

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**імені М.І. ПИРОГОВА**

**МАЗУЛОВ ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ**

616.23/.24-053:615.23

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

**14.01.10 - педіатрія**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**дисертації на здобуття наукового ступеня**  
**кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2018**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Яблонь Ольга Степанівна,**  
Вінницький Національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова МОЗ України,  
завідувач кафедри педіатрії №1

**Офіційні опоненти:**

- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор  
**Шунько Єлизавета Євгеніївна,** Національна медична академія  
післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, завідувач кафедри  
неонатології.
- доктор медичних наук, професор **Похилько Валерій Іванович,** ВДНЗ  
України «Українська медична стоматологічна академія», професор  
кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією.

Захист дисертації відбудеться «14» березня 2018 р. о 13<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий 08 лютого 2018 року.

**В.о. Вченого секретаря  
спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор**

**Булат Л.М.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Захворювання органів дихання складають близько 50% всієї патології дитячого віку та є другими в структурі захворюваності та смертності дітей в країнах Європи (Eber E., 2017). Серед причин, які сприяють розвитку хвороб органів дихання, виділяють низку факторів, в тому числі і фактори перинатального періоду, зокрема передчасне народження, вплив інвазивних методів респіраторної підтримки в неонатальному періоді (Шунько Є. Є., 2017).

Передчасно народжені діти, окрім підвищеного ризику розвитку бронхіальної астми упродовж дитинства, мають підвищену частоту різноманітних респіраторних захворювань (Похилько В. І., 2016). Це пов'язують з анатомо-фізіологічною незрілістю респіраторної системи; дихальними розладами в неонатальному періоді; підвищеною чутливістю до респіраторно-синцитіальної інфекції (Gibson G. J., 2013). Використання респіраторної підтримки створює передумови для ушкодження дихальних шляхів внаслідок баротравми та токсичного впливу кисню, що сприяє звільненню про- та протизапальних медіаторів, які ушкоджують епітелій легень. У випадку, коли ці ушкодження виникли в ранньому віці, вони можуть набути незворотного характеру, навіть якщо уже відбулося повне дозрівання легень (Stevens T. P., 2010).

В Україні зростає кількість дітей, які в неонатальному періоді формують бронхолегеневу дисплазію (БЛД), мають дихальні розлади та залежність від кисню (Добрянський Д. О., 2017). Катамнестичне спостереження за такими дітьми свідчить про формування у них гострих та хронічних захворювань респіраторної системи близько в 30 % випадків (Овсянников Д. Ю., 2017). Перебіг бронхіальної астми у таких дітей має більш важкий перебіг порівняно з дітьми, які не зазнали впливу респіраторної підтримки в неонатальному періоді (Беш Л. В., 2014).

Інвазивна респіраторна підтримка, запальний процес в дихальних шляхах та передчасне народження разом або окремо, призводить до ушкодження системи легеневого сурфактанту. Легеневий сурфактант є сумішшю фосфоліпідів та специфічних протеїнів, які є необхідними складовими для провадження його біологічних функцій. Білки сурфактанту, незважаючи на невеликий вміст, є абсолютно незамінними його складовими, які модулюють більшість біологічних функцій. Особливо це стосується сурфактантного протеїну В, дефіцит якого призводить до розвитку фатальних дихальних розладів (Kurath-Koller S., 2015).

Разом з тим, можливі також порушення функціональної активності сурфактантних білків, які пов'язані з генним поліморфізмом. Так, поліморфізм в гені, який кодує синтез сурфактантного протеїну В, частіше зустрічається в когорті новонароджених, які страждають від респіраторного дистрес-синдрому (РДС), аніж в популяції здорових новонароджених (Somaschini M., 2017).

З огляду на вищенаведене, патогенетичні особливості виникнення бронхолегеневої патології з урахуванням впливу поліморфізму гену сурфактантного протеїну В та вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці

крові потребують додаткового дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами та темами.** Робота виконана на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і була фрагментом науково-дослідної роботи «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний № 0109U005503).

