

«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

ТОКАРЄВА НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК:616.233-002.1-053.2:612.017:615.37

ОСОБЛИВОСТІ МУКОЗАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ГОСТРИХ
БРОНХІТАХ У ДІТЕЙ

14.01.10 – «Педіатрія»

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук.

КИЇВ -2019

Дисертація є рукопис

Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор,
АБАТУРОВ ОЛЕКСАНДР ЄВГЕНОВИЧ,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»
завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор,
БЕКЕТОВА ГАЛИНА ВОЛОДИМИРІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)
завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
РЕЧКІНА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА,
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (м. Київ)
завідувачка відділення дитячої пульмонології та алергології

Захист відбудеться " 24 " грудня 2019 року о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі « Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м Київ, Платона Майбороди, 8)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м Київ, Платона Майбороди, 8)

Автореферат розісланий " 22 " листопада 2019 р

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Квашніна Л. В

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Показник розповсюдженості гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) в Україні становить 18 тис. випадків на 100 тис. дорослого населення, але серед дітей він в 3,6 рази вищий (67 тис. випадків на 100 тис.) (Ю.Г.Антипкін, 2018; Г.В. Бекетова, 2017). За даними ВООЗ найбільш поширеним серед захворювань респіраторного тракту є гострий бронхіт (ГБ) з питомою вагою 6,2-25,0%, а у дітей, які мають рекурентний перебіг ГРІ, цей показник підвищується до 50,0-90,0%.

На сьогодні відомо, що патогенез ГРІ та, зокрема ГБ, пов'язаний зі зниженням рівня мукозального імунітету (О.Є.Абатуров, 2016) і особливостями функціонування протимікробних пептидів (АМП), таких як лактоферин (LF), дефензини 1-3 (HNP 1-3) (Г.О. Леженко, 2017) та системи інтерферонового захисту (С.П. Кривоустов, 2015). Саме зміни даного рівню контролю інфекційного процесу є важливими для розуміння механізмів формування тривалого перебігу ГБ та має значення для розробки підходів як до лікування, так і до діагностики захворювання у дітей. Слід зазначити, що на сьогодні існує обмежена кількість публікацій щодо взаємовпливів LF, HNP 1-3, α - і γ -інтерферонів, в ротоглотковій рідині, на тривалий перебіг ГБ у дітей, з одного боку, та особливостей клінічного патерну, який узагальнює шкала Bronchitis severity score (BSS) (L.Dome, R Schuster, 1996).

Таким чином, актуальність дисертаційного дослідження пов'язана з вивченням патогенетичних особливостей мукозального захисту та механізмів формування тривалого перебігу ГБ у дітей, що дозволить розробити математичну модель прогнозування ризику тривалого перебігу ГБ та обґрунтувати диференційовані алгоритми до лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково – дослідних робіт кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Профілактика й прогноз несприятливого перебігу інфекційно-запальних захворювань респіраторного й травного тракту у дітей» (номер держреєстрації 0115U000619) та «Генотип – асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем (номер держреєстрації 0118U000629).

Мета дослідження. Знизити частоту розвитку тривалого перебігу гострого бронхіту у дітей за рахунок удосконалення його лікування, розробленого на підставі вивчення змін неспецифічних факторів захисту респіраторного тракту – дефензинів, лактоферину, інтерферонів.

Завдання дослідження:

- 1) Вивчити клінічні особливості перебігу ГБ у дітей з оцінкою важкості стану в гострому періоді захворювання та у періоді реконвалесценції за допомогою шкали BSS.
- 2) Визначити особливості назоцитограмм у дітей, хворих на ГБ у динаміці перебігу захворювання.

3) Дослідити динаміку змін концентрації антимікробних пептидів (АМП) у ротоглотковій рідині й інтерферонів (IFN) у сироватці крові та ротоглотковій рідині у дітей з ГБ.

4) Розробити математичну модель оцінки вірогідності затяжного перебігу ГБ у дітей.

5) Оцінити ефективність та обґрунтувати доцільність корекції змін мукозального імунітету у дітей з ГБ.

6) Розробити алгоритм диференційованого вибору заходів у схемі терапії ГБ у дітей.

Об'єкт дослідження: гострий бронхіт у дітей.

Предмет дослідження: клінічний перебіг ГБ, важкість ГБ у дітей, динаміка змін концентрації АМП та IFN у ротоглотковій рідині та сироватці крові при ГБ у дітей, диференційований вибір заходів лікування.

Методи дослідження: ретроспективний аналіз карт стаціонарних хворих; клініко-анамнестичні, загальноклінічні, імуноферментні та статистичні методи .

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше визначено особливості змін рівня АМП у ротоглотковій рідині та сироватці крові при гострому бронхіті у дітей віком від 1 до 6 років, що дозволило уточнити патогенетичні механізми розвитку захворювання.

Отримані наукові дані, що у процесі розвитку ГБ у дітей віком від 1 до 6 років відбуваються фазові зміни концентрації LF, HNP 1-3 і IFN- γ в ротоглотковій рідині та вмісту IFN- γ та - α у сироватці крові. Доведено патогенетичне значення змін показників мукозального імунітету (LF, HNP 1-3, IFN- γ , IFN- α) у дітей в динаміці перебігу ГБ, а саме встановлено, що рівень вмісту АМП та динаміка змін їх рівня у гострому періоді та у періоді реконвалесценції ГБ зумовлюють особливості клінічної картини та перебіг захворювання.

Визначені клініко-анамнестичні та лабораторні фактори ризику розвитку тривалого перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років.

На підставі вивчення фазових змін концентрації АМП та IFN патогенетично обґрунтована необхідність проведення корекції змін мукозального імунітету у дітей з ГБ.

Проведена оцінка ефективності та обґрунтована доцільність застосування рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону, OM-85, *Bacillus subtilis* та сухого екстракту листя плюща звичайного у схемі лікування ГБ у дітей віком від 1 до 6 років

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі результатів ретроспективного аналізу карт стаціонарних хворих, підтверджено, що найбільш вразливою категорією пацієнтів у структурі госпіталізованих з приводу ГБ є діти віком від 1 до 6 років (до 48,5% всіх звернень).

Встановлено, що клініко-анамнестичні предикти (перинатальне ураження центральної нервової системи, низька маса тіла при народженні, паління матері), ступінь тяжкості ГБ (за показником загальної кількості балів за шкалою BSS) та фазові зміни концентрації АМП й інтерферонів визначають ризик розвитку

тривалого перебігу захворювання та обґрунтовують необхідність підсилення саногенезу ГБ у дітей від 1 до 6 років.

Включення до схеми лікування дітей віком від 1 до 6 років з ГБ рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону (INF- $\alpha_2\beta$), *Bacillus subtilis*, OM-85 та сухого екстракту листя плюща звичайного дозволяє підвищити ефективність терапії, скоротити тривалість проявів основних синдромів захворювання за шкалою BSS.

