

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

*Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису*

**ФЕДОСЄЄВА ОЛЕНА СТАНІСЛАВІВНА**

УДК: 616.248 -053.2-02 - 036: [ 502+575] ]-037 -07

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПРОГНОСТИЧНА ТА КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ  
ВЗАЄМОДІЇ ГЕНЕТИЧНИХ ТА СЕРЕДОВИЩНИХ ФАКТОРІВ В  
РЕАЛІЗАЦІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ**

228 «Педіатрія»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ О.С. Федосєєва.

Науковий керівник – Шумна Таміла Євгенівна, доктор медичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Федосеева О.С.* Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних та середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2020.

Наукова робота присвячена удосконаленню діагностики бронхіальної астми на підставі вивчення поліморфізму генів колагену COL1A1\_1 (rs1107946), гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, інтерлейкіну-4 (C-589T) та альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) шляхом визначення їх патогенетичної ролі в розвитку порушення функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою та особливостей клінічного перебігу захворювання з урахуванням середовищних факторів. В роботі наведені дані обстеження 120 дітей від 8 до 17 років, 11 місяців, 29 днів (середній вік  $14,01 \pm 0,24$  років) серед яких 95 дітей з бронхіальною астмою, які перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР, та група контролю - 25 умовно здорових дітей, репрезентативна за віком. Всі групи були порівняні за віком та статтю ( $p > 0,05$ ), оглянуті лікарями (дитячим алергологом та лікаремпедіатром), які при встановленні відповідного діагнозу керувались даними загально-клінічних та інструментальних обстежень та вимогами чинних наказів МОЗ України. За результатами анкетування, аналізу побутових умов проживання, клініко-анамнестичних даних, оцінки фізичного розвитку дітей, лабораторних показників було встановлено, що 27,36 % дітей мали інтермітуючий перебіг захворювання. У 34,7 % пацієнтів відзначався легкий персистуючий перебіг бронхіальної астми. Середньо-тяжкий персистуючий перебіг захворювання

реєструвався у 32,63 %, тяжкий персистуючий перебіг - у 5,2 % дітей, хворих на бронхіальну астму.

Встановлено, що 26,36 % дітей з бронхіальною астмою, мали контрольований перебіг, а у 73,63 % хворих реєструвався неконтрольований перебіг захворювання. Кількість хлопчиків, хворих на бронхіальну астму, майже втричі перевищувала кількість дівчаток. Анамнестичними та клініко-параклінічними особливостями розвитку та перебігу бронхіальної астми у дітей переважно були: обтяжена спадковість по материнській лінії (50,52 %); наявність харчової алергії (47,37 %); скарги на сухий кашель (93,60 %) та приступи ядухи вдень і вночі (62,21 %); неконтрольований перебіг захворювання асоціювався, переважно з середнім ступенем тяжкості, найвищими показниками імуноглобуліну Е загального ( $762,72 \pm 113,4$  МО/мл) і еозинофільного катіонного протеїну ( $158,4 \pm 23,97$  нг/мл) та гіперчутливістю до пилку бур'яну амброзії (58,94 %) і до побутових алергенів - домашнього пилу (35,78 %) і кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* – (29,47 %); до епідермального алергену kota (23,15 %), також побутовими предикторами розвитку персистуючого перебігу було проживання в помешканнях, в яких більше, ніж 10 років, не було ремонту (ВШ= 3,56, ДІ [1,08; 11,68]) та утримання домашніх тварин (ВШ= 6,27, ДІ [1,26; 31,29]).

За даними молекулярно-генетичного дослідження - визначення поліморфізму гену інтерлейкіну-4 (С-589Т) у 89 дітей хворих на бронхіальну астму та у 25 здорових дітей було встановлено, що частота реєстрації генотипів С/С – С/Т – Т/Т гена інтерлейкіна - 4 (С-589Т, rs2243250) склала у дітей з бронхіальною астмою 69,66 % - 22,47 % - 7,87 % і не відрізнялась від здорових дітей (68 % - 24 % - 8 %), а в залежності від рівня забрудненості атмосферного повітря мешканці умовно забруднених районів міста Запоріжжя (Заводського, Шевченківського, Дніпровського) в 97,3 % випадків мали гомозиготний генотип гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), що асоціювався з неконтрольованим перебігом, та в 2,7 % - гетерозиготний,

проти 81 % та 18,97 % цих генотипів у дітей з умовно екологічно чистих районів (Вознесенівський, Олександрівський, Хортицький, Комунарський), причому гетерозиготний генотип асоціювався з контрольованим перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ).

При вивченні розподілу генотипів поліморфізму С/А гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) та поліморфізму гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, що проводилось у 90 пацієнтів хворих на бронхіальну астму та 25 дітей з групи контролю, було встановлено, що генотип А/А гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) асоціювався з достовірно нижчими спірометричними показниками: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), життєва ємність легень (ЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), генотип С/С – з низькими показниками — максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ (МОШ75) та неконтрольованим перебігом захворювання в 79,69 % випадків, а гомозиготний генотип С/С гена ACTN3 (rs1815739) - з низькими показниками форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за першу секунду, максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ, та максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ. Дуже низькі показники форсованої життєвої ємності легень реєструвались у 68,75 % дітей з бронхіальною астмою з генотипом А/А гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) проти 30,77% пацієнтів з генотипом А/С та 36,17 % - з генотипом С/С ( $p < 0,05$ ).

Показники функції зовнішнього дихання (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), життєва ємність легень (ЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) у пацієнтів з гомозиготним генотипом С/С гена ACTN3 (rs1815739) були достовірно нижчими ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів з гомозиготним генотипом Т/Т, а прохідність великих та дрібних бронхів, що характеризувалась спірометричними показниками максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ, та максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ була достовірно кращою у

дітей з бронхіальною астмою з гомозиготним генотипом T/T, ніж у дітей з генотипами C/T та C/C. Проведені факторний, регресійний логістичний та ROC аналізи дозволили виділити основні фактори раннього розвитку бронхіальної астми (підвищені показники еозинофільного катіонного протеїну та імуноглобуліну E загального, клінічні симптоми: сухий кашель і ядуха, гомозиготний тип гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly)), та прогнозувати вік маніфестації порушень функції зовнішнього дихання з формуванням обструктивного типу змін вентиляційних показників, що впливає на ступінь тяжкості бронхіальної астми, з урахуванням поліморфізму генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), ACTN3 (rs1815739); колагену COL1A1\_1 (rs1107946) та рівнів загального імуноглобуліну E та еозинофільного катіонного протеїну. Представлені регресійні рівняння та створена математична модель дозволяє з достовірною вірогідністю визначити групу пацієнтів з високим ризиком розвитку важкого перебігу бронхіальної астми, що в подальшому дозволить забезпечити контрольованість цієї хвороби.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, поліморфізм, інтерлейкін-4 (C-589T), альдокеторедуктаза 1 (Glu77Gly), колаген COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 rs1815739, функція зовнішнього дихання, діти.

## ANNOTATION

Fedoseeva O.S. Prognostic and clinical-diagnostic significance of the interaction of genetic and environmental factors in the implementation of bronchial asthma in children. – Qualifying scientific work as a manuscript copyright.

Thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 228 «Pediatrics» (22 Healthcare) – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health Of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020

Thesis is devoted to the improvement of the diagnosis of bronchial asthma on the basis of studying the polymorphism of the collagen genes COL1A1\_1 (rs1107946), the ACTN3 gene (actinin, alpha 3) rs1815739, interleukin-4 (C-589T) and aldo-ketoreductase family 1 in ventilatory capacity of the lungs in children with bronchial asthma and the features of the clinical course of the disease, taking into account environmental factors.

The work shows 120 children from 8 to 17 years, 11 months, 29 days (average age  $14.01 \pm 0.24$  years), including 95 children with bronchial asthma, who were hospitalized in the allergy department of Children's Clinical Hospital № 5, Zaporozhye, and the control group - 25 practically healthy children, representative by age. All groups were compared by age and sex ( $p > 0.05$ ), examined by doctors (pediatric allergist and pediatrician), who in making the diagnosis were guided by the data of general clinical and instrumental examinations and the requirements of current orders of the Ministry of Health of Ukraine.

According to the results of questionnaires, analysis of living conditions, clinical and anamnestic data, assessment of physical development of children, laboratory indicators, it was found that 27.36 % of children had an intermittent course of the disease. The majority of patients - 34.7 % had a mild persistent course of asthma.

Moderate to severe persistent disease in 32.63 %, severe persistent course was registered in 5.2% of children with asthma. It was found that 26.36 % of children with bronchial asthma had a controlled course, and 73.63 % of patients had a partial or uncontrolled course of the disease. Anamnestic and clinical-paraclinical features of the development and course of bronchial asthma in children were mainly: burdened heredity through the maternal line (50.52 %); the presence of food allergies (61.05 %); complaints of dry cough (93.60 %) and asthma attacks day and night (62.21 %); persistent uncontrolled course (72.64 %) with a predominance of moderate severity in boys (37 %) and the highest Ig E total ( $762.72 \pm 113.4$  IU / ml) and eosinophil cationic protein ( $158.4 \pm 23.97$  ng / ml) in severe cases with domestic predictors of persistent course - living in homes that have not been repaired for more than 10 years (RR = 3.56, CI [1.08; 11.68]) and keeping pets (RR = 6.27, CI [1.26; 31.29]). Ventilatory function of the lungs in children with bronchial asthma was impaired in 87.36%. Obstructive type with a generalized decrease in the indicators of MEF<sub>25%</sub> - 75% was registered in 67.95 %, with the lowest indicators of ventilatory function in the residents of Kommunarisky district.

According to the results of skin allergy testing, a predominant hypersensitivity to ragweed weed pollen was found (58.94 %); to household allergens - house dust (35.78 %) and household dust mite *Dermatofagoides pteronissinus* - (29.47 %); to the cat's epidermal allergen (23.15 %). According to a molecular genetic study - determination of polymorphism of the interleukin-4 (C-589T) gene in 89 children with asthma and 25 healthy children, it was found that the frequency of registration of genotypes C / C - C / T - T / T of the interleukin gene - 4 (C-589T, rs2243250) was 69.66 % - 22.47 % - 7.87 % in children with bronchial asthma and did not differ from healthy children (68 % - 24 % - 8 %), and depending on the level air pollution residents of conditionally polluted areas of Zaporizhia (Zavodsky, Shevchenkivsky, Dniprovsky) in 97.3 % of cases they had a homozygous genotype of the gene aldo-keto reductase family 1 (Glu77Gly), which was associated with an uncontrolled course, and in 2.7 % - heterozygous, against

81 % and 18.97 % of these genotypes in children from relatively clean areas (Voznesenovskyy, Oleksandrivskyy, Khortytsky, Kommunar'sky), where the heterozygous type was associated with a controlled course of the disease ( $p < 0.05$ ). A study of the association of genotype distribution of the C / A polymorphism of the COL1A1\_1 collagen gene (rs1107946) and the ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 gene polymorphism, which was performed in 90 patients with asthma and 25 children from the control group, found that children with asthma, the A / A genotype of the COL1A1\_1 collagen gene (rs1107946) was associated with significantly lower spirometric parameters of VC, FVC, FEV<sub>1</sub>, the C / C genotype with low MEF<sub>75</sub> values and uncontrolled course of the disease in 79.69% of cases ACTN3 (rs1815739) - with low indicators of FVC, FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>75</sub>. Very low levels of FVC were registered in 68.75% of children with bronchial asthma with genotype A / A against 30.77% of patients with genotype A / C and 36.17% with genotype C / C ( $p < 0.05$ ). External respiratory function (FVC, FEV<sub>1</sub>) in patients with homozygous C / C genotype of the ACTN3 gene (rs1815739) was significantly lower ( $p < 0.05$ ) than in patients with homozygous T / T genotype, and patency of large and small bronchi, characterized by spirometric parameters MEF<sub>25</sub> and MEF<sub>75</sub> was significantly better in children with bronchial asthma with homozygous T / T genotype than in children with C / T and C / C genotypes.

Factor, regression logistic and ROC analyzes allowed to identify the main factors of early development of bronchial asthma (increased eosinophilic cationic protein and Ig E total, clinical symptoms): dry cough and asthma, prognostic type G of alpha-cytophytosis functions of external respiration with the formation of obstructive type of changes in ventilation parameters, which affects the severity of bronchial asthma, taking into account the polymorphism of genes aldo-keto reductase family 1 (Glu77Gly), ACTN3 (rs1815739); collagen COL1A1\_1 (rs1107946) and levels of total immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein. The presented regression equations and the created mathematical model



allow to determined with reliable probability a group of patients with a high risk of severe asthma, which in the future will ensure the control of this disease.

**Key words:** *bronchial asthma, polymorphism, interleukin-4 (C-589T), aldo-keto reductase family 1 (Glu77Gly), collagen COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 rs1815739, respiratory function, children.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Зінченко Т.П. Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 20, №4 (109). С. 479-486 (Здобувач виконав літературний пошук, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).
2. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion / N. Ye. Shumna, O.S. Fedosieieva, T.P. Zinchenko et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т.21, № 6 (117). С. 723-731 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).
3. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С. Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma. *Патологія*. 2019. Т.16, № 3(47). С. 401-407 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).
4. Shumna T. Ye., Fedosieieva O. S., Kamyshnyi O.M. New aspect of studying the mechanisms of development of the lungs ventilation capacity disorders in children with bronchial asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. N10 (6). P.155-170 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).
5. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Гендерні особливості фізичного розвитку дітей з бронхіальною астмою. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: збірка тез матеріалів*

науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 18 березня, 2016. С. 184. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку)*.