**Мета дослідження:** 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 з дихальними розладами, які народились передчасно.
3. Дослідити вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові новонароджених, оцінити його зв'язок з захворюваннями бронхолегеневої системи у дітей в неонатальному періоді та у віці 5 років, його діагностичну і прогностичну цінність.
4. Визначити роль генного поліморфізму сурфактантного протеїну В *C1580T* 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 одержаних результатів дослідження.** Вперше показано, що найбільш прогностично несприятливим є поєднання передчасного народження та впливу респіраторної підтримки в неонатальному періоді: у віці 5 років 11,5 % таких дітей сформували бронхолегеневу дисплазію, 13,1 % хворіли на бронхіальну астму, 34,3 % мали часті гострі захворювання органів дихання.

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 *C1580T*: 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 *C1580T* зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мають повторні епізоди обструктивних бронхітів ( $p=0.04426$ ), поліморфізм ТТ *C1580T* зустрічається в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ( $p=0.05487$ ). Генотип СТ є протективним щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ],  $p=0.0224$ ).

**Практичне значення одержаних 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 ШВЛ, дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дозволить прогнозувати формування бронхолегеневої патології у дошкільному віці. Генетичне дослідження поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В *C1580T* дозволить визначити шанси ризику виникнення ураження бронхолегеневої системи чи відсутності захворювань легень в подальшому.

**Результати дослідження впроваджено в практику** роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Херсонської обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької обласної дитячої клінічної лікарні та в 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 дисертації. 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 «Новітні медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 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 ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 статті у міжнародному журналі, решта праць – у матеріалах конгресів, конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 152 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 20 таблицями та 11 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань було проведено ретроспективне обстеження 657 дітей, які знаходились на лікуванні в неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ) з 2006 по 2009 роки у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених. Аналіз проводився шляхом обробки інформації, отриманої за допомогою спеціально розроблених анкет, які включали дані анамнезу, результатів лабораторно-інструментальних методів обстеження. Даний етап проводився з метою оцінки особливостей перебігу анте- та перинатального періодів з виявленням чинників ризику виникнення патології, а також визначення структури захворюваності цих дітей у віці 3 років.

В подальшому, у проспективне дослідження було залучено 103 передчасно народжені дитини. Критеріями включення дітей у дослідження були: народження до 37 тижня вагітності, наявність дихальних розладів у перші

5 днів життя, відсутність застосування препаратів сурфактанту в неонатальному періоді, згода батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: доведена хромосомна патологія, вроджені вади розвитку, відмова батьків від участі у дослідженні на

будь-якому етапі його проведення.

Стаціонарний етап передбачав клінічне обстеження дітей, метою якого 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.

Після виписки дітей зі стаціонару було проведено катамнестичне диспансерне спостереження за дітьми на базі кабінету контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику консультативної поліклініки ВОДКЛ. Диспансерний нагляд за дітьми тривав щонайменше до досягнення ними віку 5 років. На кінець проспективного спостереження вдалося оцінити стан здоров'я 90 (87,3%) дітей, залучених у дослідження.

Групу контролю склали 16 дітей, які народилися доношеними та не мали бронхолегеневої патології.

Для виконання поставлених завдань було застосовано наступні методи дослідження:

1. Загальноклінічні (в неонатальному та постнеонатальному періодах).
2. Лабораторні рутинні (загальний аналіз крові).
3. Інструментальні дослідження (рентгенографія ОГК).
4. Біохімічне дослідження вмісту сурфактантного протеїну В.
5. Визначення генного поліморфізму *C1580T* гену сурфактантного протеїну В.
6. Follow-up спостереження (оцінка захворюваності).
7. Методи 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 аускультації. Для визначення тяжкості стану дітей при народженні аналізували оцінку за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилини життя. Оцінку ступеня важкості дихальних розладів проводили за шкалою Downes (Наказ МОЗ України № 484, 2008). Діагноз бронхолегеневої дисплазії (БЛД) встановлювали відповідно до критеріїв E. Bankalary і співавт.: збереження у віці 28 днів симптомів дихальної недостатності і рентгенологічні зміни в легенях. Діагноз бронхіальної астми встановлювали відповідно до критеріїв GINA 2017.

Подальше спостереження за дітьми проводилось в кабінеті контролю та корекції розвитку дітей високого перинатального ризику консультативної поліклініки ВОДКЛ, загальноклінічні обстеження проводили по необхідності, але не рідше, ніж 1 раз на 6 місяців.

