

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 2018-2022 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 та 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, в 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 ($r = 0,82$, $p < 0,01$), й 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 квантиль 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 ($r = 0,4$, $p < 0,05$), й тривалістю гострої 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 визначено *Klebsiella pneumoniae* та *Enterococcus faecalis*. Визначено, що у дітей, хворих на гостру пневмонію, в якості етіологічного патогену превалював *Streptococcus pneumoniae*. Рідше було визначено *Haemophilus influenzae*, в поодиноких випадках – *Klebsiella pneumoniae*.

Встановлено, що наявність пневмонії у дітей супроводжувалося найбільш високими показниками каспази-9 ($p < 0,05$). В той же час рівні досліджуваного ферменту у пацієнтів, хворих на бактеріальний бронхіт були в 1,6 разів нижчими, що, тим не менш, достовірно вище ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі. Досліджували вміст каспази-9 в 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 дітей, та достовірно перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$). 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 ефektorних ланки каспазного «каскаду». Ми встановили пряму середню взаємозалежність між каспазою-9 та ІЛ-6 ($r = 0,54$, $p < 0,05$), що вказувало на взаємозв'язок між інізацією 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 трансферрину 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 першій підгрупі ($p < 0,01$). Рівень фосфоліпази А2 в сироватці крові дітей першої підгрупи 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 у сироватці крові дітей від тяжкості перебігу запального захворювання ($r = 0,7$, $p < 0,05$). Спостерігали пряму залежність вмісту фосфоліпази А2 у сироватці крові дітей від тяжкості 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 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 ($p > 0,05$). 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 гострої 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 χ^2 5,584-0.019), грам-негативної патогенної мікрофлори (RR 4,118, 95 % ДІ 1,107-15,315 χ^2 4,800-

0,029), наявність фебрильної лихоманки (RR 4,188, 95 % ДІ 1,458-12,032 χ^2 6,400-0,012), повторний епізод захворювання (RR 1,866, 95 % ДІ 1,030-3,380 χ^2 6,667-0,010), вміст гепсидину (RR 4,000, 95 % ДІ 1,042-15,358 χ^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 які, розробили математичну модель прогнозування розвитку анемії 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, 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»).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше показано роль фероптозу в патогенезі розвитку анемії запалення у дітей, 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 D₃ в розвитку на прогресуванні анемії запалення і 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, 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.

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, що 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.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано спосіб діагностики анемії запалення у дітей раннього віку, хворих на гострі 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 представленою 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 гострого запального бактеріального захворювання 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.

Публікації результатів дослідження

За матеріалами дисертації 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, 9 робіт без співавторів. Отримано патент України на корисну модель.

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

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*).