6. Vadigala Bala Krishna Reddi, Федосєєва О.С. Comparative characteristic of sensibilization of children with bronchial asthma, residents of Ukraine and India. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017*: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю присвячена Дню науки. Запоріжжя, 11-12 травня, 2017. С. 136. *(Дисертантом проведена статистична обробка даних та підготовка тез до друку)*.

7. Федосєєва О. С., Шумна Т. Є., Колесник О. Я. Анамнестичні предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини*: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 1 листопада, 2017. С. 113. *(Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку)*.

8. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Мазур В.І. Порівняльний аналіз гіперчутливості дітей з бронхіальною астмою до пилоквих алергенів за останнє десятиріччя. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 14-15 березня, 2017. С. 251 – 252. *(Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку)*.

9. Федосєєва О.С., Vadigala Bala Krishna Reddi, Т. Zinchenco. Comparative characteristic of laboratory data of children with allergic diseases. *Інновації та перспективи сучасної медицини*: збірка тез матеріалів V Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО. Чернівці, 4-6 квітня, 2018. С. 289. *(Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку)*.

10. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Особливості спірометрії у дітей з бронхіальною астмою у поєднанні з дисплазією сполучної тканини у дітей. *Актуальні питання лікування алергічних захворювань: збірка тез матеріалів IV Всеукраїнського З'їзду алергологів України. Вінниця, 23-25 травня, 2019. С. 47. (Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

11. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Визначення ролі колагену 1 типу у розвитку бронхоспазму у дітей з бронхіальною астмою. *Здоров'я України. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2 (115). 2019. С. 82-83. (Дисертантом проведена статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.....	16
Вступ .....	17
<b>РОЗДІЛ 1 Огляд літератури</b>	
1.1 Розповсюдженість бронхіальної астми.....	24
1.2 Фактори ризику розвитку бронхіальної астми.....	25
1.2.1 Генотипові особливості розвитку захворювання.....	27
1.2.2 Роль колагену та актину в забезпеченні функції дихання...33	
1.2.3 Сучасний погляд на вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища на формування бронхіальної астми у дітей.....	35
1.2.4 Роль причиннозначимих алергенів в розвитку бронхіальної астми.....	38
1.3 Патофізіологічні аспекти формування та особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей.....	40
1.4 Клінічні особливості та патогенетичні основи бронхіальної астми у дітей.....	45
1.5 Оцінка функції зовнішнього дихання, як основний діагностичний критерій бронхіальної астми у дітей.....	49
<b>РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження</b>	
2.1 Об'єм дослідження.....	51
2.2 Методи дослідження.....	54
2.3 Методи статистичного аналізу.....	58
<b>РОЗДІЛ 3 Анамнестична та клініко-параклінічна, алергологічна характеристика дітей, хворих на бронхіальну астму та функції зовнішнього дихання</b>	
3.1 Клінічна характеристика дітей з бронхіальною астмою...60	

3.2	Алергологічна діагностика.....	70
3.3	Параклінічні маркери атопії у дітей.....	72
3.4	Оцінка функції зовнішнього дихання.....	74
РОЗДІЛ 4. Середовищні та генетичні фактори розвитку бронхіальної астми		
4.1	Стан навколишнього середовища м. Запоріжжя.....	81
4.2	Характеристика поліморфізму гену інтерлейкіну – 4 (C-589T, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою.....	84
4.3	Визначення поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальної астмою з урахуванням їх місця проживання.....	89
РОЗДІЛ 5. Асоціація поліморфізму генів COL1A1_1 (rs1107946) та ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з розвитком порушень функції зовнішнього дихання з визначенням факторів та прогнозуванням дебюту розвитку бронхіальної астми у дітей		
5.1	Дослідження взаємозв'язку між розподілом генотипів поліморфізму C/A гена колагену COL1A1_1 (rs1107946) та показниками функції зовнішнього дихання.....	94
5.2	Характеристика поліморфізму гену ACTN3 (rs1815739) у дітей з порушеннями функції зовнішнього дихання.....	101
5.3	Факторний аналіз анамнестичних та клініко-лабораторних даних при бронхіальній астмі у дітей. Прогнозування раннього дебюту та перебігу бронхіальної астми, з урахуванням генетичних аспектів.....	107

РОЗДІЛ 6 Аналіз і обговорення результатів досліджень.....	117
Висновки.....	130
Практичні рекомендації.....	133
Список використаних джерел .....	135
Додаток А Акти впровадження.....	158
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації .....	164
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації.....	167

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

АД	— атопічний дерматит
АРІ	— asthma predictive index, індекс ризику БА
АФК	— активні форми кисню
АОЗ	— антиоксидантний захист
БА	— бронхіальна астма
БГР	— бронхіальна гіперреактивність
ЕКП	— еозинофільний катіонний протеїн
ГДК	— гранично-допустимі концентрації
ЖЄЛ	— життєва ємність легень
МОШ 25	— максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ
МОШ 50	— максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 50 % ФЖЄЛ
МОШ 75	— максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ
ОС	— оксидантний стрес
ОФВ1	— об'єм форсованого видиху за першу секунду
ЦІК	— циркулюючі імунні комплекси
ХА	— харчова алергія
ФЖЄЛ	— форсована життєва ємність легень
GSTs	— гени суперсімейства глутатіон-S-трансфераз
IL - 4	— інтерлейкін - 4
Ig E	— імуноглобулін E
SNP	— одиничні нуклеотидні поліморфізми



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Збереження здоров'я дітей – це основне завдання педіатрії в Україні [1]. Бронхіальна астма (БА) - одне з найбільш розповсюджених хронічних захворювань, яким хворіють люди всіх вікових груп і яке розглядається в сучасному суспільстві не лише, як медична, але й як соціально значима проблема сучасного суспільства та галузі охорони здоров'я, адже це захворювання характеризується прогресуючим, а нерідко і інвалідизуючим перебігом [62]. Слід зазначити, що окрім високої розповсюженості та більш важкого перебігу хвороби, почастишали епідеміологічні спалахи бронхіальної астми, що є принципово новим у еволюції захворювання [6].

У 80 % випадків захворювання формується в ранньому дитячому віці і є найбільш поширеною хронічною патологією цього періоду. Серед дітей шкільного віку хвороби органів дихання посідають перше місце в структурі загальної захворюваності, їх поширеність складає понад 60 % [67]. Незважаючи на значні досягнення у розумінні патогенезу, морфології запального процесу при бронхіальній астмі, які були отримані останнім часом, багато питань залишаються неузгодженими та невирішеними [17].

Вирішення проблеми розвитку бронхіальної астми є необхідним тому, що захворюваність у дітей випереджає таку у дорослих. Дебютувавши у дітей, ця хвороба обмежує їх відвідування шкільних та додаткових, в тому числі і спортивних, занять, а при важких проявах призводить до інвалідності і навіть смерті. Все це пояснює значимість проблеми бронхіальної астми, та увагу, яку вона привертає у всьому світі [18].

Вже сьогодні на бронхіальну астму страждає до 10 % дитячого населення [2]. Велику стурбованість викликають кількість госпіталізацій в дитячі установи та зростання показників смертності від бронхіальної астми [19].

Розповсюдження цієї хвороби вимагає ретельного обстеження пацієнтів, незважаючи на складність диференційної діагностики [17 - 18]. А

науково-практичні факти свідчать, що останнім часом збільшився ризик виникнення важких ускладнень бронхіальної астми, навіть у хворих з легким перебігом [31].

Виявлення генетичних факторів схильності до розвитку мультифакторіальних захворювань обумовило об'єднання фенотипових проявів та генетичних маркерів і сформувало системний погляд на цю хворобу [38].

Актуальною і злободенною проблемою наукової педіатрії залишається стрімке зростання поширеності алергічних захворювань та бронхіальної астми (БА) у дитячій популяції. Встановлено, що відбувається омоложення даної патології з персистенцією у дорослий вік [51]. Бронхіальна астма характеризується гендерними відмінностями, які залежать від віку пацієнта: до періоду пубертатну хлопчики переважають в популяції хворих, а у віці старше 18 - 20 років — дівчатка. Наукові дослідження також свідчать, що жіноча стать, наявність атопії та гіперсприйнятливість бронхів частіше асоціюється з персистенцією бронхіальної астми з дитячого у дорослий вік [38].

Сьогодні діагностикою астми та визначенням патогенетичних чинників її розвитку у дітей переважно займаються алергологи, педіатри та пульмонологи [6]. Сімейні лікарі теж долучаються до вирішення цієї проблеми. Адже частота цієї хвороби постійно збільшується, прогресує неконтрольований перебіг, незважаючи на застосування базисної контролюючої терапії, в тому числі – гормональними препаратами. Тому збільшується і кількість госпіталізацій в періоді загострення із тяжким бронхообструктивним синдромом, що призводить до збільшення кількості летальних випадків [19]. Бронхіальна астма, як хронічне гетерогенне захворювання, частіше реєструється у мешканців багатонаселених індустріальних міст з розвинутим хімічним виробництвом. Доведене зростання частоти захворюваності при збільшенні хімічних, промислових та

транспортних викидів, які є екологічними забруднювачами або при частому застосуванні великої кількості медикаментів [32].

Так як хворіють на бронхіальну астму переважно діти та працездатне населення, тому у вирішенні завдання щодо розробки заходів для забезпечення контролю над хворобою та зменшенні економічних витрат, зацікавлені не тільки медики, а і все суспільство [18].

Мультидисциплінарний науково-практичний підхід різних спеціалістів, в тому числі і реаніматологів, спрямований вирішити всі питання, пов'язані із даною хворобою. І хоч сьогодні вже є великі сучасні досягнення в різних напрямках медичної науки, наприклад, такі, як молекулярна алергодіагностика та інші імунологічні та алергологічні новітні розробки, проте поки що всі ці дослідження так і не змогли дати відповідь на основне запитання педіатрів, як повністю подолати бронхіальну астму у дітей [19].

#### **Зв'язок дослідження з науковими планами і програмами.**

Представлене дослідження проводилась в рамках науково-дослідних робіт кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих» (№ державної реєстрації - 0112U005648 термін виконання 2012 - 2017 рр.) та «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку» (№ державної реєстрації - 0118U004254 термін виконання 2018 - 2022 рр.). Дисертант є співвиконавцем даних тем.

**Мета дослідження:** Удосконалення прогнозування розвитку та тяжкості бронхіальної астми у дітей на підставі визначення ролі взаємодії генетичних та середовищних факторів у реалізації захворювання та клініко-функціональних особливостей його перебігу.

### **Задачі дослідження.**

1. Визначити анамнестичні та клініко-параклінічні особливості розвитку та перебігу бронхіальної астми у дітей.
2. Уточнити регіональні особливості гіперчутливості дітей з бронхіальною астмою до алергенів.
3. Вивчити поліморфізм генів інтерлейкіну-4 (C-589T) та альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей, з урахуванням середовищних умов проживання.
4. Визначити асоціацію поліморфізмів генів колагену COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 (rs1815739) з порушенням функції зовнішнього дихання.
5. Розробити прогностичні критерії виникнення бронхіальної астми у дітей та розвитку тяжких вентиляційних порушень в подальшому.

*Об'єкт дослідження:* діагностика та клініка бронхіальної астми у дітей.

*Предмет дослідження:* анамнестичні та клініко - параклінічні особливості бронхіальної астми, поліморфізм генів інтерлейкіну-4 (C-589T), колагену COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), прогнозування.

*Методи дослідження:* анамнестичний, загальноклінічний, антропометричний, імуноферментний – для визначення рівня загального IgE, імунохімічний – для визначення рівня еозинофільного катіонного протеїну; метод полімеразної ланцюгової реакції для вивчення поліморфізму генів інтерлейкіну-4 (C-589T), колагену COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), інструментальний (спірометрія), шкірне алерготестування, статистичний аналіз результатів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено дослідження поліморфізму генів інтерлейкіну-4 (C-589T), колагену COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), встановлені варіанти розподілу їх генотипів у дітей з бронхіальною астмою з визначенням їх значимості в реалізації бронхіальної астми у дітей, формуванні клінічного перебігу та порушень функції зовнішнього дихання з урахуванням стану навколишнього середовища.

Уточнені анамнестичні, клініко-параклінічні дані та причинно-значимі алергени, що сприяють розвитку бронхіальної астми, а розрахункові факторні навантаження, дозволили визначити фактори ризику розвитку захворювання у дітей.

**Практичне значення отриманих результатів.** З метою удосконалення ранньої діагностики важкого перебігу бронхіальної астми запропонована прогностична методика на підставі створення регресійних рівнянь та математичної моделі, з урахуванням поліморфізму генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), ACTN3 (rs1815739); колагену COL1A1\_1 (rs1107946), показників загального імуноглобуліну Е та еозинофільного катіонного протеїну, щодо прогнозування дебюту порушення функції зовнішнього дихання зі змінами показників легеневої вентиляції обструктивного характеру, що призводить до прогресування ступеня тяжкості захворювання.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність педіатричних, пульмонологічних відділень КНП «МДЛ № 5» ЗМР м. Запоріжжя, КЗ «Дніпропетровська ОДКЛ» ДОР м. Дніпро, КНП «Львівська дитяча клінічна лікарня» м. Львів, КНП «Київська міська клінічна лікарня №2» м. Київ.