При підозрі на алергічні захворювання проводилось визначення вмісту загального та специфічних IgE за допомогою методу ELISA, також цим дітям проводились шкірні прик-тести для визначення сенсibiliзації за допомогою розчинів стандартних алергенів (ТОВ «Імунолог»).

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, як прояв внутрішньоутробної пневмонії. Повторні рентгенологічні обстеження здійснювалось за показами для оцінки динаміки перебігу легеневого захворювання.

Ультразвукове дослідження мозку, серця та внутрішніх органів проводили після поступлення дитини в стаціонар та в динаміці.

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 контролю були отримані аналогічним способом на 3-5 добу життя. Всі маніпуляції проводили після отримання поінформованої згоди матері дитини.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи "Quick-DNA<sup>TM</sup> UniversalKit" (ZymoResearch, USA) відповідно інструкції до набору.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistica, версія 12 (20) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Розраховувалась середня арифметична величина (M) та стандартна помилка показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m%). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро-Вілкса. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, для даних, що представлені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. Достовірними вважали значення  $P < 0,05$ . Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). З метою визначення чутливості та специфічності визначення вмісту сурфактантного протеїну В було застосовано ROC – аналіз. Для кількісної оцінки подій розраховували показник відношення ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

**Результати дослідження та обговорення.** При проведенні ретроспективного аналізу історій хвороб 657 дітей, які знаходились на лікуванні в неонатальному центрі у відділенні анестезіології та інтенсивної



терапії новонароджених було виділено дві групи дітей. Основну групу склали 420 дітей, які в неонатальному періоді потребували респіраторної підтримки у вигляді штучної вентиляції легень (ШВЛ), СРАР або оксигенотерапії. До групи порівняння увійшли 237 новонароджених, які не потребували респіраторної підтримки. Серед дітей, включених у дослідження, хлопчиків та дівчаток було майже порівну (342 та 315 відповідно), проте в групі дітей, які потребували респіраторної підтримки, було більше хлопчиків (66,9 %).

Кожну з груп було розділено на 2 підгрупи: передчасно народжені та діти, які народились в термін. Діти, які народились передчасно та які зазнали впливу респіраторної підтримки, мали менший термін гестації та масу при народженні у порівнянні з дітьми, які народились передчасно, але не потребували респіраторної підтримки ( $p < 0,01$ ). За показниками гестаційного віку у групі передчасно народжених дітей, які потребували респіраторної підтримки, переважна більшість (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.

Аналіз стану здоров'я матерів дітей, які зазнали впливу респіраторної підтримки, засвідчив більшу частоту екстрагенітальної патології, що проявлялася захворюванням нирок (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит) – 14,3 % ( $p < 0,05$ ); патологією серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) – 17,6 % ( $p < 0,05$ ); ендокринною патологією (цукровий діабет, ожиріння) – 23,6 % ( $p < 0,05$ ). Загалом, умовно здоровими були визначені лише 27,6 % матерів у групі дітей, яким проводилась респіраторна підтримка проти 69,6 % матерів з другої групи.

Серед причин, які обумовили необхідність використання респіраторної підтримки 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 отримували респіраторну підтримку, був 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 респіраторної підтримки в неонатальному періоді, мала ушкодження головного мозку. Серед захворювань центральної нервової системи спостерігалась висока частота внутрішньозлуночкових крововиливів (29,8 %) та перивентрикулярної лейкомаляції (22,2 %).

В ході дослідження нами була оцінена тривалість респіраторної підтримки. Так, середні значення тривалості респіраторної підтримки 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 отримували респіраторну підтримку близько 120 годин –  $6,4 \pm 1,9$  доби.

Проведене ретроспективне спостереження показало, що діти, які народились передчасно або зазнали впливу респіраторної підтримки в неонатальному періоді, мають високий показник захворюваності в подальшому, особливо несприятливою є комбінація цих факторів: 11,5 % дітей сформували бронхолегеневу дисплазію, 13,1 % хворіли на бронхіальну астму, 34,3 % мали часті гострі захворювання органів дихання.

При проведенні проспективного етапу дослідження було здійснено вивчення структуру неонатальної захворюваності, перебіг вагітності і пологів у матерів 103 передчасно народжених дітей. Середня вага дітей при народженні склала  $1771 \pm 45,5$  грам, середній гестаційний вік був  $31,5 \pm 2,3$  тижні. За отриманими нами даними, середня оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині склала  $5,6 \pm 1,5$  балів, на п'ятій хвилині -  $6,9 \pm 1,1$  балів.

