. 2007. Vol. 117, №7. P. 1933-1939. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci31342>.
47. Massague J. Smad transcription factors. *Genes & Development*. 2005. Vol. 19, №23. P. 2783-2810. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.1350705>.
48. Babitt J., Huang F., Wrighting D., Xia Y., et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nature Genetics*. 2006. Vol. 38, №5. P. 531-539. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1777>.
49. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия*. 2008. Т. 87, № 1. С. 67–74.
50. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., et al. A New Mouse Liver-specific Gene, Encoding a Protein Homologous to Human Antimicrobial Peptide Hepcidin, Is Overexpressed during Iron Overload. *Journal Of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276, №11. P. 7811-7819. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m008923200>.
51. Nemeth E., Tuttle M., Powelson J., Vaughn M., et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*. 2004. Vol. 306, №5704. P. 2090-2093. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1104742>.
52. Kovtunovych G., Eckhaus M., Ghosh M., Ollivierre-Wilson H., et al. Dysfunction of the heme recycling system in heme oxygenase 1-deficient mice: effects on macrophage viability and tissue iron distribution. *Blood*. 2010. Vol. 116, №26. P. 6054-6062. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-272138>
53. Roy C., Mak H., Akpan I., Losyev G., et al. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. *Blood*. 2007. Vol. 109, №9. P. 4038-4044. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051755>.
54. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2016. Vol. 166, №13-14. P. 411-423. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0505-7>.

55. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *The Journal Of Physiology*. 2011. Vol. 589, №6. P. 1251-1258. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>.

56. Cazzola M., Ponchio L., de Benedetti F., Ravelli A., et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*. 1996. Vol. 87, №11. P. 4824-4830.

57. La Ferla K., Reimann C., Jelkmann W., Hellwig-Bürgel T. Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-κB. *The FASEB Journal*. 2002. Vol. 16, №13. P. 1-17. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.02-0168fje>.

58. Jelkmann, W. Regulation of erythropoietin production. *The Journal Of Physiology*. 2011. Vol. 589, №6. P. 1251-1258. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>.

59. Okonko D., Marley S., Anker S., Poole-Wilson P. Erythropoietin resistance contributes to anaemia in chronic heart failure and relates to aberrant JAK–STAT signal transduction. *International Journal Of Cardiology*. 2013. Vol. 164, №3. P. 359-364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.045>.

60. Wang X., Guo Z., Ding Z., Mehta J. L. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7, №9. DOI: <https://doi.org/10.1161/jaha.117.008024>.

61. Рязанцева Н.В., Жаворонок Т.В., Степовая Е.А. Окислительный стресс в модуляции апоптоза нейтрофилов в патогенезе острых воспалительных заболеваний. *Бюллетень СО РАМН*. 2010. Т. 30, №5. С. 58-63.

62. Панасюкова О.Р., Чернушенко К.Ф., Кадан Л.П. Апоптоз нейтрофильных гранулоцитов у больных на туберкулез легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2007. №3. С. 48-51.

63. Караман О.М., Федосова Н.І., Воєйкова І.М., Черемшенко А.В., та ін. Перспективи використання лектинів для діагностики і лікування злоякісних новоутворень. *Онкологія*. 2018. Т. 20, № 1. С. 10-16.

64. Akkoc T., de Koning P. J. A., Rückert B., Barlan I., et al. Increased activation-induced cell death of high IFN- $\gamma$ -producing th1 cells as a mechanism of th2 predominance in atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121, №3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.1171>.

65. Rosen A., Casciola-Rosen L. Autoantigens as substrates for apoptotic proteases: Implications for the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Cell Death & Differentiation*. 1999. Vol. 6, №1. P. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400460>.

66. Kam P. C., Ferch N. I. Apoptosis: Mechanisms and clinical implications. *Anaesthesia*. 2000. Vol. 55, №11. P. 1081–1093. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2000.01554.x>.

67. Fadeel B., Orrenius S. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *Journal of Internal Medicine*. 2005. Vol. 258, №6. P. 479–517. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01570.x>.

68. De Zio D., Giunta L., Corvaro M., Ferraro E., et al. Expanding roles of programmed cell death in mammalian neurodevelopment. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2005. Vol. 16, №2. P. 281–294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2004.12.003>.

69. Блохин Д.Ю. Программированная гибель клеток: путь от индукции до исполнения. *Патогенез*. 2003. №2. С. 25-33.

70. Уразова О.И., Кравец Е.В., Новицкий В.В. Апоптоз нейтрофилов и иммунорегуляторные цитокины при аутоиммунных тиреопатиях. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2007. № 4. С. 49-53.

71. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009. № 2. С. 67-72.

72. Van Delft M.F., Smith D.P., Lahoud M.H., Huang D.C.S., et al. Apoptosis and non-inflammatory phagocytosis can be induced by mitochondrial damage without caspases. *Cell Death and Differentiation*. 2010. Vol. 17, №5. P. 821–832. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.166>.

73. Hosseinzadeh A., Kamrava S. K., Joghataei M. T., Darabi R., et al. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of Melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2016. Vol. 61, №4. P. 411–425. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12362>.

74. Gnana-Prakasam J. P., Martin P. M., Mysona B. A., Roon P., et al. Hepcidin expression in mouse retina and its regulation via lipopolysaccharide/toll-like receptor-4 pathway independent of HFE. *Biochemical Journal*. 2008. Vol. 411, №1. P. 79–88. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj20071377>.

75. Sharma J., Boyd T., Alvarado C., Gunn E., et al. Reporter cell assessment of TLR4-induced NF-KB responses to cell-free hemoglobin and the influence of Biliverdin. *Biomedicines*. 2019. Vol. 7, №2. P. 41-58. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines7020041>.

76. Ramey G., Deschemin J.-C., Durel B., Canonne-Hergau, F., et al. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica*. 2009. Vol. 95, №3. P. 501–504. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014399>.

77. Branger J., Knapp S., Weijer S., Leemans J. C., et al. Role of toll-like receptor 4 in gram-positive and gram-negative pneumonia in mice. *Infection and Immunity*. 2004. Vol. 72, №2. P. 788–794. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.72.2.788-794.2004>.

78. Galluzzi L., Kepp O., Krautwald S., Kroemer G., et al. Molecular mechanisms of regulated necrosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2014. №35. P. 24–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.02.006>.

79. Yang W. S., Stockwell B. R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation. *Trends in Cell Biology*. 2016. Vol. 26, №3. P. 165–176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>.

80. Su Y., Zhao B., Zhou L., Zhang Z., et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs. *Cancer Letters*. 2020. №483. P. 127–136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.015>.

81. Wallach D., Kang T.-B., Dillon C. P., Green D. R. Programmed necrosis in inflammation: Toward identification of the effector molecules. *Science*. 2016. Vol. 352, №6281. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaf2154>.

82. Golstein P., Kroemer G. Cell death by necrosis: Towards a molecular definition. *Trends in Biochemical Sciences*. 2007. Vol. 32, №1. P. 37–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.11.001>

83. Martinet W., Schrijvers D. M., De Meyer G. R. Necrotic cell death in atherosclerosis. *Basic Research in Cardiology*. 2011. Vol. 106, №5. P. 749–760. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00395-011-0192-x>.

84. Yu J., Wang Q., Zhang X., Guo Z., et al. Mechanisms of neoantigen-targeted induction of pyroptosis and Ferroptosis: From basic research to clinical applications. *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. P. 1939-1950. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.685377>.

85. Sun D., Cao H., Yang L., Lin L., et al. Mir-200b in heme oxygenase-1-modified bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviates inflammatory injury of intestinal epithelial cells by targeting high mobility group box 3. *Cell Death & Disease*. 2020. Vol. 11, №6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2685-8>.

86. Reed J. C., Pellecchia M. Ironing out cell death mechanisms. *Cell*. 2012. Vol. 149, №5. P. 963–965. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.009>.

87. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: An update. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol. 1012, №1. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1306.001>.

88. Yang N.-D., Tan S.-H., Ng S., Shi Y., et al. Artesunate induces cell death in human cancer cells via enhancing lysosomal function and lysosomal degradation of ferritin. *Journal of Biological Chemistry*. 2014. Vol. 289, №48. P. 33425–33441. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.564567>.

89. Zhao B., Li X., Wang Y., Shang P. Iron-dependent cell death as executioner of cancer stem cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018. Vol. 37, №1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0733-3>.

90. Hamai A., Cañeque T., Müller S., Mai T. T., et al. An iron hand over cancer stem cells. *Autophagy*. 2017. Vol. 13, №8. P. 1465–1466. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1327104>.

91. Horowitz M. P., Greenamyre J. T. Mitochondrial iron metabolism and its role in neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. Vol. 20, №2. P. 551–568. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-2010-100354>.

92. Hassannia B., Van Coillie S., Vanden Berghe T. Ferroptosis: Biological rust of lipid membranes. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2021. Vol. 35, №6. P. 487–509. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8175>.