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

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук. Автором самостійно проведено відбір хворих, здійснене клінічне спостереження, виконано обробку результатів клінічних та лабораторних методів дослідження. Аналіз і узагальнення результатів дослідження, статистична обробка отриманих даних, оформлення всіх розділів дисертаційної роботи виконані автором самостійно, на підставі чого були підготовлені до друку наукові статті, сформульовано висновки та розроблені практичні рекомендації.

**Апробація матеріалів дисертації.**

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на наступних наукових форумах: науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю: «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків, 2016., науково-практична конференція «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (м. Запоріжжя 2017); науково-практична конференція «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», м. Харків, 2017; Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2018, (м. Чернівці 2018); науково-практична конференція «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2018» (м. Запоріжжя 2018); IV Всеукраїнському З'їзді алергологів України «Актуальні питання лікування алергічних захворювань» (м. Вінниця, 2019).

Апробація дисертаційної роботи здійснена на загальному засіданні кафедри факультетської педіатрії, кафедри госпітальної педіатрії, кафедри дитячих інфекційних хвороб, кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету, 2 листопада 2020 року.

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 11 друкованих наукових статей, серед яких 4 статті (3 – у наукових фахових виданнях України, включених до наукометричної бази Web of Science, та 1

стаття – в журналі держави, яка входить до Європейського Союзу (Польща)), 7 тез доповідей.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, який містить 214 джерел (з них 125 – кирилицею, 89 – латиною) та додатків. Дисертація ілюстрована 36 таблицями та 14 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Розповсюдженість бронхіальної астми

Бронхіальна астма (БА) - одне з найпоширеніших хронічних захворювань, своєчасна діагностика, лікування та профілактика якого є актуальною проблемою сучасної педіатрії. У всьому світі спостерігається неухильне зростання частоти бронхіальної астми як серед дорослих, так і серед дітей. Сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на бронхіальну астму хворіє близько 300 мільйонів людей у всьому світі, а до 2025 року кількість хворих становитиме вже 600 мільйонів [4, 7], 14 % з яких є діти [8].

В Україні кількість хворих на бронхіальну астму коливається в межах від 2 до 15 % серед дитячого населення, та невідомо зростає [17, 32]. Знаковим є той факт, що в більшості промислових регіонів України спостерігається негативна динаміка щодо зростання поширеності хвороб та захворюваності дитячого населення [66]. Це, звичайно, обумовлено комплексним впливом негативних факторів екологічно несприятливого оточуючого довкілля (дія важких металів, радіонуклідів, сірководню, вуглеводнів, азотистих сполук тощо), швидкою урбанізацією та технізацією [10].

В Україні у 2015 р., було зареєстровано 37 422 (0,49 %) хворих дітей на бронхіальну астму, однак, цей показник нижчий у 10 разів за світові значення, що вказує на недостатню діагностику цієї патології [5].

У різних популяціях та країнах частота зустрічаємості бронхіальної астми коливається в межах 1 - 18 % [6]. В дитячому віці на захворюваність, що складає від 5 % до 10 %, впливає як стать, так і вік хворих [18].

Найнижча поширеність захворювання реєструється в країнах, що розвиваються - Китай (0,2 %), а в розвинених країнах, таких як Австралія - найвища (21,0 %) [6]. Слід зазначити, що поширеність у дітей бронхіальної



астми суттєво залежить від віку [17]. Зокрема, симптоми бронхіальної астми у дітей віком 5 – 7 років спостерігалися у 2,8 % обстежених в Індонезії, в 3,4 % - Албанії, у 31,2 % - острів Мен та 37,6 % - Коста-Ріка [7]. У віці 4 років поширеність бронхіальної астми складає у Німеччині 1,72 %, в Англії - 13,48 % [8]. Проведені популяційні дослідження свідчать що, у віковій групі 5-7 років частота БА становить 10,8 %, але у Східній та Північній Європі було зафіксовано більш низькі показники (4,5 %) і Японії (3,2 - 6,5 %). При цьому у країнах Північної Америки частота захворювання реєструвалась в 20,0 % випадках, а в Океанії - у 29,2 % дітей [10]. У віці 13 -15 років реєструвались майже подібні дані, або показники збільшувались з кожним роком на 2 %. В країнах Західної Європи показник захворюваності дорівнює 9,1 % у дітей від 5 до 7 років та 16,3 % - від 13 до 15 років [9]. В 2015 році в Сполучених Штатах Америки на бронхіальну астму страждали 6,2 мільйони (8,4 %) дітей із 24,6 мільйонів (7,8 %) всіх осіб. Захворюваність до 4 років склала - 4,7 %; у наступних вікових періодах 5 - 14 років - 9,8 % та 15 - 17 років - 9,8 % [9].

Висновки сучасних епідеміологічних досліджень вказують на значне зменшення летальних виходів від бронхіальної астми у дітей протягом останніх десятиріч. Протягом 1990-2010 років у всьому світі смертність у дітей від бронхіальної астми була у межах 0,0 - 0,7 на 100000 дитячого населення [7]. В Сполучених Штатах Америки летальність складає близько 3,0 на 1 мільйон випадків [12].

Враховуючи дані епідеміологічних досліджень, поширеність бронхіальної астми у дітей є біологічним індикатором здоров'я, за умови забрудненого зовнішнього середовища.

## **1.2 Фактори ризику розвитку бронхіальної астми**

Фактори ризику розвитку бронхіальної астми розподіляють на дві групи. Перша - ендогенні (внутрішні, вроджені) та друга - екзогенні (зовнішні) [17, 108]. Ендогенні фактори є комплексом взаємодії патогенетично пов'язаних між собою механізмів на молекулярному та

клітинному рівнях. Це атопія, спадковість, наявність гіперчутливості бронхів, стать та належність до певних етнічних груп. Сенситизація жінки під час її вагітності також відноситься до ендогенних факторів ризику формування БА у майбутньої дитини. Факторами, що сприяють розвитку алергічних хвороб, в тому числі і такого гетерогенного захворювання, як бронхіальна астма є: у матері - обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, екстрагенітальні захворювання, ускладнення вагітності та у дитини – внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія при пологах, гіпотрофія або «велика» маса при народженні, жовтяниця, відсутність прикладання до грудей матері відразу після пологів [70, 107].

Екзогенні – характеризуються контактом з причинно значущими алергенами, станом навколишнього середовища, впливом ксенобіотиків, частими респіраторними захворюваннями та іншими факторами [18, 108].

Бронхіальна астма у дітей в більшості випадків має атопічний характер, та реалізується IgE-обумовленою імунною відповіддю організму і має спадкову схильність, що при контакті з алергенами навколишнього середовища призводить до розвитку вираженої алергічної реакції [20, 108].

Імунологічні порушення, що обумовлюють розвиток гіперчутливості негайного типу або атопії полягають у порушенні балансу між Т-хелперами першого (Th-1) та Т-хелперами другого порядку (Th-2). Відбувається підвищення Th-2, активне вироблення цитокінів, що мають патогенетичне значення в розвитку алергії. Це такі інтерлейкіни, як інтерлейкін – 4 (IL-4), інтерлейкін - 13 (IL-13), інтерлейкін – 5 (IL-5), інтерлейкін – 10 (IL-10). Внаслідок цього виникає гіперпродукція IgE-антитіл, вивільнення гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, триптази. Внаслідок дії медіаторів алергічних реакцій відбувається підвищення проникності судинних стінок, спазм гладких м'язів бронхів, гіперсекреція слизу, міграція Т- хелперів 2-го порядку та еозинофілів у слизовий шар дихальних шляхів, що викликає розвиток хронічного алергічного запалення. Це алергічне запалення

хронічне, тому воно існує навіть під час відсутності клінічних ознак загострення бронхіальної астми [21].

Атопічна схильність у дітей найчастіше реалізується у віці від двох до п'яти років. Відомо, що хоч бронхіальна астма може виникнути в будь-якому віці, проте маніфестація захворювання до 5 років відмічається у 50–80 % пацієнтів та визначається особливостями її перебігу та тяжкістю [22]. У дітей з дебютом захворювання в ранньому віці частіше формується персистуючий перебіг бронхіальної астми в пубертаті [23]. Вік дебюту також залежить і від гендерної різниці пацієнтів. В дитячому віці частіше на бронхіальну астму хворіють хлопчики, а в підлітковому віці кількість дівчаток хворих на бронхіальну астму збільшується та характеризується більш тяжким перебігом хвороби [24].

У дитини може зрости ризик розвитку бронхіальної астми при комбінації бронхіальної гіперреактивності (БГР) та атопії у родичів. Бронхіальна гіперреактивність це стан, що характеризується вираженим та швидким звуженням дихальних шляхів, що виникає під дією таких факторів як хімічні, фармакологічні, фізичні подразники. Тому ці фактори можуть викликати бронхоспазм, особливо у дітей, які проживають в великих промислових містах та в несприятливих екологічних умовах навколишнього середовища [81].

### **1.2.1 Генотипові особливості розвитку хвороби**

Бронхіальна астма є типовим мультифакторним захворюванням, клінічний дебют якого відбувається внаслідок складного механізму взаємодії факторів навколишнього середовища та генетичних змін.

Відомо, що роль спадковості в розвитку бронхіальної астми обумовлена генотиповими особливостями, що передаються від покоління до покоління в 35–70 % випадків. Також доведено, що більш тяжкий перебіг захворювання теж обумовлює спадкова обтяженість за алергічними захворюваннями [71-73].

Сучасні генетичні дослідження спрямовані на визначення розподілу варіантів генів, за допомогою яких можна прогнозувати ризик розвитку бронхіальної астми у конкретної дитини та індивідуальний перебіг захворювання для своєчасного попередження ремоделювання бронхів, що впливає на функцію зовнішнього дихання [73 -78].

Актуальність вивчення факторів ризику бронхіальної астми та поява нових можливостей проведення генетичних досліджень спонукає визначити саме ті одонуклеотидні поліморфізми, що корелюють з формуванням та схильністю до АЗ [33]. Сьогодні науковці в усіх країнах провели багато досліджень щодо визначення взаємозв'язку розвитку бронхіальної астми з різними генетичними маркерами [34]. Так, наприклад, відомо, що бронхіальна гіперреактивність контролюється геном, який мітиться на 5q хромосомі, а здатність до успадкування цього стану пов'язують із 5, 6, 11 і 14 хромосомами.

Взагалі, велике патогенетичне значення в розвитку алергічної патології в популяції мають близько стоп'ятидесяти генів. Так, щонайменше в двадцяти проведених дослідженнях, було встановлено, що такими головними генами, які можна в подальшому застосовувати для генетичного тестування, кодується продукція фактора некрозу пухлин та інтерлейкінів IL-13, IL-12B, IL-4, IL-4RA. Важливим для розуміння розвитку алергії також є визначення генів, що кодують синтез ферментів, що беруть участь у біологічній трансформації таких ксенобіотиків, як GSTT1, GSTP1 та GSTM1. Також було доведено, що гістосумісність може бути обумовлена поліморфізмом гена HLA-DRB1. Ряд досліджень вказують на те, що розвиток алергічних захворювань, а саме бронхіальної астми, асоціюється і з геном ADRB2, або бета-2- адренергічним рецептором. Фактором, що доводить спадковий механізм виникнення алергічної патології є визначення генів, що обумовлюють регуляторну функцію бар'єрного епітелію в бронхах [35]. Актуальним питанням є визначення спадкових чинників розвитку

алергопатології, характерних для певних етнічних груп населення, тому що в різних популяціях були отримані певні поліморфізми генів [36].

Клініко-генеалогічний аналіз є важливим етапом для сучасної діагностики. Метод родоводів є генеалогічним аналізом, який допомагає визначити вірогідність спадкової передачі захворювання від одного до іншого покоління, як за родичами по матері, так і по батькові, тобто генетичну схильність дитини. Тому прогнозування імовірності розвитку бронхіальної обструкції, що характеризує розвиток бронхіальної астми у дітей, чії батьки або інші родичі теж страждають на цю патологію, є кінцевою метою дослідження [32]. І хоча в багатьох дослідженнях було доведено, що діти з бронхіальною астмою мають обтяжений сімейний анамнез, проте встановлені і інші фактори, що призводять до розвитку цієї хвороби [37].

Особливу роль в останні роки мають епігенетичні аспекти, які впливають на підвищення захворюваності та маніфестацію бронхіальної астми [38]. З епігенетичними факторами також пов'язують фенотипові відмінності пацієнтів з цією хворобою [39]. Розуміння епігенетичних аспектів та поняття формування концепції «епігенетичного ландшафту» вперше було запропоновано у 1942 році англійським генетиком К. Уоддінгтоном [40]. Сьогодні генетичні фактори ризику розвитку захворювання можна визначити при вивченні спадковості та при дослідженні поліморфізму певних генів. Але епігенетичні зміни обумовлені впливом зовнішніх чинників, які теж необхідно враховувати [41]. Нові властивості, які з'являються при експресії генів, змінюють фенотип, але не змінюють нуклеотидну послідовність в ДНК людини.