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 (БЛД). Також близько половини дітей мали встановлений діагноз неонатальної жовтяниці, ранньої анемії недоношених та ретинопатії I-II ст. (15,5 % та 4,8 % відповідно).

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 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.

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.

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 ( $68,4 \pm 14,6$  нг/мл),  $p < 0,01$ , хоча він утричі переважав показник дітей групи контролю. 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),  $p < 0,01$ .

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 респіраторну підтримку за допомогою СРАР, 20 дітей (19,4 %) отримали кисень за допомогою кисневого намету або маски. Середня тривалість проведення дихальної підтримки склала  $7,9 \pm 2,3$  дні, хоча ми спостерігали найдовшу тривалість оксигенотерапії упродовж 41 доби.

В подальшому було проаналізовано вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від типу та тривалості респіраторної підтримки. Аналіз результатів показав, що показник сурфактантного протеїну В у сироватці крові був вищим у дітей з важчим перебігом захворювання, стан яких потребував застосування респіраторної підтримки 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  $91,6 \pm 16,1$  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.

Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем сурфактантного протеїну В у сироватці крові та тривалістю оксигенотерапії показав наявність прямого зв'язку ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) між цими показниками, також було виявлено негативний кореляційний зв'язок між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та терміном гестації ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ).

Катамнестичне спостереження за передчасно народженими дітьми, включеними у дослідження, дозволило проаналізувати стан здоров'я 90 дітей упродовж наступних 5 років життя.

Залежно від стану здоров'я всіх дітей було розподілено на групи з бронхіальною астмою, повторними епізодами обструктивних бронхітів, БЛД, а також дітей без бронхолегеневої патології (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 %).

При аналізі особливостей 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 з 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 (рис. 1).

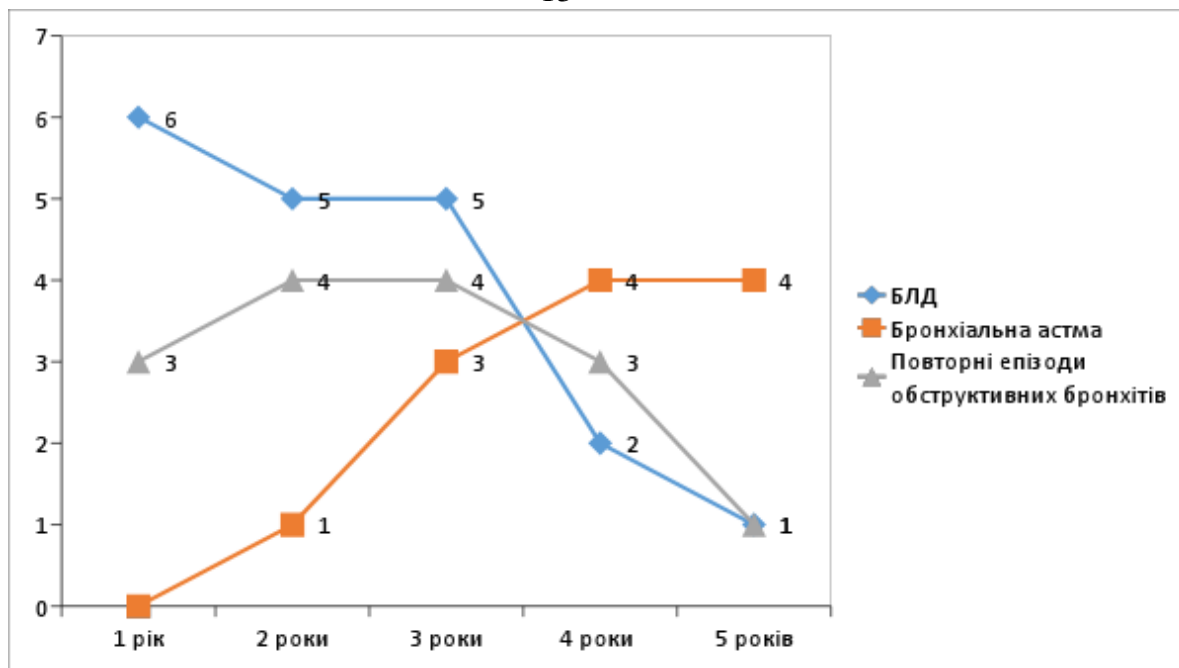


Рис. 1 Кількість епізодів бронхообструктивного синдрому протягом 5 років життя у дітей основної групи залежно від бронхолегеневої патології.

