

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Вінницький національний медичний університет**  
**імені М. І. Пирогова**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Вінницький національний медичний університет**  
**імені М. І. Пирогова**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Мазулов Олександр Васильович**

**УДК: 616.24-008.4-053.4**

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ В У**  
**ФОРМУВАННІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ**

14.01.10 - педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_ О. В. Мазулов

Науковий керівник: Яблонь Ольга Степанівна, доктор медичних наук,  
професор

Вінниця – 2018

## АНОТАЦІЯ

*Мазулов О.В.* Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія (22 Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вивченню патогенетичної ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей на основі аналізу його вмісту в сироватці крові, вивченні його генного поліморфізму при народженні та результатів сучасних методів дослідження, діагностики, диференціальної діагностики, прогнозування. Для досягнення мети були сформовані наступні завдання: дослідити чинники ризику формування бронхолегеневої патології у дітей, дослідити вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові та оцінити його зв'язок з захворюваннями бронхолегеневої системи у дітей, визначити роль генного поліморфізму сурфактантного протеїну В С1580Т як предиктора формування захворювань та важкості ураження бронхолегеневої системи, встановити діагностичну і прогностичну цінність сурфактантного протеїну В, провести катамнестичне спостереження за дітьми основної групи впродовж перших 5 років життя та встановити частоту та важкість бронхолегеневої патології.

В результаті ретроспективного дослідження було вивчено амбулаторні карти 657 дітей, включених в дослідження, які знаходились на обліку в кабінеті контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику консультативної поліклініки Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. На підставі отриманих даних проведено комплексну оцінку стану здоров'я дітей протягом перших 3-х років життя з визначенням можливих чинників ризику та встановленням взаємозв'язку з віддаленими наслідками.

Вивчення факторів ризику показало, що передчасне народження та проведення штучної вентиляції легень є найбільш потужними факторами, які в подальшому впливають на стан здоров'я дітей. Подальше спостереження за дітьми, включеними в дослідження, впродовж перших 3 років життя показало, що лише 7,2 % дітей, які зазнали впливу ШВЛ, не мали хронічних захворювань та їх психомоторний розвиток відповідав віку. Дослідження стану здоров'я 245 (58,4 %) дітей виявило відставання у психомоторному, мовному та/або фізичному розвитку відповідно до скорегованого віку. У 7,6 % дітей сформувалася інвалідність внаслідок дитячого церебрального параліча. Значне місце серед патологічних станів займали хвороби бронхолегеневої системи – часті гострі респіраторні інфекції у кожного третього, бронхіальна астма у 13,1 %, бронхолегенева дисплазія у 11,5 %. Сукупна доля захворювань органів дихання та захворювань нервової системи склала 58,2 %.

В подальшому було проведено аналіз стану здоров'я, перебігу вагітності і пологів у матерів 103 дітей, залучених у проспективне дослідження. Нормальний перебіг вагітності спостерігався лише у матерів 7 дітей (6,7 %), 4 (3,8 %) матерів були необстеженими (не стояли на обліку з приводу вагітності), решта матерів (89,5 %) мали ускладнений перебіг вагітності.

Вивчаючи особливості патології матерів було встановлено, що лише 3 матері (2,9 %) не мали екстрагенітальної патології, решта мали ті чи інші соматичні захворювання (97,1 %), серед яких 10 жінок (9,7 %) хворіли на ГРВІ, 15 (14,5 %) мали анемію під час вагітності, у 3 матерів (2,9 %) було діагностовано пієлонефрит, у 35 (33,9 %) матерів виявлено комбінацію соматичних та інфекційних захворювань.

При аналізі перебігу попередніх вагітностей та пологів було встановлено, що 5 (4,8 %) матерів мали викидні в анамнезі, 34 матері в анамнезі мали аборти та викидні (33 %). Вперше народжували 44 матері (42,7 %), 53 (51,4 %) - народжували повторно, причому 12 матерів (11,6 %) мали в

минулому більше двох пологів. При вивченні методу ведення пологів було визначено, що 10 (9,7 %) жінкам був проведений кесарський розтин, решта 93 жінки (90,2 %) народили природнім шляхом.

При аналізі захворювання дітей при народженні було визначено, що більше половини дітей основної групи при народженні перенесли РДС – 55 (53,3 %), 43 дитини (41,7 %) страждало на вроджену пневмонію, 7 дітей (6,7 %) перенесли аспірацію меконію, а у 7 дітей (6,7 %) пізніше був встановлений діагноз бронхолегеневої дисплазії. У дітей групи контролю захворювання органів дихання були відсутні, основну масу захворювань склали жовтяниці.

Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей основної групи на 5 день життя показало його достовірно вищий вміст, який склав в середньому  $86,5 \pm 7,5$  нг/мл, тоді як у дітей групи контролю середнє значення було  $22,1 \pm 1,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові у дітей основної групи в залежності від основного захворювання дихальної системи при народженні показало, що найнижчий рівень сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей з вродженою пневмонією ( $68,4 \pm 14,6$ ,  $p < 0,05$ ), хоча він утричі переважав показник дітей групи порівняння. У дітей основної групи, які перенесли РДС, цей показник був достовірно вищим ( $103,2 \pm 17,8$ ,  $p < 0,05$ ), хоча найвищий вміст SFTPВ мали діти, яким у подальшому був встановлений діагноз БЛД ( $143,4 \pm 34,4$ ,  $p < 0,01$ ), що у 7 разів перевищувало показник дітей групи порівняння, у дітей з неускладненим РДС вміст сурфактантного протеїну В був у 5 разів вищим.

Новонароджені, які хворіли на вроджену пневмонію, демонстрували показник сурфактантного протеїну В, що у 3 рази перевищував показник групи порівняння. Разом з тим, його вміст не мав достовірної різниці в залежності від маси тіла при народженні та гестаційного віку.

Аналіз результатів показав, що показник сурфактантного протеїну В у сироватці крові був вищим у дітей з важчим перебігом захворювання, стан

яких потребував застосування оксигенотерапії незалежно від її виду, а ніж в групі дітей, які не зазнали респіраторної підтримки ( $103 \pm 18,6$  нг/мл проти  $80,0 \pm 8,1$  нг/мл). В групі дітей, які отримували респіраторну підтримку за допомогою СРАР середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав  $91,6 \pm 16,1$  нг/мл, а в групі пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав  $93,8 \pm 13,7$  нг/мл, причому пацієнти, які отримували ШВЛ більше 3 днів мали вищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці, ніж діти, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ менше 3 днів ( $95,9 \pm 17,2$  нг/мл та  $86,8 \pm 14,1$  нг/мл відповідно).

За допомогою кореляційного аналізу було виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем сурфактантного протеїну В у сироватці крові та терміном гестації ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ). Також було виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сурфактантного протеїну В у сироватці крові та номером пологів ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ). Було виявлено наявність прямого зв'язку середньої сили ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та тривалістю оксигенотерапії.

Найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові було виявлено в групі пацієнтів, у яких було діагностовано БЛД ( $143,4 \pm 34,4$  нг/мл), у пацієнтів з повторними епізодами обструктивних бронхітів цей показник склав  $98,2$  нг/мл. У дітей з бронхіальною астмою середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав  $110,8$  нг/мл, а в групі дітей без розвитку бронхолегеневої патології середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові був на рівні  $67,3$  нг/мл.

В подальшому було проаналізовано діагностичну цінність значення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від наявності чи відсутності патології бронхолегеневої системи.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту сурфактантного протеїну В для прогнозування розвитку бронхолегеневої

патології за допомогою ROC-аналізу показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,758 [0,667-0,848 95% ДІ]. Точка відсічки знаходяться на рівні 40,75 нг/мл (чутливість 75,4 %, специфічність 74,8 %).

В результаті проведеного генетичного дослідження поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В C1580T (rs11130866 C/T) у 50 дітей було виявлено три основні послідовності нуклеотидів: СС, СТ і ТТ. Серед усіх дітей послідовність СС визначено в 17 (34%) пацієнтів, послідовність нуклеотидів ТТ у 12 (24%) пацієнтів, а послідовність нуклеотидів СТ в поліморфній ділянці гену спостерігалась у 21 (42%) дитини.

Провівши аналіз перебігу попередніх та теперішньої вагітностей було визначено, що в минулому значна частка жінок мала аборти (10 % з генотипом СС, 6 % з генотипом СТ та ТТ), також звертає на себе увагу більш часте застосування кесарського розтину для родорозрішення в групі жінок з генотипом ТТ (6 % проти 2 % у групі з генотипами СС та СТ).

Аналіз захворюваності дітей в неонатальному періоді показав, що РДС зустрічався частіше у дітей з генотипами СС та СТ (14 % та 12 % відповідно), вроджена пневмонія частіше у дітей з генотипом СС та ТТ (12 %), БЛД частіше зустрічалась у дітей з генотипом СТ (8 %).

Проведений аналіз визначення ризику шансів показав, що генотип СТ є протективним щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ],  $p=0.0224$ ).

При вивченні стану здоров'я дітей у віці 5 років сформовано групи дітей, у яких було діагностовано бронхіальну астму – 9 (18 %) дітей, повторні епізоди обструктивних бронхітів – 18 (36 %) дітей, перенесена БЛД - 8 (16 %) дітей, а також 15 дітей без захворювань дихальної системи (30 %).

Встановлено, що у групі дітей з наступним розвитком бронхіальної астми 1 дитина мала послідовність нуклеотидів СС, 3 дітей СТ та 5 дітей ТТ. У 9 дітей з повторними епізодами обструктивних бронхітів був визначений генотип СС, у 5 дітей генотип СТ, у 4 послідовність ТТ. 2 дітей з подальшим розвитком БЛД мали генотип СС, 5 дітей – СТ та лише один з послідовністю

ТТ. Серед дітей без значимої бронхолегеневої патології 5 були носіями алельного поліморфізму СС, 8 – СТ та двоє мали генотип ТТ.

При аналізі вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від особливостей алельного поліморфізму було визначено, що середнє значення в групі СС склало 89,0 нг/мл, в групі СТ та в групі дітей з алеллю ТТ склало 128 нг/мл.

Отримані результати показали, що поліморфізм СС С1580Т гену SFTPB зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мали повторні епізоди обструктивних бронхітів ( $p=0.04426$ ). Також було виявлено, що поліморфізм ТТ С1580Т гену сурфактантного протеїну В зустрічається в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ( $p=0.0222$ ). Аналіз ризику шансів інших поліморфізмів гену SFTPB виявився статистично недостовірними, скоріш за все, за рахунок невеликої кількості вибірки спостережень. Але це дало змогу простежити тенденції асоціації поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В С1580Т з формуванням бронхолегеневої патології, особливо алелі С. Також гомозигота ТТ, за результатами наших досліджень, володіє протективними властивостями по відношенню до формування БЛД та повторних епізодів обструктивних бронхітів.

**Наукова новизна отриманих результатів дослідження.** Встановлено, що передчасне народження та штучна вентиляція легень у неонатальному періоді є факторами ризику формування бронхолегеневих захворювань у дітей перших п'яти років життя, причому, найбільш прогностично несприятливим є поєднання цих факторів.

Вперше визначено, що вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові був вищим у дітей, стан яких потребував застосування респіраторної підтримки.

Доведено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та тривалістю оксигенотерапії. ROC-аналіз показав високу діагностичну значимість вмісту сурфактантного

протеїну В у неонатальному періоді для прогнозування формування бронхолегеневої патології у віці 5 років.

Вперше в процесі катамнестичного спостереження встановлено, що найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді мали пацієнти з встановленим діагнозом БЛД, у пацієнтів з повторними епізодами обструктивних бронхітів цей показник приблизно в 5 разів перевищував вміст його у здорових дітей.

Встановлено, що послідовність нуклеотидів СС поліморфної ділянки гену сурфактантного протеїну В зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мають повторні епізоди обструктивних бронхітів ( $p=0.04426$ ), поліморфізм ТТ зустрічається в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ( $p=0.05487$ ). Послідовність нуклеотидів СТ володіє проєктивними властивостями щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ],  $p=0.0224$ ).

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати дозволять використовувати показники вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді та генного поліморфізму сурфактантного протеїну В у якості предикторів виникнення бронхолегеневої патології у дітей в старшому віці. Включення до плану обстеження передчасно народжених дітей, які в неонатальному періоді потребують застосування респіраторної підтримки, дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дозволить прогнозувати формування бронхолегеневої патології у дошкільному віці.

**Ключові слова:** діти, сурфактантний протеїн В, бронхіальна астма, обструктивний бронхіт, бронхолегенева дисплазія.

#### **Список публікацій за темою дисертації:**

1. Віддалені наслідки в дітей, які зазнали впливу штучної вентиляції легень у неонатальному періоді / Яблонь О. С., Мазулов О. В., Кислова Ю. О. *Перинатология и педиатрия*. 2013. С. 111–113.



2. Яблонь О. С., Мазулов О. В. Вплив сальбутамолу на легеневу біомеханіку недоношених новонароджених, які отримували в комплексному лікуванні штучну вентиляцію легень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. №19. С. 454–457.
3. Яблонь О. С., Мазулов О. В. Перинатальні фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015. С. 42–47.
4. Мазулов О. В. Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. С. 25–29.
5. Mazulov O., Yablon O. Genes polymorphism of surfactant protein B and respiratory morbidity in preschoolers. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol.7. №6. P. 635-643.
6. Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей. Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазулов О.В. та ін. *Современная педиатрия*. 2017. №4. С. 66–72.
7. Mazulov O., Yablon O. Asthma and mechanical ventilation-do we have any correlation? *Allergy*. 2011. №66. С. 672.
8. Effects of salbutamol therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants / Mazulov O., Yablon O., Bertsun K., Vzhetsun E. *European Respiratory Journal*. 2012. №40. С. 4141.
9. Mazulov O. Risk of respiratory hospital admission in preterm children. *European Respiratory Journal*. 2014. № 44. С. 3980.
10. Risk factors of wheezing in Ukrainian infants / Mazulov O, Poteeva T., Yankovskaya L., Koroliova I. *Allergy*. 2014. № 69. С. 545–546.
11. Mazulov O. Perinatal risk factors of asthma development in Ukrainian children. *Allergy*. 2016. С. 111.

## SUMMARY

*Mazulov O.V.* Pathogenetic role of surfactant protein B in the formation of bronchopulmonary pathology in children. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy), the specialty 14.01.10 – Pediatrics (22 – Public Health).- Vinnytsia National Pirogov Medical University, Vinnytsia, 2018.

The dissertation is devoted to the study of the pathogenetic role of surfactant protein B in the formation of bronchopulmonary pathology in children on the basis of analysis of its content in blood serum, studying its gene polymorphism at birth and the results of modern methods of research, diagnostics, differential diagnosis, prognostication. To achieve the goal, the following tasks were formed: to study the factors of the risk of bronchopulmonary pathology formation in children, to investigate the content of surfactant B in serum and to evaluate its association with diseases of the bronchopulmonary system in children, to determine the role of the gene polymorphism of surfactant protein B C1580T as a predictor of disease formation and the severity of the defeat of the broncho-pulmonary system, to establish the diagnostic and predictive value of surfactant protein B, to conduct catamnestic surveillance of children about recurrence group during the first 5 years of life and to establish the frequency and severity of bronchopulmonary pathology.

As a result of the retrospective study, 657 children included in the study, which were registered in the office of control and correction of development of high perinatal risk children at the Consultation Clinic of the Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, were studied outpatient cards. On the basis of the obtained data, a comprehensive assessment was made of the health status of children during the first 3 years of life, identifying possible risk factors and establishing a relationship with remote consequences.

The study of risk factors has shown that premature birth and artificial lung ventilation are the most potent factors that will further affect the health of children.

Further monitoring of children included in the study during the first 3 years of life showed that only 7.2% of children who were exposed to mechanical ventilation had no chronic diseases and their psychomotor development was consistent with age. The study of the health status of 245 (58.4%) children revealed a lag in psychomotor, linguistic and / or physical development according to the adjusted age. In 7.6% of children, disability was caused due to infantile cerebral palsy. Significant place among the pathological states occupied diseases of the bronchopulmonary system - frequent acute respiratory infections in each third, bronchial asthma in 13.1%, bronchopulmonary dysplasia of 11.5%. The combined share of respiratory diseases and diseases of the nervous system was 58.2%.

Subsequently, an analysis of the health status, the course of pregnancy and childbirth at the mothers of 103 children involved in the prospective study was conducted. The normal course of pregnancy was observed only in mothers of 7 children (6.7%), 4 (3.8%) of mothers were untested (did not register for pregnancy), the rest of mothers (89.5%) had complicated pregnancy.

Studying the peculiarities of the pathology of mothers, it was found that only 3 mothers (2.9%) had no extragenital pathology, the rest had some or other somatic diseases (97.1%), among which 10 women (9.7%) were ill with ARI, 15 (14.5%) had anemia during pregnancy, in 3 mothers (2.9%) pyelonephritis was diagnosed, and 35 (33.9%) mothers had a combination of somatic and infectious diseases.

In the analysis of previous pregnancies and childbirth, it was found that 5 (4.8%) mothers had miscarriages, 34 mothers had abortions and miscarriages (33%) in history. 44 mothers (42.7%) gave birth to the first time, 53 (51.4%) of the mother gave birth repeatedly, and 12 mothers (11.6%) had in the past more than two births. In the study of the method of delivery, it was determined that 10 (9.7%) women had a cesarean section, the remaining 93 women (90.2%) were born naturally.

After analyzing the diseases of children at birth, it was determined that more than half of the children of the main group at birth were affected by RDS - 55 (53.3%), 43 children (41.7%) suffered from congenital pneumonia, 7 children

(6.7%) suffered aspiration meconium, and 7 children (6.7%) were later diagnosed with bronchopulmonary dysplasia. In children, the groups of the comparison of the disease of the respiratory organs were absent, the bulk of the disease was jaundice.

The study of the content of surfactant protein B in the blood serum of the children of the main group on day 5 showed a significantly higher content, which was  $86.5 \pm 7.5$  ng / ml on average, while the mean of the children in the comparison group was  $22.1 \pm 1,5$  ng / ml ( $p < 0.01$ ).

Investigation of the content of Surfactant protein B in serum in children of the main group, depending on the main disease of the respiratory system at birth, showed that the lowest level of surfactant B protein in the blood serum was observed in children with congenital pneumonia ( $68.4 \pm 14.6$ ,  $p < 0,05$ ), although he was three times the number of children in the comparison group. In children of the main group who carried the RDS, this indicator was significantly higher ( $103.2 \pm 17.8$ ,  $p < 0.05$ ), although the highest content of SFTPB had children, which subsequently was diagnosed with BPD ( $143.4 \pm 34,4$ ,  $p < 0.01$ ), which was 7 times higher than that of the children of the comparison group; in children with uncomplicated RDS, the surfactant protein B content was 5 times higher.

Newborns who were afflicted with congenital pneumonia showed an indicator of surfactant protein B, which was 3 times higher than that of the comparison group. However, its contents did not have a significant difference, depending on the body weight at birth and gestational age.

The analysis of the results showed that the serum surfactant B value in the blood serum was higher in children with a more severe course of the disease whose condition required the use of oxygen therapy, regardless of its type, than in the group of children who did not undergo respiratory support ( $103 \pm 18,6$  ng / ml against  $80.0 \pm 8.1$  ng / ml). In the group of children receiving respiratory support with CPAP, the mean content of surfactant protein B in the serum was  $91,6 \pm 16,1$  ng / ml, and in the group of patients receiving in the combination treatment of mechanical ventilation, the average content of surfactant protein B in serum was  $93,8 \pm 13,7$  ng / ml, and patients receiving IVF for more than 3 days had a higher

serum surfactant protein B than children who received a combined treatment for mechanical ventilation less than 3 days ( $95,9 \pm 17,2$  ng / ml and  $86,8 \pm 14,1$  ng / ml respectively).

Correlation analysis revealed a strong negative correlation between the level of surfactant B in serum and gestational age ( $r = -0.59$ ,  $p < 0.05$ ). A strong positive correlation between the level of surfactant B in serum and the number of genera ( $r = 0.58$ ,  $p < 0.05$ ) was also found. There was a direct correlation between the average strength ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ) between the content of surfactant B protein in the blood serum and the duration of oxygen therapy.

The highest content of surfactant B protein in the blood serum was found in a group of patients diagnosed with BPD ( $143.4 \pm 34.4$  ng / ml), in patients with recurrent episodes of obstructive bronchitis, this figure was 98.2 ng / ml. In children with bronchial asthma, the mean content of surfactant protein B in serum was 110.8 ng / ml, and in the group of children without developing bronchopulmonary pathology, the average content of surfactant protein in serum was 67.3 ng / ml.

Subsequently, the diagnostic value of the value of the content of surfactant B protein in the serum of blood, depending on the presence or absence of pathology of the bronchopulmonary system, was analyzed.

The analysis of the specificity and sensitivity of the surfactant protein B content index for predicting the development of bronchopulmonary pathology using ROC curves showed that it was 0,758 [0,667-0,848 95% CI]. The cutoff point is at 40.75 ng / ml (sensitivity 75.4 %, specificity 74.8 %).

As a result of a genetic study of the polymorphic site of surfactant protein B C1580T (rs11130866 C / T), 50 children showed three major nucleotide sequences: CC, CT, and TT. Among all children, the SS sequence was determined in 17 (34%) patients, the sequence of TN nucleotides in 12 (24%) patients, and a sequence of CT nucleotides in the polymorphic region of the gene was observed in 21 (42%) of the child.

Analyzing the course of previous and current pregnancies, it was determined that in the past, a significant proportion of women had abortions (10% with the SS genotype, 6% with the genotype ST and TT), and also notes the more frequent use of Caesarean section for high-risk resolution in a group of women with a genotype TT (6% vs. 2% in the group with SS and ST genotypes).

The analysis of the incidence of children in the neonatal period showed that RDS was more common in children with SS and CT genotypes (14% and 12% respectively), congenital pneumonia was more common in children with genotype CC and TT (12%), BPD was more common in children with genotype ST (8%).

The analysis of the determination of the risk of chances showed that the genotype CT is protective against the development of congenital pneumonia (OR 0.1491 [0.0291 - 0.7640 95% CI],  $p = 0.0224$ ).

When studying the health of children at the age of 5 years, the groups of children who were diagnosed with bronchial asthma - 9 (18%) children, repeated episodes of obstructive bronchitis - 18 (36%) of children who had BPD - 8 (16%) of children, as well as 15 children without respiratory diseases (30%).

It was established that in a group of children with the subsequent development of bronchial asthma, 1 child had a sequence of CC nucleotides, 3 children of ST and 5 children with TT. In 9 children with repeated episodes of obstructive bronchitis, the SS genotype was determined, in 5 children the genotype of ST, in 4 sequences of TT. 2 children with the subsequent development of BPD had a genotype of CC, 5 children - CT and only one with the sequence of TT. Among children without significant bronchopulmonary pathology, 5 were carriers of SS allelic polymorphism, 8 CT and two had a genotype of TT.

When analyzing the content of Surfactant B protein in serum, depending on the features of the allele polymorphism, it was determined that the mean value in the SS group was 89.0 ng / ml, in the PT group and in the group of children with the TT allele was 128 ng / ml.

The obtained results showed that the CC-C1580T polymorphism of the SFTPB gene was found to be 3 times more frequent in children, which

subsequently had repeated episodes of obstructive bronchitis ( $p = 0.04426$ ). It was also found that the polymorphism of the TT C1580T of the surfactant protein B gene was found to be 6 times more common in children, in which bronchial asthma was subsequently diagnosed ( $p = 0.0222$ ).

The risk analysis of the chances of other polymorphisms of the SFTPB gene was statistically unreliable, most likely due to a small amount of observations. However, this made it possible to trace the tendencies of association of the polymorphic site of surfactant protein B C1580T with the formation of bronchopulmonary pathology, especially the allelic C. Also, homozygote TT, according to our research, has protective properties in relation to the formation of BPD and repeated episodes of obstructive bronchitis.

**Scientific novelty of the obtained research results.** It was established that premature birth and artificial ventilation of the lungs in the neonatal period are the risk factors for the formation of bronchopulmonary diseases in children of the first five years of life, and the combination of these factors is the most prognostically unfavorable.

It was first determined that the content of surfactant protein B in serum was higher in children whose condition required the use of respiratory support.

A direct correlation between the content of surfactant B in serum and the duration of oxygen therapy has been proved. The ROC analysis showed a high diagnostic value of the surfactant protein B content in the neonatal period to predict the formation of bronchopulmonary disease in the age of 5 years.

For the first time in the process of cathemistic observation, it was found that the highest content of surfactant protein B in blood serum in the neonatal period was for patients with an established diagnosis of BPD; in patients with repeated episodes of obstructive bronchitis, this figure was approximately 5 times higher than its content in healthy children.

It has been established that the sequence of nucleotides of the CC polymorphic site of the gene of surfactant protein B is found to be 3 times more frequent in children, who subsequently have repeated episodes of obstructive

bronchitis ( $p = 0.04426$ ), TT polymorphism is found in 6 times more often in children, which was subsequently diagnosed bronchial asthma ( $p = 0.05487$ ). The sequence of nucleotides CT has a projective specificity for the development of congenital pneumonia (OR 0.1491 [0.0291 - 0.7640 95% CI],  $p = 0.0224$ ).

**The practical value of the results.** The results obtained will allow the use of indicators of the content of surfactant protein B in serum in the neonatal period and the gene polymorphism of surfactant protein B as predictors of bronchopulmonary disease in older children. Inclusion in the plan of examination of premature babies who require respiratory support in the neonatal period, the study of the content of surfactant protein B in the serum will allow predicting the formation of bronchopulmonary pathology in preschool age. The results obtained will allow the use of indicators of the content of surfactant protein B in serum in the neonatal period and the gene polymorphism of surfactant protein B as predictors of bronchopulmonary disease in older children. Inclusion in the plan of examination of premature babies who require respiratory support in the neonatal period, the study of the content of surfactant protein B in the serum will allow predicting the formation of bronchopulmonary pathology in preschool age.

**Keywords:** children, surfactant protein B, bronchial asthma, obstructive bronchitis, bronchopulmonary dysplasia.



## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....                                                                                                                  | 18  |
| ВСТУП.....                                                                                                                                      | 19  |
| РОЗДІЛ 1. Сучасні погляди на особливості формування бронхолегеневої патології у передчасно народжених дітей (аналітичний огляд літератури)..... | 26  |
| РОЗДІЛ 2. Дизайн, матеріали та методи дослідження.....                                                                                          | 56  |
| РОЗДІЛ 3. Чинники ризику формування бронхолегеневої патології у дітей на основі даних ретроспективного дослідження.....                         | 68  |
| РОЗДІЛ 4. Аналіз вмісту сурфактантного протеїну в у сироватці крові та його зв'язку з формуванням бронхолегеневої патології.....                | 77  |
| РОЗДІЛ 5. дослідження генного поліморфізму сурфактантного протеїну в та його зв'язку з формуванням бронхолегеневої патології.....               | 98  |
| РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження.....                                                                         | 111 |
| ВИСНОВКИ.....                                                                                                                                   | 125 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....                                                                                                                     | 127 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....                                                                                                      | 128 |
| ДОДАТКИ.....                                                                                                                                    | 146 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЛД – бронхолегенева дисплазія

ВАІТН – відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених

ВОДКЛ – Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив

ГПН ЦНС – гіпоксично–ішемічне пошкодження центральної нервової системи

ДММТ – дуже мала маса тіла

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДЦП – дитячий церебральний параліч

НММТ – надзвичайно мала маса тіла

НСГ – нейросонографія

НЕК – некротичний ентероколіт

ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РАН – рання анемія недоношених

РДС – респіраторний дистрес–синдром

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦНС – центральна нервова система

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

СРАР – спонтанне дихання під постійним позитивним тиском на видиху

НСРАР – спонтанне дихання під постійним позитивним тиском на видиху через ніс

PPV – вентиляція під підвищеним тиском

SFTPВ – сурфактантний протеїн В

SNP – одиночний нуклеотидний поліморфізм

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Захворювання органів дихання складають близько 50 % всіх захворювань дитячого віку та є другими в структурі захворюваності та смертності в країнах Європи [95]. Інфекціями дихальних шляхів хворіють 90 тисяч зі 100 тисяч дітей [40].

За даними офіційної державної статистичної звітності в Україні про стан здоров'я дітей від народження до сімнадцяти років встановлено, що у структурі захворюваності дитячого населення України переважають хвороби органів дихання (66,78 %). За період з 2005 по 2010 роки спостерігалася тенденція до зростання показників захворюваності та поширеності хвороб органів дихання серед дітей віком від 0 до 17 років відповідно на 21,5% [15]. У структурі хвороб органів дихання значне місце займає також бронхіальна астма, число дітей з встановленим діагнозом в 2009 році складає 37597 [7].

Серед причин, які сприяють розвитку хвороб органів дихання, виділяють низку факторів, в тому числі і фактори перинатального періоду. Одними з таких вагомих факторів є передчасне народження та вплив інвазивних методів респіраторної підтримки в неонатальному періоді [37].

Передчасно народжені діти, окрім підвищеного ризику розвитку бронхіальної астми упродовж дитинства, мають підвищену частоту різноманітних респіраторних захворювань. Це пов'язують з анатомічно-фізіологічною незрілістю респіраторної системи; дихальними розладами в неонатальний період; підвищеною чутливістю до респіраторно-синцитіальної інфекції [98]. Використання респіраторної підтримки може призвести до ушкодження дихальних шляхів внаслідок баротравми, волютравми, ателектравми та біотравми, спричиняє звільнення про- та протизапальних медіаторів, які визивають ушкодження легеневого епітелію. Ці пошкодження, якщо виникають в ранньому періоді життя, можуть стати незворотними, навіть якщо уже відбулося повне дозрівання легень [154]. В Україні також зростає кількість дітей, які в неонатальному періоді формують

БЛД та мають тривалі проблеми з диханням та залежність від кисню. Спостереження за такими дітьми до 1-3 років свідчить про високий рівень захворюваності таких дітей на гострі і хронічні патології респіраторної системи та зниження якості їх життя [35].

Інвазивна респіраторна підтримка, запальний процес в дихальних шляхах та передчасне народження разом або окремо, вражає систему легеневого сурфактанту. Легеневий сурфактант є сумішшю фосфоліпідів та специфічних протеїнів, які є необхідними складовими для провадження його біологічних функцій. Поліморфізм в гені, який кодує синтез сурфактантного протеїну В, частіше зустрічається в когорті новонароджених, які страждають від РДС, а ніж в популяції здорових новонароджених [83].

Тому, можливість прогнозування виникнення бронхолегеневої патології з урахуванням поліморфізму гену сурфактантного протеїну В та вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові потребує подальшого вивчення та уточнення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний № 0109U005503).

**Мета роботи:** встановити патогенетичну роль сурфактантного протеїну В та його генного поліморфізму у формуванні бронхолегеневої патології у дітей.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити чинники ризику формування бронхолегеневої патології у дітей.
2. Встановити клінічні особливості перебігу неонатального періоду у дітей, які народились передчасно.

3. Дослідити вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові, оцінити його зв'язок з захворюваннями бронхолегеневої системи у дітей та його діагностичну і прогностичну цінність.
4. Визначити роль генного поліморфізму сурфактантного протеїну В С1580Т як предиктора формування захворювань бронхолегеневої системи.
5. Провести катамнестичне спостереження за дітьми основної групи впродовж перших 5 років життя та встановити частоту та важкість бронхолегеневої патології.

*Об'єкт дослідження* - перебіг бронхолегеневої патології у дітей.

*Предмет дослідження* - клініко-анамнестичні показники, вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові, генний поліморфізм сурфактантного протеїну В, катамнез.

*Методи дослідження:* клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, генетичні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено, що передчасне народження та штучна вентиляція легень у неонатальному періоді є факторами ризику формування бронхолегеневих захворювань у дітей перших п'яти років життя.

Вперше показано, що найбільш прогностично несприятливим є поєднання передчасного народження та впливу штучної вентиляції легень: 11,5 % дітей сформували бронхолегеневу дисплазію, 13,1 % хворіли на бронхіальну астму, 34,3 % мали часті гострі захворювання органів дихання.