Експресія генів суворо контролюється регуляторними системами організму, які також залежать як від внутрішніх, так і зовнішніх факторів. Ці ендогенні або екзогенні фактори можуть впливати на функцію генів або повністю нівелюють їх роботу. При цьому маніфестація спадкових ознак обумовлена переписуванням ДНК на РНК з подальшою модифікацією РНК

до формування зрілої РНК та біосинтезом білків. Все це обумовлює експресію генів. Епігеном, сприяє розвитку, окрім генетично обумовлених ознак, інших, нових властивостей організму, наприклад, різноманітних фенотипових проявів, що в подальшому можуть передаватись іншим поколінням [32].

Гени сталі і передаються від батьків до дітей без змін, а генні захворювання обумовлені патологічними мутантними генами. Але при епігенетичних змінах існуюча послідовність амінокислотних нуклеотидів в ДНК не змінюється, проте зовнішні середовищні фактори можуть впливати експресію генів та формування нових фенотипових ознак. При цьому нові набуті епігенетичні властивості організму теж можуть передаватись від батьків до своїх нащадків. Причому ці нові ознаки можуть набувати як тільки наступні представники нового покоління, так і представники подальших декількох поколінь поспіль. Але все ж таки при епігенетичних змінах немає стабільності, тому що нуклеотидна послідовність дезоксирибонуклеїнової кислоти залишається без змін. Тому зміни фенотипу, які формуються під впливом зовнішніх факторів, не стійкі і ступінь їх вираження також відрізняється [32].

Наука про епігенетику також пояснює наявність геномної пам'яті щодо виразності ознак, обумовлених, наприклад, якимось одним із батьківських алелів. Цей процес обумовлюється метилюванням дезоксирибонуклеїнової кислоти в певних регуляторних ділянках з подальшим порушенням синтезу рибонуклеїнової кислоти [42].

Стартові імпульси, які надходять, наприклад, від несприятливих середовищних впливів, обумовлюють епігенетичний стан і нові можливості організму. При диханні, саме епітелій бронхів в першу чергу пошкоджується різноманітними як забруднювачами атмосферного повітря, так і алергенами та інфекційними і іншими неінфекційними чинниками.

Експресія генів ADAM33 в цих умовах може призвести до необоротних змін в епітелії бронхів, а саме, до структурних дефектів. Це сприятиме розвитку

гіперчутливості дихальних шляхів та гіперреактивності бронхів і їх ремоделювання. Бронхіальна астма – це гетерогенне хронічне запалення дихальних шляхів, до реалізації якого причетний ген IRAKM, який асоціюється із активацією цього запального процесу. В той же час, навпаки, захист дихальних шляхів забезпечується іншими генами, такими, наприклад, як TSLP та SPINK5. Епігенетичне значення для організму мають гени, що забезпечують гіперметилування (ADAM33) та пригнічення HLA-G мікро-РНК [54].

В останні роки визначено гени, що асоціюються із розвитком гіперчутливості негайного типу. Ці гени можна визначити при генетичному дослідженні ще до маніфестації клінічних симптомів алергічної патології. Вони розташовані на 3, 5, 6 та 11, 13, 14 і 16, 17 хромосомах. На сучасному етапі вже доведено, що вони взаємопов'язані із розвитком алергічних реакцій [25]. Тому збирання та ретельне вивчення даних щодо обтяженої спадковості за розвитком алергічних захворювань у дітей є актуальними і обов'язковими заходами [55, 56].

Обтяжена спадковість по материнській лінії має більший предикторний вклад в розвиток алергопатології. Також наявність сімейної atopічної схильності обумовлює більш тяжкий клінічний перебіг бронхіальної астми [57, 59]. За даними сучасних досліджень встановлено, що генетичний вплив в реалізації бронхіальної астми становить 35 -70 % [58].

Визначення персоніфікованого прогнозу є однією із головних причин впровадження молекулярно-генетичних досліджень в практичну медицину сьогодення. За даними, які будуть свідчити про сукупність певних генів, екологічні та інших індивідуалізованих факторів ризику, можна буде передбачити вірогідність розвитку і клінічний перебіг бронхіальної астми [60-61]. При цьому вже відомо, що певні фенотипи бронхіальної астми, які обумовлені злагодженою дією як головних генів, як і генів-«модифікаторів», мають свої клініко-параклінічні відмінності [62].

Незважаючи на те, що вже були виявлені головні гени, розташовані на певних хромосомах (від 1 до 21), які відповідають за розвиток бронхіальної астми, проте асоціативних зв'язків між бронхіальною астмою та поліморфізмами певних генів встановлено набагато більше [63, 64]. Генетичний поліморфізм значно різниться в залежності від приналежності особи до певної етнічної групи [65]. Так, при проведенні дослідження щодо геномного аналізу GWAS у дітей, хворих на бронхіальну астму в 19 країнах, було проведено молекулярне дослідження з визначенням поліморфізмів генів ORMDL3, GSDMB, локалізованих в області 17q12\_21q хромосом та встановлено їх етнічну різницю у європеїдів, представників монголоїдної раси і афроамериканців [76]. Це пояснює наявність різноманітних фенотипових проявів хвороби, адже фенотипове різноманіття бронхіальної астми визначається генетичною гетерогенністю. До того ж визначено, що чим більше існує в організмі кандидатних генів, що відповідають за розвиток atopії, тим менший середовищний вплив потрібен для реалізації хвороби. [64].

Алергічні захворювання відносяться до мультифакторіальних хвороб, асоційованих з точковими нуклеотидними поліморфізмами генів, що реалізуються тільки за умови взаємодії генетичних аспектів патології та факторів навколишнього середовища, поєднаний вплив яких призводить до розвитку захворювання та змін фенотипу.

На сьогодні загальноприйнятою вважається теорія, згідно якої алергічні захворювання обумовлені порушеннями регуляції в імунній системі у зв'язку з активацією CD4<sup>+</sup> лімфоцитів Т-хелперів 2-го типу та підвищенням секреції цитокинів, в тому числі протизапального інтерлейкіну – 4 (IL – 4), що сприяє синтезу імуноглобуліна Е, активує еозинофіли та еозиніфілі, формує алергічне запалення та активує процеси секреції інших імуноглобулінів, формуючи гуморальну імунну відповідь [8].

Інтерлейкін 4 – кодується геном IL – 4, який розташований в хромосомному регіоні 5q31. Виявлено більше 50 алельних варіантів



поліморфізмів гена IL-4, з найбільш значимим генетичним поліморфізмом rs2243250 (C589T), який призводить до заміни цитозину на тимін в 589 положенні цитоплазматического домену зрілого білка та асоціюється з алергічними захворюваннями.

На сучасному етапі у вивченні генетичних аспектів бронхіальної астми досягнуті значні успіхи, але залишаються невирішені питання щодо цього захворювання. Також, важливим є визначення одонуклеотидних поліморфізмів, які дозволять прогнозувати як ризик розвитку, так і клінічний перебіг та вихід хвороби [69].

Усвідомлення генетичних механізмів виникнення захворювання, ідентифікація значущих факторів навколишнього середовища та визначення спадкової схильності до бронхіальної астми приведе до нового розуміння складних ланок генезу захворювання, що з урахуванням індивідуальних особливостей генотипу кожного хворого дозволить зробити значний крок у розробці методів ранньої діагностики захворювання.

### **1.2.2 Роль колагену та актину в забезпеченні функції дихання**

Колаген - це головний нерозчинний фібрилярний білок, який є основою сполучної тканини організму. Більш ніж 90% усього колагену припадає на колаген I типу, який є основним білковим елементом шкіри, кровоносних судин, хрящів та кісток. Саме він забезпечує їх найбільшу міцність та еластичність при механічному навантаженні [79].

Колаген першого типу - найпоширеніший білок, та є складовою кісткового матриксу. Ген колагену COL1A1\_1, вважається сильним кандидатним геном, який може бути важливим для регулювання та функціонування сполучної тканини, отже, потенційні асоціації між поліморфізмом в межах колагену 1 альфа 1 (COL1 A1) у пацієнтів призводять до порушень у структурі кісткового матриксу та сполучної тканини [182].

Найважливішим досягненням було виявлення гетерогенності колагену. За останніми даними розрізняють до 27 типів колагену, а кожній тканині організму притаманні свої співвідношення типів [79,80]. Середня популяційна частота варіантної алелі А SNP rs1107946 у світі становить 0,26–0,27 %, а середні показники розподілу генотипів за різними даними становив: С/С - 55,5 – 66 %, А/С- 27 - 37,5 %, А/А – 5- 7 %. Проте існує значна географічна варіабельність частоти алельних варіантів SNP rs1107946 гена COL1A1 у різних популяціях світу. Слід зазначити, що для населення Європи характерним є дуже низька частота гомозиготних носіїв АА – SNP rs1107946 в середньому 0,8 %.

Особлива роль колагену в функціонуванні бронхолегеневої системи людини пов'язана з тим, що альвеоли сформовані саме колагеновими волокнами. Дефекти в структурі еластину та колагену, зумовлені ендогенними спадковими механізмами підвищення активності ензимів деградації, можуть сприяти розвитку конфігураційних аномалій бронхів.

Стигми дизембріогенезу з боку бронхолегеневої системи виявляються у вигляді трахеобронхіальної дискінезії, трахеобронхомалії та трахеобронхомегалії, полікістозу легень, виявлення апікальних бул при проведенні рентгенографічного обстеження. Слабкість сполучнотканинних структур сприяє розвитку трахеобронхіальної дискінезії – що проявляється в значній зміні прохідності трахеї і крупних бронхів [79].

Тому вивчення генних мутацій, що відповідають за метаболізм колагену, та сприяють розвитку дисплазії сполучної тканини, одним із фенотипічних проявів якої є розвиток патології бронхолегеневої системи у дітей, що є надзвичайно важливим.

Сьогодні бронхіальну астму визначають як гетерогенне захворювання з розвитком найбільш типової клінічної ознаки – нападом експіраторної задухи. При цьому, провідна роль у формуванні нападу задухи належить бронхоспазму з проліферацією міофібробластів, гіпертрофією і гіперплазією

гладком'язової тканини бронхів, як одного зі складових морфологічних ознак бронхіальної астми [81 - 82].

При бронхоспазмі, підвищується швидкість руху повітря по звужених бронхах, що супроводжується підвищенням опору повітряному потоку, а об'єктом регуляції дихання при цьому є дихальні м'язи, що відносяться до скелетної мускулатури. При виконанні глибокого вдиху або форсованого видиху обов'язково беруть участь інспіраторні та експіраторні м'язи. І звичайно ж, чим глибше вдих або видих, тим більше м'язів має скорочуватися: внутрішні та зовнішні міжреберні і підреберні м'язи, м'язи-підіймачі ребер, діафрагма і навіть м'язи-розгиначі хребта та квадратний м'яз поперек [83].

Розвитку бронхіальної обструкції також сприяють і анатомо-фізіологічні особливості респіраторного тракту дітей, серед яких найбільш важливими є слабкі м'язові волокна бронхіальної стінки, недорозвинені м'язи та вузькість дихальних шляхів [84]. Акт дихання пацієнтів з бронхіальною астмою забезпечується узгодженою роботою дихальної системи, що включає легені, мале коло кровообігу, систему регуляції дихання та грудну клітку з дихальними м'язами [85].

Проведені генетичні дослідження поліморфізму гена ACTN3, який знаходиться на довгому плечі 11-ої хромосоми та синтезує білок альфа-актинін-3 у м'язових волокнах та впливає на метаболізм, функцію, силу і швидкість скорочення м'язів, дадуть пояснення щодо визначення асоціації генетичних факторів з бронхоспазмом та механізмами регуляції дихання у пацієнтів з бронхіальною астмою [86].

### **1.2.3 Сучасний погляд на вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища на розвиток бронхіальної астми у дітей**

Сучасні дослідження вчених в усіх країнах світу довели, що середовищні фактори, що стосуються умов проживання людини, впливають на її стан здоров'я в 20–40 % випадків [87].

Основними чужорідними речовинами, що мають негативний вплив на організм людини вважаються ксенобіотики. До цих речовини відносяться різноманітні хімічні сполуки, в тому числі і забруднювачі атмосферного повітря, ґрунту, водних ресурсів. Ці сполуки є чужими для людини. Вони не застосовуються людиною як поживні речовини для забезпечення життєдіяльності або в якості матеріалу для живлення чи інших джерел, що забезпечують енергією живий організм.

Найчастіше в якості ксенобіотиків виступають промислові чи інші господарські відходи, різні побутові хімічні речовини, віруси і навіть вакцини. Ці речовини мають негативний вплив на генотип людини. Вони здатні призводити до загибелі як певних клітин, так і всього живого організму. Окрім того, ксенобіотики можуть запускати необоротні процеси, що призводять до мутацій, які будуть чинником різноманітних хвороб. Їх велика кількість в місцях проживання людей впливає на стан біоресурсів та на закономірні процеси, що відбуваються в природі [88].