У дітей, яким в подальшому було діагностовано бронхіальну астму, 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 персистоючої легкої астми, 4 дітей (33,3 %) персистоючої 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. У 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 (рис. 2).

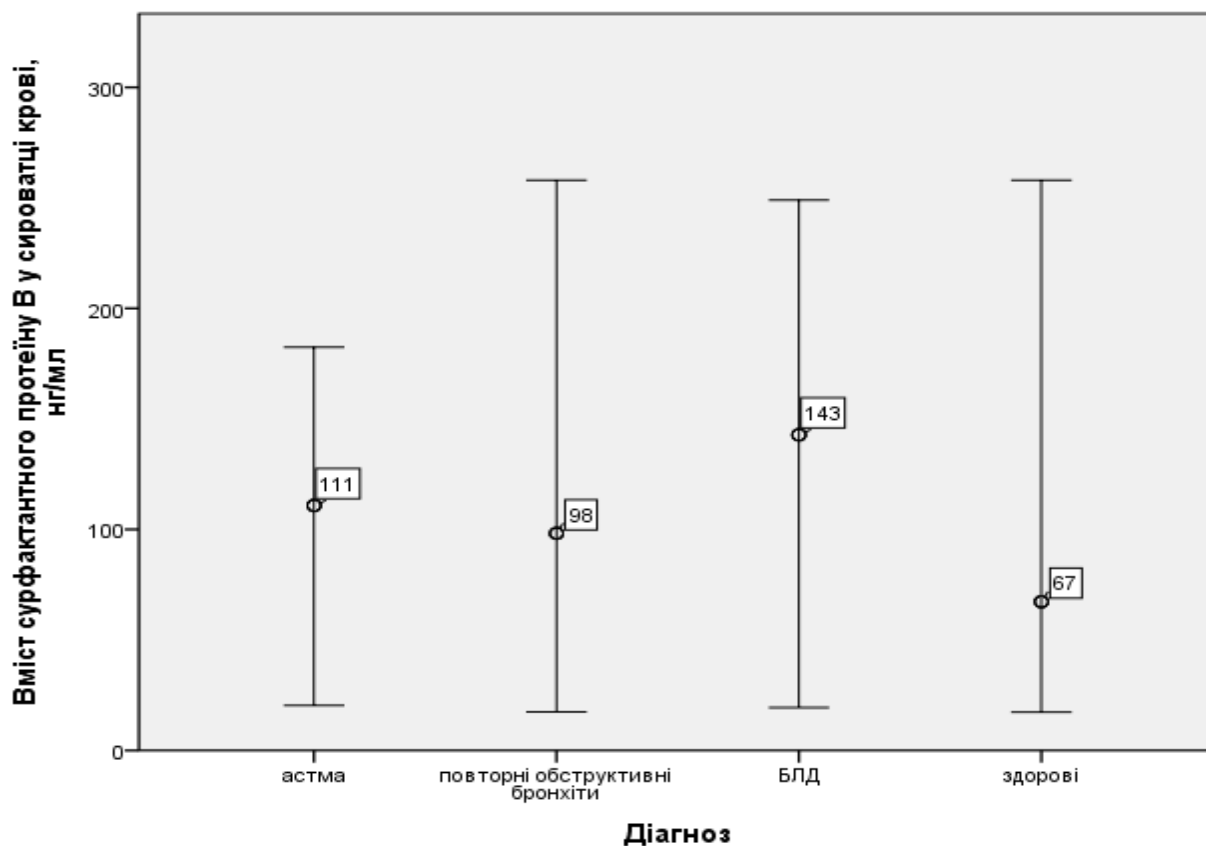


Рис. 2 Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в залежності від патології у віці 5 років, нг/мл.

При оцінці вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей основної групи встановлено, що найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові спостерігався у дітей з діагностованою БЛД, що склало  $143,4 \pm 34,4$  нг/мл, у порівнянні з групою дітей без бронхолегеневої патології,  $p < 0,05$ . У пацієнтів з повторними епізодами обструктивних бронхітів цей показник склав  $98,2 \pm 7,4$  нг/мл. У дітей з діагностованою бронхіальною астмою вміст сурфактантного протеїну В  $110,8 \pm 8,3$  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 у порівнянні з групою дітей з БЛД,  $p < 0,05$ .