Вперше визначено, що вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові був вищим у дітей з важчим перебігом захворювання, стан яких потребував застосування оксигенотерапії незалежно від її виду, аніж в групі дітей, які не зазнали респіраторної підтримки ( $103 \pm 18,6$  нг/мл проти  $80,0 \pm 8,1$  нг/мл). В групі дітей, які отримували респіраторну підтримку за допомогою СРАР, середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав

91,6±16,1 нг/мл, а в групі пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав 93,8±13,7 нг/мл, причому пацієнти, які отримували ШВЛ більше 3 днів мали вищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці, ніж діти, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ менше 3 днів (95,9±17,2 нг/мл та 86,8±14,1 нг/мл відповідно).

Доведено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та тривалістю оксигенотерапії. ROC-аналіз показав високу діагностичну значимість вмісту сурфактантного протеїну В у неонатальному періоді для прогнозування формування бронхолегеневої патології у віці 5 років.

Вперше в процесі катамнестичного спостереження встановлено, що найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді мали пацієнти з встановленим діагнозом БЛД, у пацієнтів з повторними епізодами обструктивних бронхітів цей показник приблизно в 5 разів перевищував вміст його у здорових дітей.

Доповнено наукові дані щодо генетичних особливостей поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В С1580Т: послідовність нуклеотидів СТ в поліморфній ділянці гену діагностовано у 42,0 % дітей, послідовність СС - у 34,0 % пацієнтів, ТТ - у 24,0 % пацієнтів.

Встановлено, що поліморфізм СС С1580Т зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мають повторні епізоди обструктивних бронхітів ( $p=0.04426$ ), поліморфізм ТТ С1580Т зустрічається в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ( $p=0.05487$ ), а гомозигота ТТ володіє протективними властивостями по відношенню до формування БЛД та повторних епізодів обструктивних бронхітів. Генотип СТ є протективним щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ],  $p=0.0224$ ).

**Практичне значення.** Отримані результати дозволять використовувати показники вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді та генного поліморфізму сурфактантного протеїну В в якості предикторів виникнення бронхолегеневої патології у дітей в старшому віці. Включення до плану обстеження передчасно народжених дітей, які в неонатальному періоді потребують застосування ШВЛ, дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дозволить прогнозувати формування бронхолегеневої патології у дошкільному віці. Генетичне дослідження поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В С1580Т дозволить визначити шанси ризику виникнення ураження бронхолегеневої системи чи відсутності захворювань легень в подальшому.

**Впровадження результатів дослідження.** Методика визначення сурфактантного протеїну В у сироватці крові впроваджена у роботу Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Херсонської обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької обласної дитячої клінічної лікарні та навчальний процес на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яке виконано на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Автор самостійно обрав тему наукової роботи, самостійно опрацював та узагальнив дані вітчизняної та зарубіжної літератури з проблематики дослідження, визначив мету та завдання дослідження, розробив його дизайн, забезпечив організацію та проведення набору матеріалу, брав участь у проведенні спеціальних методів дослідження. Дисертантом особисто було проведено аналіз, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих даних, написані всі розділи дисертації, сформульовані основні положення та висновки, практичні

рекомендації, самостійно підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях.

Визначення біохімічних показників крові проводилось в науково-дослідній лабораторії кафедри загальної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (завідувач кафедри – професор, д. мед. н. Заїчко Н. В), генетичне дослідження проводилось на базі Державного закладу "Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України (керівник лабораторії – к. мед. н. Россоха З. І.).

**Апробація результатів.** Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації доповідалися та обговорювалися на Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка АМН України Б. Я. Резніка (Одеса, 2011), 49 університетській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (Вінниця, 2013), 2014 EAACI Annual Congress (Копенгаген, 2014), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Київ, 2015), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та іноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Чернівці, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні. Здобутки, перспективи» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Новітні медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017).



**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковано у 11 наукових працях, в тому числі 5 статей у журналах, затверджених МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 статті у міжнародному журналі, 5 – у матеріалах конгресів, конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 154 сторінках машинописного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел представлено на 21 сторінці, він включає в себе 55 публікацій кирилицею та 121 латиницею. Дисертація ілюстрована 18 таблицями та 13 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

За даними офіційної державної статистичної звітності в Україні про стан здоров'я дітей 0-17 років встановлено, що у структурі захворюваності дитячого населення переважають хвороби органів дихання (66,78%) [29, 30, 39, 41]. За період з 2005 по 2010 роки спостерігалася тенденція до зростання показників захворюваності та поширеності хвороб органів дихання серед дітей віком від 0 до 17 років відповідно на 21,5% (з 762,67 до 971,13 1000 дитячого населення) і на 18,2% (з 847,18 до 1035,44 1000 дитячого населення); у подальші роки відмічена дестабілізація показників [46]. Близько 20% хворих на ГРВІ мають ураження нижніх дихальних шляхів у вигляді бронхітів різної етіології [19, 40]. Серед хвороб органів дихання значне місце посідає також бронхіальна астма [3, 7, 16, 21, 48, 50, 67, 176], число дітей зі встановленим діагнозом в 2009 році складає 37597 (за даними Центру медичної статистики МОЗ, 2017). Більшість хвороб органів дихання призводять до ранньої інвалідизації дитячого населення, тому вони потребують підвищеної уваги в плані своєчасної діагностики та лікування [6, 15, 32, 58, 68, 98, 118].

Протягом останніх 20 років більшість світових клінічних та експериментальних досліджень в області дитячої респіраторної медицини проводились в напрямку вивчення фізіології легень, розвитку дихальної системи та змін, які відбуваються в респіраторному тракті протягом перших років життя дитини [28, 62, 155, 162, 170]. Аналіз результатів цих досліджень говорить про те, наскільки різноманітні впливи протягом раннього періоду життя дитини можуть бути критично важливим та призвести до формування хронічного бронхолегеневого процесу [2, 20, 22, 53, 83].

Серед причин, які можуть сприяти розвитку хвороб органів дихання, виділяють низку факторів, в тому числі і фактори перинатального періоду. Одними з таких вагомих факторів є передчасне народження та вплив інвазивних методів респіраторної підтримки в неонатальному періоді [10, 72, 76, 79, 81].

Понад 40% дітей, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, мають прояви дихальної недостатності [8, 9, 12, 66]. Респіраторні розлади найчастіше реєструються у недоношених дітей (30-80% залежно від гестаційного віку), проте зустрічаються і в доношених дітей. Водночас, дихальні розлади є однією з провідних причин неонатальної смертності в Україні [45, 47, 52, 54]. Наявність синдрому дихальних розладів та інших патологічних станів у новонароджених диктує необхідність застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ), яка є невід'ємною частиною лікування цих дітей [1, 5, 18, 23, 134].

Різноманітні перинатальні чинники можуть створювати потужний вплив на формування стану здоров'я дитини в подальшому житті [99, 131]. Особливо це стосується таких факторів, як передчасне народження та вплив ШВЛ в неонатальному періоді.

Анатомічно та фізіологічно формування легень протягом пренатального та постнатального періоду залежить від низки факторів, які регулюють васкуляризацію та розвиток дихальних шляхів [61, 71, 145, 161]. Цей процес васкуляризації та розвитку бронхів та альвеол може бути порушений в будь-який момент часу, що може призвести до хронічного патологічного процесу в бронхолегеневій системі від моменту народження (хронічне захворювання легень новонароджених), або пізніше протягом життя. Деякі фактори пошкодження відомі на даний момент часу: використання кисню для підтримання сатурації, респіраторна підтримка, інфекції, пізнє введення ентерального харчування та незакриття Боталової протоки [74]. Але найбільш значимим фактором, який грає роль в порушенні формування легень на даний момент, є передчасне народження.

За останні півстоліття в більшості країн світу було досягнуто суттєве зниження показників перинатальної і малюкової смертності. З середини 70 –х років ХХ століття покращення показників в економічно розвинених країнах світу відбувається в першу чергу за рахунок покращення організації та забезпечення медичної допомоги вагітним, роділлям, впровадженням в практику великої кількості сучасних технологій, що забезпечують підвищення якості діагностики, лікування патологічних станів плоду та новонароджених дітей.

Підвищення якості перинатальної та неонатальної допомоги зумовило зростання рівня виживання передчасно народжених дітей в США, Японії і більшості країн Східної Європи до 80-95% [77, 82, 85].

Щороку в Україні також збільшується кількість недоношених дітей та питома вага передчасних пологів. Водночас в 2007 році, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, серед недоношених дітей з масою тіла від 500,0 грамів зареєстровано 20156 дітей, частота передчасних пологів – 4,3%. З надзвичайно малою масою тіла (НММТ) при народженні (500-999 г ) в 2007 році зареєстровано 915 (0,32%) дітей, а з дуже малою масою тіла (ДММТ) при народженні (1000-1499 г) - 3047 (0,52%) дітей [51, 54].

В США передчасно народжуються 12,5% дітей, з них 1,5% - з ДММТ, 0,7% - з НММТ [69].

Незважаючи на досягнення в області пери- та неонатології, сучасні методики інтенсивної терапії новонароджених немовлят, раціональну респіраторну підтримку, антенатальне застосування стероїдів, сурфактантну терапію, що сприяють збільшенню частоти виживання новонароджених дітей, особливо немовлят з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні, показники смертності та захворюваності цих дітей залишаються високими [31, 33, 35, 113].

Різні автори по різному подають структуру захворюваності недоношених дітей в неонатальному у періоді. Так, деякі з них, на перше місце ставлять респіраторний дистрес – синдром (РДС-синдром) - у 94%

дітей з НММТ, на друге - відкрита артеріальна протока у 45%, далі некротизуючий ентероколіт у 9% [130, 166, 167].

Подібну структуру неонатальної захворюваності серед новонароджених з НММТ подають інші дослідники [112, 138], але у 53% дітей (на другому місці) має місце нозокоміальна бактеріальна інфекція, в тому числі у 11% передчасно народжених дітей діагностується грибкова інфекція.

Ряд авторів авторів [148, 154] наголошують на високу частоту перинатального ураження центральної нервової системи (ЦНС), говорячи про те, що у 47% випадків діагностується гіпоксично-ішемічне ушкодження нервової системи, аномалії та дисплазії мозку – 28%, внутрішньоутробні інфекції – 19%, пологова травма – 4%

В структурі дитячої інвалідності ураження нервової системи складають близько 50%, при цьому у 70-80% випадків попередньо має місце перинатальне ураження [34, 112].

Сьогодні перед пери- та неонатологами стоять нові завдання, від вирішення яких залежить не тільки динаміка смертності немовлят, що безпосередньо пов'язана із виходжуванням недоношених, але і якість життя цих немовлят в наступні вікові періоди [52, 133].

Удосконалення методів перинатальної та неонатальної допомоги розширило можливості виходжування дуже та надзвичайно недоношених новонароджених в той же час збільшився відсоток дітей з ускладненнями періоду новонародженості, які є групою ризику інвалідизації в дитячому віці.

Окрім високого рівня смертності, передчасне народження має відношення до високого рівня захворюваності новонароджених, які вижили, за рахунок гострих чи довготривалих ускладнень, зі значними фізичними чи інтелектуальними наслідками [109, 112, 132]. Висока поширеність недоношеності створює значний соціальний та економічний вплив на короткотермінові та довготривалі наслідки цих пологів. Саме неонатологія

перша зустрічається з великою кількістю випробувань як в лікуванні гострих станів передчасно народжених дітей, так і в попередженні довготривалих наслідків. Звісно ж, в ідеальному випадку, передчасне народження будь-якою ціною має бути попереджене, але лише кілька засобів виявились дієвими [163].

Існує безліч факторів, які можуть викликати передчасне народження дитини, однак патофізіологічні механізми даного явища вивчені недостатньо. Згідно літературних даних частими причинами недоношеності може бути інфекції вагітної, екстрагенітальна патологія, істміко-цервікальна недостатність, пороки розвитку матки, патологія плоду. Значний внесок у передчасне народження дитини вносить патологія вагітності та пологів (гестоз, відшарування плаценти, передчасне відходження навколоплідних вод), вік матері, професійні шкідливості, шкідливі звички. Чи не останню роль відіграє звичне невиношування, безпліддя, інфекційно-запальні захворювання статевої сфери у жінки.

Найпоширенішою патологією серед передчасно народжених дітей є синдром дихальних розладів, який у структурі захворюваності займає друге місце. Незважаючи на антенатальне введення гормонів та широке застосування препаратів екзогенного сурфактанту для профілактики та лікування РДС, дана патологія в структурі смертності передчасно народжених дітей впевнено посідає перше місце.

Дослідженню причин, патогенезу, клініки та лікування РДС присвячена велика кількість досліджень [78, 80, 126]. Проте вони, в основному, стосуються дефіциту сурфактанту, як основного патогенетичного ланцюга у виникненні РДС у передчасно народжених дітей. Але, до теперішнього часу, в літературі дискутується поліетіологічна теорія розвитку РДС, коли в основі його патогенезу лежить цілий комплекс факторів, які мають місце при незрілості легеневої тканини [106]. Крім цього, як показують дані літератури, недостатньо комплексних досліджень, які б доводили зв'язок між патоморфологічними змінами в легенях немовлят різного гестаційного віку і

клінікою дихальних розладів та б узагальнювали причини смертності передчасно народжених дітей при РДС.

В зв'язку з цим, з переходом України на світові стандарти виходжування та лікування новонароджених дітей з респіраторним дистрес-синдромом, дані дослідження є актуальними і важливими.

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) є поширеним захворюванням серед недоношених новонароджених та однією з провідних причин летальних наслідків. Діагностують РДС у 65 % недоношених дітей, які народилися до 30 тиж. гестації, у 25 % — з гестаційним віком 30–34 тиж. і до 5 % — з гестацією більше 34 тиж. Показник смертності від РДС у розвинутих країнах світу дорівнює 0,25–0,30 ‰ [126, 131]. З переходом МОЗ України на нові критерії реєстрації живонародженості з 22 тижня, у структурі захворюваності передчасно народжених дітей дихальні розлади, у тому числі РДС, посідають 2-ге місце та становлять 233,86 ‰, а у загальній структурі захворюваності новонароджених — 5-те місце. Показник смертності від дихальних розладів і РДС дорівнює 0,68 ‰ і посідає 1-ше місце у структурі смертності новонароджених [23, 52].

Відомо, що всі передчасно народжені діти мають свої особливості адаптаційних процесів постнатального періоду, що сприяє подальшому формуванню специфічних нозологічних форм.

Неонатальний період є одним з найбільш критичних в житті дитини і саме в цей період відбувається серйозна адаптація всіх його функціональних систем, перш за все систем дихання та кровообігу. Порушення в становленні дихання в ранньому неонатальному періоді у недоношеної дитини реалізуються респіраторним дистрес-синдромом внаслідок дефіциту сурфактанту. У недоношених дітей, що народилися раніше 30 тижнів гестації і не отримували пренатальної профілактики стероїдними гормонами, частота РДС становить близько 65%, при наявності пренатальної профілактики - 35%. Таким чином, відмічено, що чим менше вага при народженні та гестаційний вік дитини, тим вище ризик розвитку респіраторного дистресу.

Ще одним фактором, який сприяє глибині враження дихальних шляхів, є гестаційний вік дитини при народженні. Це пов'язано з тим, що дихальна система має певну стадійність розвитку протягом внутрішньоутробного періоду.

В ембріогенезі легень виділяють чотири основні стадії:

а) перша—залозиста, яка триває від 4 до 16-го тижня внутрішньоутробного розвитку;

б) друга — стадія реканалізації, що триває від 16 до 24-го тижня внутрішньоутробного розвитку;

в) третя — альвеолярна, яка продовжується від 24 до 40-го тижня внутрішньоутробного розвитку;

г) четверта — постнатальна, що триває від моменту народження до остаточного формування легень.

До 16 тижня повністю закінчується формування бронхіального дерева, що завершує залозисту стадію розвитку легень. В цей момент розвитку плоду структура бронхіального дерева нагадує структуру дорослої людини, окрім наявності розвиненої судинної структури та наявності альвеол. В стадії реканалізації, упродовж 16-24 тижнів внутрішньоутробного періоду, продовжується розвиток та васкуляризація майбутніх респіраторних відділів легені. Альвеолярна стадія розвитку легень складається з трьох основних етапів. На першому етапі альвеолярної стадії розвитку легень, тобто на 24-28-му тижні, у плода з'являється нова структура — альвеоли. Вони формуються з ентодерми при видозміні та сплюсненні бронхіального епітелію. З'являються альвеолоцити першого та другого типів. Альвеолоцити першого типу вкривають до 95% поверхні альвеол; решту площі займають альвеолоцити другого типу, які мають розвинутий апарат Гольджі та мітохондрії, що забезпечує інтенсивні синтезуючі і секреторні процеси, необхідні при утворенні сурфактанту. Синтез сурфактанту найінтенсивніше відбувається після 32-го тижня вагітності, але найбільш активно — наприкінці внутрішньоутробного розвитку.



Тому зі зменшенням гестаційного віку відповідно збільшується ризики народження дитини з більш морфологічно незрілою структурою бронхолегеневої системи, що призводить до більшої вразливості її структур та вищим ризиком формування захворювань органів дихання в подальшому.

Разом з тим, кожна з категорій передчасно народжених дітей має свої особливості. Найбільш вразливими серед передчасно народжених є діти, які народилися до 30-го тижня вагітності з надзвичайно малою масою тіла (НММТ) (1000-1499 г) або дуже малою масою тіла (ДММТ) (500-999 г) при народженні. За даними О. Brown та ін. (2014) частка дітей з НММТ становить близько 1% усіх дітей, народжених живими [70].

За даними центру статистики МОЗ в Україні щороку передчасно народжується близько 23000 малюків, близько 4000 з них – з ДММТ, у тому числі близько 1300 дітей з НММТ, що складає 0,3% від усіх новонароджених [55]. Такі діти мають значні відмінності у виживанні, захворюваності та наслідках виходжування у порівнянні з дітьми інших вагових категорій [158, 173]. Перш за все, це стосується типових неврологічних наслідків: сліпота, глухота та розвиток ДЦП.

Спостереження, проведені на когорті дітей, які народились з НММТ, за даними Яблонь О.С. (2014), показали, що близько 7% дітей померло на першому році життя, у структурі причин смерті провідне місце (55,6%) займає набута прогресуюча внутрішня чи зовнішня гідроцефалія як наслідок важких внутрішньошлуночкових крововиливів, а також інфекційні захворювання на тлі важкої чи середньоважкої бронхолегеневої дисплазії. Також було встановлено, що частота затримки психо-моторного розвитку впродовж 10-річного періоду залишається стабільною і становить 52,9%. Поряд із зниженням частоти ДЦП та смерті за межами неонатального періоду відмічається зростання частоти сенсорного дефіциту (сліпота, глухота) та затримки розвитку. Таким чином, майже 53% екстремально маловагових дітей у скоригованому віці 18 місяців мали сумнівний прогноз щодо якості життя: 12,4% – діти з ДЦП, ще близько 6% – сліпі чи глухі, кожна третя

дитина мала затримку моторного та когнітивного розвитку [151, 152]. Ураження дихальної системи в даній групі дітей спричинене, перш за все, проведенням респіраторної підтримки та формуванням БЛД.

На теперішній момент існує розширення розриву між моделями захворювань органів дихання, що спостерігаються у дуже недоношених новонароджених в даний час, і визначень, які історично були використовувані для визначення неонатального захворювання легень. Раннє неонатальне ураження легень у екстремально недоношених новонароджених в даний час відображає сильний ступінь незрілості як структури легенів, так і розвитку дихальної системи. Декілька факторів накладаються на цьому фоні антенатально і постнатально, в результаті чого існує різноманітна палітра клінічних проявів ранніх респіраторних захворювань та наступних наслідків формування захворювань легень, наприклад, появи терміну "нова бронхолегенева дисплазія", який відображає не стільки постнатальне враження, як антенатальне недорозвинення структури легень. Деякі автори пропонують використовувати термін "дихальна нестабільність недоношеність", щоб охопити нинішній діапазон багатofакторних респіраторних захворювань, які чітко не вписуються в загальноприйняті діагнози, включаючи респіраторний дистресс-синдром та апное у недоношених. Проте деякі питання потребують додаткового розгляду. Чи має новий суб'єкт "дихальна нестабільність у передчасно народжених" охоплювати або виключати певні діагнози на сьогоднішній момент? Які критерії слід використовувати для того, щоб відрізнити їх? Чи буде достатня підтримка для прийняття цього нового діагнозу в спільноті неонатологів? Як слід оцінити корисність і клінічну значимість "дихальної нестабільності передчасно народжених"? Подібно до розробки оновлених діагностичних критеріїв бронхолегеневої дисплазії, пропонується зібрання міжнародної експертної робочої групи для вирішення цих питань. На основі доказових пропозицій, слід розробити ґрунтовний огляд недавньої міжнародної літератури з даної теми щодо нового діагностичного підходу. Деякі

дослідники навпаки, вважають, що термін "дихальна нестабільність у передчасно народжених", хоча і внутрішньо адекватний, є дещо незручний. Замість цього автори пропонують менш суперечливий термін, такий як "респіраторний дистрес передчасно народжених дітей" або "новий респіраторний дистресс-синдром".

Останніми роками все більше проблемних питань висвітлюється стосовно наслідків та особливостей розвитку дітей, які народилися в гестаційному віці (34–37) тижнів та відносяться до категорії так званих «пізно недоношених дітей» [42]. Перш за все, протягом дитинства, пізно недоношені діти мають у 4 рази вищий ризик смерті від вроджених вад розвитку, ніж доношені [102]. Не менш цікавим є питання, як впливає народження дитини в термін 34–37 тижнів на стан дихальної системи. Існують дані щодо зв'язку пізньої недоношеності та розвитку астми у осіб молодого віку.

Goyal N. та ін. на основі ретроспективного когортного дослідження з використанням мережі електронних медичних баз даних показали, що народження в термін 34–37 тижнів може бути окремим фактором ризику для розвитку астми протягом перших 18 місяців життя [101]. Окрім підвищеного ризику розвитку бронхіальної астми, автори визначили, що пізно недоношені діти упродовж дитинства мають підвищену частоту різноманітних респіраторних захворювань. Це пов'язують з анатомічно-фізіологічною незрілістю респіраторної системи; дихальними розладами в неонатальний період; підвищеною чутливістю до респіраторно-синцитіальної інфекції [110, 119, 123].

В комплексному лікуванні дихальних розладів все частіше використовується ШВЛ. Бурхливий розвиток різноманітних методів респіраторної підтримки та прогрес медикаментозного лікування поступово призводить до покращення виживання новонароджених, які мають дихальні розлади. Разом з тим, у більшій кількості дітей, які отримують

такий догляд, розвиваються різноманітні патологічні стани, які раніше не зустрічались в клінічній практиці.

Дослідження продемонстрували, що навіть декілька хвилин вентиляційної підтримки є прямим ушкоджуючим фактором епітелію дихальних шляхів та є тригером, який може провокувати в подальшому розвиток хронічних бронхолегеневих захворювань. Цьому може сприяти незрілість міжклітинної взаємодії, низька активність ферментів антиоксидантної системи та низька концентрація факторів, які сприяють легеневій диференціації та регенерації, оскільки вільні радикали кисню є високоактивним вражаючим чинником [11, 17, 26, 84, 86].

Серед великої кількості патологічних станів, які можуть виникати під впливом респіраторної підтримки, значний науково-практичний інтерес представляє бронхолегенева дисплазія (БЛД). Формування БЛД є важливим перинатальним станом, який зумовлює високий рівень різноманітної захворюваності в даній групі дітей, значну кількість госпіталізацій протягом першого року життя, збільшення витрат на лікування, а також вищий ризик смерті у постнатальному періоді. Але, перш за все, БЛД є патологічним станом, який вражає дихальну систему новонароджених.

Захворювання вперше було описано у 1967 році як опис патологоанатомічних висновків дітей, які народились в гестаційному віці старше 32 тижнів, які мали важкий респіраторний дистрес-синдром та потребували проведення ШВЛ. На основі отриманих даних було зроблено висновок, що всі діти мали специфічний синдром ураження легень, який пов'язали з впливом тиску під час проведення ШВЛ та високих концентрацій кисню в дихальній суміші, яка використовувалась для респіраторної підтримки. При морфологічному аналізі легеневої тканини було виявлено інтерстиційний фіброз та гіперплазію гладкої мускулатури дихальних шляхів.

Критерії встановлення діагнозу БЛД були визначені у 1978 році та включали наявність в анамнезі проведення ШВЛ протягом перших трьох днів життя, необхідністю кисневої підтримки у віці старше 28 діб життя, збереження клінічних симптомів дихальних розладів та специфічними рентгенологічними змінами. Пізніше критерій кисневої залежності доповнили 36 тижнем пост концептуального віку.

Спочатку БЛД розглядалось як захворювання, яке виникає в результаті лише впливу кисню та ШВЛ на легеневу тканину новонароджених, але з часом, було виявлено, що це захворювання має дуже глибоке підґрунтя та величезна кількість факторів можуть сприяти розвитку БЛД. Серед таких факторів, окрім впливу кисню та баротравми при проведенні ШВЛ виділяють інфекційний чинник, набряк легень, розвиток легеневої гіпертензії, наявність гіповітамінозів А та Е, генетичну схильність [37].

Без сумніву, кисень та вплив тиску повітря при проведенні респіраторної підтримки, спричиняють найбільш потужний вплив та можуть в подальшому призводити до формування БЛД. Гіпероксидне ушкодження легень є результатом некрозу альвеолоцитів та ендотелію судин, що призводить до порушення роботи мукоциліарного кліренсу, розвитку легеневої гіпертензії. Ушкодження легеневого епітелію призводить також до порушення комплаенсу легеневої тканини, що спонукає використовувати більш високий тиск кисневої суміші для досягнення перфузійного ефекту. Таким чином, формується порочне коло: кисень-ушкодження легень-підвищення тиску [38].

Доказами участі інфекційного фактору у формуванні БЛД є той факт, що у даної групи пацієнтів достовірно частіше визначається колонізація різноманітними бактеріальними збудниками, перш за все тих, які відносяться до атипової флори (*Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*), *Pneumocystis carinii*, а також докази перенесеної цитомегаловірусної інфекції. Звісно, що одним з провідних факторів

колонізації дихальних шляхів патогенною флорою є наявність в дихальних шляхах інкубаційної трубки.

Дефіцит вітамінів А та Е описаний майже у всіх дітей, які страждають від БЛД. Патофізіологічний сенс дефіциту проявляється в тому, що це призводить до зниження місцевого антиоксидантного ефекту та перерозподілу води у між альвеолярному просторі, що в свою чергу, призводить до підвищення опору та посилення симптомів легеневої гіпертензії [31, 37].

По важкості БЛД поділяється на легку, середньоважку та важку, критерії подані у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 - Діагностичні критерії, які визначають БЛД

| Ступінь важкості БЛД | Діагностичні критерії                                                                              |                                                                                                 |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Гестаційний вік                                                                                    |                                                                                                 |
|                      | < 32 тижнів                                                                                        | ≥32 тижнів                                                                                      |
|                      | Час та умови оцінки                                                                                |                                                                                                 |
|                      | З 36 тижня                                                                                         | З 28 до 56 днів                                                                                 |
|                      | постконцептуального віку, до виписки додому при первинному поступленні                             | постнатального періоду до виписки додому при первинному поступленні                             |
|                      | Оксигенотерапія > 21% більше 28 днів                                                               |                                                                                                 |
| Легка БЛД            | Дихання кімнатним повітрям до 36 тижнів постконцептуального віку, при первинній виписці            | Дихання кімнатним повітрям до 56 днів постнатального періоду, при первинній виписці             |
| Середньоважка БЛД    | Потреба в кисні < 30% до 36 тижнів постконцептуального віку, при первинній виписці                 | Потреба в кисні < 30% до 56 днів постнатального періоду, при первинній виписці                  |
| Важка БЛД            | Потреба в кисні ≥30% и/или PPV, NSRAP до 36 тижнів постконцептуального віку, при первинній виписці | Потреба в кисні ≥30% та/або PPV, NSRAP до 56 днів постнатального періоду, при первинній виписці |

Клінічна картина БЛД неспецифічна, але, разом з тим, обов'язково характеризується наявністю респіраторних симптомів, а саме

бронхообструктивного синдрому. При БЛД легкого ступеня епізоди бронхообструкції з'являються на фоні інфекцій дихальних шляхів, при БЛД середнього ступеня важкості прояви бронхообструктивного синдрому можуть бути при фізичному навантаженні чи в спокої навіть без наявних симптомів респіраторної інфекції, також може спостерігатись затримка фізичного розвитку. При БЛД важкого ступеня спостерігаються виражені обструктивні зміни в спокої, які посилюються при фізичному навантаженні чи під час приєднання інфекції дихальних шляхів, діти потребують додаткового кисню при диханні, спостерігається значна затримка фізичного розвитку [148, 150].

Об'єктивним підтвердженням морфологічної перебудови структури легень можуть слугувати специфічні зміни, які виявляються при проведенні комп'ютерної томографії легень у вигляді змішаного розташування ділянок здуття та фіброзу. Специфічними також є рентгенографічні зміни, особливості залежно від ступеня важкості БЛД подано у таблиці 1.2.



Таблиця 1.2 - Рентгенографічні ознаки ступенів важкості БЛД

| Рентгенологічні ознаки     | БЛД легкого ступеня                          | БЛД середнього ступеня важкості    | БЛД важкого ступеня                                              |
|----------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Емфізема                   | Можуть виявлятись поодинокі ділянки емфіземи | Розсіяні невеликі ділянки емфіземи | Виражена емфізема, наявність бул                                 |
| Ознаки гіперінфляції       | Немає                                        | Наявні                             | Виражені                                                         |
| Інтерстиційні зміни/фіброз | Немає                                        | Поодинокі лінійні затемнення       | Багато патологічних затемнень, наявність щільних фіброзних тяжів |
| Серцево-легеневі зміни     | Немає                                        | Кардіомегалія                      | Кардіомегалія, ознаки гіпертрофії правого шлуночка               |

Досить складним клінічним запитанням сьогодення залишається тривалість проявів БЛД. Багато лікарів розглядають БЛД як один з варіантів хронічного неспецифічного захворювання легень, іноді, навіть, використовують термін «хронічне неспецифічне захворювання легень новонароджених», інші розглядають валідність симптомів та діагнозу БЛД до 3 років чи 5 років життя, деякі схильні вважати, що морфологічні зміни в легенях є незворотніми, і, хоча, звісно з часом відбувається покращення загального стану, зменшення або зникнення респіраторних симптомів,

відновлення нормального фізичного розвитку, але деякі науковці та клініцисти схильні до думки незворотності змін [107, 108, 146, 148, 150]. Саме тому, профілактика БЛД або пошук нових маркерів чи предикторів розвитку БЛД набуває важливого змісту в контексті вищевикладених даних. Також цікавими виявились знахідки Нарайанан та його колег, які продемонстрували за допомогою МРТ, що кількість та розмір альвеол у передчасно народжених дітей, у яких була діагностовано бронхолегенева дисплазія, може бути нормальними у віці від 10 до 14 років. Ці знахідки дозволяють дещо по-іншому поглянути на процес ушкодження та відновлення легень та очікувати на гарний прогноз у подальшому житті відносно здорового стану легень.

Але респіраторна підтримка, яка була проведена в неонатальному періоді, може призводити не тільки до розвитку БЛД. В наступному, велика кількість клініцистів та наукових дослідників, які вивчали стан здоров'я дітей, зазнавши впливу респіраторної підтримки після народження, виявили формування в цій групі дітей специфічних короткотермінових та віддалених наслідків [43, 56, 65, 94, 103, 104].

Дослідження показали, що проведення ШВЛ протягом неонатального періоду є фактором ризику розвитку таких захворювань дихальної системи, як астма та пневмонія в ранньому віці, у порівнянні з дітьми, які не зазнали впливу ШВЛ [49, 90, 153, 91, 75]. Це стосується проведення ШВЛ не тільки у дітей, які народились передчасно, але й також у дітей, які народились у термін.

Відповідно до дослідження Chiuchetta, Flávio S. та ін. [76] було проведено спостереження за когортою 4,231 новонароджених, з яких 6% були госпіталізовані в відділення інтенсивної терапії новонароджених після народження, приблизно половина з цих дітей отримувала респіраторну підтримку протягом періоду госпіталізації. Використання респіраторної підтримки було асоційовано з більшою частотою захворювань на бронхіальну астму у віці 6 років.

Попередні дослідження показали взаємозв'язок між вентиляційною підтримкою, проведеною в неонатальному періоді, та патологічними змінами, які виникають в дихальній системі. Kotecha та ін. [125] вивчали стан здоров'я 13,961 новонароджених в рамках когортного дослідження ALSPAC, проведеного у Великій Британії. Автори відмітили, що у дітей, яким була проведена респіраторна підтримка в неонатальному періоді, спостерігалось порушення легеневої функції у віці 8-9 років.