93. Jiang X., Stockwell B. R., Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021. Vol. 22, №4. P. 266–282. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>.

94. Dar H. H., Tyurina Y. Y., Mikulska-Ruminska K., Shrivastava I., et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium. *Journal of Clinical Investigation*. 2018. Vol. 128, №10. P. 4639–4653. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci99490>.

95. Amaral E. P., Costa D. L., Namasivayam S., Riteau N., et al. A major role for ferroptosis in mycobacterium tuberculosis–induced cell death and tissue necrosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2019. Vol. 216, №3. P. 556–570. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20181776>.

96. Bancalari E., Claure N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology*. 2003. Vol. 8, №1. P. 63-71.

97. Ricciardolo F.L.M., Caramori G., Ito K. et al., Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. Vol. 116, №5. P. 1028–1035. DOI: <http://dx.doi:10.1016/j.jaci.2005.06.034>.

98. Sugiura H., Ichinose M., Tomaki M., Ogawa H., et al. Quantitative assessment of protein-bound tyrosine nitration in airway secretions from patients with inflammatory airway disease. *Free Radical Research*. 2004. Vol. 38. P. 49–57. DOI: <http://dx.doi:10.1080/10715760310001633817>.

99. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide*. 2011. Vol. 25, №2. P. 138–144. DOI: <http://dx.doi:10.1016/j.niox.2011.03.079>.

100. Connelly L., Madhani M., Hobbs A.J. Resistance to endotoxic shock in endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) knock-out mice a proinflammatory role for eNOS-derived NO in vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 2005. Vol. 280. P. 10040–10046. DOI: <http://dx.doi:10.1074/jbc.m411991200>

101. Louhelainen N., Myllärniemi M., Rahman I., Kinnula V.L. Airway biomarkers of the oxidant burden in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: current and future perspectives. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008. Vol. 3, №4. P. 585-603. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S3671>.



102. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011. Vol. 8, №4. P. 350-355. DOI: <http://dx.doi: 10.1513/pats.201101-015RM>

103. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии. *Практическая пульмонология*. 2009. №1. С. 34-38.

104. Grune T., Sommerburg O., Siems W.G. Oxidative stress in anemia. *Clinical Nephrology*. 2000. Vol. 53, №1. P. 18-22.

105. Koskenkorva-Frank T., Weiss G., Koppenol W., Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013. Vol. 65. P. 1174-1194. DOI: <http://dx.doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001>.

106. Astudillo A. M., Balboa M. A., Balsinde J. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019. Vol. 1864, №6. P. 772–783. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.07.002>.

107. Akarsu S., Demir H., Selek S., Oguzoncul F. Iron deficiency anemia and levels of oxidative stress induced by treatment modality. *Pediatrics International*. 2013. Vol. 55, №3. P. 289–295. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12054>.

108. Madhikarmi N. L., Murthy K. R. Antioxidant enzymes and oxidative stress in the erythrocytes of iron deficiency anemic patients supplemented with vitamins. *Iranian biomedical journal*. 2014. Vol. 18, №2. P. 82–87.

109. Shaw A. T., Winslow M. M., Magendantz M., Ouyang C., et al. Selective killing of K-ras mutant cancer cells by small molecule inducers of oxidative stress.

*Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. Vol. 108, №21. P. 8773–8778. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1105941108>.

110. Kurz T., Gustafsson B., Brunk U. T. Intralysosomal iron chelation protects against oxidative stress-induced cellular damage. *FEBS Journal*. 2006. Vol. 273, №13. P. 3106–3117. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05321.x>.

111. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., Erzurum S., et al. Oxidative stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*. 2012. Vol. 5, №1. P. 9–19. DOI: <https://doi.org/10.1097/wox.0b013e3182439613>.

112. Hanel A., Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochemical Pharmacology*. 2020. Vol. 173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.024>.

113. Wei R., Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by Vitamin D. *Nutrients*. 2015. Vol. 7, №10. P. 8251–8260. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7105392>.

114. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitamins and the Immune System*. 2011. Vol. 86. P. 23–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386960-9.00002-2>.

115. Adams J. S., Hewison M. Unexpected actions of Vitamin D: New perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 4, №2. P. 80–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0716>.

116. Bacchetta J., Zaritsky J. J., Sea J. L., Chun R. F., et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014. Vol. 25, №3. P. 564–572. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040355>.

117. Zughair, S. M., Lubberts, E., Bener, A. Editorial: Immune-Modulatory Effects of Vitamin D. *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11. P. 596-611. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596611>

118. Pu Y., Guo B., Liu D., Xiong H., et al. Iron supplementation attenuates the inflammatory status of anemic piglets by regulating hepcidin. *Biological Trace Element Research*. 2015. Vol. 167, №1. P. 28–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0295-6>.