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  $74,8$  %).

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

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.

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

Аналіз перебігу 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 %).

Було проведено оцінку ризику шансів асоціації послідовності нуклеотидів сурфактантного протеїну В та формуванням бронхолегеневої патології в неонатальному періоді.

При проведенні аналізу визначення ризику шансів було визначено, 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.

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.

Було проведено аналіз з метою визначення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові залежно від особливостей алельного

поліморфізму. 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.

Було проведено оцінку відношення шансів ризику виникнення ураження бронхолегеневої системи чи відсутності захворювань легень в залежності від алельного поліморфізму.

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.

## ВИСНОВКИ

1. Бронхолегенева патологія залишається провідною причиною захворюваності дітей дошкільного віку. У роботі наведені дані щодо уточнення патогенезу формування бронхолегеневої патології у передчасно народжених дітей на підставі вивчення ролі перспективного біохімічного маркера - сурфактантного протеїну В та його генного поліморфізму. Дослідження чинників ризику формування бронхолегеневих захворювань продемонструвало провідний вплив передчасного народження та штучної вентиляції легень у неонатальному періоді. Найбільш прогностично несприятливим є поєднання цих чинників: 11,5 % дітей сформували бронхолегеневу дисплазію, 13,1 % хворіли на бронхіальну астму, 34,3% мали часті гострі захворювання органів дихання.
2. Дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дітей основної групи показало його достовірно вищий вміст, що у 3,9 разів перевищував показник дітей групи контролю ( $p < 0,01$ ).
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 контролю.
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 найбільш низький 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 даного дослідження складає  $75,4$  %, а специфічність  $74,8$  %.
2. Для прогнозування розвитку бронхолегеневої патології у таких дітей доцільно визначення генного поліморфізму поліморфної ділянки *C1580T* сурфактантного протеїну В. При наявності гомозиготи *CC* ризик шансів хворіти на повторні епізоди обструктивних бронхітів у 3 рази частіше, а наявність генотипу *TT* *C1580T* гену сурфактантного протеїну В сприяє підвищенню ризику в подальшому захворіти на бронхіальну астму в 6 разів.

### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 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. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, аналіз та інтерпретацію результатів, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).
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. (Здобувачем здійснено набір і обстеження хворих, статистичну обробку даних, проаналізовано отримані результати, підготовлено статтю до друку).
3. 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. (Здобувачем

- здійснено обстеження хворих, статистичну обробку даних, проаналізовано отримані результати, підготовлено статтю до друку).
4. 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. (Здобувачем здійснено набір і обстеження хворих, статистичну обробку даних, проаналізовано отримані результати, підготовлено статтю до друку).
  5. Яблонь О. С., Мазулов О. В. Перинатальні фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015. С. 42–47. (Здобувачем здійснено набір і обстеження хворих, статистичну обробку даних, проаналізовано отримані результати, підготовлено статтю до друку).
  6. Віддалені наслідки в дітей, які зазнали впливу штучної вентиляції легень у неонатальному періоді / Яблонь О. С., Мазулов О. В., Кислова Ю. О. *Перинатологія і педиатрія*. 2013. С. 111–113. (Здобувачем здійснено статистичну обробку даних, проаналізовано отримані результати, підготовлено статтю до друку).
  7. Mazulov O. Perinatal risk factors of asthma development in Ukrainian children. *Allergy*. 2016. С. 111. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, аналіз та інтерпретацію результатів, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).
  8. Mazulov O. Risk of respiratory hospital admission in preterm children. *European Respiratory Journal*. 2014. № 44. С. 3980. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз та інтерпретацію результатів, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).
  9. Risk factors of wheezing in Ukrainian infants / Mazulov O, Poteeva T., Yankovskaya L., Koroliova I. *Allergy*. 2014. № 69. С. 545–546. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до друку).
  10. Effects of salbutamol therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants / Mazulov O., Yablon O., Bertsun K., Vzhetson E. *European Respiratory Journal*. 2012. №40. С. 4141. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз та інтерпретацію результатів, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).
  11. Mazulov O., Yablon O. Asthma and mechanical ventilation-do we have any correlation? *Allergy*. 2011. №66. С. 672. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз та інтерпретацію результатів, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