Vrijlandt та ін. [164] вивчали стан здоров'я 690 дітей, які народились передчасно в 1983 році. Вони встановили, що діти, які народились в гестаційному віці менше 32 тижнів та/або з вагою при народженні менше 1,500 грам, які отримували респіраторну підтримку довше 28 днів, мали в 5 разів частіше епізоди утрудненого дихання на момент, коли їм виповнилось 19 років, у порівнянні з дітьми, які отримували респіраторну підтримку менше 28 днів.

Konefal та ін. [124] провели проспективне дослідження 50 новонароджених, які отримували НСРАР в неонатальному періоді. Дослідники показали, що ці діти частіше хворіли на ларингіт протягом перших 6 років життя та мали більше епізодів бронхітів і пневмоній протягом перших 2 років їх життя, але без порушення функції зовнішнього дихання у порівнянні з новонародженими, які не отримували НСРАР.

Також, проведення ШВЛ в неонатальному періоді асоційовано з порушеннями функції зовнішнього дихання, які можуть бути визначені за допомогою спірометрії, а також з більшим ризиком розвитку астми та пневмонії в старшому дитинстві та у дорослих [97, 98].

В роботі В. Faurox та ін. [90] вивчалися частота та фактори ризику захворювань дихальної системи протягом 12 місяців у 242 недоношених новонароджених (з гестаційним віком <33 тижнів) без розвитку БЛД та 201 новонародженої дитини 39–41 тижнів гестації. Автори показали, що недоношені діти частіше хворіли респіраторними захворюваннями, ніж доношені, вони частіше мали епізоди повторної бронхіальної обструкції.

Іншими факторами ризику повторних обструктивних бронхітів були вага при народженні <3330 г та чоловіча стать.

Ще одне дослідження, проведене Stevens T.P. та ін. [154] було присвячене вивченню стана здоров'я дітей, народжених з дуже низькою масою тіла без послідуєчого розвитку БЛД. Частота симптомів ураження дихальної системи в даному дослідженні склала 48% (36 пацієнтів з 75). Використання кисневої терапії в перші 72 години життя було асоційовано з симптомами ураження дихальної системи та зверненням за медичною допомогою в лікарські установи з приводу захворювань органів дихання. Крім того, авторами показана пряма залежність між респіраторними симптомами та тривалістю оксигенотерапії, значенням позитивного тиску на вдихові або середньому тиску в дихальних шляхах під час проведення оксигенотерапії.

Для профілактики формування БЛД в подальшому та задля зниження ризику враження дихальних шляхів при проведенні ШВЛ постійно розробляються різноманітні підходи [13, 60, 88, 92, 106, 120, 121]. Так, для зниження токсичного впливу кисню були запропоновані курси використання інгаляційних та системних стероїдів, інгаляційних та системних діуретиків, препарати вітаміну А, але все одно частота вражень дихальних шляхів з послідуєчим формуванням бронхолегеневої патології залишається на досить високому рівні [4, 25, 34, 36, 105, 131, 140, 149].

Не меншу цікавість та складність на теперішній момент являє собою діагностика та диференційний діагноз бронхіальної астми у дітей. Звісно, що основними клінічними симптомами бронхіальної астми у дітей є кашель, епізоди свистячого дихання та задишка. Основною проблемою діагностики залишається те, що діти, особливо перших п'яти років життя, мають різноманітні причини свистячого дихання, перш за все, епізоди обструктивних бронхітів як симптоми вірусної інфекції, епізоди свистячого дихання як прояв БЛД, інші причини, які можуть призводити до гіперреактивності бронхів. За деякими даними, епізоди бронхіальної

обструкції можуть бути діагностовано у 35-80 % вірусних інфекцій [36]. Відсутність можливості визначення функції зовнішнього дихання диктує необхідність проведення клінічної діагностики бронхіальної астми у дітей.

На теперішній момент існує декілька міжнародних протоколів та рекомендацій, які допомагають встановити діагноз бронхіальної астми у дітей, а також провести диференційну діагностику. Основним документом залишаються рекомендації GINA (Global Initiative for Astma), який оновлюється майже щорічно, останнє оновлення було видане у 2017 році [176].

Для покращення діагностики бронхіальної астми у дітей, відповідно до рекомендацій GINA, запропоновано враховувати наступні симптоми:

1. Наявність епізодів бронхіальної обструкції
2. Частота епізодів, особливо щомісяця
3. Поява кашлю або свистячого дихання на тлі фізичного навантаження
4. Поява кашлю або свистячого дихання при контакті з алергенами
5. Поява кашлю або свистячого дихання на тлі впливу різноманітних фізичних факторів
6. Клінічна ефективність в лікуванні епізодів загострення бронходилататорів
7. Клінічна ефективність використання пробної терапії інгаляційними кортикостероїдами
8. Наявність сенсibiliзації до різноманітних алергенів, яка може бути виявлена за допомогою проведення алергодіагностики *in vitro* та *in vivo*
9. Наявність сімейної атопії та бронхіальної астми у батьків
10. Еозинофілія периферичної крові

Враховання цих факторів при спостереженні за дитиною з повторними епізодами бронхіальної обструкції полегшує встановлення діагнозу

бронхіальної астми, але, все одно, залишається ціла низка труднощів та невирішених проблем, особливо в контексті передчасно народжених дітей. Так, більшість епізодів загострень бронхіальної астми у дітей виникає на тлі вірусних інфекцій. Гіперреактивність бронхів може бути тимчасовим або постійним наслідком передчасного народження. Повторні епізоди обструктивних бронхітів, задишки та свистячого дихання є обов'язковими компонентами перебігу БЛД [33, 35]. Окрім того, існують складнощі оцінки симптомів захворювання самими батьками: кашель чи покашлювання, свистяче дихання чи провідні хрипи, тривалість та кількість епізодів бронхіальної обструкції – це лише короткий перелік труднощів, які зустрічаються на шляху батьків. Тому розробка конкретних клінічних та біохімічних маркерів діагностики бронхіальної астми значно полегшує виявлення та контроль даної проблеми.

Близько 80 років тому Von N. Eergaard показав, що значна частина опору легеневої тканини обумовлена поверхневим натягом [100]. Ці дані залишалися непідтвердженими, допоки P. Attlei та C. Lements не винайшли фактор, який знижує поверхневий натяг в легенях. Вони припустили, що цей поверхнево активний матеріал, пізніше названий сурфактантом, попереджає розвиток набряку легень та ателектазів. У 1959 році A. Very та M. Ead довели, що дихальна недостатність у передчасно народжених дітей виникає внаслідок дефіциту сурфактанту. Вони назвали цей патологічний стан хворобою гіалінових мембран, пізніше змінений на термін РДС.

Активне вивчення системи сурфактанту продовжилось наприкінці 80-х років 20 сторіччя, коли багато науковців почали публікувати результати своїх наукових досліджень з приводу механізмів синтезу, регуляції та фізіологічної активності сурфактанту [64]. В той же час починається вивчення активної ролі найбільшого за масою сурфактантного протеїну А.

В подальшому було доведено ураження структури та функції сурфактанту не тільки у передчасно народжених дітей [147], але й при цілій низці різноманітних патологічних станів, в тому числі й при генетичних

захворюваннях [136], що може призводити до різноманітних віддалених наслідків [24, 59, 73, 87, 116, 117]. Є також зовнішні чинники, які можуть пригнічувати синтез сурфактанту, а саме:

- холодова травма, у тому числі використання при штучній вентиляції легень невідігрітої киснево-повітряної суміші;
- ацидоз;
- гіпоксемія або гіпероксія;
- гіповолемія;
- поліцитемія;
- баротравма й волюмотравма легенів;
- плазмові протеїни;
- інфекції.

Перераховані фактори пошкоджують альвеоли, активують синтез прозапальних цитокінів, систему комплементу й хемокінів (анафілотоксинів, брадикініну та ін.), що призводить до підвищеної проникності ендотелію й набряку альвеол.

Специфічне лікування дефіциту сурфактанту вперше було описано F. Ujiwaga та ін., які показали, що діти, які страждали РДС, можуть бути вилікувані за допомогою введення препаратів сурфактанту, добутих з дихальних шляхів тварин. З тих пір замісна терапія широко використовується для лікування РДС [165].

В подальшому було детально вивчено склад сурфактанту та визначено, що до його складу входять дві основні складові частини: фосфоліпіди (90 %) та білки (10 %). Серед ліпідів найбільшу частку (близько 70 %) має фосфатидилхолін. Другим за кількістю ліпідом в структурі сурфактанту є фосфатидилгліцерол (10 %); також до складу сурфактанту входять фосфатиділінозитол, фосфатиділетаноламін та фосфатиділсерін. Також розрізняють чотири типи сурфактантних протеїнів, які входять до складу сурфактанту: сурфактантні протеїни А, В, С та D. Ці білки синтезуються

епітеліоцитами II типу та поділяються на гідрофільні (сурфактантний протеїн А та сурфактантний протеїн D) та гідрофобні (сурфактантний протеїн В та сурфактантний протеїн С).

Основним компонентом, який спричиняє біологічний ефект сурфактанту є фосфоліпіди. Але білкові компоненти, незважаючи на малий вміст, не є випадковими складовими, які забруднюють фосфоліпідну основу сурфактанту, а є вельми необхідними та функціонально ефективними його частинами [128].

Найбільш вивченим серед усіх сурфактантних протеїнів на сьогоднішній день залишається сурфактантний протеїн А. Експериментальні дослідження з використанням сурфактантного протеїну А мишей доводять, що він грає важливу роль у природженому імунітеті. Сурфактантний протеїн А може взаємодіяти як з мікроорганізмами, так і з лейкоцитами *in vitro*, покращує фагоцитоз внутрішньоклітинного збудника людськими макрофагами. Механізм впливу сурфактантного протеїну А на макрофаги може бути пояснений посиленням поверхневого натягу та/або функцій фагоцитарних рецепторів. Дещо подібними властивостями володіє сурфактантний протеїн D.

Дефіцит сурфактантного протеїну С також досить гарно вивчений, наслідки його дефіциту з подальшим розвитком ідіопатичного легеневого фіброзу описані та вивчені багатьма дослідниками [114].

Великий науковий інтерес серед сурфактантних протеїнів викликає вивчення сурфактантного протеїну В. Сурфактантний протеїн В є гідрофобним протеїном та складає близько 2 % складу сурфактанту. Білок є вкрай необхідним для підтримання дихання, оскільки він впливає на всмоктування та розподіл фосфоліпідів у моношарі на поверхні альвеол, що відповідає функціональній формі сурфактанту. Окрім того, сурфактантний протеїн В та сурфактантний протеїн А є необхідними для формування тубулярного мієліну, морфологічної форми сурфактанту; правильно сформований тубулярний мієлін відсутній у всіх новонароджених, які



померли від РДС. Досліджуються його протизапальні та антиоксидантні властивості. Разом із тим, остаточні уявлення щодо його комплексної фізіологічної ролі та вмісту при різних патологічних станах ще до кінця не сформовані, хоча відмічені зміни його вмісту не тільки в бронхоальвеолярному лаважі, але й в сироватці крові при різних захворювання дихальної системи у дітей [27, 122].

Останнім часом в медичній науці широко розглядають генетичні детермінанти різноманітних захворювань. На теперішній час вже відомі та вивчені найбільш поширені генетичні особливості таких захворювань, як РДС, бронхіальна астма БЛД та інші [58, 95]. Досить цікавим методом діагностики на теперішньому етапі розвитку медичної генетики є молекулярно-генетичні дослідження, які дозволяють виявити та спостерігати не тільки мутації в генах, але й також генний поліморфізм. Генний поліморфізм - це різноманітність частот алелей гомозигот. Відмінності між алелями одного і того ж гена, як правило, полягають в незначних варіаціях його «генетичного» коду. Велику частку в генетичний поліморфізм вносять заміни одного нуклеотиду на інший та зміни числа повторюваних фрагментів ДНК. Ці заміни можуть відбуватись в усіх структурних елементах генома: екзонах, інтронах, регуляторних ділянках та інших. Масштаби генетичного поліморфізму у людини такі, що між послідовностями ДНК двох людей, якщо тільки вони не однояйцеві близнюки, існують мільйони відмінностей. Ці відмінності можуть бути виражені у наступних змінах:

- а) фенотипово ще не виражені (наприклад, поліморфні ділянки ДНК, які використовуються для ідентифікації особи молекулярно-генетичними методами);
- б) викликають фенотипові відмінності (наприклад, в кольорі волосся або зростанні), але не схильність до захворювання;
- в) які відіграють деяку роль в патогенезі захворювання (при полігенних хворобах);

г) які відіграють основну роль у розвитку захворювання (при моногенних хворобах).

Генетичні розлади, які порушують метаболізм сурфактанту, активно розглядаються протягом останніх років як ключові ланки патогенезу захворювань дихальної системи у новонароджених та дітей старшого віку [135, 139, 143, 157, 159, 168, 169]. Гени, які беруть участь в синтезі сурфактантних протеїнів є критичними щодо вироблення сурфактанту та забезпечення його нормальної функції, зокрема ген сурфактантного протеїну В (*SFTPB*; Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] номер 178640), сурфактантного протеїну С (*SFTPC*; OMIM номер 178620), а також ген *ABCA3* (*ABCA3*; OMIM номер 601615) [171, 172, 174].

Закони Менделя можуть пояснити лише чітко визначену групу моногенних захворювань легень. Проте існує також мультифакторіальне наслідування. Мультифакторні або комплексні захворювання виникають внаслідок взаємодії між різними генами та факторами навколишнього середовища. Оскільки вроджений дефіцит поверхнево-активних речовин, які є компонентами сурфактанту, можуть бути причинами виникнення РДС у передчасно народжених дітей, то гени, які кодують білки сурфактанту, стають логічними кандидатами щодо вивчення розвитку РДС у новонароджених.

Вперше асоціація між алелями сурфактантного протеїну А та формуванням РДС була продемонстрована у недоношених дітей: деякі алелі показали взаємозв'язок із підвищеним ризиком РДС навіть тоді, коли вводились антенатальні кортикостероїди, в той же час, наявність інших алелей володіла протективним ефектом проти розвитку РДС.

Також в подальшому було показано, що однуклетидний генний поліморфізм Thr131Phe сурфактантного протеїну В може разом із алелями сурфактантного протеїну А підвищувати сприйнятливість до РДС.

Однонуклетидний генний поліморфізм rs13332514 в гені ABCA3, в основному представлений у передчасно народжених з РДС та асоційований з тривалою кисневою залежністю та формуванням хронічного захворювання легень в подальшому. Також, нещодавно було описано комплексний розлад гомеостазу сурфактанту, який викликаний генетичним дефектом TTF-1 та об'єднаний з гетерозиготною мутацією ABCA3 у новонароджених з важким перебігом неонатального РДС.

Таким чином, різні варіації ДНК спричиняють генетичний внесок у багатофакторні захворювання, в тому числі у розвиток БЛД, в процесі формування якої незрілі легені піддаються впливу таких шкідливих факторів навколишнього середовища, як інфекція, запалення, гіпероксія та механічна вентиляція. Разом із тим, взаємодія між екологічними та генетичними факторами повинна визначати сприйнятливість до захворювання, тяжкість, відповідь на лікування та кінцевий результат.

Мутації, які підкоряються закону Менделя, є рідкісними і мають високий рівень пенетранції як при фатальному перебігу захворювань, так і при формуванні хронічного інтерстиційного ураження легень в подальшому житті. У цих випадках гістологічний аналіз легеневої тканини є корисним для підтвердження діагнозу, а електронна мікроскопія показує наявність аномалії пластинчастих тіл у немовлят з дефіцитом сурфактантного протеїну В та ABCA3.

Мутації в генах, що кодують білки сурфактанту, були ідентифіковані також у недоношених новонароджених дітей з особливо важким перебігом дихальних розладів. Молекулярний аналіз, який являє собою малоінвазивний метод, дозволяє ідентифікувати специфічні мутації та запропонувати генетичне консультування сім'ї. У сім'ях, в яких були випадки фатальної дихальної недостатності, можна провести пренатальну діагностику. Ідентифікація мутацій може бути виконана на зразках хоріонових ворсинок за допомогою амніоцентезу та є швидким і надійним методом.

Незважаючи на те, що вроджений дефіцит білків сурфактанту є рідкісним, а мутації мають високий рівень пенетранції, при розвитку РДС у передчасно народжених дітей він може поводитись як мультифакторіальне захворювання. Зв'язані генетичні варіанти, як правило, є поліморфізмами з низьким впливом на експресію або білкову функцію, що може збільшити сприйнятливості до захворювання.

Специфічним методом вивчення генетичної сприйнятливості до хвороб є вивчення випадкового контролю асоціації, яке полягає у порівнянні частоти загальних варіантів у двох групах новонароджених: коли алель має значно більшу частоту у випадках порівняно з контролем - робиться висновок, що це пов'язано з цим фенотипом. Опубліковані дослідження асоціації виявили декілька потенційних генів-кандидатів, особливо білків сурфактанту та цитокінів, але у багатьох дослідженнях була невелика кількість вибірки, а результати більшості з них не були відтворені у наступних групах. Проте, за допомогою цих асоціативних досліджень, вдалось пояснити лише незначну частку генетичної дисперсії.

Сурфактантний протеїн В кодується на одному гені, розташованому на короткій руці другої хромосомі. Наразі повністю описані людські, а також мишачі та послідовності у кроликів сурфактантного протеїну В. Це відносно невеликий ген, що охоплює близько 9500 основ послідовностей. Він складається з 11 екзонів, з яких 11-й екзон неперекладено. Організація генів миші та кролика є подібною з точки зору кількості екзонів та відносного розміру, хоча загальний розмір гена дещо менший як у миші, так і у кроликів через менший розмір декількох інтронів. Синтез сурфактантного протеїну В є високо специфічним для легень. У межах легень його продукція обмежується бронхіолярними епітеліальними клітинами Клара та альвеолоцитами II типу. Незважаючи на те, що сурфактантний протеїн В був другим поверхнево-активним асоційованим білком, який слід описувати, назва локусу сурфактантного протеїну В називається *sftp3*.

Спадковий дефіцит сурфактантного протеїну В вперше був описаний в 1993 році у доношеного новонародженого, який народився з дифузним ураженням легень, яке радіографічно нагадувало дефіцит сурфактанту [137, 138]. Цей патологічний стан є наслідком за аутосомно-рецесивним типом з мутаціями, необхідними в обох алелях відповідно до причини захворювання. Батьки або нащадки, які гетерозиготні по мутаціям сурфактантного протеїну В зазвичай асимптоматичні. На теперішній момент відомо більше 40 різних мутацій сурфактантного протеїну В [156]. Дві третини всіх мутацій є мутації 121ins2 в екзоні 4, решта третина - неважливі інші дефекти, які не мають ніякого клінічного значення [160]. Загалом, мутації, які призводять до відсутності або порушенні функції сурфактантного протеїну В, зазвичай призводять до розвитку РДС у доношеного новонародженого, який прогресує і в більшості стає фатальним у віці дитини 3-6 місяців. Клінічна та рентгенологічна картина демонструє в даному випадку аналогічні до змін при РДС в результаті дефіциту сурфактанту [115]. У даних пацієнтів сурфактант в умовах дефектного сурфактантного протеїну В є менш ефективним в плані підтримання поверхнево-активного натягу. Деяке покращення загального стану у даних пацієнтів може бути при замісній терапії сурфактантом або використанні кортикостероїдів, але на даний момент часу єдиним радикальним методом є трансплантація легень [89, 141]. Незначна кількість пацієнтів з частковим дефектом сурфактантного протеїну В можуть виживати в неонатальному періоді та в подальшому мати важку форму хронічного захворювання легень новонароджених.

Одним з методів вивчення генетики мультифакторіальних захворювань є дослідження асоціації поліморфних варіантів генів, продукти яких ймовірно приймають участь в розвитку патогенетичних ланок захворювання.

Ген для сурфактантного протеїну В має багато поліморфізмів, з яких чотири одиночних нуклеотидних поліморфізми (SNP) (C/A (-18), C/A (1013), C/T (1580), A/G (9306)) були предметом декількох досліджень.

Найбільший інтерес викликає дослідження поліморфної ділянки гена сурфактантного протеїну В є 1580 С/Т (SNP, rs11130866), яка викликана заміною треоніну (Thr) в С алелі ізолейцином (Ile) в Т алелі в позиції 131 прекурсора. Цей вражений залишок, який знаходиться в послідовності нуклеотидів, які відповідають за розпізнавання процесу гліколізації в С алелі містить гліколізовану модифікацію в положенні Asn129, яка відсутня в Т алелі [129, 144]. Це може призводити до в подальшому зниження функціональної активності сурфактантного протеїну В.

Дослідження генотипів у пацієнтів показали, що генний поліморфізм сурфактантного протеїну (rs11130866 С/Т) пов'язані з деякими захворюваннями легень, такими як пневмонія [142] та РДС асоційований з пневмонією [129]. Автори допустили, що зміни гліколізації в Asn129 в прекурсорі сурфактантного протеїну В мають вплив на обробку сурфактантного протеїну В та його фізіологічну та патофізіологічну функціональну активність. Через розташування поліморфізму в промоторі було показано, що SNP впливає на промоторну активність як *in vitro*, так і *in vivo* [96].

Дані літератури показують, що є значна різниця у частотах алелей 1580 С/Т дітей різної раси. Так, частота С алелі склала 0,3 у дітей негроїдної раси, 0,5 у дітей іспанської та білої раси, а також 0,73 в японській популяції. Враховуючи те, що С алель, за даними літератури, більш асоційована з ураженням легень, особи азійської раси є найбільш неблагоприємними по відношенню до враження легеневої тканини, особи білої раси мають половинний ризик розвитку захворювань легень [175].

Цікаві дослідження були проведені у дорослих осіб Hersh С.Р. та ін. [93, 111] які показали, що поліморфізм генів сурфактантного протеїну В rs1130866 Thr131Ile був асоційований з розвитком хронічного обструктивного захворювання легень.

Також є дані досліджень, які доводять роль поліморфізмів гену сурфактантного протеїну В С1580Т, як одного з предикторів зниження функції зовнішнього дихання та ризику розвитку ХОЗЛ у дорослих [63].

Таким чином, проведений аналіз вітчизняної та закордонної літератури показав, що захворювання органів дихання займають провідне місце в структурі захворюваності дітей. Було винайдено, що різноманітні перинатальні фактори можуть впливати на подальший стан здоров'я дітей. Самими потужними факторами серед них виявились передчасне народження та респіраторна підтримка. Окрім того, велике значення має також сурфактант, як один з важливих біологічних чинників, який сприяє нормальному функціонуванню органів дихання, особливо у передчасно народжених дітей. Порушення функції сурфактанту може відбуватись не тільки за рахунок зниження його кількості, а також за рахунок зниження активності таких його компонентів, як сурфактантні протеїни. Зниження функціональної активності сурфактантних протеїнів частіше всього відбувається не тільки за рахунок генетичного дефекту синтезу, але й також за рахунок поліморфізму генів сурфактантних протеїнів, що може призводити до зниження функціональної активності сурфактанту в цілому.

Враховуючи вищенаведене, нами було прийнято рішення вивчити структуру захворювань передчасно народжених дітей, фактори ризику формування ураження бронхолегеневої системи, патогенетичну роль сурфактанного протеїну В та його генного поліморфізму у формуванні бронхолегеневої патології у дітей.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота є результатом комплексних досліджень в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний № 0109U005503).

Програма дослідження була розроблена, виходячи з поставленої мети та завдань з використанням системного підходу та комплексу клінічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних досліджень.

Перший етап передбачав вивчення наукової медичної літератури, мета-аналізів, системних оглядів, електронних баз даних щодо поширеності бронхолегеневої захворюваності дітей, які в неонатальному періоді зазнали впливу штучної вентиляції легень, особливостей їх неонатальної та постнеонатальної (впродовж 5 років) захворюваності, провокуючих факторів та основних причин інвалідності, сучасних поглядів на механізми адаптації у даної категорії дітей, формування несприятливих наближених та віддалених наслідків патології та сучасних методів їх прогнозування, діагностики, профілактики та корекції.

Для формування гіпотези, вивчення поширеності захворювань бронхолегеневої системи було проведено ретроспективне обстеження амбулаторних карт та карт стаціонарних хворих 657 дітей, які знаходились на лікуванні в неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 2006 по 2009 роки у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) та проводилось шляхом обробки інформації, отриманої за допомогою спеціально розроблених анкет, які включали данні соціального, біологічного анамнезу, лабораторно-інструментальних методів обстеження.



Другий етап включав визначення мети та завдань, об'єкту та предмету досліджень, обґрунтування методів та обсягу дослідження. Методологія та методика дослідження базувалися на засадах Консенсусу з біо- та медичної етики та принципах доказової медицини. Отримана поінформована згода батьків кожної дитини на включення результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження в дослідження.

На третьому етапі, відповідно до запланованих мети і завдань наукової роботи, у проспективне дослідження було залучено 103 дітей, які знаходились на спостереженні у Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ).

Критеріями включення дітей у дослідження були: народження до 37 тижня вагітності, наявність дихальних розладів у перші 5 днів життя, відсутність застосування препаратів сурфактанту у неонатальному періоді, згода батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: доведена хромосомна патологія, вроджені вади розвитку, відмова батьків від участі у даному дослідженні на будь-якому етапі його проведення.

Даний етап передбачав клінічне обстеження дітей, метою якої була оцінка особливостей перебігу анте- та перинатального періодів з виявленням чинників ризику виникнення патології, асоційованої з перебуванням на ШВЛ, особливостей її перебігу в неонатальному періоді, проведення рутинних та спеціальних лабораторних та інструментальних досліджень.

На четвертому етапі здійснювали катamnестичне диспансерне спостереження за 103 дітьми, включеними у дослідження, які були виписані з неонатального центру ВОДКЛ. Дане спостереження проводилось на базі кабінету контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику консультативної поліклініки ВОДКЛ, де, після виписки з неонатологічного стаціонару, на кожну дитину заводилась амбулаторна карта. Диспансерний нагляд за дітьми розпочинався одразу після виписки зі стаціонару та тривав щонайменше до досягнення ними віку 5 років. На

кінець проспективного спостереження вдалося простежити долю 90 (87,3%) дітей.

При першому та повторних візитах, які відбувались з інтервалом 1-3 місяці, проводили детальний аналіз анамнестичних даних (соціальних та медичних), клінічне обстеження, оцінювався фізичний розвиток, нутрітивний статус, покази до імунізації, захворюваність, покази до госпіталізації. Клінічні діагнози виставляли згідно Міжнародної класифікації хвороб X перегляду. За необхідності здійснювались лабораторні та інструментальні дослідження, нейросонографічне обстеження (до моменту закриття великого тім'ячка). Діти були консультовані неврологом, ортопедом, офтальмологом, сурдологом, а, за потребою, імунологом, алергологом та нейрохірургом.

Для мінімізації втрат одиниць спостереження, батькам дітей, що з різних причин не мали змоги з'явитись на черговий візит, проводилось анкетування щодо стану здоров'я їх дітей у телефонному режимі.

На підставі проведеного обстеження проводили комплексну оцінку стану здоров'я та складали індивідуальний план лікувально-реабілітаційних заходів.

Після досягнення дітьми трьохрічного віку, проводилось спостереження та нагляд за дітьми по необхідності батьків, при консультативному візиті ВОДКЛ, а також під час госпіталізації дітей, якщо така відбувалась, але не рідше, ніж один раз на рік.

Групу порівняння склали 16 дітей, які народились в термін. Діти після народження знаходились у відділенні патології новонароджених неонатального центру Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з приводу неонатальної жовтяниці. Діти з групи порівняння при народженні та протягом періоду спостереження не мали захворювань органів дихання.

Для виконання поставлених завдань застосовано наступні методи дослідження:

1. Загальноклінічні (в неонатальному та постнеонатальному періодах).

2. Лабораторні рутинні (загальний аналіз крові, кількість тромбоцитів, гематокрит, глюкоза, білок і електроліти сироватки крові, сечовина, креатинін, АЛТ, АСТ, С-реактивний білок (СРБ), загальний аналіз сечі.
3. Лабораторні алергологічні тестування (рівень загального та специфічних IgE, шкірні прик-тести)
4. Інструментальні дослідження (рентгенографія ОГК, НСГ).
5. Біохімічне дослідження вмісту сурфактантного протеїну В.
6. Генетичне дослідження.
7. Follow-up спостереження (оцінка захворюваності, її важкість).
8. Методи описової статистики.

Оцінку стану здоров'я дітей в неонатальному та постнеонатальному періодах проводили за допомогою методів клінічного обстеження. За загальними правилами (щодня в період перебування в стаціонарі та при кожному візиті – після виписки) проводили клінічне обстеження дітей, яке включало загальний огляд, дослідження по системах із використанням пальпації, перкусії та аускультатії. Для визначення тяжкості стану дітей при народженні аналізували оцінку за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилини життя. Оцінку ступеня важкості дихальної недостатності проводили за шкалою Downes (Наказ МОЗ України № 484, 2008). Діагноз БЛД встановлювали відповідно до критеріїв E. Bankalary і співавт.: ШВЛ протягом перших 3 днів життя, киснева терапія не менше 28 днів, збереження у віці 28 діб симптомів дихальної недостатності і рентгенологічні зміни в легенях [65]. Діагноз бронхіальної астми встановлювали відповідно до критеріїв GINA 2017 [175].

Спостереження за дітьми в умовах стаціонару проводили до моменту виписки, в подальшому – щонайменше до досягнення ними віку 5 років.

Загальноклінічні аналізи крові та сечі проводились у всіх дітей одразу після поступлення в стаціонар, а в подальшому кожні 7-10 днів або частіше, за необхідністю. Після виписки зі стаціонару, за час спостереження в кабінеті контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального

ризиком консультативної поліклініки ВОДКЛ, загально клінічні обстеження проводили по необхідності, але не рідше, ніж 1 раз на 6 місяців.

В комплексне обстеження дітей входило визначення у сироватці крові рівня загального білку, білірубіну, калію, натрію, хлору, кальцію, глюкози, сечовини, креатиніну, АЛТ, АСТ, СРБ за загально прийнятими методиками.

Виключення чи підтвердження внутрішньоутробної і/або перинатальної інфекції проводилось у пацієнтів в процесі диференціальної діагностики за допомогою постановки якісної полімеразної ланцюгової реакції та визначення титру специфічних імуноглобулінів (Ig) класів М та G до цитомегаловірусу, вірусів простого герпесу 1 та 2 типів, токсоплазмозу. Рутинно усім дітям здійснювалось бактеріологічне дослідження матеріалу з зіву, носу, очей, пупка, калу, змивів з ендотрахеальних трубок.

Рентгенографічне дослідження органів грудної клітини проводилося дітям з метою виявлення площі ураження та диференційної діагностики легеневої патології в неонатальному періоді (РДС, пневмонія, ателектаз, пневмоторакс, БЛД). Виявлення рентгенологічних ознак запалення (інфільтрація) в легенях у перші 72 години життя розцінювалось проявом внутрішньоутробного інфікування. Повторні рентгенологічні обстеження здійснювалось за показами для оцінки динаміки перебігу легеневого захворювання. Рентгенографію органів черевної порожнини проводили з метою діагностики НЕК і його ускладнень.

Ультразвукове дослідження мозку, серця та внутрішніх органів, проводили після поступлення дитини в стаціонар та в динаміці кожні 7-10 днів.

Нейросонографічне обстеження здійснювали для виявлення ступеня ураження ЦНС (набряку, ВШК, ПВЛ). Ступінь важкості пери- чи інтравентрикулярних крововиливів визначали за L. Papilleetal. (1985), для оцінки ПВЛ використовували класифікацію L.S. deVries (1987). Для проведення НСГ використовували секторальні датчики з частотою 7-7,5 МГц на апаратах HD II ХЕ «Philips» та MyLab 25. Сканування у новонароджених

виконували через переднє тім'ячко в трьох стандартних площинах: коронарній, сагітальній та парасагітальній. Високочастотні датчики використовували для оцінки стану поверхневих структур головного мозку. Після виписки зі стаціонару, НСГ проводили за показами до моменту закриття переднього тім'ячка. Також впродовж наступного спостереження, дітям проводили загальноклінічні та біохімічні аналізи щонайменше один раз на рік, а також специфічні алергологічні тести *in vitro* та *in vivo* у разі підозри на алергічну патологію. При необхідності проводились консультації суміжних спеціалістів та інструментальні методи обстеження, необхідні для встановлення чи уточнення діагнозу (рентгенографія органів грудної клітки, ЕКГ).