Стійкість людського організму, а особливо дитячого, до несприятливих середовищних факторів умов проживання та життєдіяльності, має залежність від злагодженої роботи багатьох ферментів, що забезпечують обеззараження ксенобіотиків. Тобто, резистентність організму до несприятливих умов навколишнього середовища залежить від роботи ферментативної системи детоксикації ксенобіотиків, що складається з трьох фаз. А саме, цитохром P-450 (CYP-450), або взагалі, його суперсімейство, забезпечують першу фазу забезпечення детоксикації. Відбувається активація ксенобіотиків внаслідок дії ізоферментів P-450. При цьому продукуються потенційно небезпечні для усіх клітин людського організму некінцеві метаболіти проміжного значення від вільних радикалів або активного кисню чи азоту та пероксидів. До суперсімейства ізоферментів цього цитохрому відносяться наступні: для CYP1 - A1, для CYP2 - A2, C9, C19, D6, E1, для CYP3 - A4, F5 [89].

Система другої фази забезпечується генами NAT2 та NAT1, що забезпечують ацетилювання. Також в друга фаза відбувається за допомогою

генів GSTT1 та GSTM1, що відносяться до глутатіон-трансфераз. Ксенобіотики і ендотоксини під впливом цих ферментів стають водорозчинними продуктами, що вже не мають токсичних властивостей. До третьої фази відноситься виведення продуктів детоксикації з організму. Це знезараження у людини відбувається через шлунково-кишковий тракт, бронхолегеневу та сечовидільну системи. Тобто процес детоксикації відбувається із залученням таких органів, як кишківник, легені та нирки.

Система детоксикації ксенобіотиків є генетично запрограмованою і має унікальні адаптаційні можливості, що характеризують її чутливість або стійкість до несприятливих факторів навколишнього середовища кожної людини [90]. У великих індустріальних містах інтенсивне забруднення атмосферного повітря підвищує навантаження на людський організм впливаючи на його здатність до адаптації. Так, порушення адаптації характеризуються патологічними змінами показників в імунограммі та/або в біохімічних чи морфологічних дослідженнях.

Відомо, що екологічний стан в промислових містах нашої країни характеризуються підвищенням гранично допустимих концентрацій забруднювачів в атмосферному повітрі. Це викликає різні прояви алергічного стану та захворювання верхніх дихальних шляхів. Визначені доказові кореляційні залежності між показниками частоти виникнення бронхіальної астми і екологічним станом атмосферного повітря. Поширеними алергенними чинниками є діоксид азоту і нетоксичний пил [91].

Багато проведених епідеміологічних і клініко-анамнестичних досліджень довели, що на розвиток астми впливають несприятливі середовищні фактори. Велике незадовільне значення мають також відсутність контролю за ступенем забруднення та численний склад всіх хімічних речовин, що забруднюють повітря. Встановлено, що у дітей-мешканців урбанізованих міст з великим транспортним трафіком, що обумовлює забрудненість їх місць проживання вихлопними викидами, поширеність симптомів астми значно вища [92].

Застосування хімічних речовин в сільському господарстві також сприяє забрудненню річок, ґрунту та повітря. Небайдужих науковців турбує і надмірне застосування в харчовій промисловості таких речовин, як консервант чи барвники або інші хімічні речовини [95]. В Україні актуальною залишається проблема негативного впливу радіаційного забруднення на дітей. В умовах багатоконпонентного забруднення навколишнього середовища значущим є не тільки контроль рівня захворюваності, але і можливість визначити потенціальний ризик розвитку окремих форм патологій [94].

#### **1.2.4 Роль причиннозначимих алергенів в розвитку бронхіальної астми**

Часті прояви atopії у дітей в ранньому віці, що пов'язані з харчовими алергенами, можуть бути першими ознаками atopічного (алергічного) маршу з подальшим розвитком бронхіальної астми. Так, харчову алергію, яка зустрічається у 6–8 %, найчастіше викликають білки коров'ячого молока, курячі яйця. У дітей старшого віку поширеність харчової сенсibiliзації зменшується і починає превалювати аеросенсибилізація [97].

Через реалізацію «алергічного маршу», коли має місце хронологічна етапність розвитку сенсibiliзації та трансформації клінічних проявів алергії в залежності від віку дитини, формується хронічний алергічний респіраторний синдром, до якого і відноситься бронхіальна астма.

Середній термін часу від появи перших симптомів алергії до встановлення остаточного діагнозу, складає 5 - 8 років [98]. І якщо першими алергенами, з якими зустрічаються діти після народження є харчові, то другими, безумовно є побутові, які найчастіше є етіологічними чинниками розвитку персистуючих респіраторних форм алергічних захворювань у дітей, адже зростання частоти розвитку персистуючого перебігу бронхіальної астми у дітей може бути пов'язане з двома факторами: менш удосконаленими у них захисними механізмами та змінами побутових умов, в яких зростають діти. Це

може бути підвищення рівня алергенів, зміна характеру харчування, збільшення медикаментозного та хімічного навантаження, в тому числі і збільшення використання побутової хімії, різноманітних косметичних засобів, що призводить до змін в імунній системі та сприяють розвитку алергії вже в дитячому віці. Також патогенетичні аспекти виникнення та збільшення частоти алергічної патології розкриває гіпотеза, яка пояснює вплив гігієни на стан імунної системи.

Так, за цією гіпотезою, в сучасних сім'ях, де зростають діти, кількість членів зменшилась при порівнянні з минулими роками, а в побуті для забезпечення чистоти, інколи навіть надмірної, використовуються хімічні засоби для чищення чи миття. Це призвело до зменшення кількості мікроорганізмів, що також є антигенами, навколо дітей. Це все цілому викликає дисбаланс роботи імунної системи та сприяє виникненню патологічних станів та розвитку алергічних захворювань [98].

У реалізації розвитку бронхіальної астми у дітей суттєва роль належить пилковим алергенам. Атопічні захворювання реалізуються у результаті комплексної дії на організм ксенобіотиків та антигенів. Важливим є той факт, що під впливом агресивних факторів довкілля відбувається зміна природніх екзоалергенів. Доведено, що під впливом речовин, які містяться у атмосферному повітрі (оксигенові радикали, аміак, хлор, фтор та продукти згоряння дизельного палива) відбувається посилення пилкової алергії [100 - 101].

Забруднення навколишнього середовища змінює антигенну структуру пилку та пролонгує терміни палінації рослин [101 - 103].

До теперішнього часу невідомим залишається внесок факторів ризику у формування фенотипу бронхіальної астми. Численні наукові дослідження механізмів патогенезу бронхіальної астми, створення спеціальних програм ВООЗ, розробка нових ефективних лікарських препаратів спрямовані на визначення їх прогностичної цінності щодо досягнення контролю симптомів хвороби [64].

Причинами недостатнього контролю бронхіальної астми можуть бути екологічні проблеми, надмірне використання хімічних речовин у побуті, безконтрольний прийом ліків, постійний вплив тригерних факторів (тютюновий дим, респіраторна інфекція) та гіперчутливість до причинно значимих алергенів [105].

### **1.3 Патофізіологічні аспекти формування та особливості клінічного перебігу бронхіальної астми**

Патофізіологічні аспекти розвитку бронхіальної астми є складними і різнобічними. Клінічний перебіг цієї хвороби, який обумовлений певним фенотипом, реалізується внаслідок реалізації великої кількості взаємовідносин дитячого організму з різноманітними умовами навколишнього середовища. Ця взаємодія виникає на різних рівнях і торкається як генотипу людини, так і всіх її клітин, тканин та органів [106].

Патогенез бронхіальної астми у дітей характеризується ремоделюванням стінок дихальних шляхів та хронічним запаленням [107]. При проведенні повногеномних досліджень, були виявлені взаємозв'язки між таким захворюванням як бронхіальна астма та поліморфізмами генів інтерлейкіну -IL 1, 2, 18, 33 та HLA-DQ, SMAD3 і ZPBP2, GSDMB, ORMDL3. Ці поліморфізми сприяють формуванню розвитку порушень бар'єрної функції епітелію бронхів та спадкових і пристосувальних механізмів в імунній системі.

Цитологічне дослідження мокротиння має докази наявності еозинофільного, нейтрофільного і змішаного типу, тобто гетерогенного запалення дихальних шляхів [109].

При дослідженні транскриптомного профілю бронхоскопічних зразків були ідентифіковані молекулярні фенотипи [110]. У 50-60 % дорослих і дітей з бронхіальною астмою імунологічна відповідь характеризується гіперчутливістю I, або негайного типу, який і характеризує атопію [113]. Саме така імунна відповідь більш характерна для важкого клінічного



перебігу астматичного захворювання, яке маніфестує ще у дитинстві. Інтерлейкін-4, інтерлейкін-5 та інтерлейкін-13 є результатом переважання продукції адаптивних клітин Т-хелперів 2. Це відбувається в присутності коактиваторів, а саме - стромального лімфопоетину тимусу. Останній продукується в епітелії.

При бронхіальній астмі розвивається спочатку алергічна сенсibiliзація, а потім – сенситизація. Важливим цитокіном для продукування еозинофілів є інтерлейкін-5. Простагландин D2, який може бути отриманий із мастоцитів та C-C хемокіновий рецептор сприяють скупченню еозинофілів на слизовій бронхолегеневій системі. В процесах синтезу IgE, що зв'язується з IgE-рецепторами мастоцитів приймають участь IL-4 та В-клітини. Активація мастоцитів відбувається після того, як IgE зв'язується з будь-якими алергенами.

При такому фенотипі бронхіальної астми, як еозинофільна, що не відноситься до алергічної, лімфоїдними клітинами, що мають вроджене походження, продукуються IL-5, 13. Також забруднюючі речовини-гаптени або різноманітні мікроорганізми пошкоджують епітелій, вивільнюючи IL-25 і стромальний лімфопоетин тимусу під дією простагландину D2 і аларміну та IL-33, що синтезуються в епітелії, теж сприяють продукції IL-5 [115]. У певної кількості пацієнтів переважає нейтрофільний тип хвороби, тоді клітини Th-1, 17 або лімфоїдні клітини 3-го типу, що є вродженими, сприяють продукції цитокінів. Також при цьому вивільнюються і нейтрофільні хемокіни (хемокінові ліганди 8) [115-117].

Фенотип бронхіальної астми зі змішаним гранулоцитарним запаленням розвивається за механізмами, що як залежать, так і не залежать від атопії. Але коли вони разом взаємодіють. То можуть сприяти розвитку як еозинофільного, так і нееозинофільного запалення при бронхіальної астми і з часом, взагалі, можуть змінювати свій запальний профіль [118-119]. У ранньому дитячому віці вже може розвинутихся ремоделювання дихальних шляхів. В цьому випадку епітеліальна стінка має певні пошкодження та

ціліальну дисфункцію. Також відбувається гіперплазія келихоподібних клітин, збільшується товщина ретикулярної мембрани, в тому числі і базальної [118]. Відмічається і збільшення скоротливості гладких м'язів в дихальних шляхах та васкуляризація судинами субепітеліальних фіброцитів і міофібробластів. Найважливішим фактором ризику перешкоджання потоку повітря в бронхолегеневій системі є гладкі м'язи [121].

Наслідком процесів ремоделювання бронхів є механічне перекриття їх просвіту слизом. Також бронхи звужуються та їх стінки потовщуються [122]. Отже, продукція еозинофілів та активація мастоцитів і лімфоцитів, патологічні зміни, що розвиваються в слизовій оболонці дихальних шляхів, призводять до розвитку в них гетерогенного хронічного запалення. При цьому запаленні виникає пошкодження епітеліальних клітин дихальних шляхів. Все це підсилює гіперчутливість дихальних шляхів, що обумовлює клінічний перебіг бронхіальної астми.

Екзогенні ксенобіотики зовнішнього середовища мають постійний безпосередній вплив на дихальну систему. При цьому матеріалом для забезпечення перебігу процесів перекисного окислення ліпідів є ненасичені жирні кислоти бронхолегеневої системи. При цьому продукується велика кількість активних форм кисню (АФК). Із-за великої кількості активних форм кисню розвивається окислювання різних типів ушкоджених клітин дихальної системи. Але резерви антиоксидантного захисту (АОЗ) поступово виснажуються.

В легеневій тканині та бронхолегеневих шляхах ферменти прооксидантної дії утворюють вільні радикали. До цих ферментів відносяться ксантинооксидази клітин ендотелію, мітохондріальна цитохромоксидаза, мікросомальні монооксигенази, NADPH-оксидаза фагоцитуючих клітин [125].

Середовищні фактори з прооксидантною дією (рослинні, епідермальні алергени, інфекційні агенти, забруднювачі атмосферного повітря) запускають в дихальній системі окислювальний стрес. При цьому активність

антиоксидантного захисту знижується, а активні форми кисню надлишково генерується. Адже саме це і є тими етіологічними та патогенетичними аспектами, які призводять до другорядних патологічних процесів у легенях та бронхах при захворюванні на бронхіальну астму. На сучасному етапі визначено, що на білки плазматичних мембран та ліпіди впливають активні форми кисню з розвитком перекисного окислення. Так розвивається окислювальний стрес. Білки, внаслідок цього окислення є джерелом вільних радикалів. Але запаси клітинних антиоксидантів виснажуються.

Вченими доведено, що саме це пов'язано з негативним ефектом окислювально-модифікованих білків у клітинах на організм. Причиною пошкодження ДНК внаслідок окислювання, є продукти ВРО білків. Самою першою ознакою окислювального стресу і причинним фактором розвитку патології саме і є це перекисне окислення білків. Відображенням резервних та адаптаційних можливостей організму є ступінь окислювального клітинного ураження. Також треба відмітити те, що продукти перекисного окислення білків мають динамічні зміни [80].