У практику охорони здоров'я запропоновано математичну модель щодо прогнозування тривалого перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років, яка розроблена на підставі статистичної обробки 87 клініко-анамнестичних, лабораторних та імунологічних параметрів.

Для сімейних лікарів та лікарів-педіатрів розроблено диференційований алгоритм вибору різних лікарських засобів при лікуванні ГБ у дітей від 1 до 6 років.

Впровадження результатів роботи у практику. Результати дослідження впроваджено у практику роботи педіатричних та інфекційних відділень обласних та міських дитячих лікарень: Київської міської дитячої клінічної лікарні №2, Дніпропетровської міської клінічної лікарні №1, Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні, Харківської міської дитячої клінічної лікарні, Сумської міської дитячої клінічної лікарні, Обласної дитячої клінічної лікарні м Чернівці.

В практику охорони здоров'я за результатами дослідження видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №171–2015 «Оптимізація лікування дітей раннього віку з гострим бронхітом та порушенням стану мікробіоценозу слизових верхніх дихальних шляхів»

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрі педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «ДМА» МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним, самостійним дослідженням. Автором самостійно проведено літературний та патентний пошук, узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, проаналізована сучасна наукова література за темою роботи, визначено мету та задачі дослідження, сформовані групи спостереження, обрані методики досліджень, виконано відбір хворих, проведено клінічне обстеження дітей, аналіз та оцінка отриманих результатів досліджень. Автором особисто сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичне опрацювання даних. Дисертантом написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження отриманих результатів у лікувальну та клінічну практику. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (м. Донецьк, 2010), науково-практичній конференції «Новые технологии в педиатрии и детской хирургии» (м.Алушта, 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 2011), науково-практичній

конференції «Современные проблемы педиатрии» (м. Алушта, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті акад. Б.Я.Резника «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (м. Одеса, 2011, 2018, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Другий академічний симпозиум з педіатрії» до 100 – річчя заснування НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ, (м. Трускавець, 2018), наукова – практичній конференції «Propects for development of medicine in EU countries and Ukraine» (м. Влоцлавек, республіка Польща; 2018), XXI Всеукраїнській науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (м. Львів, 2019)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, серед яких 8 статей у фахових наукових виданнях України, які внесено до міжнародних наукометричних баз, 3 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 208 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 42 таблицями, 11 рисунками та 2 діаграмами. Список літератури містить 284 джерела, які розміщені на 27 сторінках. Дисертація містить 2 додатки, які займають 3 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційне дослідження проведене відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно ґрунтувалось на використанні системного підходу до комплексу досліджень і визначалось окресленою метою і конкретними завданнями роботи.

Наукове дослідження за своїм дизайном було проспективним, контрольованим, рандомізованим та відкритим. Програма дослідження за дизайном складалася з трьох етапів. На першому етапі проведено аналіз розповсюдження ГБ в Україні, м. Дніпрі та Дніпропетровській області за даними офіційних статистичних звітів 2009–2013 рр. та ретроспективний аналіз 3362 карт стаціонарних хворих, які лікувались в інфекційних відділеннях КЗ «Дніпропетровська ДМКЛ №1» ДОР з визначенням питомої ваги дітей з ГБ. Підтверджено, що найбільш вразливою категорією пацієнтів у структурі госпіталізованих з приводу ГБ є діти віком від 1 до 6 років (48,5% всіх звернень).

На другому етапі роботи на підставі розроблених згідно з метою та завданнями критеріїв включення та виключення сформовано групу дослідження – 122 дитини з ГБ віком від 1 до 6 років, яким було проведено вивчення анамнестичних та клінічних особливостей. Важкість стану дітей з ГБ оцінювалась двічі в динаміці спостереження – при надходженні до стаціонару та на 7-й день перебування у лікарні, – з використанням стандартизованої шкали BSS, яка інтегрує вираженість проявів п'яти клінічних ознак ГБ: кашлю, мокротиння,

аускультативного визначення хрипів, наявності болю в грудній клітці при кашлі і диспное; ці симптоми виражались за 5-балльною шкалою Likert: 0 – відсутній, 1 – помірний, 2 – середньої тяжкості, 3 – тяжкий і 4 – дуже тяжкий.

Лабораторні дослідження першого рівня значущості проведені у всіх пацієнтів з ГБ, а імунологічні тести другого рівня – у 60 пацієнтів. Визначення концентрації IFN- γ , LF, HNP (1-3) у ротоглотковій рідині та концентрації IFN- γ та - α в сироватці крові проводилось імуноферментним методом.

IFN- γ визначався за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення концентрації IFN- γ «Гамма- інтерферон – ІФА- БЕСТ А–8752» фірми «Вектор Бест» (Росія). Концентрація IFN- α визначалася на спектрофотометрі Sanofi Diagnostics Pasteur PR 2100 за допомогою комерційних тест-систем IFN- α Elisa Kit фірми Diaclone (Франція). LF визначали за допомогою рідера «Lactoferrin, Human, Elisa, kit». У роботі використовували набір реактивів "Human Lactoferrin" NK 329 Edition 06-16 виробництва компанії «Нускулт Біотек» (USA). Вміст α -дефензинів 1-3 (HNP 1-3) визначали імуноферментним методом за допомогою рідера «Human HNP 1-3 ELISA kit». У роботі використовували набори реактивів «Human HNP» NK317 Edition 08-16 виробництва компанії «Нускулт Біотек» (USA).

На третьому етапі дисертаційної роботи узагальнено результати всіх досліджень та з урахуванням значущості змін мукозального імунітету в перебігу ГБ обґрунтована необхідність медикаментозної корекції у дітей віком від 1 до 6 років.

З метою підсилення стандартної терапії ГБ сформовані чотири підгрупи дітей, які відрізнялись між собою за видом терапевтичних заходів, були співставлені за віком та статтю. Перша підгрупа пацієнтів (27 дітей) до стандартної терапії додатково отримувала рекомбінантний $\alpha 2\beta$ інтерферон, друга підгрупа (22 дитини) – пробіотичний препарат, який уміщував штами *Bacillus subtilis*, третя підгрупа (20 дітей) – бактеріальний лізат OM-85 та четверта (23 дитини) – сухий екстракт листя плюща звичайного. Групою порівняння були діти з ГБ, співставлені за віком та статтю (30 дітей), які отримували стандартну терапію (оральна регідратація, вітамінотерапія, симптоматична терапія) відповідно протоколу діагностики та лікування ГБ у дітей МОЗ України №18 від 13.01.2005.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою програм Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). ROC - аналіз та побудову ROC - кривих здійснювали у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 17.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2018). Залежно від розподілу статистичних сукупностей застосовували як параметричні, так і непараметричні критерії.