Забір крові для дослідження вмісту сурфактантного протеїну В проводився на першому тижні життя (3-5 доба) при проведенні протокольних обстежень шляхом пункції периферійних вен у кількості 0,3-0,5 мл, що не загрожувало здоров'ю та життю дитини. Проби крові дітей групи порівняння та групи контролю були отримані аналогічним способом на 3-5 добу життя. Всі маніпуляції проводили після отримання поінформованої згоди матері дитини.

Кров для дослідження збирали у стерильні пластикові пробірки. Сироватку крові отримували центрифугуванням упродовж 15 хвилин при 1000 g, аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при температурі -20°C до проведення дослідження.

Вміст сурфактантного протеїну В (протеїну теплового шоку 27, HSP27/HSPB1) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human HSP-27/HSPB1 (HeartShockProtein 27)» ELISA kit (Elabscience, Китай) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до HSP-27/HSPB1 додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями HSP-27/HSPB1 – 0; 0,78; 1,56; 3,13; 6,25; 12,5; 25; 50 нг/мл), 100 мкл проб сироватки крові, інкубували 90 хв. при 37°C. Далі лунки тричі промивали

буферним розчином, вносили 100 мкл біотинильованих антитіл, інкубували 60 хв. при 37°C. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, додавали 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази), перемішували, інкубували 90 хв. при 37°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 90 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хв. при 37°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференціальний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STATFAX 303/PLUS. Чутливість набору – 0,47 нг/мл, коефіцієнт варіації - < 10%.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “Quick-DNA™ UniversalKit” (ZymoResearch, USA) відповідно інструкції до набору. У центрифужну пробірку, що містила 200 мкл периферійної крові, додавали 200 мкл Fluid&CellBuffer (Red) та 20 мкл ProteinaseK. Інкубували матеріал протягом 10 хв при 55°C, періодично вортексуючи 10-15 с. Після інкубації до зразків додавали 420 мкл GenomicBindingBuffer та вортексували 10-15 с. Лізат з центрифужних пробірок переносили до колонки Zymo-Spin™ ІІС-XL, що знаходилася у колекторній пробірці та центрифугували 1 хв при 12000g. Додавали 400 мкл DNAPre-WashBuffer у колонку з новою колекторною пробіркою, центрифугували 1 хв при 12000g та відбирали рідину з колекторної пробірки. На колонку наносили 700 мкл g-DNAWashBuffer та центрифугували 1 хв при 12000 g, з колекторної пробірки відбирали від центрифуговану рідину. Ще раз наносили на колонку 200 мкл g-DNA WashBuffer та центрифугували на 14000 g протягом 1 хв. До чистої мікропробірки переносили колонку та наносили безпосередньо на фільтр колонки 60 мкл DNA ElutionBuffer, після чого інкубували 5 хв при кімнатній температурі. Встановлені у центрифужні мікропробірки колонки центрифугували 1 хв при 14000 g для елюції ДНК. Супернатант, що містив

очищену ДНК, використовували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфного варіанту С1580Т гену сурфактантного протеїну В (rs1130866) використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) вказаних в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Олігонуклеотидні праймери

| Ген<br>(поліморфізм) | Послідовність праймерів (5'– 3')                | Розмір<br>ампліфікованої<br>ділянки ДНК |
|----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| SFTPВ<br>(С1580Т)    | F-TGGGGGATTAGGGGTCAGTC<br>R-CCATGGGTGGGCACAGGGG | 292 п.н.                                |

Специфічні фрагменти гену сурфактантного протеїну В ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR MasterMix (фірми «Thermo Scientific», США). Готували відповідні загальні робочі суміші для постановки реакції ампліфікації фрагментів ДНК, розносили по пробіркам по 22  $\mu$ l і додавали по 3  $\mu$ l ДНК (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2 -Склад ампліфикаційних сумішей

| Ген<br>(поліморфізм)          | Реагенти           | Кількість                  |
|-------------------------------|--------------------|----------------------------|
| SFTPВ<br>+(C1580T)            | MasterMix          | 12,5 $\mu$ l               |
|                               | праймер F          | 30 pmol (0,3 $\mu$ l)      |
|                               | праймер R          | 30 pmol (0,3 $\mu$ l)      |
|                               | DEPC-treated Water | 8,9 $\mu$ l                |
|                               | ДНК                | 3 $\mu$ l                  |
| <b>Загальний об'єм суміші</b> |                    | <b>25<math>\mu</math>l</b> |

Пробірки з готовою ампліфикаційною сумішшю ставили в ампліфікатор «FlexCyclerBU» (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3 - Режими ампліфикації фрагментів ДНК

| Ген<br>(поліморфізм) | Етап                | Температура       | Час  | Кількість<br>циклів |
|----------------------|---------------------|-------------------|------|---------------------|
| SP-B<br>(C1580T)     | Передплавлення      | 94 <sup>0</sup> C | 2 хв | } X35               |
|                      | Плавлення           | 94 <sup>0</sup> C | 30 с |                     |
|                      | Відпал              | 66 <sup>0</sup> C | 30 с |                     |
|                      | Синтез              | 72 <sup>0</sup> C | 30 с |                     |
|                      | Пролонгація синтезу | 72 <sup>0</sup> C | 2 хв |                     |

Продукт ампліфикації ДНК (амплікон) гену сурфактантного протеїну В підлягав гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції TaaI («Thermo Scientific», США). Для цього готували загальну суміш для проведення рестрикційного аналізу, розносили її по окремим



пробіркам по 10µl і додавали по 4µl ампліконів. Пропорційний склад компонентів рестрикційної суміші наведено в таблиці 1.4.

Таблиця 2.4 - Склад рестрикційних сумішей для ПДРФ аналізу

| Ген<br>(поліморфізм) | Реагенти           | Кількість | Розмір рестрикційних<br>фрагментів                                                                                         |
|----------------------|--------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SFTPВ<br>(С1580Т)    | 10х БуферТ         | 1 µl      | <b>Генотип</b> :СС-292 п.н.<br><br><b>Генотип</b> :<br>СТ-292, 230 та 62 п.н.<br><br><b>Генотип</b> :<br>ТТ-230 та 62 п.н. |
|                      | Фермент TaaI       | 1 µl      |                                                                                                                            |
|                      | DEPC-treated Water | 8 µl      |                                                                                                                            |
|                      | Амплікон           | 4 µl      |                                                                                                                            |

Реакцію рестрикції проводили в мікротермостаті при 65°C протягом 12 годин. Стан рестрикційних фрагментів поліморфізму С1580Т гену сурфактантного протеїну В аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію. Також вносили маркер молекулярної ваги Gene Ruler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) для оцінки розміру фрагментів та візуалізували гелі за допомогою транслюмінатора. Обробка отриманого зображення проводилася в комп'ютерній програмі Vitran (рис.1.1).

На рисунку 2.1 видно, що амплікони поліморфізму С1580Т гену сурфактантного протеїну В підлягали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-ACN↓GT-3', який з'являється в результаті нуклеотидної заміни С на Т в позиції 1580. Внаслідок чого утворювалися рестрикційні фрагменти з молекулярною вагою 230 п.н. та 62 п.н., що відповідає генотипу ТТ. За відсутності сайту рестрикції фрагмент залишався незмінним – 292 п.н. (генотип СС). У гетерозиготних носіїв поліморфного варіанту (генотип СТ) реєструвалися все типи фрагментів: 292, 230 та 62 п.н.

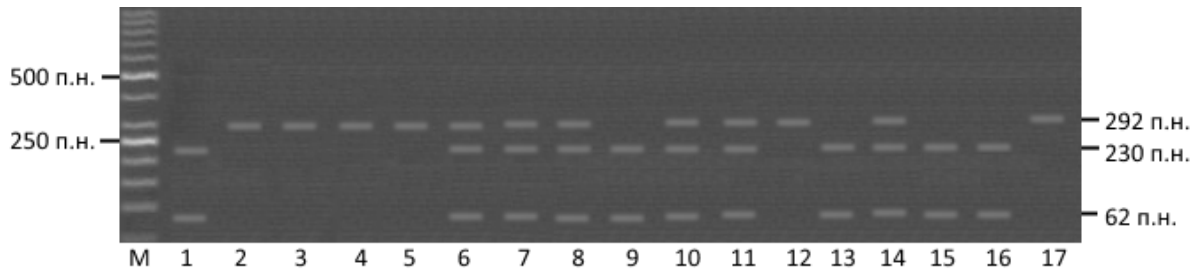


Рисунок 2.1 – Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму C1580T гену сурфактантного протеїну В:

зразки 2-5, 12, 17 – генотип СС,  
 зразки 6-8, 10, 11, 14 – генотип СТ,  
 зразки 1, 9, 13, 15, 16 – генотип ТТ,  
 М – маркер молекулярної ваги.

За дизайном проведене дослідження є проспективним дослідженням. Попередні дослідження включали ретроспективний аналіз. Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням програмного пакету Microsoft Excel для Windows 2007 методами варіаційної статистики, програмного пакету STATISTICA 8 та програмного пакету IBM SPSS.

Характер розподілу даних (нормальний чи непараметричний) визначали за допомогою теста Колмогорова-Смирнова. При обчисленні статистичних величин при нормальному розподілі вираховувалися середня арифметична вибірки  $M$  (AVERAGE), стандартне відхилення  $SD$  (STDEV), стандартна помилка  $m$ , при непараметричному – медіана  $Me$  (MEDIAN) та межі інтерквартильного відрізка  $[Q1; Q3]$  (QUARTILE).

Оцінка вірогідності відмінностей між незалежними статистичними групами проводилася з використанням критерію Ст'юдента (двосторонній тест) при нормальному розподілі даних та U-критерію Манна-Уїтні – при непараметричному розподілі. Для відносних величин (відсотки) використовувався точний метод Фішера. Для оцінки відмінностей 3-х та більше показників здійснювали Н-тест Крускала-Уолліса. Оцінка вірогідності відмінностей між залежними вибірками здійснювалась за допомогою Т-

критерію Вілкоксона. Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками у досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при нормальному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, при непараметричному – рангову кореляцію Спірмена). Аналіз операційних характеристик діагностичних тестів включав побудову чотирьохпольної таблиці спряженості з розрахунком показників чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності, відносного ризику (RR) та співвідношення шансів (OR) з відповідними 95% довірчими інтервалами [95% ДІ].

При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se), специфічність (Sp), прогностичність позитивного тесту (PVP) та прогностичність негативного тесту (PVN). З метою вивчення прогностичної цінності діагностичного методу для оцінки ризику виникнення бронхолегеневої патології у дітей залежно від вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові, ми використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic). Результати представляли як значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованої на значеннях показників чутливості і специфічності тесту, із зазначенням 95% довірчого інтервалу.

Розподіл генотипів у досліджуваних поліморфних локусах перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$ .

### РОЗДІЛ 3

## ЧИННИКИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ НА ОСНОВІ ДАНИХ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи аналіз проведених літературних джерел, та отримавши низку фактів, які підтверджували потужний вплив неонатальних факторів на подальший стан здоров'я дітей, нами було вирішено провести глибоке ретроспективне спостереження для виконання наступних завдань: встановити кількість дітей, які народжуються передчасно, визначити структуру неонатальної та материнської захворюваності, а також знайти найбільш потужні фактори ризику формування бронхолегеневої патології в подальшому житті.

Проведено ретроспективний аналізу історій хвороб 657 дітей, які знаходились на лікуванні в неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 2006 по 2008 роки у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН). Був створений протокол, в якому були відображені дані щодо особливостей перебігу антенатального, неонатального періодів розвитку новонародженої дитини, результатів лабораторно-інструментальних методів обстеження, урахування оцінки стану здоров'я матері, її акушерського, соматичного статусу, перебігу даної вагітності та пологів.

В подальшому було вивчено амбулаторні карти 657 дітей, включених в дослідження, які знаходились на обліку в кабінеті контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику консультативної поліклініки Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. На підставі отриманих даних було проведено комплексну оцінку стану здоров'я дітей протягом перших 3-х років життя з визначенням можливих чинників ризику та встановленням взаємозв'язку з віддаленими наслідками.

Основну групу склали 420 дітей, які в неонатальному періоді у комплексному лікуванні отримували ШВЛ, в групу порівняння ввійшли 237 новонароджених, які не потребували проведення ШВЛ. Кожну з груп було розділено на 2 підгрупи: передчасно народжені та доношені. Характеристика пацієнтів надана у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 - Клінічна характеристика дітей – пацієнтів ВАІТН, залучених у дослідження,  $M \pm m$

| Групи спостереження                            |                        |              |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------|
|                                                | Гестаційний вік, тижні | Маса тіла, г |
| Недоношені діти, які зазнали впливу ШВЛ, n=366 | 27,7±0,6*              | 1277,1±45,3* |
| Недоношені діти, які не потребували ШВЛ, n=159 | 32,6±0,1               | 1970,5±41,6  |
| Доношені діти, які зазнали впливу ШВЛ, n=54    | 38,2±0,3               | 3240±53,2    |
| Доношені діти, які не потребували ШВЛ, n=78    | 39,7±0,4               | 3310±56,6    |

Примітка: \* - достовірна різниця показників,  $p < 0,01$ .

Діти, які народились передчасно та які зазнали впливу ШВЛ, мали менший термін гестації та масу при народженні у порівнянні з дітьми, які народились передчасно, але без впливу ШВЛ ( $p < 0,01$ ). За показниками гестаційного віку у групі передчасно народжених дітей, які потребували ШВЛ, переважна більшість дітей (62,1 %) були народжені в терміні гестації менше 32 тижнів та 37,9 % дітей – в терміні гестації 32-34 тижні. Діти, які

були народжені доношеними, за масою тіла та терміном гестації вірогідно не різнилися.

Серед дітей, включених в дослідження, хлопчиків та дівчаток було майже порівну (342 хлопчиків та 315 дівчат), проте в групі дітей, які потребували ШВЛ, більше хлопчиків (66,9 %).

Проведено аналіз стану здоров'я матерів дітей, залучених у дослідження, дані наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2 - Стан здоров'я матерів дітей, залучених у дослідження, абс., %

| Патологічні стани                           | Матері дітей, яким проводилась ШВЛ, n=420 | Матері дітей, яким не проводилась ШВЛ, n=237 |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Хронічні захворювання сечовидільної системи | 60 (14,3)*                                | 11 (4,6)                                     |
| Захворювання серцево-судинної системи       | 74 (17,6)*                                | 29 (12,2)                                    |
| Захворювання ендокринної системи            | 99 (23,6)*                                | 18 (7,6)                                     |
| Захворювання дихальної системи              | 35 (8,3)                                  | 14 (5,9)                                     |
| Здорові                                     | 116 (27,6)*                               | 165 (69,6)                                   |

Примітка: \* - достовірна різниця показників,  $p < 0,05$ .

Аналіз стану здоров'я матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ, засвідчив більшу частоту екстрагенітальної патології, що проявлялась захворюванням нирок (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит) – 14,3 % проти 4,6 % у матерів групи порівняння ( $p < 0,05$ ); патологією серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) - 17,6 % проти 12,2 % - групи порівняння; ендокринною патологією (цукровий діабет, ожиріння) – 23,6 % проти 7,6 % у матерів дітей без впливу ШВЛ ( $p < 0,05$ ).

Захворювання органів дихання були виявлені у 8,3 % матерів дітей, яким проводилась ШВЛ, а у матерів дітей, яким не проводилась ШВЛ – у 5,9 % випадків. Загалом, умовно здоровими були визначені лише 27,6 % матерів у групі дітей, яким проводилась ШВЛ проти 69,6 % матерів з другої групи.

За показниками ускладнень минулих та теперішньої вагітності ми встановили, що у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ, частіше спостерігалися порушення репродуктивної функції у вигляді мимовільних викиднів (47,1 %), штучних абортів (41,2 %) проти 16,5 % матерів дітей без ШВЛ ( $p < 0,05$ ). Показники наявності шкідливих звичок (пасивне паління), були високими у батьків (батько палить) дітей всіх груп і склали: основна група – 75,0 %, група порівняння – 66,7 %. Дані наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 - Особливості перебігу теперішньої вагітності, абс., %

|                                        | Матері дітей, яким проводилась ШВЛ, n=420 | Матері дітей, яким не проводилась ШВЛ, n=237 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Хронічна фетоплацентарна недостатність | 97 (23,1)*                                | 0                                            |
| Анемія вагітних                        | 64 (15,2)                                 | 33 (13,9)                                    |
| Загроза переривання вагітності         | 99 (23,6)                                 | 18 (7,6)                                     |
| Гестоз                                 | 62 (14,7)                                 | 32 (13,5)                                    |
| Мало- чи багатоводдя                   | 26 (6,2)                                  | 13 (5,5)                                     |
| Перенесені ГРВІ                        | 237 (56,4)**                              | 89 (35,8)                                    |
| Без ускладнень                         | 49 (11,6)                                 | 109 (45,9)                                   |

Примітка: \* - достовірна різниця показників,  $p < 0,01$

\*\* - достовірна різниця показників,  $p < 0,05$ .

Аналіз перебігу теперішньої вагітності встановив, що у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ, частіше діагностувалася хронічна плацентарна недостатність (23,1 %) при відсутності такого показника у матерів групи порівняння,  $p < 0,05$ ). Анемія вагітних, загроза переривання вагітності, ранній гестоз, мало- чи багатоводдя частіше мали місце під час вагітності у матерів дітей досліджуваних груп, проте достовірної різниці показників не було виявлено. Захворюваність на ГРВІ під час вагітності частіше діагностувалась у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ – 56,4 %,  $p < 0,01$ . Практично у кожній матері дітей, які зазнали впливу ШВЛ (87,4 %) було діагностовано поєднання декількох патологічних станів під час вагітності, тоді як у матерів групи порівняння – лише у кожній другій (50,2 %),  $p < 0,05$ . Також було відмічено, що лише 11,6 % матерів у групі дітей, яким проводилась ШВЛ, мали неускладнений перебіг вагітності, в той же час 45,9 % матерів з другої групи мали неускладнений перебіг вагітності.

Проведений аналіз впливу ускладнень під час пологів у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ засвідчив, що у кожній другій жінки мав місце тривалий безводний проміжок (більше 18 годин) – 57,1 %; більшою у цих матерів, в співставленні з групою порівняння, виявилась частота передчасного відшарування плаценти (14,3 %), обвиття пуповиною навколо шиї (28,6 %) та стрімких пологів (28,6 %),  $p > 0,05$ .

Серед причин, які обумовили необхідність призначення ШВЛ у доношених дітей переважали: важка асфіксія (20,4 %), вроджена пневмонія (35,2 %), меконіальна аспірація (7,4 %), ускладнені супутньою неврологічною патологією (гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, крововиливи, набряк головного мозку). Дані наведено у таблиці 3.4.



Таблиця 3.4 - Патологічні стани, з приводу яких діти знаходилися у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, абс.,%

| Патологія                   | Доношені новонароджені |                  | Недоношені новонароджені |                   |
|-----------------------------|------------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
|                             | На ШВЛ,<br>n=54        | Без ШВЛ,<br>n=78 | На ШВЛ,<br>n=366         | Без ШВЛ,<br>n=159 |
| РДС                         | 0                      | 0                | 196 (53,5)*              | 14 (8,8)*         |
| Вроджена пневмонія          | 20 (37,0)              | 6 (7,6)          | 156 (42,6)               | 53 (33,3)         |
| ВУІ                         | 4 (7,4)                | 3 (3,8)          | 21 (5,7)                 | 6 (3,7)           |
| Важка асфіксія              | 0                      | 0                | 63 (17,2)*               | 5 (3,1)*          |
| Перинатальне ушкодження ЦНС | 3 (5,5)                | 1 (1,2)          | 190 (51,9)*              | 72 (45,3)*        |
| Врождені аномалії           | 5 (7,2)                | 4 (5,1)          | 13 (3,5)                 | 5 (3,1)           |

Примітка: \* - достовірна різниця показників,  $p < 0,01$

Дослідження перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей показало, що найбільш частою причиною, з приводу якої діти знаходились на ШВЛ, є респіраторний дистрес-синдром (РДС) – 53,5 %,  $p < 0,01$ . Другим, за значимістю, фактором була вроджена пневмонія, причому найбільша її частота спостерігалась у дітей з гестаційним віком 32-34 тижні (19,4 %). Кожна друга дитина (51,9 %), яка зазнала впливу ШВЛ в неонатальному періоді, мала ушкодження головного мозку. Серед захворювань центральної нервової системи звертає на себе увагу висока частота внутрішньошлуночкових крововиливів (29,8 %) та перивентрикулярної лейкомаляції (22,2 %). Також було відмічено, що передчасно народжені діти з важкою асфіксією достовірно частіше зазнавали впливу ШВЛ в комплексі лікування (17,2 %,  $p < 0,05$ ).

В ході дослідження нами була оцінена тривалість ШВЛ. Так, середні значення тривалості ШВЛ серед передчасно народжених дітей склали  $9,6 \pm 3,4$  доби, причому найдовше потребували респіраторної підтримки діти, народжені в терміні гестації 24-32 тижні ( $10,0 \pm 7,7$  доби,  $p < 0,05$ ). Діти, які

були народжені вчасно, в середньому знаходились на ШВЛ близько 120 годин –  $6,4 \pm 1,9$  доби.

Подальше спостереження за дітьми, які були включені у дослідження, впродовж їх перших 3 років життя наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 - Захворюваність дітей, залучених у ретроспективне дослідження, впродовж перших 3 років життя, абс.,%

| Патологія                              | Доношені новонароджені |                  | Недоношені новонароджені |                   |
|----------------------------------------|------------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
|                                        | На ШВЛ,<br>n=54        | Без ШВЛ,<br>n=78 | На ШВЛ,<br>n=366         | Без ШВЛ,<br>n=159 |
| Повторні ГРВІ                          | 4 (7,4)                | 6 (7,7)          | 125 (34,1)               | 43 (27)           |
| БЛД                                    | 0                      | 0                | 42 (11,5)*               | 0                 |
| Обструктивний<br>бронхіт               | 6 (11,1)               | 3 (3,84)         | 80 (21,8)                | 29 (18,2)         |
| Бронхіальна<br>астма                   | 4 (7,4)                | 4 (5,1)          | 48 (13,1)                | 14 (8,8)          |
| Затримка<br>психомоторного<br>розвитку | 2 (3,7)                | 1 (0,7)          | 92 (25,1)*               | 31 (19,4)*        |
| ДЦП                                    | 1 (1,8)                | 0                | 28 (7,6)*                | 6 (3,7)*          |
| Анемія                                 | 5 (9,2)                | 6 (7,6)          | 112 (30,6)               | 46 (28,9)         |
| Рахіт                                  | 22 (40,7)              | 31 (39,7)        | 231 (63,1)               | 92 (57,8)         |
| Патологія зору                         | 2 (3,7)                | 1 (1,2)          | 22 (6)                   | 7 (4,4)           |

Примітка: \* - достовірна різниця показників,  $p < 0,05$

Катамнестичне спостереження за дітьми показало, що лише 7,2 % дітей, які зазнали впливу ШВЛ, не мали хронічних захворювань та їх психомоторний розвиток відповідав віку. Дослідження стану здоров'я 245 (58,4 %) дітей виявило відставання у психомоторному, мовному та/або фізичному розвитку відповідно до скорегованого віку. У 7,6 % дітей сформувалася інвалідність внаслідок дитячого церебрального параліча. Значне місце серед патологічних станів займали хвороби бронхолегеневої системи – часті гострі респіраторні інфекції у кожного третього, бронхіальна астма у 13,1 %, бронхолегенева дисплазія у 11,5 %. Сукупна доля

захворювань органів дихання та захворювань нервової системи склала 58,2 %.

Таким чином, аналіз даних свідчить, що діти, які мали проблеми у неонатальному періоді, часто хворіють упродовж перших 3 років життя. Разом з тим, спостерігається чітка тенденція щодо передчасно народжених дітей, які хворіють частіше і важче. Це стосується як бронхолегеневої патології, так і неврологічних захворювань, патології зору (коротко- та далекозорість, косоокість).

Найбільш часто впливу ШВЛ зазнали діти з гестаційним віком менше 32 тижнів, що свідчить про найвищий рівень захворюваності та складність перебігу патологічних станів серед дітей цього віку, а респіраторний дистрес-синдром був найбільш частою причиною, з приводу якої діти отримували ШВЛ в комплексі лікування.

Отримані дані засвідчили негативний вплив респіраторної підтримки, зокрема ШВЛ в неонатальному періоді, на формування респіраторної патології у віці до 3 років. Таким чином, проведення ШВЛ в неонатальному періоді є одним із важливих факторів, який впливає в подальшому на стан здоров'я дітей.

Тільки 7,2 % дітей, які зазнали впливу ШВЛ в неонатальному періоді, в подальшому не мали значних відхилень у стані здоров'я. Найбільш частими віддаленими наслідками у дітей, які зазнали впливу ШВЛ в неонатальному періоді, за нашими даними, є ураження ЦНС та патологія органів дихання.

Таким чином, отримані нами дані ретроспективного дослідження підтвердили гіпотезу впливу неонатального періоду дитини на її подальший розвиток. Завдяки проведеному ретроспективному дослідженню було показано, що найбільш потужними факторами, які впливали на подальший стан здоров'я були гестаційний вік при народженні та проведення респіраторної підтримки в неонатальному періоді незалежно від її виду. Діти, які мали вплив перерахованих факторів, в подальшому мали більш високу частоту респіраторних захворювань, в тому числі бронхіальної астми, вищий

ризик госпіталізації протягом першого року життя та більш складний перебіг основних захворювань.

Список опублікованих праць до розділу:

1. Яблонь О. С., Мазулов О. В., Кислова Ю. О. Віддалені наслідки в дітей, які зазнали впливу штучної вентиляції легень у неонатальному періоді. *Перинатология и педиатрия*. 2013. №. 4. С. 111-113.
2. Яблонь О. С., Мазулов О. В. Перинатальні фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015. №. 5, № 4. С. 42-47.
3. Mazulov O. Risk of respiratory hospital admission in preterm children. *European Respiratory Journal*. 2014. Т. 44. №. Suppl 58. С. P3980.
4. Mazulov, O. Perinatal risk factors of asthma development in Ukrainian children. *Allergy*. 2016. vol. 71. P. 111.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ВМІСТУ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ В У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ З ФОРМУВАННЯМ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ

Система сурфактанту та його складових частин, без сумніву займає провідне місце у патогенетичних ланках формування, розвитку та патологічних процесів, які відбуваються у дихальній системі. Тому було проведено визначення патогенетичної ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології в неонатальному періоді та в подальшому житті, вивчаючи його вміст у сироватці крові.

Нами було проведено аналіз стану здоров'я, перебігу вагітності і пологів у матерів 103 дітей, залучених у проспективне дослідження. Нормальний перебіг вагітності спостерігався лише у матерів 7 дітей (6,7 %), четверо матерів (3,8 %) були необстеженими (не стояли на обліку з приводу вагітності), решта матерів (89,5 %) мали ускладнений перебіг вагітності.

Вивчаючи особливості патології матерів було встановлено, що лише матері лише трьох дітей (2,9 %) не мали екстрагенітальної патології, решта мали ті чи інші соматичні захворювання (97,1 %), серед яких 10 жінок (9,7 %) хворіли на ГРВІ, 15 (14,5 %) мали анемію під час вагітності, у трьох матерів (2,9 %) було діагностовано пієлонефрит, у 35 (33,9 %) матерів виявлено комбінацію соматичних та інфекційних захворювань. Дані про патологію матерів наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Патологія матерів дітей, залучених у дослідження, під час вагітності, абс., %

| Патологія         | Основна група,<br>n=103 | Група порівняння,<br>n=16 |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|
| Анемія            | 15 (14,5)               | 3 (18,7)                  |
| ГРВІ              | 10 (9,7)                | 2 (12,5)                  |
| Пієлонефрит       | 3 (2,9)*                | 0                         |
| Прееклампсія      | 6 (5,8)                 | 1 (6,2)                   |
| Мало- багатоводдя | 6 (5,8)                 | 2 (12,5)                  |

Примітка: \* - достовірна різниця показників,  $p < 0,01$ .

При аналізі перебігу попередніх вагітностей та пологів було встановлено, що 5 матерів (4,8 %) мали викидні в анамнезі, 34 жінки в анамнезі мали аборти та викидні (33 %). 44 матері (42,7 %) народжували вперше, 53 матері (51,4 %) народжували повторно, причому 12 матерів (11,6 %) мали в минулому більше двох пологів. При вивченні методу ведення пологів було визначено, що 10 жінкам (9,7 %) був проведений кесарський розтин, решта 93 жінки (90,2 %) народили природнім шляхом. Дані про перебіг вагітності та пологів наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 - Наслідки попередніх вагітностей та пологів матерів дітей, залучених у дослідження, абс., %

| Перебіг вагітності та пологів              | Основна група, n=103 | Група порівняння, n=16 |
|--------------------------------------------|----------------------|------------------------|
| Викидні                                    | 5 (4,8)              | 3 (18,7)               |
| Аборти                                     | 34 (33)              | 2 (12,5)               |
| Кесарський розтин                          | 10 (9,7)             | 2 (12,5)               |
| Передчасний розрив навколоплідних оболонок | 5 (4,9)              | 1 (6,2)                |
| Повторні пологи                            | 53 (51,4)            | 2 (12,5)*              |

Примітка: \* - достовірна різниця показників,  $p < 0,01$ .

Проаналізувавши захворюваність дітей при народженні було визначено, що більше половини дітей основної групи при народженні перенесли РДС – 55 (53,3 %), 43 дитини (41,7 %) страждало на вроджену пневмонію, 7 дітей (6,7 %) перенесли аспірацію меконію, а у 7 дітей (6,7 %) пізніше був встановлений діагноз бронхолегеневої дисплазії (БЛД). Також близько половини дітей мали встановлений діагноз неонатальної жовтяниці, а незначна кількість дітей мала встановлений діагноз ранньої анемії недоношених та ретинопатії I-II ст. (15,5 % та 4,8 % відповідно). У дітей групи порівняння захворювання органів дихання були відсутні, основну масу захворювання склали жовтяниці. Дані про захворювання при народженні наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 - Патологічні стани, які перенесли в неонатальному періоді діти основної групи, абс., %

| Патологічні стани         | Показник  |
|---------------------------|-----------|
| РДС                       | 55 (53,3) |
| Вроджена пневмонія        | 43 (41,7) |
| Аспірація меконію         | 5 (4,8)   |
| Неонатальна енцефалопатія | 52 (50,5) |
| БЛД                       | 7 (6,7)   |
| Неонатальна жовтяниця     | 50 (48,5) |
| Рання анемія недоношених  | 16 (15,5) |
| Ретинопатія I-II ст.      | 5 (4,8)   |

Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей основної групи на 5 день життя показало його достовірно вищий вміст, який склав в середньому  $86,5 \pm 7,5$  нг/мл, тоді як у дітей групи порівняння середнє значення було  $22,1 \pm 1,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) (рис.4.1).

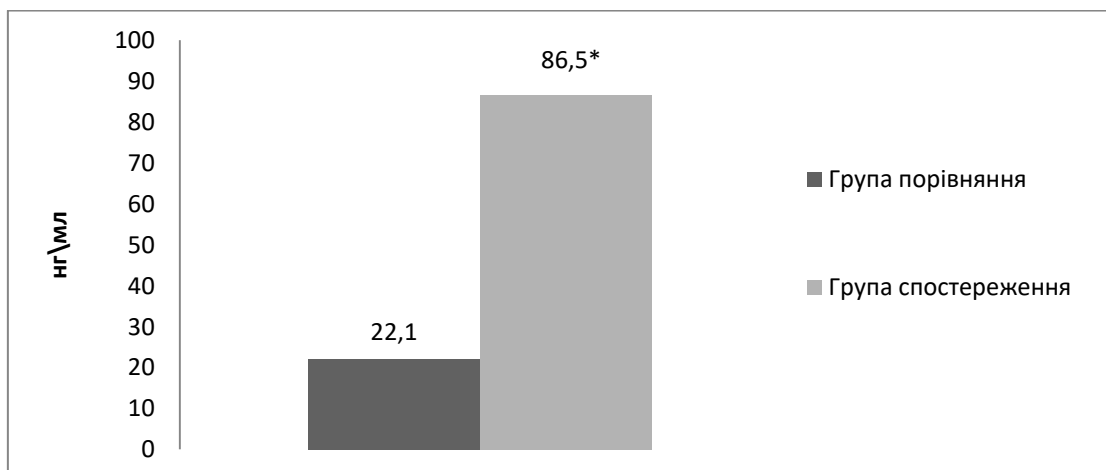


Рисунок 4.1 - Середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові, нг/мл.