В багаточисельних кроках, що забезпечують антиоксидантний захист, саме антиокислювальні ферменти є генетично-детермінованими. В кожній людині є персональні відмінності, які забезпечуються наявністю у складовій їх генів функціонально неповноцінних поліморфних алелів. Кожний організм неповторний тому, що наявні ДНК-поліморфні гени забезпечують роботу ферментів антиоксидантного захисту, що формують антиокислювальний процес.

Враховуючи наявність пошкоджувальної дії ксенобіотиків навколишнього середовища, саме генотип людини є вирішальним у визначенні персоніфікованої стійкості або чутливості до них. Отже, проведення дослідження щодо поліморфізму генів дозволить прогнозувати можливість розвитку різноманітних патологічних станів та таких хвороб, як бронхіальна астма [65].

Недостатньою або навіть просто зниженою активністю таких ферментів, як каталаза та глутатіонпероксидаза 1, 2, 3, 4 типів, обумовлена детоксикація органічних гідропероксидів і пероксиду водню. Ці ферменти утворюються на першій фазі біотрансформації ксенобіотиків при метаболічній активації цитохрому Р 450. Також вони приймають участь у детоксикації реактивних метаболітів (NQO1, EPHX1, PON1, 2). А недостатня активність ферментів (глутаматцистеїнлігази, глутатіонредуктази), які можуть бути причиною ендогенного дефіциту природного антиоксиданту глутатіону. Все вищеперераховане може відбуватись при бронхіальній астмі, якщо є недостатнє функціонування антиоксидантного захисту у дихальній системі [65].

У хворих на внаслідок збиткової генерації вільних радикалів та надмірної активності окислювальних ферментів спостерігаються значне зниження вмісту та активності ферментів антиоксидантного захисту, що характеризується їх зрушенням в балансі між продукцією окиснювачів і вмістом антиокислювачів. У численних дослідженнях бронхолегеневої рідини і клітин дихальних шляхів, мокроті, сироватки, плазмі крові, а також в конденсаті видихуваного повітря встановлені та виявлені зміни вмісту маркерів оксидантний стрес (ОС) та окиснювачів антиоксидантного захисту. Ці дані свідчать про їх зв'язок із патогенезом захворювання та системні порушення.

Важливими дослідженнями є вивчення конденсату видихуваного повітря, стану бронхіального епітелію, амінокислотного спектра сироватки крові та визначення прогностичних комбінацій адренорецепторів (ADBR 2) і мутантних варіантів генів системи детоксикації та у дітей з бронхіальною астмою. Ці фактори розкривають механізми формування та прогресування бронхіальної астми з позиції впливу генетичних та екологічних чинників та метаболічних змін у дітей з екологічно несприятливих, забруднених регіонів України.

Численні наукові праці вчених вказують, що у пацієнтів з бронхіальною астмою наявні порушення у роботі системи антиоксидантного захисту. Про це свідчить зниженням вмісту та активності ферментів антиоксидантного захисту. Вони корелюють з тяжкістю перебігу захворювання, ступенем обструкції бронхів та зберігаються в періоді між нападами, а також, коли в клінічному перебігу хвороби є період ремісії.

Треба вказати, що певними міжпопуляційними відмінностями характеризуються генетичні дослідження, щодо вивчення асоціації поліморфізму генів ферментів антиоксидантного захисту із ризиком розвитку бронхіальної астми. Генетично обумовлені порушення в роботі ферментів проокислювальної та протиокислювальної дії лежать в основі патогенезу бронхіальної астми. Також причиннозначимими є порушення, що обумовлені неправильною диференціацією та активністю таких клітин, як Т-хелперів 2-го порядку, а також негативними змінами в стані вродженого імунітету. Вплив факторів навколишнього середовища на бронхолегеневу систему та підтримка високої дії антиокислювальних ферментів, обумовлює проокислювальну дію [126].

Незважаючи на значні досягнення, при розгляді численних ланок патогенезу, щодо появу, клінічного перебігу та виходу бронхіальної астми, і досі деякі аспекти мають спірні питання щодо діагностики та прогнозування розвитку бронхолегеневої патології [127].

#### **1.4 Клінічні особливості та патогенетичні основи бронхіальної астми у дітей**

Мультифакторність, відсутність надійних монопредикторів розвитку та особливості перебігу бронхіальної астми зумовлюють складність діагностики захворювання у дітей. Дебют бронхіальної астми відмічається частіше у ранньому віці – у дітей віком до 5 років і є найважчим у верифікації діагнозу бронхіальної астми.

Розвиток бронхіальної обструкції обумовлений анатомо-фізіологічними особливостями респіраторного тракту дитини: вузьким просвітом дихальних шляхів та перевагою вазосекреторного компоненту в розвитку запального процесу. У дітей раннього віку багато захворювань та патологічних станів супроводжуються кашлем, синдромом бронхообструкції, диханням, що свистить. Це ускладнює диференційний діагноз захворювання [129 - 130].

Одним з клінічних проявів бронхіальної астми є дихання, що свистить («wheezing»). Розрізняють чотири варіанти такого дихання, які відображають різні обструктивні стани у дітей з різним ризиком та прогнозами: транзитний, неатопічний, персистуючий та у вигляді тяжкої інтермітуючої обструкції [131 - 132].

В перші три роки життя спостерігається транзитний тип хрипів, обумовлений малим діаметром дихальних шляхів, що свідчить про надмірну запальну відповідь на дію інфекційного чинника, що реалізує вимушене, більш сильне запалення, якщо його порівнювати із запаленням внаслідок сенситизуючої дії алергенів. Цей стан пов'язаний з низькими показниками функції легень, що вже навіть може бути вже при народженні дитини, а потім ще більше порушується під якимсь негативним впливом, наприклад, впливом на організм дитини тютюнопаління батьків [133].

Бронхообструктивний синдром, що формується при відсутності гіперчутливості негайного типу з раннім початком вислуховування хрипів протягом цілого року характеризується ознаками бронхіальної обструкції, що починається на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції. Так формується вірусіндукована бронхіальна астма. Цей тип спостерігаються у пацієнтів без ознак алергії, що перебігає за першим типом імунологічної реакції. У членів сім'ї таких дітей також не реєструються atopічні захворювання. Цілорічна астма з пізнім початком реєстрації хрипів спочатку характеризується клінічними проявами atopії, що представлені екземою, кон'юнктивітом, алергічним ринітом, харчовою алергією, а пізніше поєднуються з

астматичними симптомами, які персистують протягом цілого періоду дитинства.

При лабораторних дослідженнях крові визначається еозинофілія та/або підвищення рівня загального IgE. У пацієнтів вже в ранньому віці свого життя відбувається IgE-залежна гіперчутливість та сенситизація до харчових алергенів. У пацієнтів молодшого та старшого віку – формується сенсibiliзація вже до алергенів, які називаються інгаляційними.

В той же час тяжка сезонна обструкція дихальних шляхів має певні класичні симптоми, які мінімально виражені в періоді між респіраторними захворюваннями, але максимально знижують якість життя дітей тоді, коли комбiнуються з типовими ознаками атопії. Частота рецидивів хрипів, характерних для астми, переважає у дітей першого року життя. Приблизно у 40 % дітей раннього віку має місце, як мінімум, один епізод бронхообструкції з наявністю хрипів, що свистять, кашлю або диспное, але бронхіальна астма формується лише у 30 % дітей дошкільного віку з бронхообструктивним синдромом, що часто повторюється у шкільному віці [133 - 134].

Діти з «візінг-синдромом», становлять групу ризику з формування бронхіальної астми. Це є дуже важливим з погляду клініцистів. Однак, для верифікації бронхіальної астми у дітей раннього віку не існує валідних діагностичних критеріїв. Тому рання діагностика захворювання базується на клінічних ознаках, які регламентуються в міжнародних документах (GINA). Проте хоч дані, які висвітлені в цих матеріалах, отримані при проведенні сучасних епідеміологічних досліджень, проте юридично вони носять тільки рекомендаційний характер. Також діагноз бронхіальної астми можна встановити більш точно, якщо і після трирічного віку зберігаються симптоми нападоподібного сухого кашлю при відсутності сезонності. Також цей напад кашлю може реєструватись з частотою, більшою за один раз на один місяць. Важливими є симптоми хрипів, що свистять та/або кашель, що виникає при фізичній активності дитини. Діагностичною ознакою може бути і нічний

кашель, який розвивається у дитини, що не хворіє на респіраторні захворювання [128]. Зараз розроблений і запропонований до практичного використання індекс ризику захворювання. Це «asthma predictive index», або скорочено – «API». Цей показник вираховується при наявності певних великих та малих критеріїв і дозволяє прогнозувати ризик маніфестного розвитку бронхіальної астми у дитячому віці [130].

Його критерії включають сукупність наступних критеріїв. Це поєднання трьох і більше зареєстрованих випадків сухих хрипів обструктивного характеру в ранньому віці та хоча б одного з таких головних ризикових факторів, як атопічний дерматит у дитини та обтяжений батьківський або материнський анамнез за наявністю діагностованої бронхіальної астми і сенситизація до одного алергену, що знаходиться у повітрі. Відомо, що таких алергенів може бути і більше. Або три випадки раннього «візінгу» повинні реєструватись разом із такими малими ознаками, як харчова гіперчутливість чи риніт алергійного походження та реєстрація у загальному аналізі крові еозинофілів в кількості 4 % або більше. При цьому ще раз акцентується увага, що хрипи повинні вислуховуватись у дитини без клінічних ознак гострого респіраторного захворювання верхніх дихальних шляхів. Коли вчені на практичному досвіді вираховували запропонований індекс прогнозування астми, то було математично доведено, що у дітей з позитивним його значенням у трьохрічному, або навіть у більш ранньому віці, бронхіальна астма в 77 % випадках маніфестувала у віковий період від шести до тринадцяти років [128].

Отже, подальше вивчення передвістників формування такої хвороби як, є бронхіальна астма корисним і необхідним для передбачення імовірності її раннього розвитку у дітей [128].



## 1.5 Оцінка функції зовнішнього дихання, як основний діагностичний критерій бронхіальної астми у дітей

«Золотий стандарт» діагностики бронхіальної астми відсутній. Однак головними діагностичними критеріями цього захворювання є наявність як респіраторних симптомів, так і встановлення експіраторних порушень за даними спірометрії: зниження показників об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ ) та співвідношення об'єму видихаємого повітря в першу секунду після максимального вдиху до функції життєвої ємності легень ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) [3, 7].

Цей метод дозволяє лікарю підтвердити клінічний діагноз, прогнозувати особливості перебігу патологічного процесу, провести дифференційну діагностику, а також коригувати медикаментозну базову терапію і контролювати ефективність призначеного лікування. Однак, функцію зовнішнього дихання (ФЗД) при даній патології вивчено недостатньо.

Вимірювання обмеження току повітря через дихальні шляхи є дуже суттєвим для верифікації діагнозу бронхіальної астми. Безпосередньо оцінити ступінь обструкції дихальних шляхів можливо за допомогою визначення параметрів функції дихання. Це включає такі показники, як: об'єм форсованого видиху на першій секунді ( $ОФВ_1$ ), форсовану життєву ємність легень ( $ФЖЄЛ$ ) та пікову швидкість видиху ( $ПШВ$ ).

Вимірювання таких показників, як об'єм форсованого видиху на першій секунді ( $ОФВ_1$ ) та (форсовану життєву ємність легень)  $ФЖЄЛ$  виконують під час посиленого видиху, за допомогою спірометра. Співвідношення співвідношення об'єму видихаємого повітря в першу секунду після максимального вдиху до функції життєвої ємності легень ( $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ ) використовують для оцінки обструкції бронхів.

Порушення прохідності дихальних шляхів частіше спостерігається у дітей з бронхіальною астмою і супроводжується достовірним зниженням

майже всіх показників функції зовнішнього дихання. Визначення величини, що характеризує максимально швидкий видих повітря на першій секунді, індексу Тіффно та пікової швидкості видиху є найбільш інформативними для верифікації контрольованості бронхіальної астми, а решта показників часто залежить від індивідуальних особливостей пацієнтів. Тому проведення спірометрії пропонуються для оцінки функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою з метою встановлення діагнозу, індивідуалізації лікування і верифікації контрольованості перебігу захворювання.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріали дослідження

Дисертаційна робота виконувалася на клінічній базі кафедри факультетської педіатрії (зав. кафедри - д.мед.н., професор Недельська С.М.) Запорізького державного медичного університету (ректор – д.мед.н., професор Колесник Ю.М.), у відділенні алергології в КНП «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, міста Запоріжжя (директор – Запорожченко А.Г., зав. відділення Кізілова І.А.). Дослідження проводилося з 2016 по 2020 роки.