Результати дослідження та їх обговорення. До групи спостереження увійшли 122 дитини віком від 1 до 6 років з верифікованим діагнозом ГБ, який був встановлений за критеріями уніфікованого протоколу діагностики та лікування ГБ у дітей МОЗ України №18 від 13.01.2005 р. Дітей від 1 до 3 років

було 85 (70,0%) осіб, від 3 до 6 років – 37 (30,0%). Аналіз анамнестичних даних показав, що всі діти мали середній рівень показника маси тіла при народженні ($3455,3 \pm 104,6$ г), 21 (17,4%) дитина мала обтяженість перинатального (перинатальне ураження ЦНС) та постнатального (неонатальна жовтяниця) анамнезів. На природному вигодовуванні, принаймні до 1 року знаходились 85 осіб (70,0%). На момент включення до групи спостереження спорадично хворіли ГРІ – 61 (50,0%) дітей, 12 (10,0%) в анамнезі хворіли на гострі кишкові інфекції та 49 осіб (40,0 %) хворіли на ГБ. У 49 родин (40,0%) батьки мали шкідливі звички (паління матері або батька). Прояви алергії в анамнезі мали 27 дітей (22,5%), (харчову – 12,5%, медикаментозну – 10%). Супутню патологію у вигляді анемії 1 ст зареєстровано у 52 (42,5%), у 12 (10,0%) мав місце хронічний тонзиліт, у 6 дітей (5,0%) – остаточні явища перинатального ураження центральної нервової системи.

Об'єктивне загальноклінічне обстеження дітей з ГБ показало, що тяжкість стану була обумовлена виразністю та тривалістю основних клінічних синдромів: на період надходження до стаціонару катаральний синдром спостерігався у 119 (97,5%) осіб, синдром інтоксикації – у 91 (75,0%), гіпертермічний синдром у 30 (25,0%) хворих, ацетонемічний синдром у 12 (10,0%). Легкий перебіг ГБ мали лише 6 (5,0%) дітей, середньо важкий зареєстровано у 73 (60,0 %) та важкий – у 43 (35,0%) дітей.

Зміни при аускультативній легенів у вигляді сухих та вологих хрипів мали 91(75,0%) дітей, вологі хрипи зареєстровані у 79 (65,0%) дітей, сухі – у 12(10,0%) осіб.

Подальше дослідження та проведення статистичного прогнозування ризику тривалого перебігу ГБ показало, що наявність у дитини саме сухих хрипів при аускультативній була предиктом пролонгації захворювання ($BP=2,1$), як і сухий кашель без виділення або з незначним обсягом мокротиння ($BP=3,2$), а вислуховування вологих хрипів незначною мірою знижувало цей ризик ($BP=-0,6$).

Результати динамічного спостереження пацієнтів з ГБ віком від 1 до 6 років за шкалою BSS подані в табл.1

Таблиця 1

Оцінка основних проявів ГБ у дітей віком від 1 до 6 років за шкалою BSS в динаміці перебігу захворювання (кількість балів)

Ознаки	Гострий період	Період реконвалесценції	p між групами
Кашель	$2,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$\leq 0,000$
Мокротиння	$1,9 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$\leq 0,014$
Аускультативне визначення хрипів	$2,0 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	$\leq 0,000$
Наявність болю у грудній клітці при кашлі	$0,5 \pm 0,1$	$0,00 \pm 0,0$	$\leq 0,000$
Диспное	$1,6 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$\leq 0,000$
Загальна кількість балів	$8,2 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,3$	$\leq 0,000$

Згідно з даними шкали тяжкості проявів ГБ (BSS) максимально регресуючою ознакою є аускультативне визначення хрипів: зменшення в 5 разів з $2,0 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,1$ ($p \leq 0,001$) та найбільш стійкою – є кашель: зменшення лише в 1,7 разів – з $2,3 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,1$ ($p \leq 0,001$). Всі діти мали позитивну динаміку перебігу ГБ до періоду реконвалесценції та зменшення загальної кількості балів BSS з $8,2 \pm 0,4$ до $3,9 \pm 0,3$ (табл.1).

Оцінка динаміки перебігу ГБ на рівні місцевих характеристик запалення слизової порожнини носа дозволили виявити сталість ознак порушень цитоархітектоніки. За даними назоцитогам у дітей з ГБ спостерігаються зміни клітинної архітектоніки слизової оболонки носової порожнини: збільшення кількості лейкоцитів в гострому періоді захворювання до $10,3 \pm 1,3$, за рахунок нейтрофільних гранулоцитів ($89,3 \pm 2,7\%$); наявність слизу, що свідчить про запалення та підвищений рівень загибелі епітеліоцитів, що зберігається і в періоді реконвалесценції захворювання.

Показники периферійної крові в динаміці оцінки перебігу ГБ мали класичні фазові зміни гемограми, що співпадає з даними багатьох дослідників (І.Г.Березняков, 2008; В.Г.Майданник, 2014; О.М.Охотнікова, 2016).

Прогностично значущим у клінічному аналізі периферійної крові виявилось визначення кількості гранулоцитів: кількість еозинофілів менше $4,0\%$, паличкоядерних клітин менше $10,3\%$, а сегментоядерних менше $33,7\%$ зменшували відносний ризик тривалого перебігу ГБ ($BP = -1,4$; $BP = -2,8$ та $BP = -5,9$, відповідно).

За отриманими даними у дітей з ГБ мало місце достовірне зниження концентрації IFN- γ у сироватці крові з $1,4 \pm 0,1$ нг/мл у гострому періоді захворювання до $0,9 \pm 0,1$ /мл у періоді реконвалесценції ($p \leq 0,03$); підвищення концентрації IFN- γ у ротоглотковій рідині з $0,9 \pm 0,1$ нг/мл до $1,2 \pm 0,11$ нг/мл у періоді реконвалесценції ($p < 0,034$); підвищення концентрації HNP 1-3 у ротоглотковій рідині з $1,3 \pm 0,1$ нг/мл у гострому періоді захворювання до $1,9 \pm 0,2$ нг/мл у періоді реконвалесценції відповідно.

Доведено, що рівень IFN- γ у межах від 1,8 до 2,4 нг/мл знижував ризик тривалого перебігу ГБ ($BP = -3,8$), а концентрація HNP 1-3 при значенні від 2,2 до 3,1 нг/мл суттєво підвищувала цей ризик ($BP = 3,2$).

Визначення значущості та спрямованості змін мукозального імунітету в патогенезі ГБ у дітей та їх вклад в розвиток тривалого перебігу захворювання обґрунтували необхідність корекції лікувальних заходів різними групами препаратів.

Додавання рекомбінантного IFN- $\alpha_2\beta$ до стандартної терапії у дітей I підгрупи спостереження призводило до появи достовірних змін клінічних проявів ГБ в динаміці перебігу захворювання: за шкалою BSS спостерігалась достовірно менша виразність кашлю (t-критерій = 4,92; $p = 0,00005$), тривалість аускультативного визначення хрипів (t-критерій = 4,95; $p = 0,00005$) та диспное (t-критерій = 4,02; $p = 0,00005$), що узагальнювалось показником суми балів $3,4 \pm 0,4$ проти $5,2 \pm 0,5$ у пацієнтів з групи порівняння (t-критерій = 6,25; $p = 0,000002$).