Примітка: \* - достовірна різниця показників з групою порівняння,  $p < 0,01$ .



В подальшому було проаналізовано вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від маси тіла при народженні та гестаційного віку, дані надані у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 - Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від показників маси при народженні та терміну гестації, нг/мл

| Показник                  | Вміст сурфактантного протеїну В |
|---------------------------|---------------------------------|
| <1500грам, n=41           | 92,1±18,7                       |
| >1500грам, n=62           | 86,7±8,3                        |
| <32 тижнів гестації, n=42 | 99,2±12,8                       |
| >32 тижнів гестації, n=61 | 80,5±10,3                       |

Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові залежно від маси тіла при народженні та терміну гестації показало, що більш високий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей з масою тіла менше 1500 грам (92,1±18,7 нг/мл проти 86,7±8,3 нг/мл) та у дітей, які народились у гестаційному віці менше 32 тижнів (99,2±12,8 нг/мл проти 80,5±10,3 нг/мл).

В подальшому було проведено оцінку вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від захворювань дихальної системи в неонатальному періоді, результати наведені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 - Вміст сурфактантного протеїну В в сироватці крові в залежності від захворювань дихальної системи в неонатальному періоді, нг/мл

| Патологія                | Вміст сурфактантного протеїну В |
|--------------------------|---------------------------------|
| РДС, n=52                | 103,2±17,8*                     |
| Вроджена пневмонія, n=43 | 68,4±14,6*                      |
| БЛД, n=10                | 143,4±34,4**                    |

Примітка: \* - достовірна різниця показників з групою порівняння,  $p < 0,01$ .

\*\* - достовірна різниця показників з групою вродженої пневмонії,  $p < 0,05$ .

Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові у дітей основної групи в залежності від основного захворювання дихальної системи при народженні показало, що найнижчий рівень сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей з вродженою пневмонією ( $68,4 \pm 14,6$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), хоча він утричі переважав показник дітей групи порівняння. У дітей основної групи, які перенесли РДС, цей показник був достовірно вищим ( $103,2 \pm 17,8$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). Найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей, яким у подальшому був встановлений діагноз БЛД ( $143,4 \pm 34,4$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), також він був достовірно вищий, ніж у дітей з діагнозом вродженої пневмонії.

При аналізі респіраторної підтримки встановлено, що 59 дітей основної групи (57,2 %) потребували респіраторної підтримки після народження, причому проведення ШВЛ потребувало 26 дітей (25,2 %), 13 дітей (12,6 %) отримували кисень за допомогою СРАР, 20 дітей (19,4 %) отримали кисневу підтримку за допомогою кисневого намету або маски, 44 дітей (42,7 %) не потребували проведення респіраторної підтримки. Середня тривалість проведення дихальної підтримки склала  $7,9 \pm 2,3$  дні, хоча ми спостерігали найдовшу тривалість оксигенотерапії упродовж 41 доби.

Був проаналізований вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від типу та тривалості респіраторної підтримки, результати наведені у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 - Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від виду та тривалості респіраторної підтримки, нг/мл

| Показник                     | Вміст сурфактантного протеїну В |
|------------------------------|---------------------------------|
| Киснева підтримка, n=20      | 103,0±18,6*                     |
| Без кисневої підтримки, n=44 | 80,0±8,1*                       |
| CPAP, n=13                   | 91,6±16,1*                      |
| ШВЛ, n=26                    | 93,8±13,7*                      |
| ШВЛ менше 3 днів, n=16       | 86,8±14,1*                      |
| ШВЛ більше 3 днів, n=10      | 95,9±17,2*                      |

Примітка: \* - достовірна різниця з групою порівняння,  $p < 0,01$ .

Аналіз результатів показав, що показник сурфактантного протеїну В у сироватці крові був вищим у дітей з важчим перебігом захворювання, стан яких потребував застосування оксигенотерапії незалежно від її виду, аніж в групі дітей, які не зазнали респіраторної підтримки (103±18,6 нг/мл проти 80,0±8,1 нг/мл). В групі дітей, які отримували респіраторну підтримку за допомогою CPAP середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав 91,6±16,1 нг/мл, а в групі пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав 93,8±13,7 нг/мл, причому пацієнти, які отримували ШВЛ більше 3 днів мали вищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці, ніж діти, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ менше 3 днів (95,9±17,2 нг/мл та 86,8±14,1 нг/мл відповідно).

В подальшому було використано кореляційний аналіз для пошуку взаємозв'язку між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та деякими факторами. Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем сурфактантного протеїну В у сироватці крові та тривалістю оксигенотерапії показав наявність прямого зв'язку слабкої сили ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ) між цими показниками (рис. 4.3.).

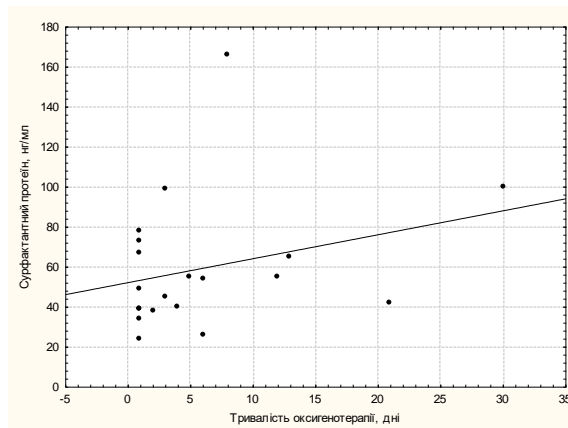


Рисунок 4.2 - Кореляційний аналіз вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові залежно від тривалості оксигенотерапії

Також було виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та терміном гестації ( $r=-0,59$ ,  $p<0,05$ ).

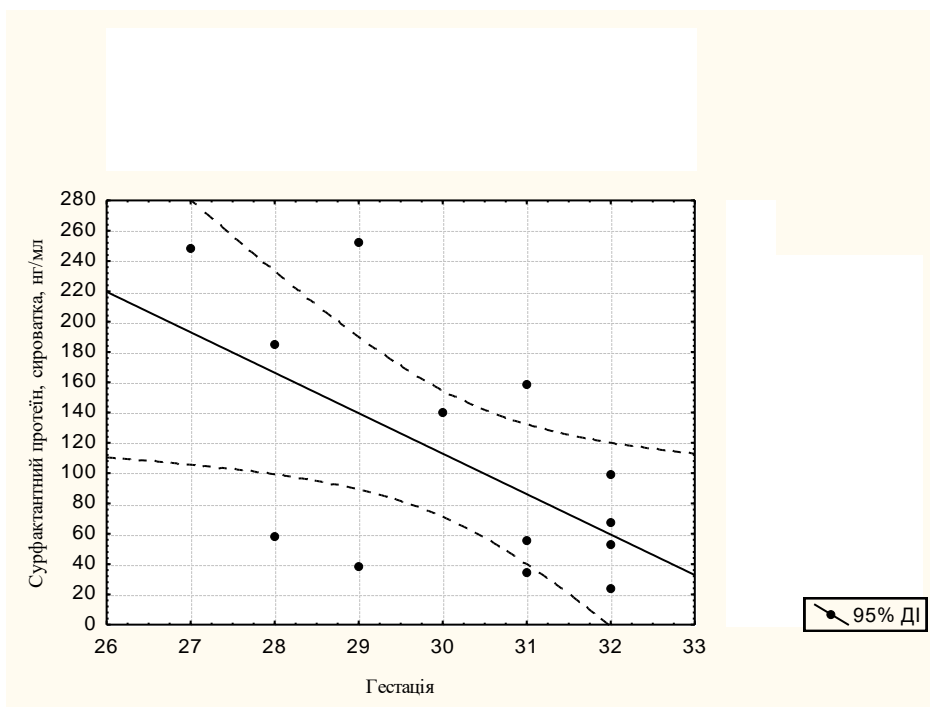


Рисунок 4.3 - Кореляційний аналіз вмісту SFTPВ в сироватці крові залежно від терміну гестації

Також було виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сурфактантного протеїну В у сироватці крові та кількістю пологів ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ).

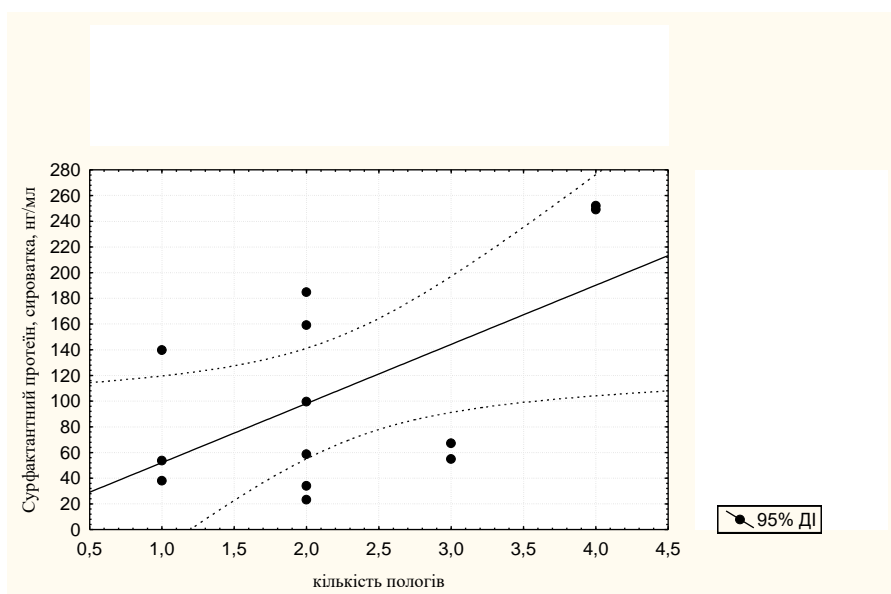


Рисунок 4.4 - Кореляційний аналіз вмісту SFTPВ в сироватці крові залежно від кількості пологів

За допомогою регресійного аналізу було проаналізовано різноманітні чинники, які мали вплив на вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові. Дані регресійного аналізу подано у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7 - Результати регресійного аналізу залежності рівня сурфактантного протеїну В у сироватці залежно від маси тіла при народженні, гестаційного віку, віку матері та тривалістю оксигенотерапії, (нг/мл)

|                                  | Beta              | Стандартн<br>а помилка<br>Beta | B                | Стандартн<br>а помилка.<br>B | t(78)            | p-level       |
|----------------------------------|-------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|---------------|
| Маса тіла при народженні (г)     | 0,34144<br>3      | 0,170503                       | 0,0558           | 0,0279                       | 2,0025<br>7      | 0,048699<br>* |
| Гестація (тижні)                 | -<br>0,47775<br>8 | 0,181755                       | -<br>14,297<br>1 | 5,4391                       | -<br>2,6285<br>8 | 0,010323<br>* |
| Вік матері (роки)                | -<br>0,10604<br>5 | 0,108065                       | -<br>1,1137      | 1,1349                       | -<br>0,9813<br>1 | 0,329474      |
| Тривалість ШВЛ (дні)             | -<br>0,27247<br>4 | 0,132345                       | -<br>3,6963      | 1,7953                       | -<br>2,0588<br>2 | 0,042850<br>* |
| Тривалість оксигенотерапії (дні) | 0,12594<br>6      | 0,134290                       | 0,8131           | 0,8669                       | 0,9378<br>7      | 0,351207      |

Примітка: \* - різниця статистично значима.

$R=0,34391769$ ,  $R^2=0,11827938$ , Adjusted  $R^2=0,06175882$ ,  $F(5,78)=2,0927$ ,  $p<0,07512$ , Std. Error of estimate: 67,909.

Відповідно до даних, отриманих за допомогою регресійного аналізу, було визначено рівняння регресії для прогнозування вмісту сурфактантного протеїну В в сироватці крові:

**Вміст сурфактантного протеїну В** $=0,341$ \*маса тіла при народженні (грам) -  $0,477$ \*гестація (тиждень) -  $0,272$ \*тривалість ШВЛ (дні)

Таким чином, у передчасно народжених дітей, які мають дихальні розлади в перші дні життя внаслідок різних причин, вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові достовірно вищий, ніж у дітей групи порівняння (доношені без дихальних розладів). Найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові мали недоношені діти з РДС в неонатальному періоді, а найнижчий рівень сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей з вродженою пневмонією ( $68,4\pm 14,6$ ,  $p<0,01$ ), хоча він утричі переважав показник дітей групи порівняння. У дітей основної групи, які перенесли РДС, цей показник був достовірно вищим ( $103,2\pm 17,8$ ,  $p<0,01$ ). Найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей, яким у подальшому був встановлений діагноз БЛД ( $143,4\pm 34,4$ ,  $p<0,01$ ), що майже у 7 разів перевищувало показник дітей групи порівняння, також він був достовірно вищий, ніж у дітей з діагнозом вродженої пневмонії. Новонароджені, які хворіли на вроджену пневмонію, демонстрували показник сурфактантного протеїну В, що у 3 рази перевищував показник групи порівняння. Разом з тим, його вміст не мав достовірної різниці в залежності від маси тіла при народженні та гестаційного віку. Аналіз результатів показав, що показник сурфактантного протеїну В у сироватці крові був вищим у дітей з важчим перебігом захворювання, стан яких потребував застосування оксигенотерапії незалежно

від її виду ( $103 \pm 18,6$  нг/мл проти  $80,0 \pm 8,1$  нг/мл). В групі дітей, які отримували респіраторну підтримку за допомогою СРАР середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав  $91,6 \pm 16,1$  нг/мл, а в групі пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці склав  $93,8 \pm 13,7$  нг/мл, причому пацієнти, які отримували ШВЛ більше 3 днів мали вищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці, ніж діти, які отримували в комплексному лікуванні ШВЛ менше 3 днів ( $95,9 \pm 17,2$  нг/мл та  $86,8 \pm 14,1$  нг/мл відповідно).

Отримані дані засвідчили, що вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові є достовірним маркером ураження легень та його важкості у передчасно народжених немовлят.

Подальше спостереження за передчасно народженими дітьми, включеними у дослідження, дозволило відстежити та проаналізувати стан здоров'я 90 дітей упродовж 5 років життя, стан здоров'я та подальшу долю 13 дітей встановити не вдалось.

В залежності від стану здоров'я всіх дітей було розподілено на групи з бронхіальною астмою, повторними епізодами обструктивних бронхітів, БЛД, а також дітей без бронхолегеневої патології («умовно здорові», в подальшому здорові). Діти, в яких було діагностовано бронхолегеневу дисплазію, склали 7,8 % (7 дітей) від усієї кількості дітей основної групи, діти з діагностованою в подальшому бронхіальною астмою склали 13,4 % (12 дітей), також було 35 дітей з повторними епізодами обструктивних бронхітів (38,8 %) та 36 дітей без розвитку бронхолегеневої патології в подальшому (40 %), розподіл показано на рисунку 4.6.



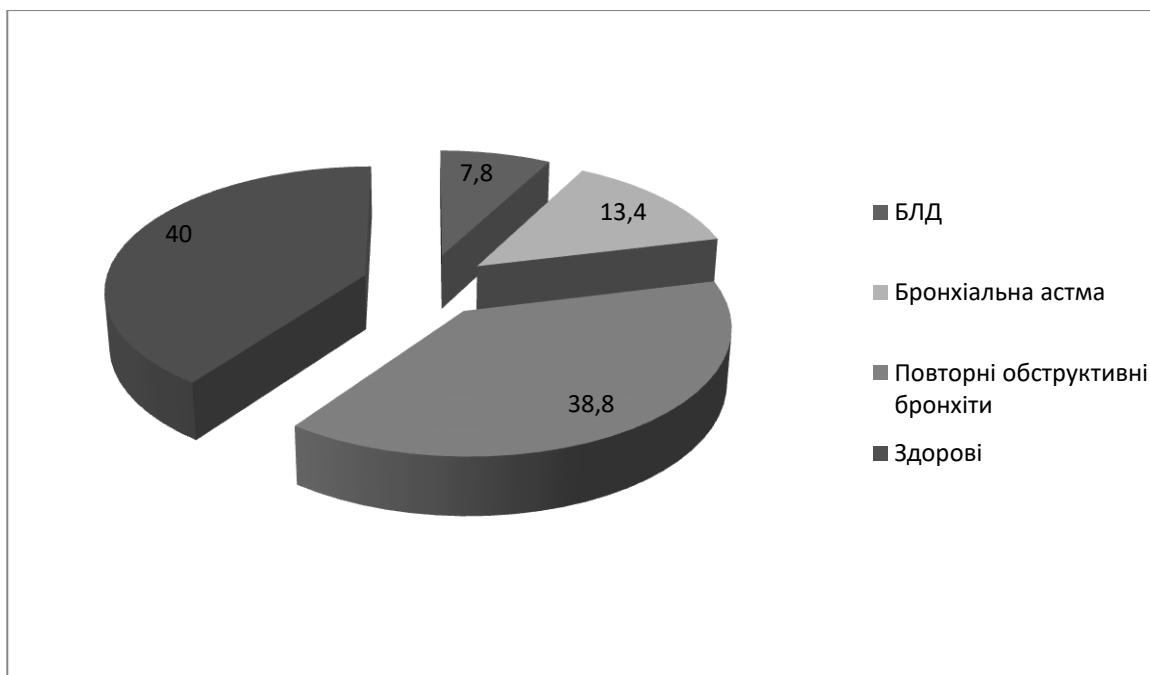


Рисунок 4.6 - Розподіл дітей в залежності від розвитку бронхолегеневої патології у віці 5 років, %.

В подальшому було проведено аналіз маси тіла при народженні, терміну гестації, оцінки по шкалі Апгар на 1 та 5 хвилинах та особливостей респіраторної підтримки, дані вказані у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 - Показники маси тіла при народженні, гестаційного віку, оцінки за шкалою Апгар та тривалості оксигенотерапії в залежності від бронхолегеневої патології у віці 5 років,  $M \pm m$ .

|                                 | Бронхіальна<br>астма,<br>n=12 | Повторні<br>обструктивні<br>бронхіти,<br>n=35 | БЛД,<br>n=7  | Здорові,<br>n=36 |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|--------------|------------------|
| Маса тіла при народженні, г     | 1890,3±501,2                  | 1615,4±473,4                                  | 1591,1±433,3 | 1846,5±392,3     |
| Термін гестації, тижні          | 32,7±2,3                      | 31,3±2,9                                      | 30,0±2,5     | 31,9±2,2         |
| Апгар 1 хв., бали               | 6,2±1,4                       | 5,3±1,3                                       | 5,5±1,5      | 5,8±1,7          |
| Апгар 5 хв., бали               | 7,3±1,1                       | 6,5±1,1                                       | 7,0±0,6      | 7,15±1,2         |
| Тривалість оксигенотерапії, дні | 6,1±2,3                       | 9,5±7,9                                       | 31,6±5,4*    | 3,8±2,3          |

Примітка: \* - різниця вірогідна щодо інших груп дітей,  $p < 0,05$ .

Аналіз показав, що достовірно значима відмінність спостерігалась у тривалості оксигенотерапії у днях в групі дітей зі встановленим діагнозом БЛД ( $31,6 \pm 5,4$  днів,  $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши особливості клінічного перебігу бронхолегеневої патології у дітей різних груп протягом 5 років життя, було виявлено наступні закономірності. У дітей з діагностованою бронхолегеневою дисплазією клінічна картина захворювання складалась із кисневої залежності більше 28

днів життя, тривалого бронхообструктивного синдрому на тлі вірусних інфекцій, а також неспецифічними змінами, які були виявлені при проведенні рентгенографії органів грудної клітки у вигляді посилення легеневого малюнку, розширення коренів легень, дифузних паренхіматозних змін. Середня тривалість респіраторної підтримки у цих дітей склала  $31,6 \pm 5,4$  днів, що було достовірно вище, ніж у дітей з групи бронхіальної астми, повторних обструктивних бронхітів або здорових ( $p < 0,05$ ). Діти з цієї групи знаходились достовірно довше на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених ( $p < 0,05$ ), а також на етапі виходжування у відділенні передчасно народжених дітей. На момент виписки з неонатального стаціонару 5 дітей (71,4 %) мали встановлений діагноз БЛД легкого ступеня, решта – БЛД середнього ступеня важкості. Після виписки зі стаціонару бронхообструктивний синдром у дітей з БЛД виникав щоразу на тлі вірусної інфекції, характеризувався тривалим торпідним перебігом (тривалість епізоду бронхообструкції в середньому склала  $16,3 \pm 3,2$  доби) та поганою реакцією на терапію інгаляційними бронхолітиками. Протягом першого року життя епізоди бронхообструктивних синдромів спостерігались 6 разів, протягом другого та третього років життя епізоди бронхіальної обструкції, як прояв БЛД, повторювались в середньому 5 разів на рік, починаючи з четвертого року життя епізоди бронхообструкції зменшувались та з часом не виникали навіть на тлі вірусних інфекцій дихальних шляхів.

У дітей з повторними епізодами обструктивних бронхітів клінічна картина бронхообструкції маніфестувала на першому році життя та характеризувалась перебігом тривалістю в середньому  $10,2 \pm 3,1$  доби та швидкою позитивною відповіддю на лікування інгаляційними бронхолітиками. Середня кількість епізодів протягом першого року життя склала три, на другому та третьому роках життя кількість епізодів бронхообструкції збільшилась до 4 разів, на четвертому році кількість епізодів поступово зменшувалась та зникла у віці 5 років (рисунк 4.7).

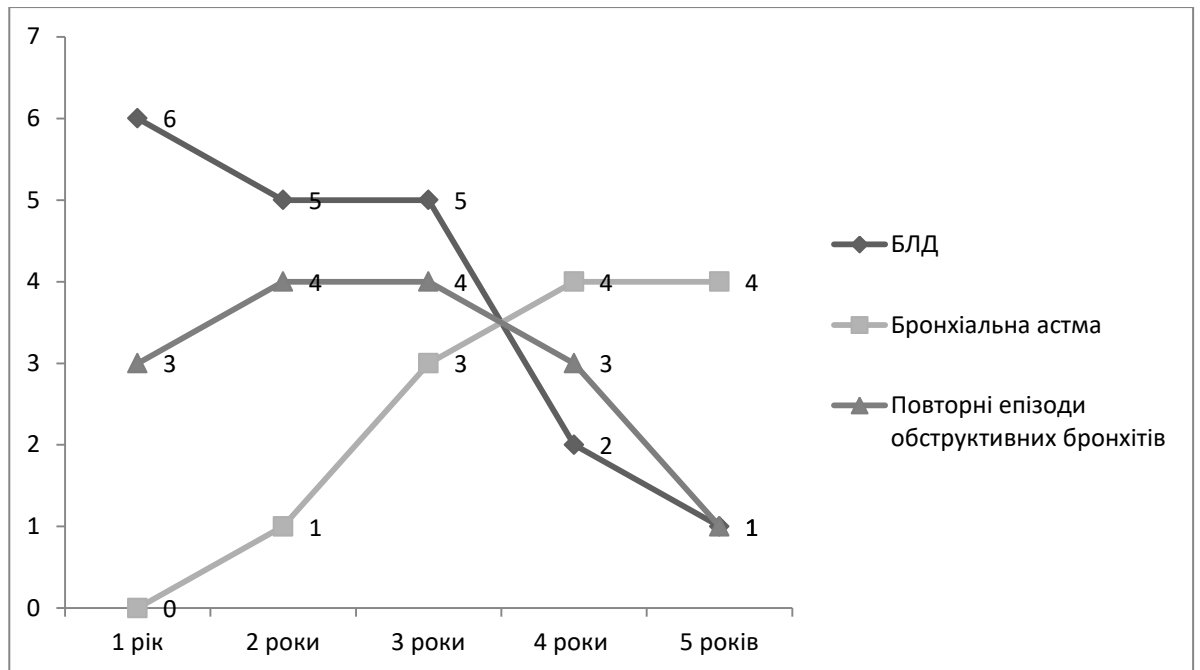


Рисунок 4.7 - Кількість епізодів бронхообструктивного синдрому протягом 5 років життя у дітей основної групи залежно від бронхолегеневої патології

У дітей з діагностованою бронхіальною астмою характер бронхообструктивного синдрому мав свої особливості. Так, протягом першого року життя лише дві дитини (16,6 %) мали епізоди обструктивного бронхіту. Протягом другого року життя четверо дітей (33,2 %) мали повторні епізоди обструктивних бронхітів, на третьому році життя у 8 дітей (66,4 %) був встановлений лікарем діагноз бронхіальної астми, у решти дітей (33,6 %) відмічались призначені лікарем використання бронхолітиків короткої дії та інгаляційних стероїдів. На четвертому році життя всі 12 дітей (100 %) мали встановлений лікарем діагноз бронхіальної астми, причому 5 дітей (41,6 %) мали встановлений діагноз персистуючої легкої астми, 4 дітей (33,3 %) персистуючої астми середнього ступеня та 3 дитини (25 %) діагноз інтермітуючої бронхіальної астми. Також протягом першого року життя 10 дітей (83,3 %) мали симптоми атопічного дерматиту, 9 дітей (75 %) мали обтяжений алергологічний анамнез. У віці 4 років, окрім встановленого

діагнозу бронхіальної астми, 10 дітей (83,3 %) мали супутній персистуючий алергічний риніт. В подальшому, при проведенні алергологічного обстеження було виявлено, що 9 дітей (75 %) мали еозинофілію в периферичній крові, 8 дітей (66,6 %) мали підвищення рівня загального IgE вище референтних значень, 9 дітей (75 %) мали підвищення специфічних IgE в сироватці крові та наявність позитивних шкірних прик-тестів.

Було проведено оцінку вмісту сурфактантного протеїну В залежно від бронхолегеневої патології у віці 5 років, дані представлені на рисунку 4.8.

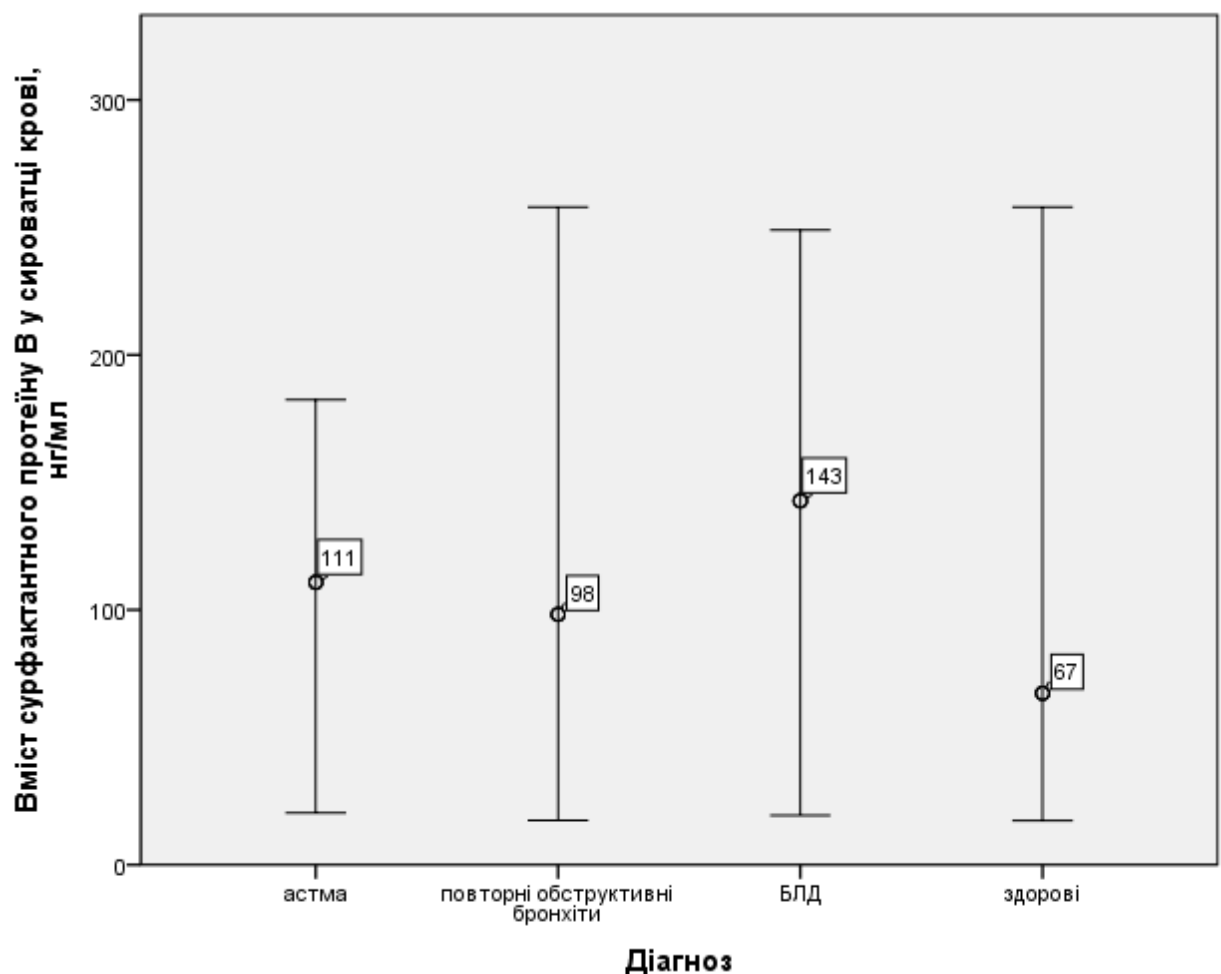


Рисунок 4.8 - Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від патології у віці 5 років, нг/мл

Аналізуючи вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей в основної групи було виявлено, що найвищий вміст сурфактантного протеїну

В в сироватці крові спостерігався у дітей з діагностованою БЛД, що склало  $143,4 \pm 34,4$  нг/мл, ( $p < 0,05$  у порівнянні з групою дітей без бронхолегеневої патології), у пацієнтів з повторними епізодами обструктивних бронхітів цей показник склав  $98,2 \pm 7,4$  нг/мл. У дітей з діагностованою бронхіальною астмою вміст сурфактантного протеїну В склав  $110,8 \pm 8,3$  нг/мл, а в групі дітей без розвитку бронхолегеневої патології середній вміст сурфактантного протеїну в сироватці крові склав  $67,3 \pm 14,5$  нг/мл ( $p < 0,05$  у порівнянні з групою дітей з БЛД).

В подальшому нами було проаналізовано діагностичну цінність значення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від наявності чи відсутності патології бронхолегеневої системи у дітей основної групи (рисунок 4.9).