Всього було обстежено 120 дітей. З бронхіальною астмою під спостереженням перебувало 95 дітей: 81 хлопчик та 14 дівчаток, у віці від 8 до 17 років, 11 місяців, 29 днів (середній вік склав  $14,01 \pm 0,24$  років). Групу контролю склали 25 умовно здорових дітей: 19 хлопчиків та 6 дівчаток, репрезентативні за віком, середній вік склав  $13,76 \pm 0,43$  років. Здорові діти не мали жодних скарг. При об'єктивному дослідженні у дітей контрольної групи також не було ознак гострих інфекційних та хронічних захворювань, а показники лабораторних та інструментальних досліджень були в межах норми. Обстежені діти в порівнювальних групах за статтю та показниками віку не мали статистично вірогідних відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Для вирішення поставленої мети та задач дослідження було проведено у 2 етапи.

Перший етап передбачав збір, аналіз анамнестичних даних та анкетування стосовно умов та місця проживання дітей, алергологічну діагностику, оцінку фізичного розвитку та дослідження функції зовнішнього дихання.

На другому етапі дослідження пацієнтам проводилось молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена інтерлейкіну-4 (C-589T), альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), колагену COL1A1\_1 (rs1107946) та гена

ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з урахуванням клінічного перебігу бронхіальної астми та їх місця проживання.

Визначення поліморфізму інтерлейкіну-4 (C-589T) було проведене у 89 дітей хворих на бронхіальну астму та у 25 здорових дітей, поліморфізм гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) досліджено у 95 дітей з бронхіальною астмою та у 25 дітей з групи контролю. Молекулярно-генетичне дослідження генів колагену та актиніну здійснювали у 90 дітей з бронхіальною астмою та у 25 здорових дітей.

Діагноз бронхіальна астма був встановлений відповідно до протоколу, який регламентує правильне встановлення діагнозу та призначення лікування дітям з алергічними хворобами згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 08.10.2013 № 868 із урахуванням рекомендацій «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2019).

Групи дослідження були сформовані за наступними вимогами:

1. Вік дітей від 8 років до 17 років 11 місяців 29 днів.
2. Встановлений діагноз «Бронхіальна астма».
3. Згода батьків та /або пацієнта (старше 14 років) на проведення дослідження.

Критеріями виключення були:

1. Діти молодші 8 років та старші 18 років.
2. Діагностовані хронічні та гострі інфекційні захворювання; вроджені вади розвитку бронхолегеневої системи, вроджені або набуті вади серця, злоякісні пухлини та встановлена важка супутня соматична і психіатрична патологія.
3. Відмова пацієнта та / або батьків брати участь у дослідженні.

До початку дослідження діти та їхні батьки були своєчасно проінформовані про мету дослідження, завдання, методи обстеження та дана письмова інформована згода на участь у дослідженні. Також всі дослідження були проведені з дотриманням вимог біоетики з отриманням дозволу

біотичної комісії Запорізького державного медичного університету (протокол № 9 від 8.10.2020 р.).

Клінічне обстеження проводилось всім дітям, які знаходились під спостереженням. Був проведений аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнтів, враховані дані анамнезу життя та захворювання, аналіз скарг, дані об'єктивного обстеження з визначенням важкості перебігу захворювання та дослідженням дихальної системи. Так, при збиранні скарг, приділялась увага як скаргам з боку основного захворювання на бронхіальну астму, а саме: наявність кашлю переважно вдень, вранці, вночі, його характер (сухий, вологий, постійний, з мокротою чи без мокроти та її кольором) та нападу ядухи і час його виникнення з інформацією про ліки, які його купірують та частоту їх застосування. Також приділялась увага і скаргам щодо супутнього алергічного риніту або кон'юнктивіту чи шкірних проявів алергії (ринорея, закладеність носа, серозні, слизові, гнійні виділення, зуд, чхання, висипка на шкірі, лихеніфікації, екскоріації). При проведенні анамнестичного методу дослідження приділяли увагу особливостям перебігу анте- та неонатального періодів, віку маніфестації хвороби, строкам госпіталізації до стаціонару та тривалості захворювання. Реєструвались дані щодо порядкового номеру та особливостей перебігу вагітності та пологів, маса та довжина тіла при народженні, хвороби в неонатальному періоді та ранньому віці. Збір сімейного анамнезу включав запитання, що стосувались професійних несприятливих факторів та хвороб як з боку матері, так і по батьківській лінії. Шляхом опитування був встановлений тип вигодовування на першому році життя (штучне чи природне) та його тривалість. Також відмічались алергічні реакції, медикаментозна чи інсектна алергія або atopічний дерматит у ранньому чи іншому віці. Аналізувались анамнестичні показники фізичного та психомоторного розвитку як на першому році життя та дані щодо профілактичних щеплень та реакцій на них. Відмічались дані про можливі перенесені інфекційні захворювання: кір, вірусний гепатит, вітряна віспа, скарлатина, коклюш, туберкульоз. Проводилось опитування щодо

кількості перенесених гострих респіраторних захворювань, в тому числі – гострих обструктивних чи простих бронхітів, протягом життя з уточненням даних про частоту респіраторних хвороб протягом місяця чи року. Реєструвались дані щодо сезонності, кількості, тяжкості та тривалості нападів сухого кашлю чи ядухи та причинно-значимі алергени чи провокуючі напади такі тригерні фактори, як фізичні навантаження, стреси, різкий запах, зміна погоди, контакт з тваринами, рослинами, побутовим пилом, респіраторною інфекцією, харчовими продуктами, тощо. Анкетні дані заповнювались індивідуально для кожної дитини окремо за розробленими питаннями. За відповідями на запитання були отримані дані щодо району та умов перебування дітей у житлових приміщеннях. Питання щодо екології житла були наступними: проживання в приватному будинку чи квартирі, вік будівлі (до п'яти, десяти чи більше років), частота проведення ремонту (один раз на три, п'ять чи десять років). Якщо дитина проживала в квартирі, то був уточнений поверх, на якому було розташоване приміщення. Реєструвався період проживання в цьому помешканні, загальна та житлова площа і площа кімнати дитини. Якщо це був приватний будинок, то враховувався характер опалення (пічне, газове, водяне). Відмічались дані, чи були в кімнатах, де мешкали діти, килими, акваріум, кімнатні рослини, тварини, птахи, запах вологості чи плісняви, вироби з пуху і пір'я та частота прибирання кімнат в приміщенні. Зі слів батьків дітей, була врахована їх суб'єктивна оцінка повітря того району, де мешкали пацієнти та уточнювалось, чи покращувався стан їх здоров'я при зміні місця проживання під час відпусток. Це дозволило охарактеризувати середовищні та побутові особливості проживання дитини, соціально-гігієнічний стан житла, присутність чи відсутність домашніх тварин. Також були уточнені частота та особливості застосування косметичних та деяких хімічних засобів для прання чи очищення посуду та інших поверхонь.

## **2.2 Методи дослідження**

Пацієнтам, які перебували під спостереженням, було проведено

алергологічне дослідження в періоді ремісії захворювання. Для цього було застосовано шкірне алерготестування. Застосування ланцетів «ЛПТ – 1» для прик-тестів з пилковими, епідермальними та побутовими алергенами дозволило встановити гіперчутливість до цих алергенів. Алергени були виробництва ТОВ “Імунолог” (м. Вінниця, Україна). Постановку та оцінку проведених шкірних тестів виконували в умовах спеціально обладнаного кабінету алергологічного відділення КНП «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, міста Запоріжжя. Дослідження проводили згідно з "Інструкцією по використанню алергенів", згідно вимогам Наказу МОЗ України та АМН України за № 127/18 від 02.04.02 «Інструкція про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань». Перед проведенням шкірного алерготестування діти не приймали антигістамінні чи інші препарати, які могли вплинути на результати діагностики, щонайменше три дні, в середньому – 7 – 14 діб, в залежності від лікарського засобу. Після нанесення крапель алергена на шкіру пацієнта, оцінка результатів гіперчутливості оцінювалась через 15 – 20 хвилин. Якщо діаметр папули на шкірі був  $\geq 3$  мм при позитивному тесті з гістаміном та негативному результаті при тестуванні з контрольною рідиною, то це свідчило про сенсibilізацію організму до того чи іншого алергену. За розміром папули від 3 до 7 мм алергічна реакція вважалась позитивною, від 8 до 12 мм – виражено позитивною, від 13 мм і більше – гіперергічною. Функція зовнішнього дихання вивчалась шляхом проведення спірометричного дослідження на комп'ютерному спірографі «Пульмовент 2» ТУ У 33.1-02066769-005-2002 (м. Харків). Дослідження відбувалось зранку, натщесерце, або через 2-3 години після прийому їжі. Перед проведенням спірометрії, пацієнта було ретельно проінструктовано щодо техніки виконання дихальних маневрів, пропонувалося зробити декілька пробних видихів через мундштук, не під'єднаний до приладу. Безпосередньо перед дослідженням, діти відпочивали у спокійному стані 15 хвилин. Спірометричне дослідження проводилось у зручному сидячому положенні з

використанням носового зажиму. Пацієнт щільно зажимав губами загубник і виконував дихальний маневр тричі, з перервою. Визначались показники: життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), співвідношення показників ОФВ1/ФЖЄЛ %, максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25 %, 50 % і 75 % об'єма ФЖЄЛ (МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub> і МОШ<sub>75</sub>). Для визначення таких показників, як життєва ємність легень і загальна ємність легень, пацієнт під час спокійного дихання робив спокійний, максимальний видих (резервний об'єм видиху), після чого повільний, але максимально глибокий вдих (ЖЄЛ вдиху) і продовжував спокійно дихати. Під час дослідження показників форсованої життєвої ємності легень та об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), пацієнт повинен був максимально вдихнути та видихнути повітря максимально швидко (форсовано) до повного видиху всього повітря, далі повільно робив максимальний вдих до повного наповнення легень повітрям.

На момент встановлення клінічного діагнозу для диференційної діагностики і оцінки зворотної обструкції дихальних шляхів пацієнту пропонували виконати бронходилатацийний тест. Він визначав приріст об'єму форсованого видиху за першу секунду після використання бронхолітичного засобу. За результатами фармакологічної проби з бета – 2 - адреномиметиком короткої дії, збільшення показників пікової швидкості видиху (ПШВ) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) більше, ніж на 12%, вказував на зворотність бронхіальної обструкції. Діти, що проходили обстеження, перед проведенням даного дослідження, за шість годин перед цією пробою не використовували бронходилататорів. Спірометрія з дослідженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) проводилась до та через 15 хвилин після інгаляції фармакологічним засобом.

Взагалі, при оцінці спірометричного дослідження, дихальні маневри проводились три рази після того, як всі дії і їх послідовність виконання були пояснені пацієнту. Результат дослідження був оцінений з урахуванням



однаково виконаних повторних спроб під час дослідження та достовірності виконання якісного дихання на вдиху та видоуху.

Фізичний розвиток дітей оцінювався за загальною методикою із застосуванням центильних таблиць. Вимірювались маса тіла та зріст, які оцінювались з урахуванням статі та віку дитини за центильними таблицями. Якщо показники були в межах від 25 до 75 центилів, то вони розцінювались як нормальні середні показники. Якщо показники знаходились в інтервалі від 10 до 25 центилів, то маса тіла або зріст вважались зниженими, або нижчими за нормальні.

Низькими були результати, що відповідали вентиляним коридорам від 3 % до 10 %. Дуже низькими були результати, що знаходились нижче 3 центилю. Якщо ж показники маси тіла чи зросту за певним віком та статтю були в межах від 75 до 90 центилю, то ці показники вважались підвищеними. Дані в межах, що відповідали коридору від 90 до 97 центилю оцінювались як високі. Дуже високими були результати вимірювання маси чи зросту, якщо вони знаходились вище 97 центилю. Індекс маси тіла вираховувався як відношення маси тіла до зросту в квадраті з подальшим порівнянням цього показника з нормативними даними, також з урахуванням статі дитини.

Визначення поліморфізму гена (C-589T, rs2243250) інтерлейкіну-4, (rs1107946) колагену (COL1A1\_1), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) проводилось методом полімеразної ланцюгової реакції згідно з інструкцією (AppliedBiosystems, USA) з використанням примірників тотальної ДНК, отриманої з цільної венозної крові з використанням реагентів «SNP-Скрин» (виробник «Syntol»), ООО НПФ «Литех», TagMan®SNPGenotypingAssay на ампліфікаторі CFX96TM Real-Time PCR DetectionSystems («Bio-Rad laboratories, Inc.», USA). Наукові дослідження виконувались на базі ПЛР - лабораторії навчального медико-лабораторного центру Запрізького державного медичного університету, місто Запоріжжя.