Також достовірно зменшувалась тривалість загальнозапального синдрому, а саме період лихоманки склав $2,3 \pm 0,3$ проти $3,5 \pm 0,4$ днів у дітей, які не отримували рекомбінантний IFN- $\alpha_2\beta$ ($p \leq 0,05$). Одуження на 7 добу захворювання реєструвалось у 23 (85,0%) хворих I підгрупи проти 14 (46,0%) дітей, що отримували стандартну терапію.

Імунологічна ефективність терапії дітей з ГБ з використанням IFN- $\alpha_2\beta$ представлена достовірним збільшенням концентрації LF до $2,32 \pm 0,13$ мкг/мл в ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції ГБ, яке не спостерігалось у дітей з групи порівняння. Проведений кореляційний аналіз показав, що під впливом терапії з додаванням рекомбінантного IFN- $\alpha_2\beta$ відбувалася зміна матриці взаємозв'язків між концентрацією IFN- γ , HNP 1-3 і LF. На тлі стандартної терапії мала місце наявність прямого взаємовпливу концентрації HNP 1-3 та LF в гострий період ГБ ($r = 0,40$), концентрацій IFN- γ в сироватці крові ($r=0,69$) і HNP 1-3 ($r=0,43$) в ротоглотковій рідині в гострому періоді і в періоді реконвалесценції ГБ; і зворотньопрпорційний зв'язок між концентраціями HNP 1-3 в ротоглотковій рідині на початку хвороби і LF в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції ($r=-0,39$).

У хворих, що одержували до стандартної терапії додатково препарат рекомбінантного IFN- $\alpha_2\beta$, відзначалося значне збільшення сили та щільності кореляційного зв'язку до $r=0,98$ концентрації IFN- γ в сироватці крові від гострого періоду до реконвалесценції і з'являлася негативна залежність концентрації IFN- γ ($r=-0,49$) в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції від рівня IFN- γ в сироватці крові на початку захворювання. Також зникала позитивна залежність рівня концентрації LF у період реконвалесценції від рівня HNP 1-3 в ротоглотковій рідині на початку захворювання.

Підвищення рівня залежності концентрації IFN- γ у сироватці крові на початку і в кінці захворювання на тлі терапії рекомбінантним IFN- $\alpha_2\beta$, ймовірно, демонструє можливість препарату пролонгувати певний рівень активності функціонування механізмів продукції IFN- γ до періоду завершення інфекційного процесу.

У дітей II підгрупи, які додатково отримували препарат, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, реєструвалось більш швидке зменшення всіх клінічних проявів ГБ. За шкалою BSS загальна сума балів у дітей, що отримували стандартну терапію, становила $5,2 \pm 0,5$, а на тлі терапії в поєднанні з препаратом, що містить бактерії *Bacillus subtilis* $3,4 \pm 0,4$ (t-критерій = 6,25; $p = 0,000002$). Встановлено, що до періоду одужання у хворих II підгрупи, спостерігалася достовірно менша виразність таких проявів хвороби як кашель (t-критерій = 4,92; $p=0,00005$), аускультативне визначення хрипів (t-критерій = 4,95; $p=0,00005$), диспное (t-критерій = 4,02; $p=0,0005$), ніж у хворих, які отримували стандартну терапію. Тривалість періоду лихоманки на тлі стандартної терапії та терапії, поєднаної з препаратом, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, різнилась і становила ($3,5 \pm 0,4$) і ($2,3 \pm 0,3$) дні, відповідно (t-критерій = 2,40; $p=0,0245$). У пацієнтів II підгрупи у 71,4% випадків спостерігалось одужання на 7 добу захворювання, в той час як у

хворих, які отримували тільки стандартну терапію, одужання на 7 добу відзначено менше ніж у половини (46%).

Доведено, що регрес клінічних проявів захворювання був пов'язаний з підвищенням концентрації LF в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції, отже імунологічна ефективність терапії дітей з ГБ з використанням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, представлена достовірним (t-критерій = 3,02; p=0,0057) збільшенням концентрації LF до $2,0 \pm 0,1$ мкг/мл в ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції ГБ, яке не спостерігалось в дітей з групи порівняння.

За отриманими даними у гострий період ГБ рівень IFN- γ в сироватці крові становив $1,4 \pm 0,1$ та $1,8 \pm 0,1$ нг/мл у хворих, які не отримували або отримували препарат, що містить бактерії *Bacillus subtilis* відповідно; а до періоду реконвалесценції відбувалося достовірне зниження його рівня до $0,9 \pm 0,1$ нг/мл (t-критерій = 2,34; p=0,0282); $1,21 \pm 0,12$ нг/мл, відповідно (t-критерій = 3,77; p=0,0009). У хворих II підгрупи з'являлася позитивна залежність рівня концентрації IFN- γ і LF в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції хвороби від їх же рівнів на початку захворювання та змінювалася спрямованість залежності концентрації LF в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції від концентрації HNP 1-3 в ротоглотковій рідині на початку захворювання із зворотньо-пропорційної (r = -0,39) на прямо-пропорційну (r=0,47). Встановлена поява прямої залежності вмісту IFN- γ в ротоглотковій рідині на початку і періоді реконвалесценції захворювання. Ефективність застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, становить 71,4%.

Клінічна ефективність додавання бактеріального лізату OM-85 до стандартної терапії дітей з ГБ підтверджується більш швидким зменшенням клінічних ознак захворювання (t-критерій = 6,25; p=0,000002), при цьому середня тривалість лихоманки у дітей з ГБ в III підгрупі становила 2,8 дні проти 3,5 днів у дітей групи яка отримувала стандартну терапію, симптоми інтоксикації – 2,3 і 2,9 дня відповідно, середня тривалість катаральних явищ 4,2 та 4,6 дня, відповідно. Нівелювання катарального синдрому до періоду реконвалесценції було відзначено у 17 (85,0%) пацієнтів III підгрупи проти 15 (50,0%) пацієнтів на стандартній терапії. Залишкові катаральні явища до закінчення 10-денного курсу лікування збереглися у 3 (15%) пацієнтів, які в схемі лікування додатково отримували препарат OM-85 проти 5 (25%) пацієнтів групи зі стандартною терапією ГБ.

Оцінка ефективності терапії з використанням шкали BSS показала, що загальна сума балів, яка характеризує тяжкість проявів захворювання на період реконвалесценції у дітей, що отримували стандартну терапію, становила $5,2 \pm 0,5$ проти $3,4 \pm 0,4$ на тлі стандартної терапії в поєднанні з препаратом OM-85 (t-критерій = 6,25; p = 0,000002).

Імунологічна ефективність включення до стандартної терапії препарату OM-85 підтверджена доведеною статистично значущою різницею за динамікою рівня IFN- α до періоду реконвалесценції в групах порівняння: збільшився в середньому на 51,1 од. (приріст на 84,5%), проте у дітей групи порівняння— лише на 21,3 од. (приріст на 37,2%) (p \leq 0,01).