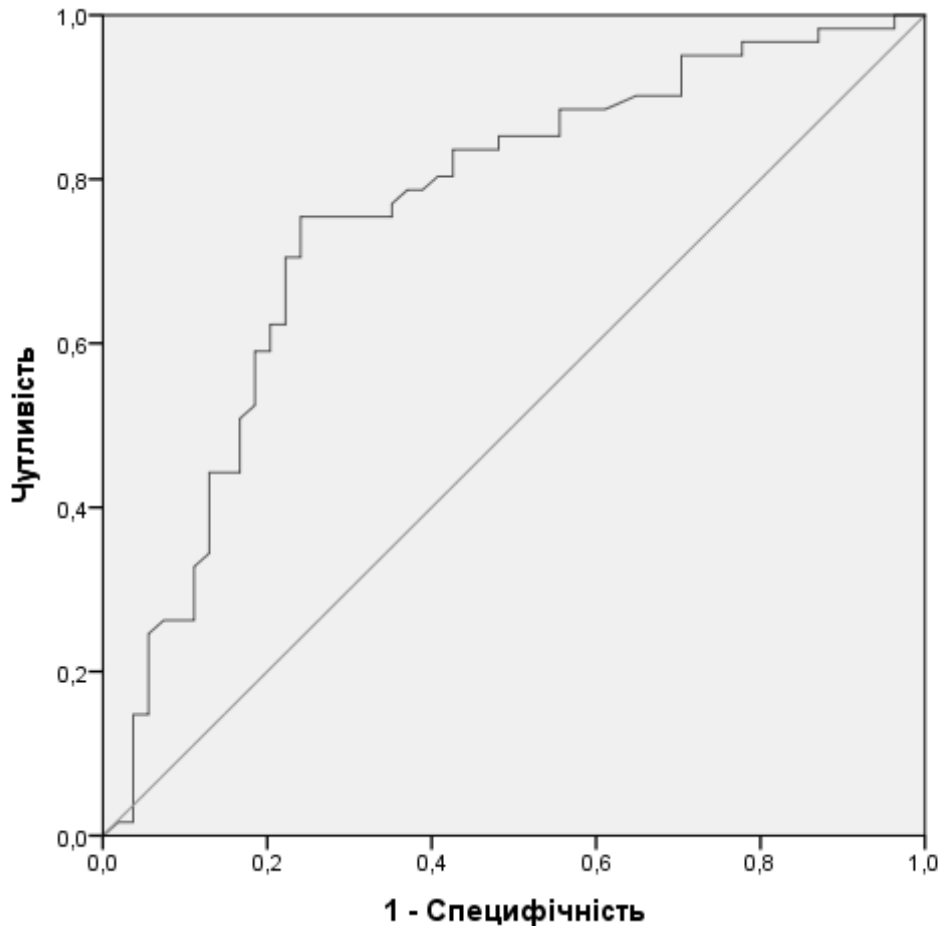


Рисунок 4.9 – **Оцінка чутливості та специфічності** вмісту сурфактантного протеїну В та розвитку бронхолегеневої патології (ROC-крива)

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту сурфактантного протеїну В для прогнозування розвитку астми, повторних епізодів обструктивних бронхітів та БЛД за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,758 [0,667-0,848 95% ДІ]. Точка відсічки знаходяться на рівні 40,75 нг/мл (чутливість 75,4 %, специфічність 74,8 %).

Таким чином, отримані нами дані вказують на те, що формування, перебіг та клінічна діагностика уражень бронхолегеневої системи у передчасно народжених дітей є складною. На підставі співставлення

результатів визначення вмісту сурфактантного протеїну В в неонатальному періоді та проведеного катамнестичного спостереження встановлено, що вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові може слугувати інформативним маркером формування захворювань бронхолегеневої системи в майбутньому.

Найбільш важливими факторами, які спричиняли вплив на вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові за даними дослідження була маса тіла при народженні ( $\text{Beta}=0,341443$ ,  $p=0,004$ ), термін гестації ( $\text{Beta}=-0,477758$ ,  $p=0,001$ ) та тривалість ШВЛ у днях ( $\text{Beta}=-0,272474$ ,  $p=0,004$ ).

Діти, які в неонатальному періоді мали більш високий вміст сурфактантного протеїну В, у віці 5 років мали сформовану бронхолегеневу патологію. Серед цих дітей, в групі з діагностовано БЛД спостерігався найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові, що склав  $143,4 \pm 34,4$  нг/мл ( $p < 0,05$  у порівнянні з групою дітей без бронхолегеневої патології). Самий низький вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові був визначений у дітей основної групи, які в подальшому не мали бронхолегеневої патології. Враховуючи різний рівень показників сурфактантного протеїну В, було використано визначення чутливості та специфічності вмісту сурфактантного протеїну В для прогнозування розвитку бронхолегеневої патології у віці 5 років. При значенні вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді вище  $40,75$  нг/мл, можна говорити про ризик формування бронхолегеневої патології (чутливість  $75,4\%$ , специфічність  $74,8\%$ ).

#### Список опублікованих праць до розділу:

1. Мазулов О. В. Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. №. 6, № 3. С. 25-29.



2. Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей. Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазулов О.В. та ін. *Современная педиатрия*. 2017. №4. С. 66–72.
3. Mazulov O. Risk of respiratory hospital admission in preterm children. *European Respiratory Journal*. 2014. № 44. С. 3980.
4. Risk factors of wheezing in Ukrainian infants. Mazulov O, Poteeva T., Yankovskaya L., Koroliova I. *Allergy*. 2014. № 69. С. 545–546.
5. Mazulov O., Yablon O. Asthma and mechanical ventilation-do we have any correlation? *Allergy*. 2011. №66. С. 672.

## РОЗДІЛ 5

### ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕННОГО ПОЛІМОРФІЗМУ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ В ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗКУ З ФОРМУВАННЯМ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ

Оскільки попередньо було встановлено зв'язок між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді та формуванням бронхолегеневої патології у дітей віком 5 років, було вирішено також провести оцінку впливу генетичних факторів на вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді та розвиток бронхолегеневої патології у віці 5 років.

В результаті проведеного генетичного дослідження поліморфної ділянки промотера сурфактантного протеїну В rs11130866 С/Т у 50 дітей було виявлено три основні послідовності нуклеотидів: СС, СТ і ТТ. Серед усіх дітей послідовність СС визначено в 17 (34 %) пацієнтів, послідовність нуклеотидів ТТ у 12 (24 %) пацієнтів, а послідовність нуклеотидів СТ в поліморфній ділянці гену спостерігалась у 21 (42 %) дитини, дані представлені на рисунку 5.1.

Було проведено оцінку відповідності розподілу закону Харді-Вайнберга генотипу в досліджуваній групі дітей. Як свідчать отримані дані, відмінності між очікуваним і фактичним числом по генотипам виявилися статистично не достовірними ( $\chi^2=2,3$ ,  $p>0,05$ ). Таким чином, співвідношення алелей і генотипів у вивченій вибірці підпорядковувалося закону Харді-Вайнберга. Це дозволяє припустити, що встановлене співвідношення для нашої вибірки відображає очікуване в реальній вибірці (табл.5.1).

Таблиця 5.1 - Перевірка відповідності співвідношення частот алелей та генотипів поліморфного маркера 1580 С/Т за законом Харді-Вайнберга

| Генотипи  | Очікуване число | Фактичне число |
|-----------|-----------------|----------------|
| <i>CC</i> | 30,25           | 34             |
| <i>CT</i> | 49,5            | 42             |
| <i>TT</i> | 20,25           | 24             |

В подальшому було проведено розподіл дітей за вагою та терміном гестації. Так, було визначено, що 3 дітей з генотипом *CC* та *CT* (6 %), а також 4 дітей з генотипом *TT* (8 %), народились з масою та менше 1500 грам. Вагу при народженні більше 1500 грам мали 14 дітей з генотипом *CC* (28 %), 18 дітей з генотипом *CT* (36 %), а також 8 дітей з генотипом *TT* (16 %). Також було визначено, що 6 дітей (12 %) з генотипом *CC* та *TT* відповідно, а також 7 дітей (14 %) з генотипом *CT* народились у терміні гестації менше 32 тижнів. Решта дітей народилась в терміні гестації старше 32 тижнів, а саме 11 дітей (22 %) з генотипом *CC*, 14 дітей (28 %) з генотипом *CT* та 6 дітей з генотипом *TT*. Враховуючи отримані дані, статистично достовірної різниці між групами дітей з різними генотипами та бронхолегеневою патологією виявлено не було.

Аналізуючи перебіг попередніх та теперішньої вагітностей матерів дітей з різними генотипами було визначено, що в минулому значна частка жінок мала аборти (10 % з генотипом *CC*, 6 % з генотипом *CT* та *TT*), також звертає на себе увагу більш часте застосування кесарського розтину для родорозрішення в групі жінок з генотипом *TT* (6 % проти 2 % у групі з генотипами *CC* та *CT*).

Аналіз захворюваності дітей в неонатальному періоді показав, що РДС зустрічався частіше у дітей з генотипами *CC* та *CT* (14 % та 12 % відповідно), вроджена пневмонія частіше у дітей з генотипом *CC* та *TT* (12 %), БЛД

частіше зустрічалась у дітей з генотипом СТ (8 %). Більш детальна інформація надана у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 - Захворюваність дітей в неонатальному періоді залежно від поліморфізму гену сурфактантного протеїну В, абс., %

| Перебіг вагітності та пологів | СС,<br>n=17 | СТ,<br>n=21 | ТТ,<br>n=12 |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| РДС                           | 7 (14)      | 6 (12)      | 3 (6)       |
| Вроджена пневмонія            | 6 (12)      | 2 (4)       | 6 (12)      |
| Аспірація меконію             | 2 (4)       | 1 (2)       | 1 (2)       |
| Неонатальна енцефалопатія     | 11 (22)     | 8 (18)      | 6 (12)      |
| БЛД                           | 1 (2)       | 4 (8)       | 2 (4)       |
| Неонатальна жовтяниця         | 10 (20)     | 8 (16)      | 8 (16)      |
| Рання анемія недоношених      | 2 (4)       | 3 (6)       | 1 (2)       |

В подальшому було проведено оцінку ризику шансів асоціації послідовності нуклеотидів сурфактантного протеїну В та формуванням бронхолегеневої патології в неонатальному періоді, дані представлені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 - Відношення шансів у дітей з різною бронхолегеневою патологією в неонатальному періоді залежно від генного поліморфізму гена сурфактантного протеїну В

| Бронхолегенева патологія     | Відношення шансів, 95% довірчий інтервал | Значення р |
|------------------------------|------------------------------------------|------------|
| <i>СС</i> вроджена пневмонія | 1.7045 [0.4767 - 6.0947]                 | 0.4120     |
| <i>СС</i> РДС                | 1.2 [0.2500 - 5.7598]                    | 0.8198     |
| <i>СС</i> БЛД                | 0.6 [0.1074 - 3.3517]                    | 0.5606     |
| <i>СТ</i> вроджена пневмонія | 0.1491 [0.0291 - 0.7640]                 | 0.0224*    |
| <i>СТ</i> РДС                | 0.9333 [0.1983 - 4.3931]                 | 0.9304     |
| <i>СТ</i> БЛД                | 2.7083 [0.5686 - 12.9013]                | 0.2109     |
| <i>ТТ</i> вроджена пневмонія | 3.7500 [0.9488 - 14.8216]                | 0.0594     |
| <i>ТТ</i> РДС                | 1.7333 [0.3050 - 9.8513]                 | 0.5350     |
| <i>ТТ</i> БЛД                | 0.4026 [0.0444 - 3.6529]                 | 0.4187     |

Примітка: \* - різниця вірогідна.

Проведений аналіз визначення ризику шансів показав, що генотип *СТ* є протективним щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ],  $p=0.0224$ ). Інші асоціації виявились статистично недостовірними.

При вивченні структури захворювань бронхолегеневої системи дітей у віці 5 років було сформовано групи дітей, у яких було діагностовано бронхіальну астму – 9 (18 %) дітей, повторні епізоди обструктивних

бронхітів – 18 дітей (36 %), встановлений діагноз БЛД - 8 дітей (16 %), а також 15 дітей (30 %) без захворювань дихальної системи. Розподіл дітей за нозологіями подано на рисунку 5.3.

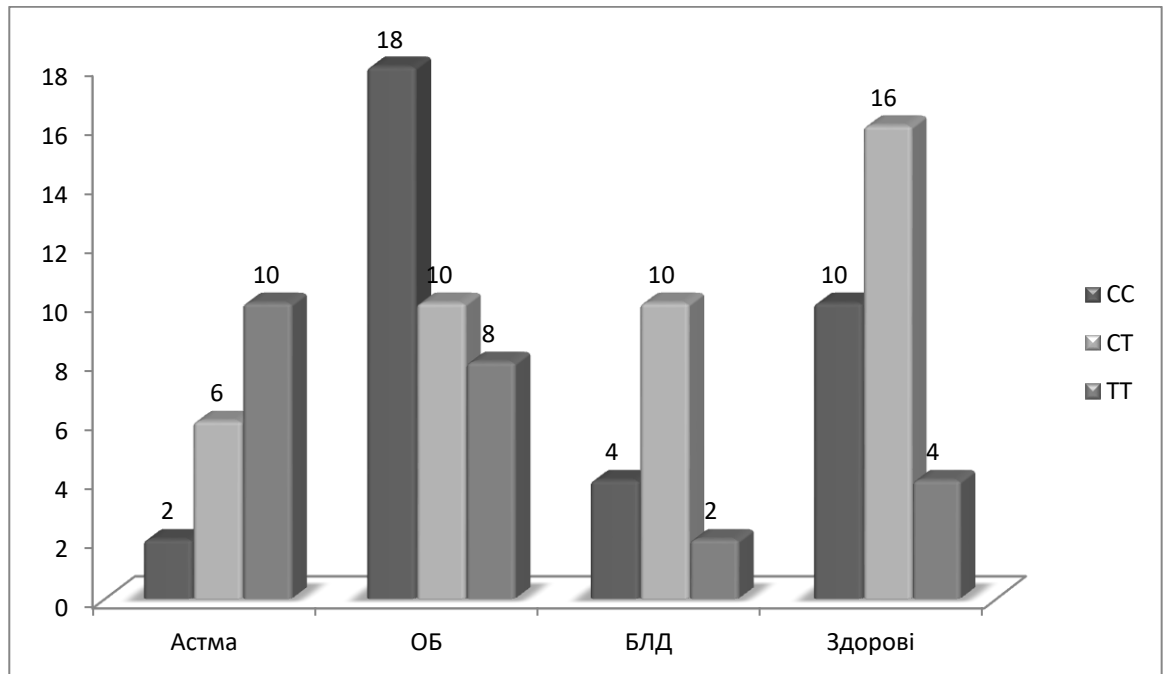


Рисунок 5.1 - Генний поліморфізм поліморфної ділянки С1580Т гену сурфактантного протеїну В залежно від захворювань бронхолегеневої системи, %

Встановлено, що у групі дітей з наступним розвитком бронхіальної астми 1 дитина мала послідовність нуклеотидів СС, 3 дітей СТ та 5 дітей ТТ. У 9 дітей з повторними епізодами обструктивних бронхітів був визначений генотип СС, у 5 дітей генотип СТ, у 4 послідовність ТТ. Двоє дітей з подальшим розвитком БЛД мали генотип СС, 5 дітей – СТ та лише один з послідовністю ТТ. Серед дітей без значимої бронхолегеневої патології 5 були носіями алельного поліморфізму СС, 8 – СТ та двоє мали генотип ТТ. Виявлено, що

В подальшому було проведено аналіз з метою визначення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові залежно від особливостей алельного поліморфізму, результати подано на рисунку 5.2.

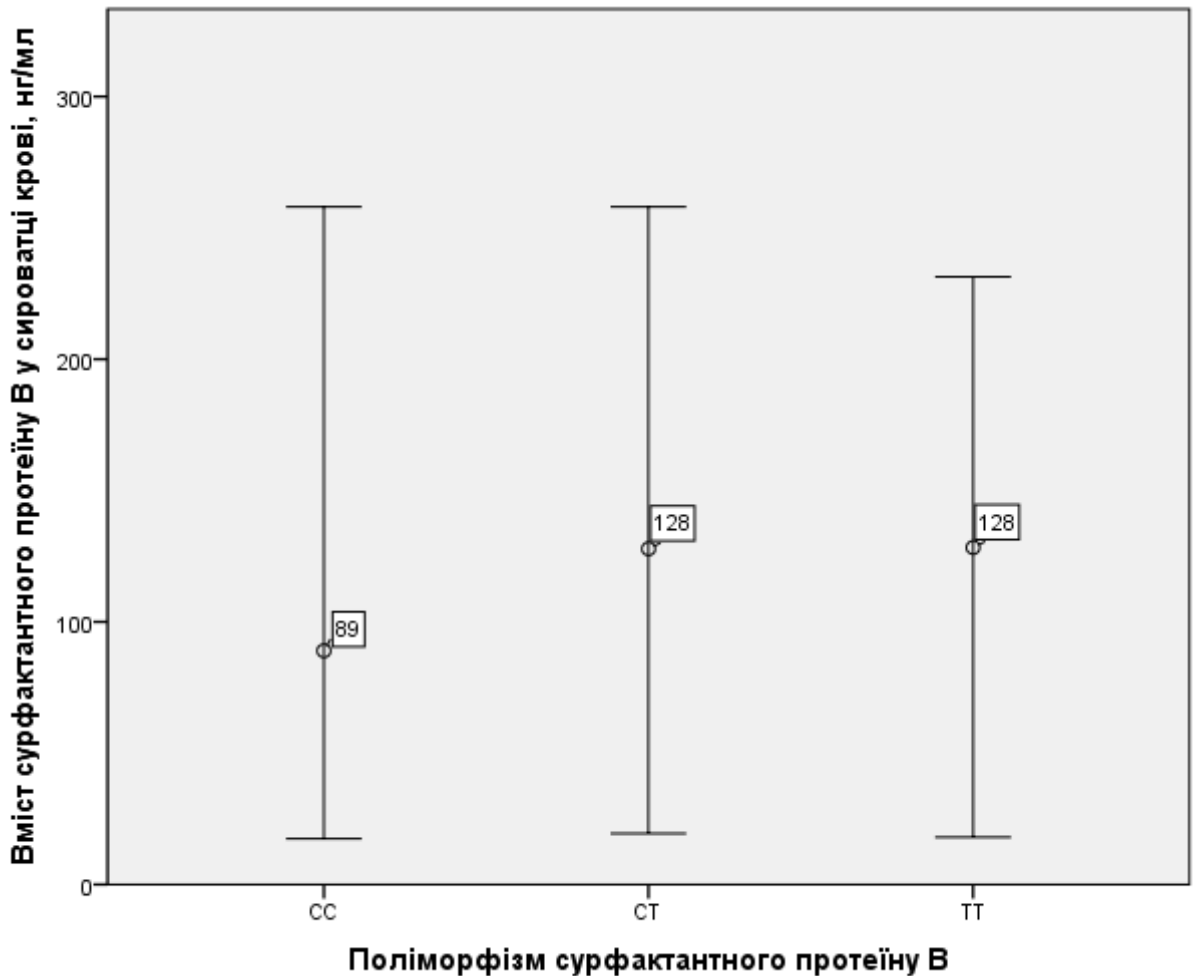


Рисунок 5.2 - Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові залежно від поліморфізму С1580Т поліморфної ділянки гену сурфактантного протеїну В

Так, у дітей з генотипом СС середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові склав  $89,0 \pm 6,7$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), у дітей з генотипом СТ -  $127,8 \pm 8,6$  нг/мл, а у дітей з генотипом ТТ середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові  $128,2 \pm 7,8$  нг/мл, що було достовірно вище, порівняно з дітьми з визначеним генотипом СС.

Підрахунок відношення шансів ризику виникнення ураження бронхолегеневої системи чи відсутності захворювань легень в залежності від алельного поліморфізму надано у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 - Відношення шансів у дітей з різною бронхолегеневою патологією залежно від генного поліморфізму гена сурфактантного протеїну

В

|                          | Відношення шансів, 95% довірчий інтервал | Значення р |
|--------------------------|------------------------------------------|------------|
| СС астма                 | 0.1953 [0.0223 - 1.7132]                 | 0.1405     |
| СС обструктивний бронхіт | 3.0 [0.8837 - 10.1847]                   | 0.04426*   |
| СС БЛД                   | 0.6 [0.1074 - 3.3517]                    | 0.5606     |
| СС здорові               | 0.9583 [0.2663 - 3.4484]                 | 0.9481     |
| СТ астма                 | 0.2778 [0.0568 to 1.3580]                | 0.1136     |
| СТ обструктивний бронхіт | 0.3846 [0.1110 - 1.3325]                 | 0.1318     |
| СТ БЛД                   | 2.7083 [0.5686 - 12.9013]                | 0.2109     |
| СТ здорові               | 2.0220 [0.5962 - 6.8576]                 | 0.2585     |
| ТТ астма                 | 6.0714 [1.2936 - 28.4948]                | 0.0222*    |
| ТТ обструктивний бронхіт | 1.1786 [0.3045 - 4.5613]                 | 0.8119     |
| ТТ БЛД                   | 0.4026 [0.0444 - 3.6529]                 | 0.4187     |
| ТТ здорові               | 0.3846 [0.0732 - 2.0219]                 | 0.2591     |

Примітка: \* - різниця вірогідна.

Отримані результати показали, що поліморфізм СС С1580Т гену сурфактантного протеїну В зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мали повторні епізоди обструктивних бронхітів ( $p=0.04426$ ). Також було виявлено, що поліморфізм ТТ С1580Т гену сурфактантного



протеїну В зустрічається в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ( $p=0.0222$ ). Аналіз ризику шансів інших поліморфізмів гену сурфактантного протеїну В виявився статистично недостовірними, скоріш за все, за рахунок невеликої кількості спостережень. Але це дало змогу простежити тенденції асоціації поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В С1580Т з формуванням бронхолегеневої патології, особливо алелі С. Також гомозигота ТТ, за результатами наших досліджень, володіє протективними властивостями по відношенню до формування БЛД та повторних епізодів обструктивних бронхітів.

В подальшому було визначено значення чутливості, специфічності, позитивного та негативного прогностичного значення окремих генотипів для формування або відсутності бронхолегеневої патології, результати надано у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 - Значення чутливості, специфічності, позитивного та негативного прогностичного значення окремих генотипів для формування або відсутності бронхолегеневої патології

| Стан здоров'я | Генотип | Чутливість                | Специфічність             | Позитивне прогностичне значення | Негативне прогностичне значення |
|---------------|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Астма         | CC      | 11.11%<br>(0.28 - 48.25)  | 60.98 %<br>(44.50- 75.80) | 5.88 %<br>(0.94- 29.20)         | 75.76 %<br>(69.06-81.40)        |
|               | CT      | 33.33%<br>(7.49- 70.07)   | 56.10%<br>(39.75- 71.53)  | 14.29%<br>(5.85-30.89)          | 79.31 %<br>(69.17-86.75)        |
|               | TT      | 55.56%<br>(21.20- 86.30)  | 82.93 %<br>(67.94- 92.85) | 41.67%<br>(22.64-63.55)         | 89.47 %<br>(80.16-94.70)        |
| ОБ            | CC      | 50.00 %<br>(26.02- 73.98) | 75.00 %<br>(56.60- 88.54) | 52.94%<br>(34.53-70.58)         | 72.73 %<br>(61.71-81.52)        |
|               | CT      | 27.78%<br>(9.69- 53.48)   | 50.00 %<br>(31.89- 68.11) | 23.81%<br>(12.08-41.54)         | 55.17 %<br>(43.98-65.86)        |
|               | TT      | 22.22%<br>(6.41- 47.64)   | 75.00 %<br>(56.60- 88.54) | 33.33%<br>(14.86-58.88)         | 63.16 %<br>(55.51-70.20)        |
| БЛД           | CC      | 25.00%<br>(3.19- 65.09)   | 60.98 %<br>(56.60- 88.54) | 11.76%<br>(3.62-32.13)          | 81.82 %<br>(73.98-87.69)        |
|               | CT      | 62.50%<br>(24.49- 91.48)  | 61.90 %<br>(45.64- 76.43) | 23.81%<br>(13.90-37.70)         | 89.66 %<br>(77.45-95.63)        |
|               | TT      | 12.50%<br>(0.32- 52.65)   | 73.81 %<br>(57.96- 86.14) | 8.33%<br>(1.34-37.86)           | 81.58 %<br>(76.32-85.89)        |
| здорові       | CC      | 33.33%<br>(11.82- 61.62)  | 65.71 %<br>(47.79-80.87)  | 29.41%<br>(15.12-49.36)         | 69.70 %<br>(59.93-77.96)        |
|               | CT      | 53.33%<br>(26.59- 78.73)  | 62.86 %<br>(44.92-78.53)  | 38.10%<br>(24.50-53.86)         | 75.86 %<br>(63.35-85.11)        |
|               | TT      | 13.33%<br>(1.66- 40.46)   | 71.43 %<br>(53.70-85.36)  | 16.67%<br>(4.73-44.60)          | 65.79 %<br>(59.03-71.96)        |

Отримані результати показують, що найбільшою чутливістю та специфічністю володіють генотипи ТТ для діагностики бронхіальної астми (чутливість 55,56%, специфічність 82,93%) та генотип СС для діагностики повторних епізодів обструктивних бронхітів (чутливість 50%, специфічність 75%).

Для ілюстрації наведених даних, ми наводимо приклад динамічного спостереження за дитиною М., 5 років, яка знаходиться на диспансерному обліку у алерголога з діагнозом: бронхіальна астма, інтермітуюча, період ремісії, алергічний риніт, персистуючий легкий. Народився від першої недоношеної вагітності, перших передчасних пологів в терміні гестації 34 тижнів вагітності, з масою тіла 1800 грам. Матері 24 роки, соматично здорова, шкідливих звичок немає. Вагітність перебігала на фоні загрози переривання в II триместрі. Батько 26 років, не палить. Пологи за допомогою кесарського розтину. Маса тіла при народженні 1800 г. Оцінка по шкалі Апгар 6/7 балів. Гемограма: еритроцити  $4,2 \times 10^{12}$  /л, гемоглобін - 152 г/л, лейкоцити -  $9,7 \times 10^9$  /л, ю-3, е-3, п-3, с-41, л-45, м-5, ШОЕ - 3 мм/год. Біохімічний аналіз крові: глюкоза - 4,31 ммоль/л, білок - 50,2 г/л, білірубін - 123,6 мколь/л, непрямий - 92,7 мколь/л, прямий - 30,9 мколь/л. Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові склав 128,2 нг/мл. Аналіз генного поліморфізму сурфактантного протеїну В показав наявність генотипу ТТ. Загальний аналіз сечі без особливостей. УЗД головного мозку - півкулі головного мозку симетричні, бокові шлуночки симетричні, третій - не розширений, підсилення ехогенності структур головного мозку. Рентгенографія ОГК: двобічні мілко вогнищеві тіні. Був встановлений клінічний діагноз: Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народженої дитини в терміні гестації 34 тижні. Неонатальна пневмонія. Неонатальна жовтяниця. Перинатальне ураження ЦНС, синдром пригнічення, гострий період. Одну добу знаходився на ШВЛ з м'якими параметрами, в подальшому ще 4 дні отримував кисень через маску. На 6 добу переведений на II етап виходжування у відділення для передчасно

народжених дітей. Знаходився лікування в умовах ОДКЛ протягом 35 днів. Протягом першого року життя спостерігався в кабінеті підвищеного перинатального ризику кожних 3 місяці, в подальшому два рази на рік до досягнення 2-річного віку. За цей час відмічалась незначна затримка фізичного розвитку, яка нівелювалась у віці двох років. За цей час також відмічено по два епізоди вірусних інфекцій дихальних шляхів, які супроводжувались бронхообструктивним синдромом. У дитини також було діагностовано atopічний дерматит, який зник у віці 2 років. В подальшому, у дитини протягом третього року життя було відмічено 4 епізоди обструктивного бронхіту, тривале утруднення носового дихання, яке було розцінено, як бронхіальна астма, інтермітуюча, алергічний риніт, персистуючий, легкий перебіг. Показник загального IgE склав 245 МО/мл, також була виявлена сенсibiliзація до *D. pteronissimus* та *D. farinae* за допомогою шкірних прик-тестів. Було призначено базисну терапію флутиказон 50 мкг 2 рази на день на 4 місяці, флутиказон назальний 1 спрей 2 рази на день 3 місяці, бронхолітики при загостренні. Після проведеної базисної терапії епізодів загострень не спостерігалось. Рекомендовано планове проведення специфічної імунотерапії. В даному випадку простежується наявність факторів перинатального ризику у вигляді передчасного народження, малої маси тіла при народженні та терміну гестації. Дитина зазнала впливу респіраторної підтримки, мала симптоми atopії, підтверджені клінічно та лабораторно. Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові та генний поліморфізм відповідали визначеним нами прогностичним критеріям.

Клінічний приклад 2, дитина К., 5 років 2 місяців, народилась з діагнозом: вроджена пневмонія. Народився від першої недоношеної вагітності, перших передчасних пологів в терміні гестації 35 тижнів вагітності, з масою тіла 2600 грам, від вагітності двійнею. Матері 23 роки, соматично здорова, шкідливих звичок немає. Вагітність перебігала на фоні ГРВІ в I триместрі. Батько 25 років, буз шкідливих звичок. Пологи

самостійні.. Оцінка по шкалі Апгар 6/8 балів. Загальний аналіз крові: еритроцити  $4,5 \times 10^{12}$  /л, гемоглобін - 156 г/л, лейкоцити –  $9,2 \times 10^9$  /л, е-2, п-4, с-44, л-45, м-5, ШОЕ - 2 мм/год. Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 3,28 ммоль/л, білок - 51,6 г/л, білірубін - 93,6 мкіль/л. Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові склав 164,2 нг/мл. Аналіз генного поліморфізму сурфактантного протеїну В також показав наявність генотипу ТТ. Загальний аналіз сечі без особливостей. УЗД головного мозку – без особливостей. Рентгенографія ОГК: двобічні мілко вогнищеві тіні. Дитина при народженні та в подальшому не отримувала респіраторної підтримки. Знаходився лікування в умовах ОДКЛ протягом 5 днів. Протягом першого року життя спостерігався в кабінеті підвищеного перинатального ризику кожних 3 місяці, в подальшому два рази на рік до досягнення 3-річного віку. Протягом спостереження відмічався нормальний фізичний розвиток. Дитина хворіла тричі на ГРВІ без обструктивного синдрому, кишкову інфекцію, ймовірно вірусної етіології. В подальшому, дитина хворіла тричі на ГРВІ, бактеріальний тонзилофарингіт, але більше не було відмічено епізодів бронхообструкції. В даному випадку простежується наявність факторів перинатального ризику у вигляді передчасного народження, малої маси тіла при народженні та терміну гестації. Дитина не зазнала впливу респіраторної підтримки, не мала симптоми атопії, обтяженого сімейного алергологічного анамнезу. Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові був високим, але генний поліморфізм був протекторним по відношенню до формування бронхолегеневої патології.

Клінічний приклад 3, дитина І., 5 років, 2 місяці, друга дитина з двійні, Народився від першої недоношеної вагітності, перших передчасних пологів в терміні гестації 35 тижнів вагітності, з масою тіла 2750 грам. Оцінка за шкалою Апгар 5/7 балів. Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові склав 246,2 нг/мл. Аналіз генного поліморфізму сурфактантного протеїну В показав наявність генотипу СТ. Рентгенографія ОГК: двобічні мілко вогнищеві тіні. Був встановлений клінічний діагноз: Неонатальна пневмонія.

Неонатальна жовтяниця. Перинатальне ураження ЦНС, синдром пригнічення, гострий період. Отримував респіраторну підтримку 4 дні через маску. Протягом першого року життя відмічалась незначна затримка фізичного розвитку. За перших два роки відмічено по два епізоди вірусних інфекцій дихальних шляхів щороку, які супроводжувались бронхообструктивним синдромом. В подальшому, протягом третього року життя було відмічено 3 епізоди обструктивного бронхіту, протягом четвертого та п'ятого років життя спостерігалось чотири епізоди обструктивних бронхітів.

В даному випадку також простежується наявність факторів перинатального ризику у вигляді передчасного народження, малої маси тіла при народженні та терміну гестації. вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові та генний поліморфізм відповідали запропонованим нами прогностичним критеріям.

Таким чином, генетична складова сурфактантного протеїну В також має місце та впливає на подальший ризик формування захворювань органів дихання. Проведене дослідження показало наявність як проєктивного впливу генотипів сурфактантного протену В, так і певних генотипів, які збільшують ризик розвитку захворювань дихальної системи в подальшому, в тому числі бронхіальної астми.

#### Список опублікованих праць до розділу:

1. Mazulov O., Yablon O. Genes polymorphism of surfactant protein B and respiratory morbidity in preschoolers. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):635-643. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.834739>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4651>
2. Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей. Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазулов О.В. та ін. *Современная педиатрия*. 2017. №4. С. 66–72.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання органів дихання складають близько 50% всіх захворювань дитячого віку та є другими в структурі захворюваності та смертності в країнах Європи [98]. В структурі захворюваності дітей в Україні на даний час більше 65% складають хвороби органів дихання [30]. Епідеміологічні дослідження в Україні свідчать, що за останні десять років кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей збільшилась приблизно в 4 рази, переважно за рахунок гострих та рецидивуючих запальних процесів верхніх та нижніх дихальних шляхів, поширеність яких, за даними різних авторів, коливається від 0,85 до 9 % [2]. Інфекціями дихальних шляхів хворіють 90 тисяч зі 100 тисяч дітей. Близько 20% хворих на ГРВІ мають ураження нижніх дихальних шляхів у вигляді бронхітів різної етіології. Серед хвороб органів дихання значне місце займає також бронхіальна астма, число дітей з встановленим діагнозом в 2009 році складає 37597 (за даними Центру медичної статистики МОЗ, 2009).