#### АНОТАЦІЯ

Мазулов О.В. Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за

спеціальністю 14.01.10 - педіатрія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вивченню підвищення ефективності діагностики бронхолегеневої патології у дітей, які народилися передчасно, на підставі нових наукових даних про патогенетичну роль сурфактантного протеїну В та його генного поліморфізму. За допомогою комплексного обстеження передчасно народжених дітей встановлена роль сурфактантного протеїну В та його генного поліморфізму в розвитку бронхолегеневих захворювань та визначений зв'язок із ступенем важкості бронхолегеневої патології. На основі отриманих результатів встановлені особливості вмісту сурфактантного протеїну В залежно від клінічної форми бронхолегеневої патології та їх вплив на перебіг захворювання. Встановлений взаємозв'язок між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та особливостями перинатального періоду у дітей, в яких в подальшому сформувалась патологія органів дихання. В результаті проведеного дослідження встановлено діагностичне та прогностичне значення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові для визначення можливого формування бронхолегеневої патології та ступеня її важкості.

За допомогою генетичного обстеження встановлено особливості генного поліморфізму сурфактантного протеїну В залежно від бронхолегеневої патології у дітей у віці 5 років. В результаті проведеного дослідження встановлено діагностичне та прогностичне значення генного поліморфізму сурфактантного протеїну В для визначення можливого формування бронхолегеневої патології та ступеня її важкості.

Запропоновано спосіб діагностики бронхолегеневої патології у дітей шляхом визначення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові, що дозволяє виділити дітей групи високого ризику формування захворювань органів дихання та вчасно сформувати комплекс профілактичних заходів для цієї когорти дітей.

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

## АННОТАЦІЯ

*Мазулов О.В.* Патогенетическая роль сурфактантного протеина В в формировании бронхолегочной патологии у детей. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 педиатрия - Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2018.

Диссертационная работа посвящена изучению повышения эффективности диагностики бронхолегочной патологии у детей, родившихся преждевременно, на основании новых научных данных о патогенетической роли сурфактантного протеина В и его генного полиморфизма. С помощью комплексного обследования недоношенных детей установлена роль сурфактантного протеина В и его генного полиморфизма в развитии бронхолегочных заболеваний и определенная связь со степенью тяжести бронхолегочной патологии. На основе

полученных результатов установлены особенности содержания сурфактантного протеина В в зависимости от клинической формы бронхолегочной патологии и их влияние на течение заболевания. Установлена взаимосвязь между содержанием сурфактантного протеина В в сыворотке крови и особенностями перинатального периода у детей, в которых в дальнейшем сформировалась патология органов дыхания. В результате проведенного исследования установлено диагностическое и прогностическое значение содержания сурфактантного протеина В в сыворотке крови для определения возможного формирования бронхолегочной патологии и степени ее тяжести.

С помощью генетического обследования установлены особенности генного полиморфизма сурфактантного протеина В в зависимости от бронхолегочной патологии у детей в возрасте 5 лет. В результате проведенного исследования установлено диагностическое и прогностическое значение генного полиморфизма сурфактантного протеина В для определения возможного формирования бронхолегочной патологии и степени ее тяжести.

Предложен способ диагностики бронхолегочной патологии у детей путем определения содержания сурфактантного протеина В в сыворотке крови, что позволяет выделить детей группы высокого риска формирования заболеваний органов дыхания и своевременно сформировать комплекс профилактических мероприятий для этой когорты детей.

**Ключевые слова:** дети, сурфактантный протеин В, бронхиальная астма, обструктивный бронхит, бронхолегочная дисплазия.

## 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.

Dissertation for a Candidate Degree of Medicine, specialty 14.01.10 pediatrics – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2018.

The aim of the study was to improve the treatment of children with asthma based on new scientific data on the pathogenic role of antimicrobial peptides and vitamin D.

The dissertation is devoted to the study of increasing the effectiveness of diagnosis of bronchopulmonary disease in children born prematurely, on the basis of new scientific data on the pathogenetic role of surfactant protein B and its gene polymorphism.