У дітей IV підгрупи спостереження, які отримували сухий екстракт листя плюща звичайного, реєструвалось скорочення тривалості катарального синдрому, швидше регресували прояви кашлю (t-критерій = 2,68; $p=0,01$), диспное (t-критерій = 5,81; $p=0,000001$), скорочувався період аускультативної реєстрації вологих хрипів над поверхнею легень (t-критерій = 6,96; $p=0,000001$), й до періоду одужання спостерігалася позитивна динаміка назоцитогамм за рахунок зниження кількості лейкоцитів на слизовій з $16,7\pm 3,8$ до $8,0\pm 1,7$ (t-критерій = 2,09; $p=0,047$), що не реєструвалось у хворих групи порівняння. Включення сухого екстракту листя плюща звичайного до стандартного лікування дітей, хворих на ГБ, достовірно (t-критерій = 2,07; $p=0,046$) сприяло збільшенню вмісту LF в ротоглотковій рідині на час періоду реконвалесценції захворювання, що не реєструвалось у дітей з ГБ групи порівняння. Кореляційний аналіз дозволив виявити, що у хворих, які отримували препарат плюща, з'являвся обернено-пропорційний зв'язок змісту IFN- γ в сироватці крові в гострому періоді з вмістом IFN- γ в ротоглотковій рідині $r=-0,35$ в періоді реконвалесценції.

На підставі узагальнення отриманих нами результатів сукупності клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних та імунологічних характеристик дітей віком від 1 до 6 років, які мали ГБ, нами визначені найбільш інформативні чинники та створено прогностичну таблицю, що дає можливість розрахувати ймовірність розвитку тривалого перебігу захворювання у дітей з ГБ (табл. 2).

Принцип роботи з математичною моделлю прогнозу розвитку тривалого перебігу захворювання у дітей з ГБ полягає у складанні діагностичних коефіцієнтів (ДК), які відповідають виявленим ознакам у даної дитини. Ймовірність формування тривалого перебігу захворювання становить 80,0% при досягненні суми ДК 6 балів, 90,0% – 9,5, а 95,0% – 13 балів. Показники ефективності даної математичної моделі прогнозу розвитку тривалого перебігу ГБ у дітей становили: специфічність – 89,3%, чутливість – 87,5%, тест прогнозування позитивного результату – 95,6%, тест прогнозування негативного результату – 72,9%.

Таким чином, для оптимізації роботи лікарів первинної та вторинної ланки надання медичної допомоги нами розроблена проста математична модель прогнозування ймовірності розвитку тривалого перебігу ГБ, яка дозволяє своєчасно формувати групу ризику з тривалого перебігу ГБ та проводити заходи, які мінімізують ці ризики.

Узагальнення результатів дисертаційного дослідження на підставі оцінки клініко-імунологічної ефективності медикаментозної корекції з метою підсилення саногенезу ГБ та вірогідних кореляційних впливів цих змін на результат лікування дітей дозволило розробити диференційований алгоритм вибору різних лікарських засобів при лікуванні ГБ при наявності ризику його пролонгованого перебігу (рис.1).

Якщо секреція мокротиння виражена й дитина має надлишок продукції IFN- γ необхідно призначати рекомбінатний IFN- $\alpha 2\beta$. В разі, якщо у дитини секреція мокротиння не виражена і має місце надлишок продукції IFN- γ – доцільно

призначати пробіотичний препарат *Bacillus subtilis*. Коли має місце дефіцит IFN- α , а секреція мокротиння не виражена, слід призначати ОМ-85.

Таблиця 2

Математична модель оцінки вірогідності затяжного перебігу ГБ у дітей

	Показники	Градації	Діагностичний коефіцієнт
Анамнестичні фактори			
1	Маса тіла при народженні (кг)	1,5 - 2,6	-2,8
		2,6 - 3,7	-1,6
		3,7 - 4,8	2,6
2	Паління матері	є	3,2
		немає	-0,7
3	Фонові стани	Перинатальне ураження ЦНС	3,2
		Хронічний тонзиліт	3,2
Клінічні фактори на початку захворювання			
1	Підвищення температури тіла	37,3 - 38,7°C	3,2
2	Підвищення температури тіла	38,7 - 40°C	-2,3
3	Тривалість лихоманки (дні)	1 - 2	-5,6
		2 - 5	1,8
4	Аускультативні зміни	Сухі хрипи	2,1
		Вологі хрипи	-0,6
		Немає	-2,3
5	Кашель сухий, без мокротиння	Є	3,2
Лабораторні показники на початку захворювання			
1	Еозинофіли	2 - 4%	-1,4
		5 - 6%	5,1
2	Паличкоядерні	6 - 10%	-2,8
		10 - 15%	3,2
3	Сегментоядерні	менш 34%	-5,9
		більш 34%	2,4
4	Моноцити	3 - 6%	-3,8
5	Вміст INF- γ в слині	1,8 - 2,4 нг/мл	-3,8
6	Вміст HNP 1-3 в слині	2,2 - 3,1 нг/мл	3,2

У випадку відсутності мокротиння та нормального рівня продукції IFN- α рекомендовано застосування сухого екстракту листя плюща звичайного.