119. Kim J. C., Wilcock P., Bedford M. R. Iron status of piglets and impact of Phytase superdosing on Iron Physiology: A Review. *Animal Feed Science and Technology*. 2018. Vol. 235. P. 8–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2017.11.001>.

120. Ganz, T. Molecular control of Iron Transport. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. Vol. 18, №2. P. 394–400. DOI: <https://doi.org/10.1681/asn.2006070802>.

121. Ganz, T. Anemia of inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, №12. P. 1148–1157. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1804281>.

122. Nemeth, E., Ganz, T. Anemia of inflammation. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2014. Vol. 28, №4. P. 671–681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.005>.

123. Orsini M., Chateauvieux S., Rhim J., Gaigneaux A., et al. Sphingolipid-mediated inflammatory signaling leading to autophagy inhibition converts erythropoiesis to myelopoiesis in human hematopoietic stem/progenitor cells. *Cell death and differentiation*. 2019. Vol. 26, №9. P. 1796–1812. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0245-x>.

124. Valente de Souza L., Hoffmann A., Weiss G. Impact of bacterial infections on erythropoiesis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2020. Vol. 11, №10. P. 653–658. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1841636>.

125. Refaat B., El-Shemi A. G., Ashshi A., Azhar E. Vitamin D and chronic hepatitis C: effects on success rate and prevention of side effects associated with

pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Vol. 8, №7. P. 10284–10303.

126. Patel T. V., Singh A. K. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Seminars in nephrology*. 2009. Vol. 29, №2. P. 113–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.01.004>.

127. Batacchi Z., Robinson-Cohen C., Hoofnagle A. N., Isakova T., et al Effects of Vitamin D2 Supplementation on Vitamin D3 Metabolism in Health and CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017. Vol. 12, №9. P. 1498–1506. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00530117>.

128. Mwachari C., Nduba, V., Nguti R.; Park D. R., et al. Validation of a new clinical scoring system for acute bronchitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007. Vol. 11, №11. P. 1253-1259.

129. 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.

130. 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.

131. 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).

132. Пикуза О.И., Самороднова Е.А. Современные особенности внебольничных пневмоний у детей раннего возраста. *Практическая медицина*. 2013. Т. 6, №75. С. 35-41.

133. Charlson E.S., Bittinger K, Haas A.R. Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. Vol. 184, №8. P. 957– 963.

134. Fraenkel P. G. Anemia of Inflammation: A Review. *The Medical clinics of North America*. 2017. Vol. 101, №2. P. 285–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.005>.

135. Yenilmez E. D., Tuli A. Laboratory approach to anemia. *Current Topics in Anemia*. 2018. P. 235-257. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70359>.

136. Knovich M. A., Storey J. A., Coffman L. G., Torti S. V., et al. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews*. 2009. Vol. 23, №3. P. 95–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.08.001>

137. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. Vol. 233, №9. P. 6425–6440. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>.

138. Brentnall M., Rodriguez-Menocal L., De Guevara R. L., Cepero E., Boise L. H. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC cell biology*. 2013. Vol. 14, №32. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-32>.

139. Guicciardi M. E., Gores G. J. Life and death by death receptors. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009. Vol. 23, №6. P. 1625–1637. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.08-111005>.

140. Rakba N., Loyer P., Gilot D., Delcros J. G., et al. Antiproliferative and apoptotic effects of O-Trensox, a new synthetic iron chelator, on differentiated human hepatoma cell lines. *Carcinogenesis*. 2000. Vol. 21, №5. P. 943-951. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/21.5.943>

141. Simonart T., Degraef C., Andrei G., Mosselmans R., et al. Iron chelators inhibit the growth and induce the apoptosis of Kaposi's sarcoma cells and of their putative endothelial precursors. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000. Vol. 115. P. 893–900. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00119.x>.

142. Kovář J., Kühn L. C., Richardson V., Seiser C., et al. The inability of cells to grow in low iron correlates with increasing activity of their iron regulatory protein (IRP). *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 1997. Vol. 33, №8. P. 633-639.

143. Koc M., Nad'ová Z., Kovář J. Sensitivity of cells to apoptosis induced by iron deprivation can be reversibly changed by iron availability. *Cell proliferation*. 2006. Vol. 39, №6. P. 551-561. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2006.00411.x>.

144. Oved K., Cohen A., Boico O.A. A Novel Host-Proteome Signature for distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, №3. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120012>.