In Ukraine, the number of children who develop bronchopulmonary dysplasia in the neonatal period, have respiratory disorders and dependence on oxygen. The catamnestic observation of such children indicates that they have acute and chronic respiratory system diseases in about 30% of cases. The course of bronchial asthma in such children has a more severe course compared with children who have not been exposed to respiratory support during the neonatal period.

With the help of a comprehensive examination of premature infants, the role of surfactant B protein and its gene polymorphism in the development of

bronchopulmonary diseases and the relationship with the degree of severity of bronchopulmonary disease are established. On the basis of the obtained results, the peculiarities of surfactant protein B content, depending on the clinical form of bronchopulmonary pathology and their influence on the course of the disease, have been established. The relationship between the content of surfactant B protein in the

blood serum and the peculiarities of the perinatal period in children, which subsequently formed the pathology of the respiratory organs, was established. As a result of the study, diagnostic and prognostic value of serum surfactant B content was determined to determine the possible formation of bronchopulmonary disease and its severity.

It has been established that premature birth and artificial ventilation of the lungs in the neonatal period are risk factors for the formation of bronchopulmonary diseases in children of the first five years of life.

For the first time, it has been shown that the most prognostically adverse is the combination of premature birth and exposure to artificial ventilation of lungs: 11.5% of children have developed bronchopulmonary dysplasia, 13.1% have had bronchial asthma, 34.3% had frequent acute respiratory diseases.

It was first determined that the content of surfactant protein B in 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 CPR, the mean content of surfactant B in the serum was  $91.6 \pm 16.1$  ng / ml, and in the group of patients receiving in the complex treatment of mechanical ventilation, the average content of Surfactant B protein in the serum was  $93.8 \pm 13.7$  ng / ml, and patients receiving IVF for more than 3 days had higher serum surfactant B levels than children receiving 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).

There is a direct correlation between the content of surfactant B protein in the blood serum and the duration of oxygen therapy. 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 serum in the neonatal period was for patients with diagnosed BPD; in patients with repeated episodes of obstructive bronchitis, this figure was approximately 5 times higher than its content in healthy children.

With the help of genetic examination, the features of the gene polymorphism of surfactant protein B have been determined, depending on the bronchopulmonary pathology in children aged 5 years. As a result of this study, the diagnostic and predictive value of the gene polymorphism of surfactant protein B was determined to determine the possible formation of bronchopulmonary pathology and its severity.

Scientific data on genetic peculiarities of the polymorphic site of the surfactant protein B C1580T are supplemented: the sequence of the nucleotides of the CT in the

polymorphic region of the gene was diagnosed in 42,0% of children, the sequence of CC - in 34,0% of patients, and in the TT - in 24,0% of patients.

It has been established that the CC-C1580T polymorphism is found to be 3 times more common in children, who subsequently have recurrent episodes of obstructive bronchitis ( $p = 0.04426$ ), the TT polymorphism C1580T is found in 6 times more often in children, in which further bronchial asthma was diagnosed ( $p = 0.05487$ ), and homozygote TT has protective properties in relation to the formation of BPD and repeated episodes of obstructive bronchitis. The genotype CT is protective against the development of congenital pneumonia.

The method of diagnosis of broncho-pulmonary pathology in children is suggested by determining the content of surfactant protein B in serum, which allows the children of the high-risk group to form diseases of the respiratory organs and to form a complex of preventive measures for this cohort of children in a timely manner.

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

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БЛД	– бронхолегенева дисплазія
ВАІТН	– відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених
ВШК	– внутрішньошлунчковий крововилив
ГП ЦНС	– гіпоксично–ішемічне пошкодження центральної нервової системи
ДММТ	– дуже мала маса тіла
ДЦП	– дитячий церебральний параліч
НММТ	– надзвичайно мала маса тіла
НЕК	– некротичний ентероколіт
ПВЛ	– перивентрикулярна лейкомаляція

РАН	– рання анемія недоношених
РДС	– респіраторний дистрес–синдром
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ЦНС	– центральна нервова система
CPAP	– спонтанне дихання під постійним позитивним тиском на видиху
IgE	- імуноглобулін Е
NCPPAP через ніс	– спонтанне дихання під постійним позитивним тиском на видиху
PPV	– вентиляція під підвищеним тиском
SFTPB	– сурфактантний протеїн В
SNP	– одиночний нуклеотидний поліморфізм

---

Підписано до друку 01.02.2018 р. Замовл. №072.  
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.