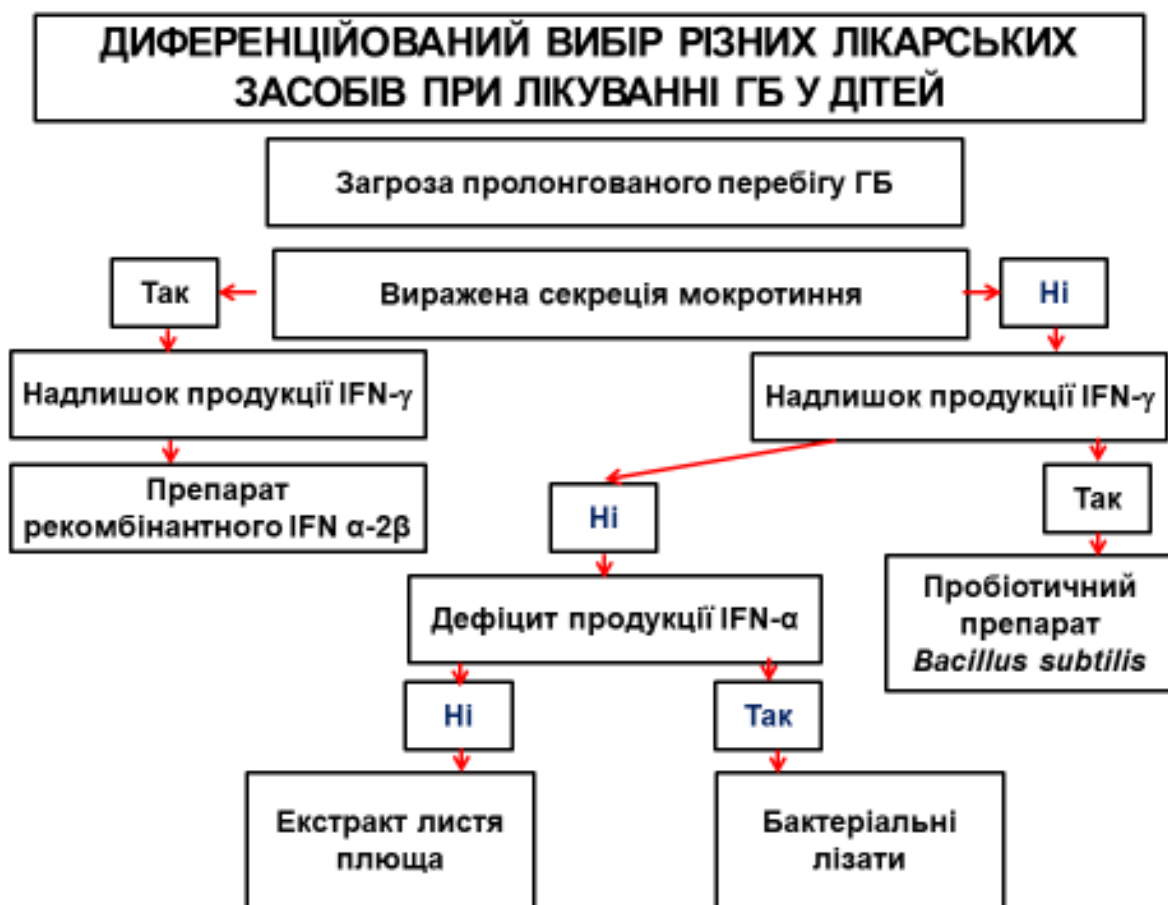


Рисунок 1. Алгоритм диференційованого вибору різних препаратів для підсилення саногенезу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років.

За результатами впровадження в практичну ланку охорони здоров'я вище наведеного алгоритму дій лікаря при необхідності підсилення стандартної терапії ГБ у дітей ефективність використання та вірогідність отримання кінцевого результату визначена на рівні 75,0-86,0%.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення науково-практичної задачі педіатрії – вивчені особливості мукозального захисту респіраторного тракту у дітей хворих на ГБ та визначено фактори ризику формування тривалого перебігу захворювання. Розроблено математичну модель прогнозу та обґрунтовано диференційований підхід до медикаментозної терапії ГБ у дітей.

2. Класичним проявом ГБ у дітей є поєднання катарального та загально запального синдрому. Згідно з даними шкали тяжкості проявів захворювання (BSS) найбільш стійкою ознакою ГБ у дітей віком від 1 до 6 років є кашель (зменшення рівня показника за шкалою BSS з $2,3 \pm 0,1$ у гострому періоді до $1,3 \pm 0,1$ у періоді реконвалесценції, при $p \leq 0,001$), а максимально регресуючою ознакою – аускультативно визначальні хрипи (зменшення рівня показника з $2,0 \pm 0,2$ у гострому періоді захворювання до $0,4 \pm 0,1$ за шкалою BSS у періоді реконвалесценції)

3. У дітей з ГБ віком від 1 до 6 років спостерігаються сталі зміни клітинної архітекτονіки слизової оболонки носової порожнини не залежно від періоду захворювання (кількість лейкоцитів в назоцитогаммі $10,3 \pm 1,3$, за рахунок нейтрофільних гранулоцитів – $89,3 \pm 2,7\%$; при цьому 50,0% назоцитогамм характеризуються наявністю невеликої кількості слизу, 35,0% – помірної та 10,0% – великої кількості слизу, що свідчить про пролонгацію місцевого запалення та підвищений рівень загибелі епітеліоцитів до періоду реконвалесценції.

4. ГБ супроводжується фазовою зміною вмісту інтерферонів та антимікробних молекулярних компонентів мукозального захисту респіраторного тракту. Найважливішою ознакою, що характеризує незатяжний перебіг ГБ у дітей віком від 1 до 6 років, є вірогідне підвищення концентрації HNP 1-3 у ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції захворювання (з $1,3 \pm 0,1$ нг/мл у гострому періоді захворювання до $1,9 \pm 0,2$ у періоді реконвалесценції).

5. Основними факторами ризику тривалого перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років є: перинатальне ураження центральної нервової системи в анамнезі (BP = 2,08), паління матері (BP=2,08), субфебрильна лихоманка (BP=3,2), сухі хрипи при аускультації (BP=2,1), високий рівень HNP 1-3 ($2,2-3,1$ нг/мл) у ротоглотковій рідині у гострому періоді захворювання (BP=3,2).

6. Додавання рекомбінантного IFN- $\alpha 2\beta$ або додаткове застосування пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* дітям з ГБ призводить до односпрямованих позитивних клініко-імунологічних змін: швидкому регресу клінічних проявів захворювання (до періоду реконвалесценції за даними шкали BSS реєструється зменшення загальної кількості балів до $3,2 \pm 0,5$ та $3,4 \pm 0,4$ відповідно для цих препаратів; проти $5,2 \pm 0,5$ балів у пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію); сприяє зниженню продукції IFN- γ в сироватці крові та підвищенню LF в ротоглотковій рідині, що підтверджує ефективність та контроль запалення з підвищенням антибактеріального імунітету та попереджає розвиток затяжного перебігу ГБ.

7. Клініко - імунологічна ефективність використання бактеріального лізату OM-85 обумовлена швидким регресом клінічних проявів захворювання до періоду реконвалесценції за даними шкали BSS: має місце зменшення загальної кількості балів до $3,4 \pm 0,4$ проти $5,2 \pm 0,5$ балів у пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію та підвищенням IFN- α в сироватці крові, що підсилює першу ланку імунного захисту.

8. Призначення препарату сухого екстракту листя плюща звичайного супроводжується не тільки відхаркувальним ефектом, але й підвищенням рівня концентрації LF в ротоглотковій рідині в 1,2 рази (з $1,70 \pm 0,12$ мкг/мл до $2,08 \pm 0,09$ мкг/мл). Враховуючи, що сухий екстракт листя плюща звичайного індукує продукцію лактоферину в респіраторному тракті, даний препарат можна вважати компонентом патогенетичної терапії.

9. Застосування алгоритму диференційованого вибору препаратів при лікуванні ГБ у дітей віком від 1 до 6 років дозволяє персоніфікувати вибір медикаментозної корекції та мати ефективність лікування з вірогідністю отримання кінцевого результату на рівні 75,0-86,0%, а використання простої

математичної моделі оцінки вірогідності затяжного перебігу ГБ дозволяє провести скринінг пацієнтів на ранніх етапах захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою формування груп ризику щодо формування затяжного перебігу гострого бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років доцільно використовувати математичну модель прогнозу, яка розроблена на підставі статистичної обробки 87 клініко - анамнестичних, лабораторних та імунологічних параметрів і має специфічність 89,3% та чутливість – 87,5%.