145. Павлишин Г.А., Сарапук І.М. Показники ефективності об'єктивізації оцінки клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку. *Вісник наукових досліджень*. 2013. №2. С. 62– 66.

146. Eiserich J. P., Hristova M., Cross C. E., Jones A.D., et al. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature*. 1998. Vol. 391, №6665. P. 393–397. DOI: <https://doi.org/10.1038/34923>.

147. Victor V. M., Rocha M., De la Fuente, M. Immune Cells: Free radicals and antioxidants in sepsis. *International Immunopharmacology*. 2004. Vol. 4, №3. P. 327–347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.01.020>.

148. Macdonald D. J., Boyle R. M., Glen A. C. A., Leslie C. C., et al. The development of an Elisa for group IVA phospholipase A2 in human red blood cells. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2015. Vol. 94. P. 43–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.11.003>.

149. Lu B., Chen X.-bing, Hong Y.-cai, Zhu H., et al. Identification of PRDX6 as a regulator of ferroptosis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2019. Vol. 40, №10. P. 1334–1342. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0233-9>.

150. Mao H., Zhao Y., Li H., Lei L. Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2020. Vol. 155. P. 20-28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.001>

151. Theil E. C. Ferritin: the protein nanocage and iron biomineral in health and in disease. *Inorganic chemistry*. 2013. Vol. 52, №21. P. 12223-12233. DOI: <https://doi.org/10.1021/ic400484n>.

152. Lal A. Iron in Health and Disease: An Update. *Indian journal of pediatrics*. 2020. Vol. 87, №1. P. 58-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03054-8>.

153. Quiles Del Rey M., Mancias J. D. NCOA4-Mediated Ferritinophagy: A Potential Link to Neurodegeneration. *Frontiers in neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 238. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00238>.

154. Yan N., Zhang J. Iron Metabolism, Ferroptosis, and the Links With Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 1443. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01443>.

155. Lei P., Bai T., Sun Y. Mechanisms of Ferroptosis and Relations With Regulated Cell Death: A Review. *Frontiers in physiology*. 2019. Vol. 10, № 139. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00139>.

156. Atkinson S. H., Rockett K. A., Morgan G., Bejon P. A. Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children. *Blood*. 2008. Vol. 112, №10. P. 4276–4283. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-162008>.

157. Inuzuka R., Abe J. Red blood cell distribution width as a link between ineffective erythropoiesis and chronic inflammation in heart failure. *Circulation Journal*. 2015. Vol. 79, №5. P. 974–975. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-0254>.

158. Habib A., Polavarapu R., Karmali V., Guo L. et al. Hepcidin-ferroportin axis controls toll-like receptor 4 dependent macrophage inflammatory responses in human

atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 241, №2. P. 692–700. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.025>

159. Mulens-Arias V., Rojas J. M., Pérez-Yagüe S., Morales M. P. et al. Polyethylenimine-coated spions trigger macrophage activation through TLR-4 signaling and ROS production and modulate podosome dynamics. *Biomaterials*. 2015. Vol. 52. P. 494–506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.068>

160. Peyssonnaud C., Zinkernagel A. S., Datta V., Lauth X. et al. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*. 2006. Vol. 107, №9. P. 3727–3732. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2259>

161. Wang F.D., Zhou D.B., Li S.L., Wang X., et al. Effect of recombinant human erythropoietin on hepcidin mRNA expression in patients with multiple myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2011. Vol. 19, №2. P. 390–394.

162. Arezes J., Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015. Vol. 37, №1. P. 92–98. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12358>

163. Teke H.U., Cansu D.U., Yildiz P., Temiz G., et al. Clinical significance of serum IL-6, TNF-a, Hepcidin, and EPO levels in anaemia of chronic disease and iron deficiency anaemia: The laboratory indicators for anaemia. *Biomedical Research*. 2017. Vol. 28, №6. P. 2704-2710.

164. Zittermann A., Pilz S., Hoffmann H., Marz W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *European Journal of Medical Research*. 2016. Vol. 21, №14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0208-y>.

165. Kousser C., Clark C., Sherrington S., Voelz, K. *Pseudomonas aeruginosa* inhibits rhizopus microsporus germination through sequestration of Free Environmental Iron. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, №1. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42175-0>



166. Tseng, B. S., Zhang, W., Harrison, J. J., & Quach, T. P. The extracellular matrix protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by limiting the penetration of tobramycin. *Environmental Microbiology*. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12155>.