Протягом останніх 20 років більшість світових клінічних та експериментальних досліджень в області дитячої респіраторної медицини проводилися в напрямку вивчення фізіології легень, розвитку дихальної системи та змін, які відбуваються в респіраторному тракті протягом перших років життя дитини. Наведені вище дані свідчать про необхідність досліджень у царині педіатрії, неонатології та дитячої пульмонології для розкриття етіологічних чинників та факторів ризику формування респіраторної патології у дітей, уточнення патогенетичних механізмів виникнення, особливостей клінічних та параклінічних проявів захворювань органів дихання. Ці дані дозволять удосконалити лікування, а головне – створити дієву програму профілактики бронхолегеневої патології у дітей.

Анатомічно та фізіологічно формування легень протягом пренатального та постнатального періоду залежить від низки факторів, які регулюють васкуляризацію та розвиток дихальних шляхів [141, 70, 61, 157]. Цей процес васкуляризації та розвитку бронхів та альвеол може бути порушений в будь-який момент часу, що може призвести до хронічного патологічного процесу в бронхолегеневій системі від моменту народження (хронічне захворювання легень новонароджених), або пізніше протягом життя. Деякі фактори пошкодження відомі на даний момент часу: використання кисню для підтримання сатурації, респіраторна підтримка, інфекції, пізнє введення ентерального харчування та незакриття Боталової протоки [57]. Але найбільш значимим фактором на даний момент, який грає роль в порушенні формування легень, вважається передчасне народження.

Оцінюючи функціональний стан недоношених новонароджених дітей з огляду на стан органів дихання, можна відмітити, що вони є незрілими і тому недоношені схильні до розвитку РДС, апное, інфекцій дихальних шляхів, а також часто потребують тривалої респіраторної підтримки. Комбінація респіраторної підтримки та тривалої оксигенотерапії в неонатальному періоді, особливо застосованих для лікування недоношених менше 30 тижнів гестаційного віку, чітко пов'язані з появою специфічного захворювання дихальної системи у незрілих новонароджених – БЛД [143, 73]. Ряд вітчизняних та зарубіжних досліджень свідчать про несприятливі наслідки у дітей, які в неонатальному періоді перенесли БЛД, зокрема вищу захворюваність на гострі респіраторні інфекції, обструктивні стани та бронхіальну астму.

Значний науковий інтерес останнім часом викликаний також дослідженнями генного поліморфізму, зокрема генів, що беруть безпосередню участь у продукуванні сурфактанту та його складових – сурфактантних протеїнів.



Враховуючи вище наведені дані, метою дослідження було встановити патогенетичну роль сурфактантного протеїну В та його генного поліморфізму у формуванні бронхолегеневої патології у дітей.

Для досягнення мети були поставлені і вирішені наступні завдання: дослідити чинники ризику формування бронхолегеневої патології у дітей, дослідити вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові та оцінити його зв'язок з захворюваннями бронхолегеневої системи у дітей, визначити роль генного поліморфізму сурфактантного протеїну В С1580Т як предиктора формування захворювань та важкості ураження бронхолегеневої системи, встановити діагностичну і прогностичну цінність вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові, провести катамнестичне спостереження за дітьми основної групи впродовж перших 5 років життя та встановити частоту та важкість бронхолегеневої патології.

Робота є результатом комплексних досліджень в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний № 0109U005503).

Програма дослідження була розроблена, виходячи з поставленої мети та завдань з використанням системного підходу та комплексу клінічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних досліджень.

Перший етап передбачав вивчення наукової медичної літератури, мета-аналізів, системних оглядів, електронних баз даних щодо поширеності бронхолегеневої захворюваності дітей, які в неонатальному періоді зазнали впливу штучної вентиляції легень, особливостей їх неонатальної та постнеонатальної (впродовж 5 років) захворюваності, провокуючих факторів та основних причин інвалідності, сучасних поглядів на механізми адаптації у даної категорії дітей, формування несприятливих наближених та віддалених наслідків патології та сучасних методів їх прогнозування, діагностики, профілактики та корекції.

Для формування гіпотези, вивчення поширеності захворювань бронхолегеневої системи було проведено ретроспективне дослідження амбулаторних карт та карт стаціонарних хворих 657 дітей, які знаходились на лікуванні в неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 2006 по 2008 роки у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) та проводилося шляхом обробки інформації, отриманої за допомогою спеціально розроблених анкет, які включали дані соціального, біологічного анамнезу, клінічні та діагностичні дані, результати лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Другий етап включав визначення мети та завдань, об'єкту та предмету досліджень, обґрунтування методів та обсягу дослідження. Методологія та методика дослідження базувалися на засадах Консенсусу з біо- та медичної етики та принципах доказової медицини. Отримана поінформована згода батьків кожної дитини на включення результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження в дослідження.

На третьому етапі, відповідно до сформульованих мети і завдань наукової роботи, у проспективне дослідження було залучено 103 дитини, які знаходилися на лікуванні у відділенні АІТН Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Після виписки дітей зі стаціонару спостереження за ними проводили у кабінеті катамнезу обласної консультативної поліклініки ВОДКЛ.

Критеріями включення дітей у дослідження були: народження до 37 тижня вагітності, наявність дихальних розладів у перші 5 днів життя, відсутність застосування препаратів сурфактанту у неонатальному періоді, згода батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: доведена хромосомна патологія, вроджені вади розвитку, відмова батьків від участі у даному дослідженні на будь-якому етапі його проведення.

Даний етап передбачав клінічне обстеження дітей, метою якого була оцінка особливостей перебігу анте- та перинатального періодів з виявленням

чинників ризику виникнення респіраторної патології, особливостей її перебігу в неонатальному періоді, проведення рутинних та спеціальних лабораторних та інструментальних досліджень. Аналізували проведену терапію, зокрема, вид і тривалість респіраторної підтримки. На цьому етапі досліджували вміст сурфактантного протеїну у сироватці крові та створювали базу зразків крові для проведення генетичного дослідження.

На четвертому етапі здійснювали катамнестичне диспансерне спостереження за 103 дітьми, включеними у дослідження, які були виписані з неонатального центру ВОДКЛ. Дане спостереження проводилось на базі кабінету контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику консультативної поліклініки ВОДКЛ, де, після виписки з неонатологічного стаціонару, на кожну дитину заводилась амбулаторна карта. Диспансерний нагляд за дітьми розпочинався одразу після виписки зі стаціонару та тривав щонайменше до досягнення ними віку 5 років. На кінець проспективного спостереження вдалося простежити долю 90 (85,4%) дітей.

При першому та повторних візитах, які відбувалися з інтервалом 3-4 місяці, проводили детальний аналіз анамнестичних даних (соціальних та медичних), клінічне обстеження, оцінювався фізичний розвиток, нутритивний статус, покази до імунізації, захворюваність, покази до госпіталізації. Клінічні діагнози виставляли згідно Міжнародної класифікації хвороб X перегляду. За необхідності здійснювались лабораторні та інструментальні дослідження, нейросонографічне обстеження (до моменту закриття великого тім'ячка). Діти були консультовані неврологом, ортопедом, офтальмологом, сурдологом, за потребою – імунологом, алергологом, нейрохірургом,

Для мінімізації втрат одиниць спостереження, батькам дітей, що з різних причин не мали змоги з'явитись на черговий візит, проводилось анкетування щодо стану здоров'я їх дітей у телефонному режимі.

На підставі проведеного обстеження проводили комплексну оцінку стану здоров'я та склали індивідуальний план лікувально-реабілітаційних заходів.

Для виявлення чинників ризику формування бронхолегеневої патології у дітей проведений порівняльний аналіз стану здоров'я дітей, які народились в термін та передчасно, в залежності від впливу респіраторної підтримки та її без проведення.

На підставі ретроспективного аналізу історій хвороб 657 дітей, які знаходились на лікуванні в неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) отримані дані щодо особливостей перебігу антенатального, неонатального періодів розвитку новонародженої дитини, результатів лабораторно-інструментальних методів обстеження, з урахуванням оцінки стану здоров'я матері, її акушерського, соматичного статусу, перебігу даної вагітності та пологів.

Основну групу склали 420 дітей, які в неонатальному періоді у комплексному лікуванні отримували ШВЛ, в групу порівняння ввійшли 237 новонароджених, які не потребували проведення ШВЛ. Кожну з груп було розділено на 2 підгрупи: передчасно народжені та доношені.

Аналіз стану здоров'я матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ, засвідчив більшу частоту екстрагенітальної патології, що проявлялась захворюванням нирок (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит) – 14,3 % проти 4,6 % у матерів групи порівняння ( $p < 0,05$ ); патологією серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) - 17,6 % проти 12,2 % - групи порівняння; ендокринною патологією (цукровий діабет, ожиріння) – 23,6 % проти 7,6 % у матерів дітей без впливу ШВЛ ( $p < 0,05$ ). Захворювання органів дихання були виявлені у 8,3 % матерів дітей, яким проводилась ШВЛ, а у матерів дітей, яким не проводилась ШВЛ – у 5,9 % випадків. Загалом, умовно здоровими були визначені лише 27,6 % матерів у групі дітей, яким проводилась ШВЛ проти 69,6 % матерів з другої групи.

За показниками ускладнень минулих та теперішньої вагітності ми встановили, що у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ, частіше спостерігалися порушення репродуктивної функції у вигляді мимовільних викиднів (47,1 %), штучних абортів (41,2 %) проти 16,5 % матерів дітей без ШВЛ ( $p < 0,05$ ). Показники наявності шкідливих звичок (пасивне паління), були високими у батьків (батько палить) дітей всіх груп і склали: основна група – 75,0 %, група порівняння – 66,7 %.

Аналіз перебігу теперішньої вагітності встановив, що у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ, частіше діагностувалася хронічна плацентарна недостатність (23,1%) при відсутності такого показника у матерів групи порівняння,  $p < 0,05$ ). Анемія вагітних, загроза переривання вагітності, ранній гестоз, мало- чи багатоводдя частіше мали місце під час вагітності у матерів дітей досліджуваних груп, проте достовірної різниці показників не було виявлено. Захворюваність на ГРВІ під час вагітності частіше діагностувалась у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ – 56,4 %,  $p < 0,01$ . Практично у кожній матері дітей, які зазнали впливу ШВЛ (87,4 %) було діагностовано поєднання декількох патологічних станів під час вагітності, тоді як у матерів групи порівняння – лише у кожній другій (50,2 %,  $p < 0,05$ ). Також було відмічено, що лише 11,6 % матерів у групі дітей, яким проводилась ШВЛ, мали неускладнений перебіг вагітності, в той же час 45,9 % матерів з другої групи мали неускладнений перебіг вагітності.

Проведений аналіз впливу ускладнень під час пологів у матерів дітей, які зазнали впливу ШВЛ засвідчив, що у кожній другій жінки мав місце тривалий безводний проміжок (більше 18 годин) – 57,1 %; більшою у цих матерів, в співставленні з групою порівняння, виявилась частота передчасного відшарування плаценти (14,3 %), обвиття пуповиною навколо шиї (28,6 %) та стрімких пологів (28,6 %),  $p > 0,05$ .

Серед причин, які обумовили необхідність призначення ШВЛ у доношених дітей переважали: важка асфіксія (20,4 %), вроджена пневмонія (35,2 %), меконіальна аспірація (7,4 %), ускладнені супутньою

неврологічною патологією (гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, крововиливи, набряк головного мозку).

Дослідження перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей показало, що найбільш частою причиною, з приводу якої діти знаходились на ШВЛ, є респіраторний дистрес-синдром (РДС) – 53,5 %,  $p < 0,05$ . Другим за значимістю фактором була вроджена пневмонія, причому найбільша її частота спостерігалась у дітей з гестаційним віком 32-34 тижні (19,4 %). Кожна друга дитина (51,9 %), яка зазнала впливу ШВЛ в неонатальному періоді, мала ушкодження головного мозку. Серед захворювань центральної нервової системи звертає на себе увагу висока частота внутрішньошлуночкових крововиливів (29,8 %) та перивентрикулярної лейкомаляції (22,2 %).

В ході дослідження нами була оцінена тривалість ШВЛ. Так, середні значення тривалості ШВЛ серед передчасно народжених дітей склали  $9,6 \pm 3,4$  доби, причому найдовше потребували респіраторної підтримки діти, народжені в терміні гестації 24-32 тижні ( $10,0 \pm 7,7$  доби,  $p < 0,05$ ). Діти, народжені вчасно, знаходились на ШВЛ, в середньому, 120 годин –  $6,4 \pm 1,9$  доби.

Отримані дані засвідчили негативний вплив респіраторної підтримки, зокрема ШВЛ в неонатальному періоді, на формування респіраторної патології у віці до 3 років. Таким чином, проведення ШВЛ в неонатальному періоді є одним із важливих факторів, який впливає в подальшому на стан здоров'я дітей.

Найбільш часто впливу ШВЛ зазнали діти з гестаційним віком менше 32 тижнів, що свідчить про найвищий рівень захворюваності та складність перебігу патологічних станів серед дітей цього віку. Респіраторний дистрес-синдром був найбільш частою причиною, з приводу якої діти отримували ШВЛ в комплексі лікування.

Тільки 7,2 % дітей, які зазнали впливу ШВЛ в неонатальному періоді, в подальшому не мали значних відхилень у стані здоров'я. Найбільш частими

віддаленими наслідками у дітей, які зазнали впливу ШВЛ в неонатальному періоді, за нашими даними, є ураження ЦНС та патологія органів дихання.

Таким чином встановлено, що діти, які мали проблеми у неонатальному періоді, часто хворіють упродовж перших 3 років життя. Разом з тим, спостерігається чітка тенденція щодо передчасно народжених дітей, які хворіють частіше і важче. Це стосується як бронхолегеневої патології, так і неврологічних захворювань, патології зору (коротко- та далекозорість, косоокість).

Аналіз стану здоров'я, перебігу вагітності і пологів у матерів 103 дітей, залучених у проспективне дослідження, показав, що нормальний перебіг вагітності спостерігався лише у матерів 7 дітей (6,7 %), 4 (3,8 %) матерів були необстеженими (не стояли на обліку з приводу вагітності), решта матерів (89,5 %) мали ускладнений перебіг вагітності.

Вивчаючи особливості патології матерів було встановлено, що лише 3 матері (2,9 %) не мали екстрагенітальної патології, решта мали ті чи інші соматичні захворювання (97,1 %), серед яких 10 жінок (9,7 %) хворіли на ГРВІ, 15 (14,5 %) мали анемію під час вагітності, у 3 матерів (2,9 %) було діагностовано пієлонефрит, у 35 (33,9 %) матерів виявлено комбінацію соматичних та інфекційних захворювань.

Аналіз захворюваності дітей при народженні показав, що більше половини дітей основної групи при народженні перенесли РДС – 55 (53,3 %), 43 дитини (41,7 %) страждало на вроджену пневмонію, 7 дітей (6,7 %) перенесли аспірацію меконію, а у 7 дітей (6,7 %) пізніше був встановлений діагноз бронхолегеневої дисплазії. У дітей групи порівняння захворювання органів дихання були відсутні, основну масу захворювання склали жовтяниці.

Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей основної групи на 5 день життя показало його достовірно вищий вміст, який склав в середньому  $86,5 \pm 7,5$  нг/мл, тоді як у дітей групи порівняння середнє значення було  $22,1 \pm 1,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Більш високий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей з масою тіла менше 1500 грам та у дітей, які народились у гестаційному віці менше 32 тижнів.

Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові у дітей основної групи в залежності від основного захворювання дихальної системи при народженні показало, що найнижчий рівень сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей з вродженою пневмонією ( $68,4 \pm 14,6$ ,  $p < 0,05$ ), хоча він утричі переважав показник дітей групи порівняння. У дітей основної групи, які перенесли РДС, цей показник був достовірно вищим ( $103,2 \pm 17,8$ ,  $p < 0,05$ ), хоча найвищий вміст сурфактантного протеїну В мали діти, яким у подальшому був встановлений діагноз БЛД ( $143,4 \pm 34,4$ ,  $p < 0,05$ ).

При аналізі проведеної респіраторної підтримки встановлено, що 59 дітей основної групи (57,2 %) потребували респіраторної підтримки після народження, причому проведення ШВЛ потребувало 26 дітей (25,2 %), 13 дітей (12,6 %) отримували кисень за допомогою СРАР, 20 дітей (19,4%) отримали кисневу підтримку за допомогою кисневого намету або маски, 44 дітей (42,7 %) не потребували проведення респіраторної підтримки. Середня тривалість проведення дихальної підтримки склала  $7,9 \pm 2,3$  дні, хоча ми спостерігали найдовшу тривалість оксигенотерапії упродовж 41 доби.

За допомогою кореляційного аналізу було виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем сурфактантного протеїну В у сироватці крові та терміном гестації ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ). Також було виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сурфактантного протеїну В у сироватці крові та кількістю пологів ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ) та наявність прямого зв'язку середньої сили ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та тривалістю оксигенотерапії.

За допомогою регресійного аналізу було визначено фактори, які маюьб найбільш значимий вплив на вміст сурфактантного протеїну В у сироватці



крові: маса тіла при народженні ( $p=0,048699$ ), термін гестації у тижнях ( $p=0,010323$ ) та тривалість ШВЛ у днях ( $p=0,042850$ ).

Аналізуючи вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей в основної групи було виявлено, що найвищий вміст сурфактантного протеїну В в сироватці крові спостерігався у дітей з діагностованою БЛД ( $143,4\pm 34,4$  нг/мл), у пацієнтів з повторними епізодами обструктивних бронхітів цей показник склав  $98,2\pm 7,4$  нг/мл. У дітей з діагностованою бронхіальною астмою вміст сурфактантного протеїну В склав  $110,8\pm 8,3$  нг/мл, а в групі дітей без розвитку бронхолегеневої патології середній вміст сурфактантного протеїну в сироватці крові склав  $67,3\pm 14,5$  нг/мл ( $p<0,05$  у порівнянні з групою дітей з БЛД).

В подальшому нами було проаналізовано діагностичну цінність значення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від наявності чи відсутності патології бронхолегеневої системи у дітей основної групи.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту сурфактантного протеїну В для прогнозування розвитку астми, повторних епізодів обструктивних бронхітів та БЛД за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала  $0,758$  [ $0,667-0,848$  95% ДІ]. Точка відсічки знаходяться на рівні  $40,75$  нг/мл (чутливість  $75,4$  %, специфічність  $74,8$  %). Це дозволяє припустити, що при значенні вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді вище  $40,75$  нг/мл, можна говорити про ризик формування бронхолегеневої патології (чутливість -  $75,4$  %, специфічність -  $74,8$  %).

В результаті проведеного генетичного дослідження поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В rs11130866 С/Т у 50 дітей було виявлено три основні послідовності нуклеотидів: СС, СТ і ТТ. Серед усіх дітей послідовність СС визначено в 17 (34%) пацієнтів, послідовність нуклеотидів ТТ у 12 (24%) пацієнтів, а послідовність нуклеотидів СТ в поліморфній ділянці гену спостерігалась у 21 (42%) дитини.

Аналізуючи перебіг попередніх та теперішньої вагітностей матерів дітей з різними генотипами, було визначено, що в минулому значна частка жінок мала аборти (10 % з генотипом СС, 6% з генотипом СТ та ТТ), також звертає на себе увагу більш часте застосування кесарського розтину для родорозрішення в групі жінок з генотипом ТТ (6 % проти 2 % у групі з генотипами СС та СТ).

Аналіз захворюваності дітей в неонатальному періоді показав, що РДС зустрічався частіше у дітей з генотипами СС та СТ (14 % та 12 % відповідно), вроджена пневмонія частіше у дітей з генотипом СС та ТТ (12 %), БЛД частіше зустрічалась у дітей з генотипом СТ (8 %).

Проведений аналіз визначення ризику шансів показав, що генотип СТ є протективним щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ],  $p=0.0224$ ).

При вивченні стану здоров'я дітей у віці 5 років сформовано групи дітей, у яких було діагностовано бронхіальну астму – 9 (18 %) дітей, повторні епізоди обструктивних бронхітів – 18 (36 %) дітей, перенесена БЛД - 8 (16 %) дітей, а також 15 дітей без захворювань дихальної системи (30 %).

Встановлено, що у групі дітей з наступним розвитком бронхіальної астми 1 дитина мала послідовність нуклеотидів СС, 3 дітей СТ та 5 дітей ТТ. У 9 дітей з повторними епізодами обструктивних бронхітів був визначений генотип СС, у 5 дітей генотип СТ, у 4 послідовність ТТ. 2 дітей з подальшим розвитком БЛД мали генотип СС, 5 дітей – СТ та лише один з послідовністю ТТ. Серед дітей без значимої бронхолегеневої патології 5 були носіями алельного поліморфізму СС, 8 – СТ та двоє мали генотип ТТ.

Провівши оцінку вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові залежно від генотипу було визначено, що у дітей з генотипом СС середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові склав  $89,0 \pm 6,7$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), у дітей з генотипом СТ -  $127,8 \pm 8,6$  нг/мл, а у дітей з генотипом ТТ середній вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові  $128,2 \pm 7,8$  нг/мл, що було достовірно вище, порівняно з дітьми з визначеним генотипом СС.

Отримані результати підрахунку ризику шансів показали, що поліморфізм СС С1580Т гену сурфактантного протеїну В зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мали повторні епізоди обструктивних бронхітів ( $p=0.04426$ ). Також було виявлено, що поліморфізм ТТ С1580Т гену сурфактантного протеїну В зустрічається в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ( $p=0.0222$ ). Аналіз ризику шансів інших поліморфізмів гену сурфактантного протеїну В виявився статистично недостовірними, скоріш за все, за рахунок невеликої кількості спостережень. Але це дало змогу простежити тенденції асоціації поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В С1580Т з формуванням бронхолегеневої патології, особливо алелі С. Також гомозигота ТТ, за результатами наших досліджень, володіє протективними властивостями по відношенню до формування БЛД та повторних епізодів обструктивних бронхітів.

Слід враховувати також те, що найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей в групі з БЛД. Дані літератури свідчать про те, що причиною підвищення вмісту сурфактантних протеїнів у сироватці крові може бути результатом того, що внаслідок запального процесу та участі запальних цитокінів підвищується проникність бронхолегеневих судин для макромолекул, в тому числі сурфактантних протеїнів [115]. Окрім того, підвищення вмісту може бути частково пояснено посиленням локального синтезу сурфактантного протеїну недиференційованими епітеліальними клітинами, які з'являються в результаті запального процесу [166]. Отже, БЛД, як патологія, при якій ураження альвеол та епітелію дихальних шляхів є структурально найбільш значущим, чітко показує найвищий вміст сурфактантного протеїну В. А результати отриманого зв'язку між такими факторами, як маса тіла при народженні, гестаційний вік та тривалість ШВЛ з вищим вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові відповідає більш високій ймовірності розвитку БЛД у цих дітей. З іншого боку, вміст сурфактантного

протеїну В у сироватці крові у дітей без подальшого розвитку бронхолегеневої патології був значно нижчим.

Дані, які отримали американські дослідники, показали, що С алель є фактором, який сприяє розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, причому СТ меншою мірою, ніж СС відповідальна за ризик розвитку ураження дихальної системи [140]. Інші дослідники, зокрема Ge L. та ін., у експериментальному дослідженні показали, що наявність С алелі у гені сурфактантного протеїну В є фактором ризику бактеріального ураження дихальної системи, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*.

Результати проведеного дослідження дозволили нам доповнити схему патогенезу ураження легень, провідними чинниками якого є функціональна незрілість внаслідок передчасного народження, агресивна дія баро- та волюмотравми під час проведення респіраторної підтримки, внутрішньоутробна інфекція та запалення, а також порушення функції сурфактанту, зокрема його гідрофобної протеїнової частини SFTPВ, яка регулює поверхневий натяг та контролює функцію альвеолярних макрофагів.

Нами була доповнена схема патогенезу формування бронхолегеневої патології у дітей, рисунок представлений у додатку А.

Головним патогенетичним фактором розвитку бронхолегеневої патології у дітей в постнеонатальному періоді є пошкодження легеневої тканини та бронхіального епітелію за рахунок впливу респіраторної підтримки та запального процесу, які виникають на тлі морфо-функціональної незрілості недоношеної дитини. Суттєвий вплив на цей процес має також структура сурфактанту та його компонентів, в тому числі сурфактантного протеїну В. А генний поліморфізм сурфактантного протеїну В має вплив на ступінь прояву його біологічної активності.

## Висновки

1. У роботі наведені дані про розширення уяви щодо патогенезу формування бронхолегеневої патології у передчасно народжених дітей на підставі вивчення ролі перспективного біохімічного маркера - сурфактантного протеїну В та його генного поліморфізму.
2. Характеризуючи перебіг неонатального періоду було визначено, що майже половина дітей при народженні мала встановлений діагноз респіраторного дистрес-синдрому та неонатальної пневмонії. Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей основної групи показало його достовірно вищий вміст, що у 3,91 разів перевищував показник дітей групи порівняння ( $p < 0,01$ ).
3. Найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові мали недоношені діти з РДС в неонатальному періоді, які в подальшому сформували БЛД, що у 6,7 разів перевищувало показник дітей групи порівняння.
4. Проведений аналіз визначення ризику шансів показав, що генотип СТ є протективним в неонатальному періоді щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ],  $p = 0.0224$ ), генотип СС зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мали повторні епізоди обструктивних бронхітів ( $p = 0.04426$ ), а генотип ТТ С1580Т в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ( $p = 0.0222$ ).
5. В процесі катамнестичного спостереження встановлено, що найнижчий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді спостерігався в групі дітей без розвитку бронхолегеневої патології  $67,3 \pm 14,5$  нг/мл, найвищий вміст спостерігався у дітей з діагностованою БЛД, що склало в 2,13 разів більше ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з повторними епізодами обструктивних

бронхітів цей показник склав  $98,2 \pm 7,4$  нг/мл, у дітей з діагностованою бронхіальною астмою  $110,8 \pm 8,3$  нг/мл.

### Практичні рекомендації

1. Для прогнозування розвитку бронхолегеневої патології в постнеонатальному періоді у передчасно народжених дітей пропонується визначення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді. До групи ризику по розвитку даної патології слід відносити дітей з вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові вище 40,75 нг/мл, чутливість данного дослідження складає 75,4 %, а специфічність 74,8 %.
2. Також для прогнозування розвитку бронхолегеневої патології у цих дітей рекомендуємо визначення генного поліморфізму поліморфної ділянки С1580Т сурфактантного протеїну В. При наявності гомозиготи СС ризик шансів хворіти на повторні епізоди обструктивних бронхітів у 3 рази частіше, а наявність генотипу ТТ С1580Т гену сурфактантного протеїну В сприяє підвищенню ризику в подальшому захворіти на бронхіальну астму в 6 разів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверин А.П. Особенности проведения традиционной искусственной вентиляции у новорожденных (развитие респираторных технологий, новые стратегии). *Журнал интенсивной терапии*. 2006. № 2. С. 34-38.
2. Антипкін Ю.Г., Резніченко Ю.Г., Ярцева М.О. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку *Перинатологія і педіатрія*. 2012. № 1. С. 49.
3. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе. *Педиатрия*. 2012. Т. 91, № 3. С. 69–75.
4. Балашова Е.Д. Эффективность ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов и глюкокортикостероидов при бронхообструктивном синдроме у новорожденных детей с «ИВЛ-ассоциированной пневмонией» и бронхолегочной дисплазией: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.01.10. М., 2008. 24 с.
5. Баранов А.А. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13. № 4. С. 319-333.
6. Беш Л.В. Бронхообструктивний синдром у дітей раннього віку з дихальними розладами в неонатальному періоді: термінологічні, діагностичні і терапевтичні проблеми. *Здоров'я України*. 2011. № 6 (11). С. 66.
7. Беш Л.В. Прогноз і особливості вікової трансформації бронхіальної астми у дітей. *Український пульмонологічний журнал*. 2007. №4. С. 56–59.
8. Беш Л.В. Штучна вентиляція легень в неонатальному періоді: пошук віддалених наслідків. *Современная педиатрия*. 2006. № 2 (11). С. 181-182.
9. Беш Л.В. Особливості перебігу рецидивного бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку, які в неонатальний період перенесли розлади дихання. *Акушерство та гінекологія*. 2009. Т. 3. № 15. С. 5-11.



10. Биковська О.А. Бронхолегенева дисплазія: патоморфологічні особливості розвитку у глибоко недоношених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. № 1. С. 44-48.
11. Биковська О.А. Клініко-патогенетичні особливості формування бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.10. К., 2010. 20 с.
12. Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Корнійчук О.В. Сучасний стан та перспективи респіраторної терапії в інтенсивній неонатології. *Здоров'я ребенка*. 2007. № 4 (7). С. 106-111.
13. Гаркуша В.Е. Применение пульмикорта у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.01.10. М., 2008. 23 с.
14. Гончарова Ю.О. Перспективи застосування фоноспірографічної комп'ютерної діагностики у дітей із бронхолегеневою дисплазією. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2013. Т. 13. №. 2 (42). С. 85-88.
15. Грузева О.В. Захворюваність дітей на бронхіальну астму та алергічні розлади як медико-соціальна проблема. *Педіатрія, акушерство, гінекологія*. 2008. № 4 (додаток). С. 42.
16. Давиденко Е.В. Риск развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с обструктивным бронхитом. *Экспериментальная и клиническая медицина*. 2013. Т. 61. №. 4. С. 89-94.
17. Давыдова И.В. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении. *Педиатрическая фармакология*. 2014. Т. 11. №. 6. С. 42-51.
18. Девід Г. Узгоджені Європейські рекомендації щодо лікування неонатального респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених—оновлення 2013 року (переклад). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. № 3. С. 111-123.

- 19.Добрянський Д.О., Ткаченко С.К., Децик О.Я. Вплив сучасних технологій інтенсивної терапії новонароджених на результати виходжування немовлят з дуже малою масою тіла. *Перинатология и педиатрия*. 2001. № 1. С. 34–40.
- 20.Дудіна О.О., Терещенко А.В. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2014. №. 2. С. 49-57.
- 21.Жирнов В.А., Балашова Е.А. Значение особенностей акушерского, семейного анамнеза и анамнеза жизни в развитии бронхиальной астмы у детей. *Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал)*. 2012. №10 (18). С. 49-53.
- 22.Знаменська Т.К. Концептуальні підходи до забезпечення якості та безпеки медичної допомоги новонародженим (оглядова стаття) *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 4. С. 6–10.
- 23.Знаменська Т.К, Жданович О.І., Коломійченко Т.В. Основні напрямки розвитку неонатології на сучасному етапі. *Журнал практичного лікаря*. 2006. №5–6. С. 2–4.
- 24.Знаменська Т.К. Асоціації між поліморфізмом GSTT1, GSTM1, GSTP1 генів у індивідуумів та схильністю їх до окремих захворювань (огляд літератури). *Перинатология та педиатрия*. 2012. Т. 3. С. 51.
- 25.Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни / И.В. Давыдов, Г.В. Яцык, О.Ф. Лукина и др. *Российский педиатрический журнал*. 2008. №6. С. 10-13.
- 26.Коржинський Ю.С., Слівінська-Курчак Х.Б. Стан здоров'я дітей раннього віку, які в неонатальному періоді перебували на пролонгованій штучній вентиляції легень. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2013. №2 (44). С. 96-99.
- 27.Мазулов О.В. Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей.

- Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. 6. №. 3 (21). С. 25–29.
28. Матвиенко И.Н. Что появилось нового за период 2013 года в неонатологии: актуальная информация. *Перинатология и педиатрия*. 2014. №1. С. 5–8.
29. Моїсеєнко Р.О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні. *Перинатология и педиатрия*. 2010. № 1 (41). С. 6–9.
30. Моїсеєнко Р.О., Терещенко А.В. Аналітичні матеріали щодо стану охорони здоров'я матерів та дітей в Україні в 2007–2011 роках. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. Т. 3. №. 1. С. 7.
31. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дисс.... докт. мед. наук: 14.01.10. М., 2010. 34 с.
32. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия*. 2011. Т. 90. №. 1. С. 143-150.
33. Овсянников Д.Ю. Хронические заболевания легких у новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации. *Вопросы практической педиатрии*. 2008. Т. 3. №. 5. С. 97-102.
34. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. *Российский педиатрический журнал*. 2008. Т. 4. С. 10-16.
35. Овсянников Д. Ю. и др. Результаты наблюдения за детьми раннего возраста, страдающими бронхолегочной дисплазией. *Детские инфекции*. 2005. Т. 4. №. 3. С. 16-19.
36. Овсянников Д.Ю. "Интерстициальные заболевания легких у младенцев: монография". Москва, 2014. 235 с.
37. Охотнікова О.М., Шарікадзе О.В. Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей. *Здоровье ребенка*. 2009. № 5 (20). С. 127-135.