2. Вибір індивідуалізованого лікування ГБ у дітей базується на визначенні рівню ризику тривалого перебігу, виразності катарального синдрому, показниках продукції IFN- γ і IFN- α в сироватці крові на початку захворювання. Високий ризик тривалого перебігу є показанням для призначення імуноактивних препаратів.

3. У хворих з ГБ виражена секреція мокротиння і висока концентрація IFN- γ є показанням для призначення рекомбінантного $\alpha 2\beta$ -інтерферону для ректального застосування в дозі 500000 МО $\alpha 2\beta$ -інтерферону 2 рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 5 днів, пацієнти з незначною секрецією мокротиння й високою концентрацією IFN- γ потребують призначення пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* по 1 саше 2 рази протягом 7 днів; а з незначною секрецією мокротиння, невисокою концентрацією IFN- γ і дефіцитарною продукцією IFN- α – бактеріального лізату OM 85 у дозі 3,5 мг 1 раз на добу протягом 10 днів. Високий ризик тривалого перебігу без девіацій продукції IFN є показанням для призначення сухого екстракту листа плюща звичайного.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Абатуров А.Е. Эффективность лечения респираторных вирусных заболеваний у детей с применением бактериальных лизатов / А.Е. Абатуров, Н.М. Токарева // *Здоровье ребенка*. – 2015. – 1(60). – С. 21–24. *Здобувачем особисто здійснено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу.*

2. Абатуров А.Е. Бактериальные лизаты как ключевой медикаментозный компонент профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Н.М. Токарева, В.Л. Бабич // *Здоровье ребенка*. – 2015. – № 5(65). – С. 95–101. *Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати.*

3. Абатуров О.Є. Эффективность пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* для лікування гострого простого бронхіту у дітей / О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева // *Современная педиатрия*. – 2018. – 6 (94). – С. 84–87. *Здобувачем здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки.*

4. Абатуров О.Є. Відхаркувальна терапія при гострих респіраторних інфекціях у дітей / О.Є. Абатуров, В.Л. Бабич, Н.М. Токарева // *Здоровье ребенка*. – 2018. –

13 (5). – С. 101–106. *Здобувачем здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати.*

5. Абатуров О.Є. Вплив екстракту листя плюща на продукцію антимікробних пептидів при гострому простому бронхіті в дітей / О.Є. Абатуров, Н.М.Токарева, А.О. Нікуліна // *Здоров'є ребенка.* – 2018 – 13(6). – С.553–559. *Здобувачем особисто проведено аналіз літературних джерел, здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати.*

6. Абатуров О.Є. Актуалізація застосування інтерферону при гострому простому бронхіті у дітей / О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева // *Здоров'є ребенка.* – 2018 –13 (7). – С. 39–45. *Здобувачем особисто проведено аналіз літературних джерел, здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати.*

7. Агафонова О.О. Прогнозування ризику розвитку тривалого перебігу гострого бронхіту в дітей / О.О. Агафонова, Н.М. Токарева // *Здоров'є ребенка.* – 2019. – 14(3). – С. – 19–23. *Здобувачем особисто проведено аналіз літературних джерел, здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки, підготовка до публікації.*

8. Абатуров О.Є. Алгоритм диференційованого вибору лікарських засобів при терапії гострого простого бронхіту у дітей / О.Є. Абатуров, І.Л. Височина, Н.М. Токарева// *Перинатологія та педіатрія.* – 2019. – 2(78). – С. 46–50. *Здобувачем особисто проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати.*

АНОТАЦІЯ

Токарева Н.М. Особливості мукозального захисту при гострих бронхітах у дітей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія» – Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України", м. Київ, 2019.

Дисертацію присвячено вивченню шляхів зниження частоти розвитку тривалого перебігу ГБ у дітей за рахунок удосконалення його лікування, а саме, запропоноване нове вирішення науково-практичного завдання педіатрії – індивідуалізувати лікування гострого бронхіту у дітей, на підставі врахування несприятливого впливу клініко-анамнестичних факторів ризику, особливостей клінічних проявів і відповіді мукозальної імунної системи респіраторного тракту під час захворювання.

Класичним проявом ГБ у дітей від 1 до 6 років є поєднання катарального та загально-запального синдрому що поєднується зі стійкими змінами клітинної архітекtonіки слизової оболонки носової порожнини та за даними шкали BSS,

найбільш стійкою ознакою ГБ є кашель, а максимально регресуючою – аускультативно визначальні хрипи.

ГБ супроводжується фазовою зміною вмісту інтерферонів та антимікробних молекулярних компонентів мукозального захисту респіраторного тракту. Найважливішою ознакою, що характеризує незатяжний перебіг ГБ у дітей віком від 1 до 6 років, є вірогідне підвищення концентрації HNP 1-3 у ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції захворювання (з $1,33 \pm 0,10$ нг/мл у гострому періоді захворювання до $1,88 \pm 0,18$ у періоді реконвалесценції)

Основними факторами ризику тривалого перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років є наступні клініко-анамнестичні та лабораторні дані: перинатальне ураження центральної нервової системи в анамнезі (BP = 2,08), паління матері (BP=2,08), субфебрильна лихоманка (BP=3,2), сухі хрипи при аускультатії (BP=2,1), високий рівень HNP 1-3 ($2,2-3,1$ нг/мл) у ротоглотковій рідині у гострому періоді захворювання (BP = 3,2).

Проведено оцінку клініко-імунологічної ефективності та обґрунтовано доцільність застосування рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону, OM-85, *Bacillus subtilis* у схемі лікування гострого бронхіту у дітей, призначення яких, згідно з даними шкали BSS, призводить до швидшого регресу клінічних проявів захворювання, попереджаючи розвиток затяжного перебігу захворювання у дітей віком від 1 до 6 років.

Застосування алгоритму диференційованого вибору препаратів при лікуванні ГБ у дітей віком від 1 до 6 років дозволяє персоніфікувати вибір медикаментозної корекції та мати ефективність лікування з вірогідністю отримання кінцевого результату на рівні 75,0-86,0%, а використання простої математичної моделі оцінки вірогідності затяжного перебігу ГБ дозволяє провести скринінг пацієнтів на ранніх етапах захворювання

Ключові слова: діти, гострий бронхіт, лактоферин, альфа-дефензини, інтерферон- гамма, інтерферон- альфа.

АННОТАЦІЯ

Токарева Н.М. Особенности мукозальной защиты при острых бронхитах у детей. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины». – Киев, 2019.

Диссертация посвящена изучению путей снижения частоты развития длительного течения острого бронхита (ОБ) у детей за счет усовершенствования его лечения, а именно, в диссертационной работе предложено новое решение научно-практической задачи – индивидуализировать лечение ОБ у детей, на основании изучения неблагоприятного влияния клинико-анамнестических факторов риска, особенностей клинических проявлений и ответа мукозальной иммунной системы респираторного тракта во время заболевания.