167. De Domenico, I., Ward, D. M. V., Langelier, C., Vaughn, M. B. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Molecular Biology of the Cell*, 2007. 18(7), 2569–2578. DOI: <https://doi.org/10.1091/mbc.e07-01-0060>.

168. Varga, E., Pap, R., Jánosa, G. et al. IL-6 Regulates Hepcidin Expression Via the BMP/SMAD Pathway by Altering BMP6, TMPRSS6 and Tfr2 Expressions at Normal and Inflammatory Conditions in BV2 Microglia. *Neurochemical Research*. 2021. Vol. 46. P. 1224-1238. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03322-0>.

169. Papanikolaou G., Pantopoulos K.. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *Iron in Biology*. 2017. Vol. 69, №6. P. 399-413. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.1629>.

170. Astudillo A.M., Balboa M.A., Balsinde J. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019. Vol. 1864, №6. P. 772-783. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.07.002>.

171. Istivan T.S., Coloe P.J.. Phospholipase A in Gram-negative bacteria and its role in pathogenesis. *Microbiology*. 2006. Vol. 152, №5. P. 1263-1274. DOI: <https://doi.org/10.1099/mic.0.28609-0>.

172. Wessling-Resnick M.. Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Annual Review of Nutrition*. 2010. Vol. 30. P.105-1220. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104804>.

173. Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрибна А.О. The content of apoptosis mediators in children with anemia of inflammation acquired on the background of acute

bacterial diseases of respiratory organs. *Патологія*. 2019. Т. 16, №2. С. 178-181. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177112>.

174. Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрібна А.О. Pathogenetic role of nitrosative and oxidative stress in the development of anemia of inflammation in young children. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14, №6. С. 8-12. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.8.2019.190837>.

175. Леженко Г.О., Погрібна А.О. The role of Toll-like receptors-4 in the pathogenesis of development of anemia of inflammation in young children. *Патологія*. 2020. Т. 48, № 1. С. 26-41. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203642>.

176. Леженко Г.О., Погрібна А.О. The role of hepcidin in the pathogenetic mechanisms of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, №4. С. 473-478. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208356>.

177. Lezhenko H., Pogribna, A. The role of vitamin D3 and interleukin-6 in the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract. *Здоров'я Дитини*. 2021. Т. 16, №2. С. 15-19. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021229874>.

178. Леженко Г., Абатуров О., Погрібна А. Determining the probable role of ferroptosis in the course of inflammatory bacterial diseases of the respiratory organs in young children accompanied by the development of anemia of inflammation. *Патологія*. 2021. Т. 18, №1. С. 44-49. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.229019>.

179. Леженко Г.О., Погрібна А.О. Прогнозування розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 14, №6. С. 289-295. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.236908>.

180. Lezhenko H., Pogribna, A. Influence of vitamin D status on the severity of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases. *The European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2021. No 1-2. P. 22-24. DOI: <https://doi.org/10.29013/ELBLS-21-1.2-20-23>.

181. Погрібна А. The role of phospholipase a2 in formation of anemia of inflammation in infants with acute bacterial diseases of respiratory organs. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 року. Запоріжжя, 2019. С. 92.

182. Погрібна А. Indicators of nitrosative stress in infants with acute bacterial diseases of respiratory organs. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар., м. Харків, 23 травня 2019. Харків, 2019. С. 85.

183. Погрібна А. Особливості процесу апоптозу у дітей раннього віку з анемією запалення. *Актуальні проблеми педіатрії*: зб. тез XIV конгресу педіатрів України, м. Київ, 8-10 жовтня 2019. Київ, 2019. С. 42-43.

184. Погрібна А. The role of Toll-like receptors 4 in pathogenesis of anemia of inflammation. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез XIII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 листопада 2019. Запоріжжя, 2019. С. 65;

185. Погрібна А. The role of vitamin D in the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of respiratory system: зб. тез V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвячена 215-річчю Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, 27 лютого 2020. Харків, 2020. С. 59-60.

186. Погрібна А. Патогенетична роль інтерлейкіну-6 у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні

захворювання органів дихання. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: зб. тез VI наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 18 лютого 2021 року. Харків, 2021. С. 26.

187. Погрібна А. Influence of oxidative stress on the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of respiratory organs. *YOUNG SCIENCE 3.0*: зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар., м. Київ, 26 березня 2021 року. Київ, 2021. С. 103-104;

188. Погрібна А. Патогенетична роль вітаміну Д та інтерлейкіну-6 у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. *BIMCO 2021 online*: зб. тез. VIII Bukovinian international medical congress, м. Чернівці, 6-9 квітня 2021. Чернівці, 2021. С. 184.