- 38.Панченко А.С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис.... Канд..мед.наук. 14.01.10. И., 2015. 20 с.
- 39.Панчишин Н.Я., Смірнова В.Л., Хархаліс О.Я. Захворюваність дитячого населення України та чинники, які впливають на здоров'я дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2011. №. 2. С. 131-132.
- 40.Похилько В.І. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. №. 1 (2). С. 22-27.
- 41.Прогноз развития научных исследований в педиатрии на 2006-2010 гг. / В.Ю. Альбицкий, И.И. Балаболкин, А.А. Баранов и др. *Вопр. совр. Педиатрии*. 2006. №5. с.111-113.
- 42.Ріга О.О. Гострі питання стану здоров'я та розвитку «пізно недоношених дітей». *Перинатология и педиатрия*. 2015. №. 1. С. 104-107.
- 43.Слівінська-Курчак Х.Б., Коржинський Ю.С. Особливості фізичного, психомоторного розвитку та захворюваності в дітей раннього віку, які потребували штучної вентиляції легень у неонатальному періоді. *Медицина транспорту України*. 2013. №. 4. С. 69-75.
- 44.Сенаторова Г.С., Паращук Ю.С., Ріга О.О. Досвід ведення новонароджених з тяжкими розладами дихання. *Актуальні питання неонатології: матеріали IV Конгресу неонатологів України*. (Київ. 2006 р.). Київ, 2006. С. 130–131.
- 45.Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л. Предиктори формування нової форми бронхолегеневої дисплазії на перинатальному. *Лікарська справа*. 2014. № 9–10. С. 113–118.
- 46.Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Башкірова Н.В. Клінічні особливості перебігу різних форм бронхолегеневої дисплазії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 2 (14). С. 82–86.

- 47.Снісарь В.І., Оболонський О.І., Сурков Д.М. Бронхолегенева дисплазія у недоношених новонароджених; патогенез, клініка, лікування та профілактика (ч. 2). *Здоровье ребенка*. 2013. №. 5. С. 48.
- 48.Соколова, Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей. *Пульмонология*. 2002. № 1 С. 24–27.
- 49.Степанов О.Г. Этиологические, патогенетические, клинические особенности трахеобронхита у новорожденных детей, перенесших ИВЛ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ч., 2005. 20 с.
- 50.Уманець Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку. *Астма та алергія*. 2012. №1. С. 18–22.
- 51.Харченко М. В. Изменения вентиляционной функции легких у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2005. №. 5. С. 57-60.
- 52.Шунько Є.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2011. Т.1. №1. С. 10–16.
- 53.Яблонь О.С. Дослідження зв'язку між захворюваністю в неонатальному періоді та віддаленими наслідками у дітей з дуже малою масою тіла при народженні. *Современная педиатрия*. 2007. № 4 (17). С. 173–176.
- 54.Яблонь О.С., Биковська О.А. Дослідження предикторів формування бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей. *Одеський медичний журнал*. 2009. № 3 (113). С. 53-56.
- 55.Яблонь О.С., Кислова Ю.О. Вартість виходжування недоношених дітей в залежності від застосування технологій інтенсивної терапії. *Вісник ВНМУ*. 2008. № 12(1). С. 49-53.

56. Abe K. Late preterm birth and risk of developing asthma / K. Abe, C.K. Shapiro-Mendoza, L.R. Hall, G.A. Satten. *J. Pediatr.* 2010. Vol. 157(1). P. 74 – 78.
57. Abman S.H. Bronchopulmonary dysplasia. New York: Informa Healthcare USA Inc.; 2010.
58. Agarwal D.P. The role of gene-environment interactions in the development of respiratory disorders. *Institute of human genetics.* 2002. Vol. 2. №. 1. P. 27-31.
59. Ampuero S., Luchsinger V., Tapia. SP-A1, SP-A2 and SP-D gene polymorphisms in severe acute respiratory syncytial infection in Chilean infants. *Lancet.* 2011. Vol. 11(6). P. 1368-77.
60. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease / Fujiwara T., Maeta H., Chida S. et al. *Pediatrics.* 2009. P. 55–59.
61. Askin D.F., Diehl-Jones W. Pathogenesis and prevention of chronic lung disease in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009. Vol. 21. P. 11-25.
62. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. For the American Thoracic Society: Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003. Vol. 168. P. 356–396.
63. Bækvad-Hansen M. Surfactant protein-B 121ins2 heterozygosity, reduced pulmonary function, and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010. Vol. 181. №. 1. P. 17-20.
64. Ballard P. L., Noguee L. M., Beers M. F. Partial deficiency of surfactant protein B in an infant with chronic lung disease. *Pediatrics.* 2005. Vol. 96. P. 1046–1052.
65. Bankalary E., Abdenour G.E., Feller R. Bronchopulmonary dysplasia clinical presentation. *J. Pediatr.* 2009. Vol. 95. P. 819–823.
66. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1946-1955.

67. Bianca D. International study of wheezing in infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years / D. Bianca, G. Wandalsen, K. Miyagi, L. Camargo. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 19. P. 35–42.
68. Broughton S., Roberts A., Fox G. Prospective study of health care utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax.* 2005. Vol. 60. P. 1039–1044.
69. Broughton S., Thomas M. R., Marston L. Very prematurely born infants wheezing at follow up – lung function and risk factors. *Arch Dis Child.* 2007. Vol. 92. P. 776–780.
70. Brown O., Hilary K. "Neonatal and Developmental Outcomes of Late Preterm and Early Term Birth" (2014). *Electronic Thesis and Dissertation Repository.* 2103.
71. Burri P.H. Structural aspects of postnatal lung development – alveolar formation and growth. *Biol Neonate.* 2006. Vol. 89. P. 313–22.
72. Barros F. C., Bhutta Z. A., Batra M. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010. Vol. 10. Suppl 1. P.3.
73. Bullard J. E., Wert S. E., Noguee L. M. ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease. *Semin Perinatol.* 2006. Vol. 30. P. 327–334.
74. Carvalho C. G., Silveira R. C., Procianoy R. S. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013. Vol. 25. P. 319–326.
75. Chalfun G., Mello R.R., Dutra M.V. P. Fatores associados à morbidade respiratória entre 12 e 36 meses de vida de crianças nascidas de muito baixo peso oriundas de uma UTI neonatal pública. *Cad Saúde Pública.* 2009. Vol. 25. P. 1399–1408.
76. Chiuchetta A., Flávio S. Neonatal ventilatory support and respiratory diseases in children up to six years of age: the 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort study. *Cad. Saúde Pública.* 2015. Vol. 31. P. 1403–1415.

77. Ciantelli M., Ghirri P., Presi S. Fatal respiratory failure in a full-term newborn with two ABCA3 gene mutations: a case report. *Perinatol.* 2011. Vol. 31. P. 70-72.
78. Cosmi E.V., Di Renzo G.C. Assessment of foetal lung maturity. *Eur Respir J Suppl.* 2009. Vol. 3. P. 40–49.
79. Crump C., Winkleby M.A., Sundquist J. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics.* 2011. No.127(4). P. 913.
80. Creasy G.W., Simon N.V. Sensitivity and specificity of the L/S ratio in relation to gestational age. *Am J Perinatol.* 2004. Vol. 1. P. 302–305.
81. De Mello R.R., Dutra M.V., Lopes J.M. Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal. *J Pediatr (Rio J.)*. 2004. Vol.80. P.503-510.
82. Deshpande S. RSV infection in prematurely born infants. *Thorax.* 2006. Vol. 61. №. 6. P. 546-546.
83. Dezateux C., Stocks J. Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *British medical bulletin.* 2007. Vol. 53. №. 1. P. 40-57.
84. Donarelli C. A review of dexamethasone prescribing for the management of bronchopulmonary dysplasia in neonates. *Am J Perinatol.* 2008. Vol. 1. P. 310–315.
85. Doyle L.W., Cheun M.M. H., Ford G.W. Birth weight 1,501 g and respiratory health at age 14. *Arch Dis Child.* 2001. Vol. 84. P. 40–44
86. Doyle L.W. The Victorian Infant Collaborative Study Group: Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr Pulmonol.* 2006. Vol. 41. P. 570–576.
87. Dunbar A.E., Wert S.E., Ikegami M. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res.* 2007. Vol. 48. P. 275–282.



- 88.Ehrenkranz R.A., Walsh M.C., Vohr B.R. For the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005. Vol. 116. P. 1353–1360.
- 89.Faro A., Hamvas A. Lung transplantation for inherited disorders of surfactant metabolism. *NeoReviews*. 2008. Vol. 468. P.476.
- 90.Fauroux B., Gouyon J. B., Roze J. C. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort. *Epidemiol Infect*. 2014. Vol. 142. P. 1362-1374.
- 91.Friedrich L., Corso A.L., Jones M. H. Prognóstico pulmonar em prematuros. *J Pediatr (Rio J)*. 2005. Vol. 81(1 Suppl). P.79-88.
- 92.Friedrich L. Pulmonary prognosis in preterm infants *J Pediatr*. 2005. Vol. 81. P. 79-88.
- 93.Hersh C.P., Demeo D.L., Lange C. Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005. Vol. 33(1). P. 71-78.
- 94.Hjalmarson O., Sandberg K.L. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2005. Vol. 14(6). P. 86–90.
- 95.Garmany T.H., Moxley M.A., White F.V. Surfactant composition and function in patients with ABCA3 mutations. *Pediatr Res*. 2006. Vol. 59. P. 801–805.
- 96.Ge L, Liu X, Chen R. Differential susceptibility of transgenic mice expressing human surfactant protein B genetic variants to *Pseudomonas aeruginosa* induced pneumonia. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016. Vol. 469(2). P. 171-175.
- 97.Gibson A.M., Doyle L.W. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014. Vol. 19. P. 105-111.
- 98.Gibson G.J. The European lung white book. – European Respiratory Society, 2013.

99. Gilliland F.D. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*. 2000. Vol. 55. (4). P. 271-276.
100. Gluck L. Diagnosis of fetal lung maturity. *Prog Clin Biol Res*. 2007. Vol. 44. P. 189–201.
101. Goyal N.K., Fiks A.G., Lorch S.A. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics*. 2011. No.128(4). P. 830.
102. Greenough A., Long-Term Pulmonary Outcome in the Preterm Infant, *Neonatology*. 2008. Vol. 93. P. 324–327.
103. Greenough A., Alexander J., Burgess S. Preschool health care utilisation related to home oxygen status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006. Vol. 91. P. 337–341.
104. Greenough A., Alexander J., Burgess S. Home oxygen status on rehospitalisation and primary care requirements of chronic lung disease infants. *Arch Dis Child*. 2002. Vol. 86. P. 40–43.
105. Greenough A., Dimitriou G., Bhat R. Y. Lung volumes in infants who had mild to moderate bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2005. Vol. 164. P. 583–586.
106. Greenough A., Limb E., Marston L. Risk factors for respiratory morbidity in infancy following very premature birth. *Arch Dis Child*. 2005. Vol. 90. P. 320–323.
107. Grischkan J., Storfer-Isser A., Rosen C. L. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *J Pediatr*. 2004. Vol. 144. P. 321-326.
108. Gross S.J., Iannuzzi D.M., Kveselis D.A. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr*. 2008. Vol. 133. P. 188–192.

109. Grunewaldt K.H., Fjortoft T., Bjuland K.J. Follow-up at age 10 years in ELBW children – functional outcome, brain morphology and results from motor assessments in infancy. *Early Hum Dev.* 2014.
110. Gunville C.F. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J. Pediatr.* 2010. No.157(2). P. 209–214.
111. Guo X., Lin H.M., Lin Z. Surfactant protein gene A, B, and D marker alleles in chronic obstructive pulmonary disease of a Mexican population. *Eur Respir J.* 2001. Vol. 18(3). P. 482-490.
112. Hack M., Schluchter M., Cartar L. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003. Vol. 112. P. 30-38.
113. Hall I.P. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and airway disease. *Respir. Res.* 2002. Vol. 3. P. 10.
114. Hamvas A. Inherited surfactant protein-B deficiency and surfactant-C associated disease: clinical features and evaluation. *Semin Perinatol.* 2006. Vol. 30. P. 316–326.
115. Hartl D., Griese M. Interstitial lung disease in children–genetic background and associated phenotypes. *Respir Res.* 2005. Vol. 6. P. 32–48.
116. Herman T.E., Nogee L.M., McAlister W.H. Surfactant protein B deficiency: radiographic manifestations. *Pediatr Radiol.* 2003. Vol. 23. P. 373–375.
117. Hersh C.P., Demeo D.L., Lange C. Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005. Vol. 33(1). P. 71-78.
118. Holtzman M.J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2741–2748.

119. Ichnowski J. Birth weight as a factor determining lung function among healthy persons and its relation with chronic pulmonary disease *Pneumonologia i alergologia polska*. 2011. V. 80. №. 3. P. 263-268.
120. Iyengar A., Davis J.M. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in pharmacology*. 2015. V. 6.
121. Johnson A.H., Peacock J.L., Greenough A. For the United Kingdom Oscillation Study Group: High frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2002. Vol. 347. P. 633–642.
122. Klein J.M., Thompson M. W., Snyder J. M. Transient surfactant protein B deficiency in a term infant with severe respiratory failure. *J Pediatr*. 2008. Vol. 132. P. 244–248.
123. Koivisto M., Marttila R., Saarela T. Wheezing illness and rehospitalisation in the first two years of life after neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2005. Vol. 147. P. 486–492.
124. Konefal H., Czeszynska Maria B., Sardesai S. Pulmonary function in school-aged children with mild to moderate infant respiratory distress syndrome requiring nasal continuous positive airway pressure. *Ginekol Pol*. 2010. Vol. 81. P. 768-773.
125. Kotecha S.J., Watkins W.J., Paranjothy S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax*. 2012. Vol. 67. P. 54-61.
126. Kusuda S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. P. 1130-1138.
127. Lawn J.E., Gravett M.G., Nunes T.M. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010. Vol. 10 Suppl 1. P. 1.
128. Leung JM, Mayo J, Tan W. Plasma pro-surfactant protein B and lung function decline in smokers. *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45(4). P. 1037-1045.

129. Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, Pietschmann SM. Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS. *Clin Genet*. 2000. Vol. 58. P. 181–191.
130. Malmberg L.P. Very low birth weight and respiratory outcome: association between airway inflammation and hyperresponsiveness. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013. Vol. 111. №. 2. P. 96-101.
131. Merkus P., Hislop A.A. Lung development from infancy to adulthood *European Respiratory Monograph*. 2006. Vol. 37. – P. 8.
132. Mikko Hallman, Virpi Glumoff, Mika Rämetsä. Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2001. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1095643301003245>.
133. Mikkola K., Ritari N., Tommiska V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005. Vol.55. P. 567-575.
134. Nardelli L.M., Garcia C., Pássaro C.P. Entendendo os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007. Vol. 19. P. 469-474.
135. Noguee L.M. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu Rev Physiol*. 2004. Vol. 66. P. 601–623.
136. Noguee L.M. Genetics of pediatric interstitial lung disease. *Curr Opin Pediatr*. 2006. Vol. 18. P. 287–292.
137. Noguee L.M. Genetic mechanisms of surfactant deficiency. *Biol Neonate*. 2004. Vol. 85. P. 314–318.
138. Noguee L.M., de Mello D.E., Dehner L.P. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2003. Vol. 328. P. 406–410.
139. Noguee L.M., Wert S.E., Proffitt S.A. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Vol. 161. P. 973–981.

140. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD / E. B. Broström, P. Thunqvist, G. Adenfelt et al. *Respir Med.* 2010. № 104(3). P. 362-370.
141. Palomar L.M., Noguee L.M., Sweet S.C. Long-term outcomes after infant lung transplantation for surfactant protein B deficiency related to other causes of respiratory failure. *J Pediatr.* 2006. Vol. 149. P. 548–553.
142. Pelkonen A.S., Hakulinen A.L., Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007. Vol. 156. P. 1178–1184.
143. Puthothu B., Krueger M., Heinze J. Haplotypes of surfactant protein C are associated with common paediatric lung diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006. Vol. 17(8). P. 572-577.
144. Quasney M. ., Waterer G.W., Dahmer M.K. Association between surfactant protein B+ 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Critical care medicine.* 2004. Vol. 32. P. 1115–1119.
145. Ranganathan S. Lung development, lung growth and the future of respiratory medicine. *Eur Respir J.* 2010. Vol. 36. P. 716-717.
146. Rantala A. K. Early respiratory infections and the development of asthma in the first 27 years of life. *American journal of epidemiology.* 2015. Vol. 182. №. 7. P. 615-623.
147. Rebello C. M., Mascaretti R. S. A “nova” displasia broncopulmonar. Sistema de educação médica continuada a distância. Programa de atualização em neonatologia. <http://www.artmedpanamericana.com.br/file.php/1/biblioteca/SEMCAD/PRORN/ciclo%201/rnc1m2-03.pdf> (acessado em 24/Ago/2014).
148. Rennie J., Robertson N.R.S. Chronic lung disease. In: A Manual of Neonatal Intensive Care. *Oxford University Press.* 2002. Vol. 12. P. 204-214.

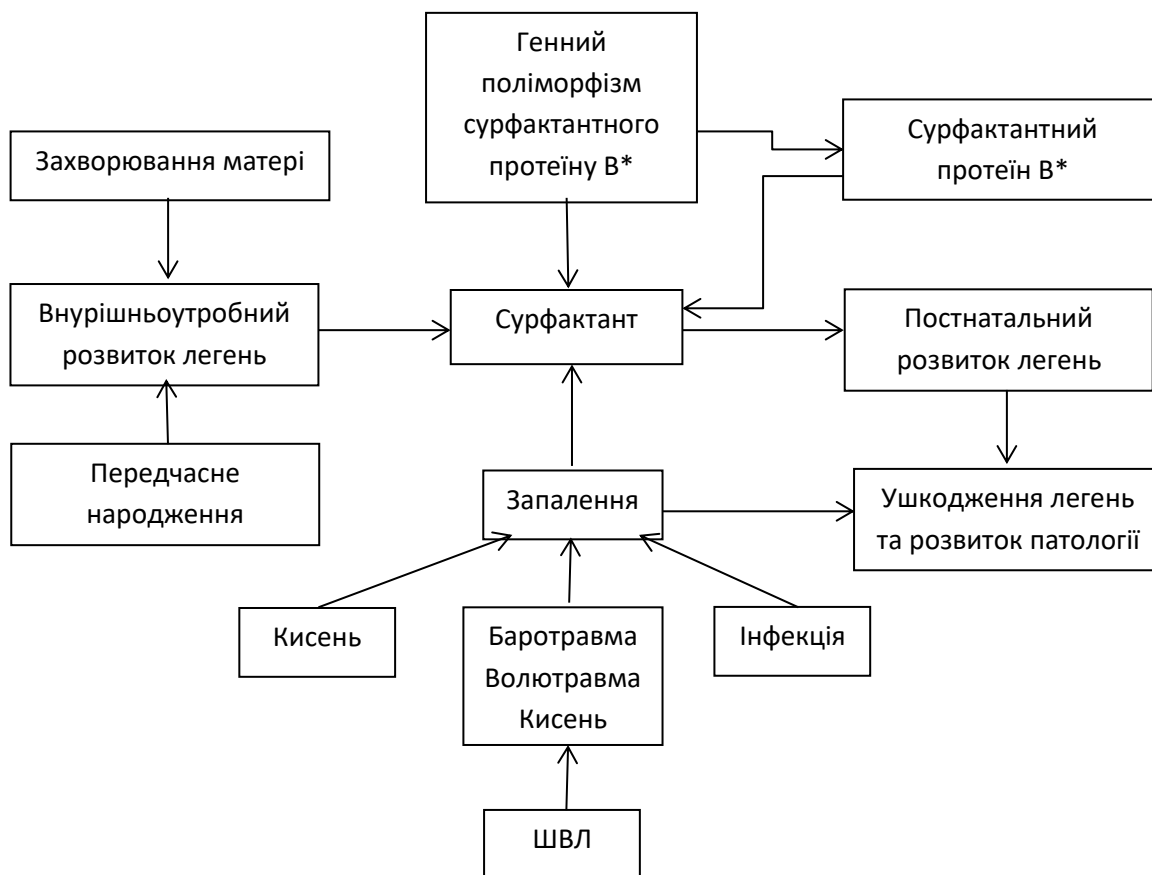
149. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia / E.J. Vrijlandt, H.M. Boezen, J. Gerritsen et al. *J Pediatr.* 2007. № 150. P. 256–261.
150. Relationship between lung function and respiratory symptoms in young children born preterm / M. Verheggen, A. Wilson, J. Pillow et al. *Eur Respir J.* 2009. № 34. P. 770-778.
151. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness / C.F. Gunville, M.K. Sontag, K.A. Stratton et al. *J. Pediatr.* 2010. № 157 (2). P. 209—214.
152. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses / T. P. Welliver, R. P. Garofalo, Y. Hosakote et al. *J. Infect. Dis.* 2007. № 195 (8). P. 1126—1136.
153. Silverman E. K., Palmer L. J. Case-control association studies for the genetics of complex respiratory diseases. *Am. J Respir. Cell Mol. Biol.* 2000. Vol. 22. P. 645–648.
154. Stevens T. P., Dylag A., Panthagani I. Effect of cumulative oxygen exposure on respiratory symptoms during infancy among VLBW infants without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2010. Vol. 45. P. 371-379.
155. Stocks J., Lum S. Early determinants of airway function: epidemiological evidence. *Breathe.* 2007. V. 4. №. 2. P. 147-150.
156. Subbarao P. Epidemiology of asthma: risk factors for development *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 5. P. 77–95.
157. Tredano M., Griese M., de Blic J. Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress: relationship to SFTPB. *Am J Med Genet A.* 2003. Vol. 15 (119). P. 324-339.
158. Tommiska V., Heinonen K., Kero P. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2003. Vol. 88. P. 29.

159. Tredano M., Griese M., de Blic J. Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress: relationship to SFTP. *Am J Med Genet A*. 2003. Vol. 119. P. 324–339.
160. Turcu S, Ashton E, Jenkins L. Genetic testing in children with surfactant dysfunction. *Arch Dis Child*. 2013. Vol. 98(7). P. 490-495.
161. Turner B.S., Bradshaw W., Brandon D. Neonatal lung remodeling: structural, inflammatory, and ventilator-induced injury. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2005. Vol. 19. P. 362-376.
162. Van Bever H.P., Desager K.N., Hagendorens M. Critical evaluation of prognostic factors in childhood asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002. Vol. 13. P. 77–83.
163. Vom Hove M. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *The Journal of pediatrics*. 2014. V. 164. №. 1. P. 40-45.
164. Vrijlandt E.J., Gerritsen J., Boezen H.M. Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res*. 2005. Vol. 6. P. 117.
165. Wang G, Christensen ND, Wigdahl B. Differences in N-linked glycosylation between human surfactant protein-B variants of the C or T allele at the single-nucleotide polymorphism at position 1580: implications for disease. *Biochem J*. 2003. Vol. 369. P. 179–184.
166. Wauer R.R. Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen. In: Ganten D., Ruckpaul K., Wauer R.R. (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005. V.72.
167. Welliver T.P. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J. Infect. Dis*. 2007. No.195(8). P. 1126–1136.



168. Wert A., Susan E., Jeffrey A. Whitsett, and Lawrence M. Noguee. Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Pediatric and developmental pathology*. 2009. Vol. 12.4. P. 253–274.
169. Whitsett J. A., Wert S. E., Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate*. 2005. Vol. 87. P. 283–287.
170. WJ M. Maternal Smoking and Infant Lung Function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. Vol. 158. №. 3.
171. Xu J., Singhera G. K., Dorsheid D. R. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium. *Respir Res*. 2015. Vol. 16. P. 26
172. Yang J, Wang B, Zhou HX. Association of surfactant protein B gene with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014. Vol. 11. P. 1378-1384.
173. Yuksel B., Greenough A. Relationship of symptoms to lung function abnormalities in preterm infants at follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2010. Vol. 11. P. 202–206.
174. Yusen R.D., Cohen A. H., Hamvas A. Normal lung function in subjects heterozygous for surfactant protein-B deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 159. P. 411–414.
175. Zhang S. Surfactant protein B gene polymorphisms is associated with risk of bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. 8(3). P. 2971–2978.
176. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention / Soren Erik Pedersen, Eric C. Bateman, Louis-Philippe Boulet et al. 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>.

## ДОДАТОК А



Доповнена схема патогенезу формування бронхолегеневої патології у дітей.

Примітка - \* за результатами власних досліджень.

## ДОДАТОК Б

### Модифікований опитувальник батьків для телефонного анкетування

1. Чи спостерігали Ви коли-небудь свистячі звуки в грудній клітці, які виникали у Вашої дитини під час дихання?
2. Чи спостерігали Ви протягом останніх 12 місяців свистячі звуки в грудній клітці, які виникали у Вашої дитини під час дихання?
3. Скільки епізодів свистячого дихання в грудях або обструктивних бронхітів мала Ваша дитина протягом останніх 12 місяців?
4. Чи прокидалась вночі Ваша дитина протягом останніх 12 місяців в результаті захворювання на обструктивний бронхіт чи свистячого дихання в грудях?
5. Чи спостерігали Ви протягом останніх 12 місяців ситуацію, коли під час епізоду обструктивного бронхіту або свистячого дихання Вашій дитині було важко розмовляти і вона могла вимовляти лише окремі слова?
6. Чи був колись встановлений Вашій дитині діагноз астми?
7. Чи мала Ваша дитина протягом останніх 12 місяців свистячі звуки в грудях під час фізичного навантаження або після фізичного навантаження?
8. Чи мала Ваша дитина протягом останніх 12 місяців сухий кашель вночі, окрім кашлю, який супроводжував ГРВІ або інше респіраторне захворювання?
9. Чи отримувала Ваша дитина протягом останніх 12 місяців антибактеріальні препарати з приводу інфекції дихальних шляхів?
10. Чи використовували Ви для лікування симптомів захворювань дихальних шляхів інгаляції з сальбутамолом?

## ДОДАТОК В

**Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Віддалені наслідки в дітей, які зазнали впливу штучної вентиляції легень у неонатальному періоді / Яблонь О. С., Мазулов О. В., Кислова Ю. О. *Перинатология и педиатрия*. 2013. С. 111–113.
2. Яблонь О. С., Мазулов О. В. Вплив салбутамолу на легеневу біомеханіку недоношених новонароджених, які отримували в комплексному лікуванні штучну вентиляцію легень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. №19. С. 454–457.
3. Яблонь О. С., Мазулов О. В. Перинатальні фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2015. С. 42–47.
4. Мазулов О. В. Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. С. 25–29.
5. Mazulov O., Yablon O. Genes polymorphism of surfactant protein B and respiratory morbidity in preschoolers. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol.7. №6. P. 635-643.
6. Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей. Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазулов О.В. та ін. *Современная педиатрия*. 2017. №4. С. 66–72.
7. Mazulov O., Yablon O. Asthma and mechanical ventilation-do we have any correlation? *Allergy*. 2011. №66. С. 672.
8. Effects of salbutamol therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants / Mazulov O., Yablon O., Bertson K., Vzhetsun E. *European Respiratory Journal*. 2012. №40. С. 4141.
9. Mazulov O. Risk of respiratory hospital admission in preterm children. *European Respiratory Journal*. 2014. № 44. С. 3980.

10. Risk factors of wheezing in Ukrainian infants / Mazulov O, Poteeva T., Yankovskaya L., Koroliova I. *Allergy*. 2014. № 69. C. 545–546.
11. Mazulov O. Perinatal risk factors of asthma development in Ukrainian children. *Allergy*. 2016. C. 111.

## ДОДАТОК Г

### Апробація результатів дослідження

- 47 університетська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (Вінниця, 2011);
- науково-практична конференція «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвячена пам'яті академіка АМН України Б. Я. Резніка (Одеса, 2011);
- 2012 ERS Annual Congres (Відень, 2012);
- 2014 EAACI Annual Congres (Копенгаген, 2014);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Київ, 2015);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні. Здобутки, перспективи» (Київ, 2016);
- науково-практична конференція «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвячена пам'яті академіка АМН України Б. Я. Резніка (Одеса, 2016);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2016);
- 2016 EAACI Annual Congres (Відень, 2016);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017).

## ДОДАТОК Д

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



" 11 " 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 1

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Метод дослідження ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей».
2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Мазулов О.В., 2016 р.
3. Джерело інформації: Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей», №3(6) від 2016р.

4. Де впроваджено жодн, в рамках впровадження  
на міжнародній конференції

5. Строки впровадження: взимав 2014 - лист. 2017р

6. Загальна кількість спостережень: 54

7. Результати застосування методу:

- позитивні: 45

- невизначені: 6

- негативні: 3

8. Ефективність впровадження: 83% хворих мали  
корективний ефект - без бронхолегеневих  
патологій

9. Зауваження та пропозиції: Раннє введення сурфактанту  
малому в розі 200 мкг може підвищити  
ефективність лікування за респ. широк. спек.

Відповідальний за впровадження: зав. відділ дит. лікар О.В.

" 18 " 11 2017 р.



Мазулов О.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № \_\_\_\_\_

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Метод дослідження ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей».*
2. Ким і коли запропоновано: *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Мазулова О.В., 2016 р.*
3. Джерело інформації: *Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей», №3(6) від 2016р.*
4. Де впроваджено: *Дитяча клінічна лікарня Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня*
5. Строки впровадження: *Тернопіль 2017 р. Тернопіль 2017 р.*
6. Загальна кількість спостережень: *15*
7. Результати застосування методу:
  - позитивні: *39*
  - невизначені: *2*
  - негативні: *4*
8. Ефективність впровадження: *Дитяча клінічна лікарня Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня*
9. Зауваження та пропозиції: *Немає*

Відповідальний за впровадження: *Юв. Ан. АГН Велучук Д.Т.*

" *14* " *серпень* 2017 р.



Головний лікар *В.В. Холодний*  
 "ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 КЗ "Дитяча обласна клінічна лікарня"  
 Херсонської обл. раєн  
 " 17 " вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № \_\_\_\_\_

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Метод дослідження ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей».
2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Мазулова О.В., 2016 р.
3. Джерело інформації: Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей», №3(6) від 2016р.
4. Де впроваджено КЗ "Дитяча обласна клінічна лікарня" Херсонської обл. раєн  
Відділення анестезіології та інтенсивної терапії новон.
5. Строки впровадження: 01.10.2017 - 15.09.2017
6. Загальна кількість спостережень: 49
7. Результати застосування методу:
  - позитивні: 49
  - невизначені: 7
  - негативні: 5
8. Ефективність впровадження: 75,5% зворотних мам позитивний висіс - без бронхолегеневої патології
9. Зауваження та пропозиції: Раннє введення сурфактанту в дозі 200 мг/кг значно підвищує позитивний висіс за респіраторної підтримки СРАР

Відповідальний за впровадження: Коріч В.В.

" 17 " вересня 2017 р.

Голова асоціації неонатологів  
 Херсонської області



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Ректор ВМУ імені М.І. Пирогова  
 академік НАМН України  
 професор В.М. Мороз

" 15 " 06 2017 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № \_\_\_\_\_

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Метод дослідження ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей».
2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Мазулова О.В., 2016 р.
3. Джерело інформації: Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Вміст сурфактантного протеїну в у сироватці крові як маркер ураження дихальної системи у недоношених дітей», №3(6) від 2016р.
4. Де впроваджено Навчальний курс кафедри педіатрії №1, кафедри неонатології, 5 курс Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
5. Строки впровадження: вересень 2016 - червень 2017
6. Загальна кількість спостережень: 250
7. Результати застосування методу:
  - позитивні: 208
  - невизначені: 30
  - негативні: 12
8. Ефективність впровадження: ефективність та медичні результати методу складає > 80%, що дозволяє вважати впровадження його для дитячої медицини
9. Зауваження та пропозиції: \_\_\_\_\_

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

проф. Яблонь О.С.  
 ас. Мазулова О.В.

" 16 " 06 2017 р.