Классическим проявлением ОБ у детей является сочетание катарального и общевоспалительного синдрома, которые проявляются устойчивыми изменениями клеточной архитектоники слизистой оболочки полости носа и согласно данным шкалы (BSS), наиболее устойчивым признаком ОБ является кашель, а максимально регрессирующую – наличие хрипов при аускультации.

ОБ сопровождается фазовыми изменениями содержания интерферонов и антимикробных молекулярных компонентов мукозальной защиты респираторного тракта. Важнейшим признаком, характеризующим незатяжное течение ОБ в возрасте от 1 до 6 лет, является достоверное повышение концентрации HNP 1-3 в ротоглоточной жидкости к периоду реконвалесценции заболевания (с $1,33 \pm 0,10$ нг / мл в остром периоде заболевания до $1,88 \pm 0,18$ в периоде реконвалесценции).

Основными факторами риска развития затяжного течения ГБ у детей в возрасте от 1 до 6 лет являются следующие клинико-анамнестические и лабораторные данные: перинатальное поражение центральной нервной системы в анамнезе (BP=2,08), курение матери (BP=2,08), субфебрильная лихорадка (BP=3,2), сухие хрипы при аускультации (BP=2,1), высокий уровень HNP 1-3 ($2,2-3,1$ нг/мл) в ротоглоточной жидкости в остром периоде заболевания (BP=3,2).

Проведена оценка эффективности и обоснована целесообразность применения рекомбинантного $\alpha 2\beta$ -интерферона, OM-85, *Bacillus subtilis* в схеме лечения острого бронхита у детей, назначение которых, согласно данным шкалы BSS, приводит к более быстрому регрессу клинических проявлений заболевания, предупреждая развитие затяжного течения заболевания у детей от 1 до 6 лет.

Применение алгоритма дифференцированного выбора препаратов при лечении ГБ у детей в возрасте от 1 до 6 лет позволяет персонализировать выбор медикаментозной коррекции и повысить эффективность лечения с вероятностью получения конечного результата на уровне 75,0-86,0 %, а использование простой математической модели оценки вероятности риска развития затяжного течения ГБ позволяет провести скрининг пациентов на ранних этапах заболевания

Ключевые слова: дети, острый бронхит, лактоферрин, альфа-дефензины, интерферон гамма, интерферон альфа.

SUMMARY

Tokarieva N.M. Features of mucosal defense in children with acute bronchitis. – Manuscript.

The PhD thesis in the specialty 14.01.10 – “Paediatrics”. – SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician Lukyanova O. M. of NAMS of Ukraine”. – Kyiv, 2019.

The PhD thesis is devoted to the study of ways to decrease the frequency of development of prolonged course of acute bronchitis in children through improvement of its treatment. More specifically, the given work includes a new solution of the scientific and practical task, which implies individualized treatment of acute bronchitis in children allowing for unfavorable impact of clinical and anamnestic risk factors,

clinical presentation features, as well as response of mucosal immune system of respiratory tract during the disease.

The combination of catarrhal and generally α inflammatory syndrome has been shown to be a hallmark of acute bronchitis in children. According to the data of bronchitis severity score (BSS) the most persistent sign of acute bronchitis in children of 1 to 6 years old is cough, whereas auscultatively detectable rhonchi are the most regressive. Furthermore, persistent changes in cell architectonics of nasal cavity mucosa are found in children aged 1 to 6 with acute bronchitis indicating inflammation and increased epitheliocyte death, which are further preserved in recovery period.

Features of changes in antimicrobial peptide level in oropharyngeal fluid and serum in children of 1 to 6 years old with acute bronchitis were assessed for the first time, which allowed clarification of pathogenetic mechanisms of the disease development. It was established that acute bronchitis is associated with the phasic change in the content of interferons and antimicrobial molecular components of mucosal respiratory tract defense. The content of antimicrobial peptides and dynamics of its changes in acute and recovery period of acute bronchitis were proved to underpin the features of clinical presentation of the disease course.

The most important sign characterizing a normal, non-protracted course of acute simple bronchitis in children of 1 to 6 years old is a credible increase in HNP 1-3 concentration in oropharyngeal fluid until recovery, while the main risk factors of prolonged acute bronchitis course is the following clinical, anamnestic and laboratory data: perinatal injury of the central nervous system in anamnesis, mother's smoking and such characteristics of acute bronchitis as subfebrile temperature, mild exudative syndrome, increased HNP 1-3 level (2,2-3,1 ng/ml) in oropharyngeal fluid in acute period of the disease.

On the basis of studying phasic changes in antimicrobial peptide concentration, it is pathogenetically justified to conduct correction of changes in mucosal immunity of young children with acute bronchitis. The use of recombinant interferon and a probiotal agent *Bacillus subtilis* contributes to decreased production of IFN- γ in serum, as well as the increase in lactoferrin in oropharyngeal fluid; in turn, the use of bacterial lysates contributes to the increase in IFN- α in serum.

Further, the use of recombinant $\alpha 2\beta$ -interferon, OM-85 and *Bacillus subtilis* in the scheme of treatment of acute bronchitis in children was assessed for effectiveness and suitability. According to the BSS, prescription of the above-mentioned agents leads to faster resolution of clinical signs of the disease preventing development of protracted course in children aged 1 to 6 years old.

Prescription of Ivy extract preparation is usually associated not only with expectorant effect, but also with increase in lactoferrin concentration in oropharyngeal fluid. Taking into account the fact Ivy extract induces production of lactoferrin in respiratory tract, this drug can be considered as a component of pathogenetic therapy.

To increase efficacy of in-patient healthcare provided to children with acute bronchitis the analysis of the results of clinical and immunological effectiveness of different molecules was conducted. It allowed the development of an algorithm of differential drug choice, the use of which helps to personalize the treatment of acute

bronchitis in children aged 1 to 6 years old and forms favorable course of the disease, thus, preventing the risk of its protraction.

Key words: children, acute bronchitis, lactoferrin, Alpha-defensin, interferon gamma, interferon alpha

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів

ГБ	– гострий бронхіт;
ГРІ	– гостра респіраторна інфекція
АМП	– антимікробні пептиди;
HNP 1-3	– дефензин 1-3
LF	– лактоферин
IFN	– інтерферон
IFN- γ	– гамма–інтерферон
IFN- α	– альфа–інтерферон
IFN- $\alpha 2\beta$	– $\alpha 2\beta$ –інтерферон
ІФА	– імуноферментний аналіз

Підписано до друку 21.11.19 р формат 60×90/16
Умовних друкар., арк., 0,9.Обл.- вид.,арк., 0,9. Друк ризографія.
Тираж 100 пр. Замовлення № 56

Надруковано ВТК «Дукар» ДЗ «ДМА МОЗУ»
М. Дніпро, пл. Соборна,2