189. Погрібна А. Вплив вітаміну Д на тяжкість перебігу анемії запалення: зб. тез XXV міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021. Тернопіль, 2021. С. 157.

190. Погрібна А. Influence of Toll-like receptors-4 on the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in young children with acute bacterial respiratory diseases. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021*: зб. зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 15 – 16 квітня 2021 року. Запоріжжя, 2021. С. 73.

191. Пат. 138545 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання / Леженко Г.О., Погрібна А.О. № u201906782; заявл. 18.06.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. 4 с.

## ДОДАТОК А1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Удосконалення терапії анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання  
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрібна А.О.  
(установо-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації : Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрібна А.О. (2019). Pathogenetic role of nitrosative and oxidative stress in the development of anemia of inflammation in young children. Здоров'я дитини, 14 (6), 8-12. DOI: 10.22141/2224-0551.14.8.2019.190837.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2020 р. в \_\_\_\_\_  
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 05.2020 по 11.2020
- Загальна кількість спостережень 56
- 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.	96%	95%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

«25» листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження Григорук Ігор Іванович  
(позив, прізвище, ІПІ)  
 медичною обслуговуванням Магара ІВ ОУ

## ДОДАТОК А2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Погрібна А.О.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання» № 138545 від 25.11.2019 р., Бюл. №22.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2020 р. в \_\_\_\_\_  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 05.2020 по 11.2020
6. Загальна кількість спостережень 86
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

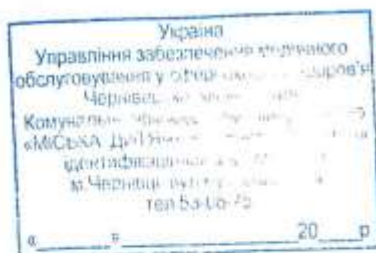
Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	95%	94%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

«25» листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження медичний директор Леженко Г.О.  
(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК АЗ



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення методів діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035, Леженко Г.О., Погрібна А.О.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації: Lezhenko, H., & Pogribna, A. (2021). The role of vitamin D3 and interleukin-6 in the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract. Здоров'я Дитини, 2(16), 15-19. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021229874>  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2021 р. в \_\_\_\_\_  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 06.08.21 по 11.08.21
6. Загальна кількість спостережень 89
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.	95%	94%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

«31» травня 2021 р.

Відповідальний за впровадження проф. Воронин М.В.  
(підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення методів діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання  
 ( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Погрібна А.О.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації: Lezhenko, H., & Pogribna, A. (2021). The role of vitamin D3 and interleukin-6 in the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract. Здоров'я Дитини, 2(16), 15-19. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021229874>.  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2021 р. в \_\_\_\_\_  
 ( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 08.09.21 по 08.10.21
6. Загальна кількість спостережень 98
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.	95%	94%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

«10» грудня 20 21 р.

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

(підпис, підпис, ПІБ)



## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботиЗапорізького державного  
медичного університету  
д.мед.н., професорВізір В.А.  
«04» 09 2021 року

АКТ

впровадження у навчальний процес

**Назва впровадження:** «Спосіб діагностики та прогнозування розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання»

- 1. Установа-розробник, автори:** Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Леженко Г.О., Погрібна А.О.
  - 2. Джерело інформації:** Determining the probable role of ferroptosis in the course of inflammatory bacterial diseases of the respiratory organs in young children accompanied by the development of anemia of inflammation // Патологія. – 2021. – Вип. 1 (51), Т. 18. – с. 44-49.
  - 3. Базова установа, що проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет
  - 4. Термін впровадження:** 09.2021. – 12.2021
- В педагогічний процес кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів I медичного та II медичного факультетів 5-го курсу за темою «Анемії у дітей».
- 5. Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
  - 6. Зауваження, пропозиції:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедрою госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету д.мед.н., професор Леженко Г.О.

«04» 09 2021 р.

**ДОДАТОК Б****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрібна А.О. The content of apoptosis mediators in children with anemia of inflammation acquired on the background of acute bacterial diseases of respiratory organs. *Патологія*. 2019. Т. 16, №2. С. 178-181. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177112>.
2. Леженко Г.О., Абрамов А.В., Погрібна А.О. Pathogenetic role of nitrosative and oxidative stress in the development of anemia of inflammation in young children. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14, №6. С. 8-12. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.8.2019.190837>.
3. Леженко Г.О., Погрібна А.О. The role of Toll-like receptors-4 in the pathogenesis of development of anemia of inflammation in young children. *Патологія*. 2020. Т. 48, № 1. С. 26-41. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203642>.
4. Леженко Г.О., Погрібна А.О. The role of hepcidin in the pathogenetic mechanisms of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, №4. С. 473-478. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208356>.
5. Lezhenko H., Pogribna, A. The role of vitamin D3 and interleukin-6 in the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract. *Здоров'я Дитини*. 2021. Т. 16, №2. С. 15-19. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021229874>.
6. Леженко Г., Абатуров О., Погрібна А. Determining the probable role of ferroptosis in the course of inflammatory bacterial diseases of the respiratory organs in young children accompanied by the development of anemia of inflammation. *Патологія*. 2021. Т. 18, №1. С. 44-49. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.229019>.
7. Леженко Г.О., Погрібна А.О. Прогнозування розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів

дихання. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 14, №6. С. 289-295. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.236908>.

8. Lezhenko H., Pogribna, A. Influence of vitamin D status on the severity of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases. *The European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2021. No 1-2. P. 22-24. DOI: <https://doi.org/10.29013/ELBLS-21-1.2-20-23>.

9. Погрібна А. The role of phospholipase a2 in formation of anemia of inflammation in infants with acute bacterial diseases of respiratory organs. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 року. Запоріжжя, 2019. С. 92.

10. Погрібна А. Indicators of nitrosative stress in infants with acute bacterial diseases of respiratory organs. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар., м. Харків, 23 травня 2019. Харків, 2019. С. 85.

11. Погрібна А. Особливості процесу апоптозу у дітей раннього віку з анемією запалення. *Актуальні проблеми педіатрії*: зб. тез XIV конгресу педіатрів України, м. Київ, 8-10 жовтня 2019. Київ, 2019. С. 42-43.

12. Погрібна А. The role of Toll-like receptors 4 in pathogenesis of anemia of inflammation. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез XIII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 листопада 2019. Запоріжжя, 2019. С. 65;

13. Погрібна А. The role of vitamin D in the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of respiratory system: зб. тез V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвячена 215-річчю Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, 27 лютого 2020. Харків, 2020. С. 59-60.

14. Погрібна А. Патогенетична роль інтерлейкіну-6 у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів

дихання. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: зб. тез VI наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 18 лютого 2021 року. Харків, 2021. С. 26.

15. Погрібна А. Influence of oxidative stress on the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of respiratory organs. *YOUNG SCIENCE 3.0*: зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар., м. Київ, 26 березня 2021 року. Київ, 2021. С. 103-104;

16. Погрібна А. Патогенетична роль вітаміну Д та інтерлейкіну-6 у розвитку анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. *BIMCO 2021 online*: зб. тез. VIII Bukovinian international medical congress, м. Чернівці, 6-9 квітня 2021. Чернівці, 2021. С. 184.

17. Погрібна А. Вплив вітаміну Д на тяжкість перебігу анемії запалення: зб. тез XXV міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021. Тернопіль, 2021. С. 157.

18. Погрібна А. Influence of Toll-like receptors-4 on the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in young children with acute bacterial respiratory diseases. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 15 – 16 квітня 2021 року. Запоріжжя, 2021. С. 73.

19. Пат. 138545 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання / Леженко Г.О., Погрібна А.О. № u201906782; заявл. 18.06.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. 4 с.

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XX Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Харків – 2018) – стендова доповідь.
2. Науково-практична конференція присвячена 90-річчю з дня народження академіка Б.Я. Резника «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса – 2019) – стендова доповідь.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (м. Запоріжжя – 2019) – публікація тез, усна доповідь.
4. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Харків – 2019) – публікація тез, стендова доповідь.
5. XIV конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ – 2019) – публікація тез.
6. XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Львів – 2019) – стендова доповідь.
7. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя – 2019) – публікація тез, стендова доповідь.
8. VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю "Проблеми сьогодення в педіатрії" (м. Харків – 2021) – публікація тез, усна доповідь.
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ – 2021) – публікація тез, усна доповідь.
10. VIII Bukovinian international medical congress, BIMCO 2021 online (м. Чернівці – 2021) – публікація тез, усна доповідь.

11. XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль – 2021) – публікація тез, усна доповідь.
12. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (м. Запоріжжя – 2021) – публікація тез, усна доповідь.
13. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковських читань) (м. Київ – 2021) – стендова доповідь.
14. 82 студентська наукова конференція для студентів-медиків та молодих вчених LYSICop 82 (м. Львів, 2021) – публікація тез, усна доповідь.