### 2.3 Методи статистичного аналізу

Для статистичної обробки аналізу отриманих даних дослідження використовувались непараметричні методи статистики ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 13.0, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J. Для визначення нормального розподілу величин використовували криву Гаусса. При графічному зображенні кривої зі зміщенням центру верхівки вправо або вліво, розподіл не був нормальним. Результати при нормальному розподілі даних були представлені з визначенням середньої величини ( $M$ ) та її стандартної похибки ( $m$ ). При нормальному розподілі використовували  $t$ -критерій Стюдента для оцінки відмінностей показників в групах, які порівнюються. При ненормальному розподілі для порівняння величин у групах використовувались загальноприйняті непараметричні методи статистики. У вигляді медіани ( $Me$ ) та міжквартильного розмаху 25 та 75 перцентиль ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) були представлені дані при відхиленні розподілу від нормального. Для порівняння в різних групах певних даних або частот алелів і генотипів застосовували спосіб обробки результатів « $2 \times 2$  Table», the Chi-square ( $df=1$ ). Для порівняння груп з визначенням ризику настання шансу розвитку певної події було розраховане відношення шансів (ВШ) з обчисленням 95 % довірчого інтервалу (ДІ 95 %). Інформативними вважались значення, якщо нижня межа довірчого інтервалу була  $> 1,0$ . Кореляційна залежність між показниками перевірялась при застосуванні непараметричних методів кореляції Спірмена ( $R$ ) та гамма ( $\Gamma$ ). Сильним вважався зв'язок між двома параметрами при значеннях коефіцієнта кореляції, що перевищував 0,7, середній – що був більшим за 0,5 та меншим за 0,7, слабкий – якщо був меншим за 0,5. Для визначення ризику настання події використовували факторний та ROC-аналіз даних. При проведенні ROC-аналізу враховували показники чутливості, специфічності та «AUC», або площину під ROC-кривою. При значенні «AUC» більше 0,5 математичну модель можна було вважати придатною до застосування. Прогнозування вірогідності розвитку події виконувалось при складанні рівняння лінійної

регресії. Отримані результати статистичного аналізу при значенні  $p < 0,05$  вважались вірогідними.

### РОЗДІЛ 3

## АНАМНЕСТИЧНА, КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ТА АЛЕРГОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЇХ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

### 3.1 Клінічна характеристика дітей з бронхіальною астмою

При надходженні до стаціонару було обстежено 95 пацієнтів, з яких хлопчиків 85,3 % (n = 81), дівчаток 14,7 % (n = 14), середній вік яких склав  $14,01 \pm 0,24$  років. За результатами анамнестичних даних та об'єктивного обстеження характерними були скарги на сухий кашель – 93,6 % (n = 89). Вологий кашель спостерігався майже у чверті обстежених – 26,31 % (n = 25). Неконтрольований та частково контрольований перебіг бронхіальної астми характеризувався приступами ядухи, що реєструвались у 38 % (n = 37), виникали вночі у 24,21 % (n = 23). Експіраторна задишка турбувала 17,89 % (n = 17). Аускультативно сухі хрипи відмічались у 37,89 % (n = 36), вологі хрипи – 7,34 % (n = 7).

Також було проаналізовано особливості анамнезу життя хворих дітей з групи спостереження, які вірогідно мали вплив на виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. Слід зазначити, що у 48 дітей (50,52 %) мати хворіла на бронхіальну астму, у 25 пацієнтів (26,31 %) – батько, а у 14 (14,73 %) одночасно і мати, і батько.

Несприятливий перебіг антенатального періоду відзначався у 35,78 % (n = 34) з групи дослідження, передчасно народилися 4,21 % (n = 4). Ускладнення інтранатального періоду відмічено у 13 (13,68 %) хворих на бронхіальну астму. Малу масу тіла при народженні < 2500 грам мали 5 дітей (5,26 %). Серед обстежених дітей до року на природному вигодовуванні знаходилося 76,84 % (n = 73). Штучне харчування мали 23,16 % (n = 22) дітей. Вони вигодовувались адаптованими молочними сумішами.

Харчова алергія реєструвалась у 45 дітей (47,37 %), інсектна – у 23 дітей (24,21 %) та медикаментозна у 27 пацієнтів (28,42 %).

Діагноз бронхіальної астми встановлювався на підставі даних анамнезу та даних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень за загальноприйнятими критеріями встановлення діагнозу відповідно до національних протоколів та європейських рекомендаційних регламентуючих документів (GINA) із врахуванням тяжкості перебігу захворювання.

Так, діагноз «Бронхіальна астма» вперше було встановлено у віці  $5,37 \pm 0,29$  роки. У 32,63 % ( $n = 32$ ) остаточний діагноз був виставлений пізніше, ніж розвинувся перший випадок бронхообструкції, різниця склала  $0,81 \pm 0,17$  роки.

Встановлено, що у 27,36 % ( $n = 26$ ) дітей був інтермітуючий перебіг бронхіальної астми. У 34,7 % ( $n = 33$ ) відзначався легкий персистуючий перебіг. Середньо-тяжкий персистуючий перебіг захворювання у 32,63 % ( $n = 31$ ), тяжкий персистуючий перебіг зареєстровано у 5,2 % ( $n = 5$ ) Розподіл дітей за перебігом бронхіальної астми та віком представлений в таблицях 3.1, 3.2

Таблиця 3.1 - Розподіл дітей за перебігом бронхіальної астми (абс./ %)

Перебіг БА	Усі діти		Дівчата		Хлопчики	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Інтермітуюча БА	26	27,36	5	36	21	26
Легка персистуюча БА	33	34,7	6	43	27	33
Персистуюча БА середньої тяжкості	31	32,63	1	7*	30	37*
Тяжка персистуюча БА	5	5,2	2	14	3	4

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Всього	95	100	14	100	81	100

Примітка: \* - статистично значуща різниця за статтю ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, персистуюча бронхіальна астма середньої тяжкості достовірно частіше зустрічалася у хлопчиків, ніж у дівчаток ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2 - Розподіл дітей за віком та за перебігом бронхіальної астми (абс./ %)

Перебіг БА	Усі діти		Вік дитини	
	n	%	M	m
Інтермітуюча БА	26	27,36	14,03	$\pm 0,32$
Легка персистуюча БА	33	34,7	14,16	$\pm 0,42$
Персистуюча БА середньої тяжкості	31	32,63	14,22	$\pm 0,49$
Тяжка персистуюча БА	5	5,2	12,2	$\pm 0,72$

Примітка: За віком статистично значущої різниці не було ( $p > 0,05$ ).

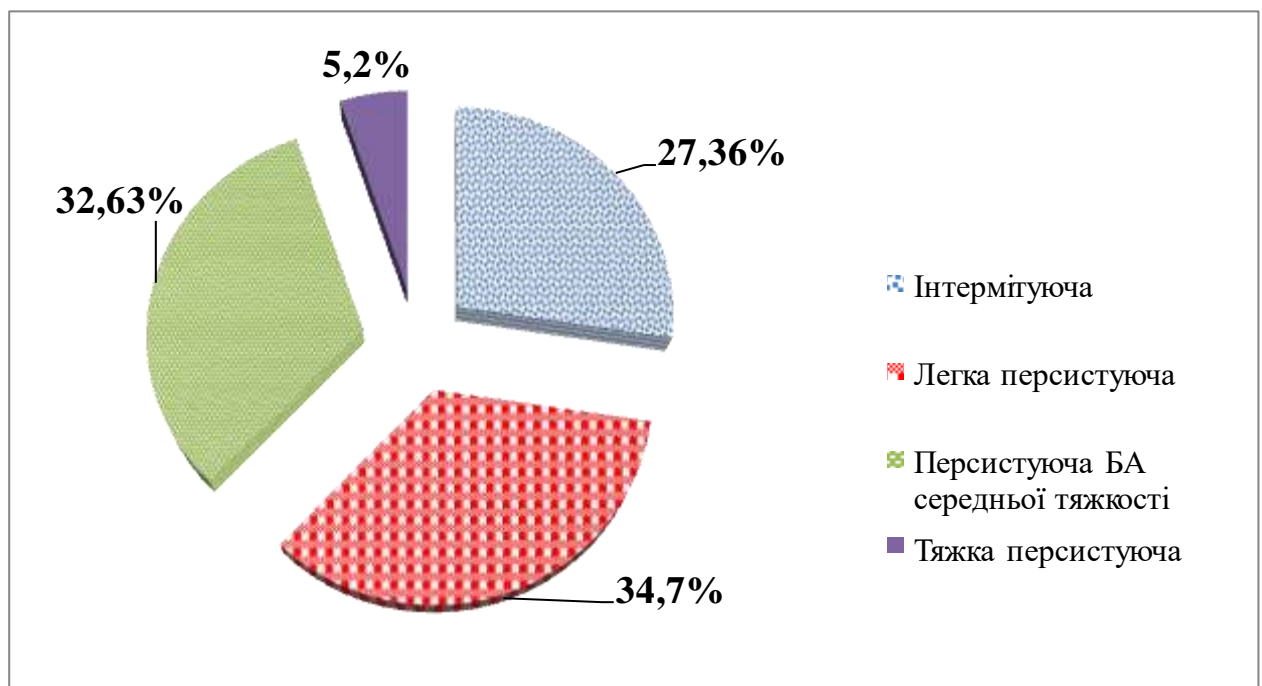


Рисунок 3.1 - Клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей.

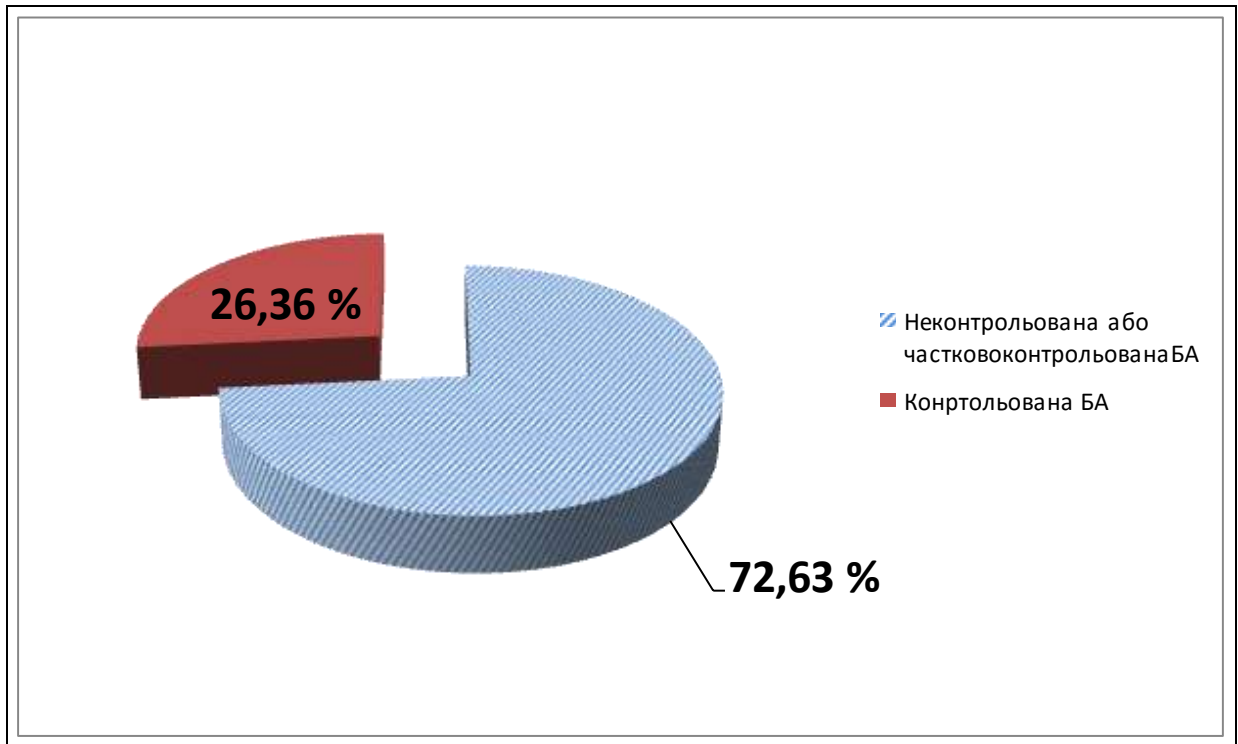


Рисунок 3.2- Контрольованість бронхіальної астми у дітей (%).

За результатами проведеного дослідження встановлено, що достовірно частіше за консультативною допомогою до лікаря-алерголога звертались діти в періоді загострення бронхіальної астми. Так, в періоді загострення, було оглянуто 69 (72,63 %) хворих дітей з бронхіальною астмою з частково або неконтрольованим перебігом. І тільки 26 (26,36 %) дітей з бронхіальною астмою, що мали контрольований перебіг, самостійно звертались до алерголога в періоді ремісії для проведення профілактичних заходів для попередження періодів загострення в подальшому.

Проведена оцінка фізичного розвитку пацієнтів показала, що показники зросту в межах середніх значень (25 – 75 центілі) мали майже половина хлопчиків (48,68 %) та більше, ніж половина дівчаток (64,29 %). Низький зріст мали 7,14 % дівчаток, в той час як у хлопчиків таких даних не було зареєстровано. В межах знижених показників був зріст у 1,32 % хлопчиків та 7,14 % дівчаток. Але в цілому, низькорослість частіше реєструвалась у дівчаток, ніж у хлопчиків. Майже третина хлопців (31,58 %) мали підвищені показники зросту. А от дівчаток з такою градацією зросту не

було. Проте високий зріст був характерним для 18,4 % хлопчиків та 21,43 % дівчаток.

При оцінюванні маси тіла за центильними таблицями, з урахуванням віку та статі, було встановлено, що серед всіх хлопчиків зовсім не реєструвалось показників в межах низьких значень, а серед дівчаток – тільки в межах знижених даних. В той же час більше половини хлопчиків (68,42 %) та майже дві третина дівчаток (71,43 %) мали середні показники маси тіла. Маса тіла нижче середніх даних реєструвалась тільки у 5,26 % хлопчиків. Показники маси тіла в межах підвищених значень були у 19,74 % хлопчиків та у 14,29% дівчаток.

Маса тіла в межах високих показників відмічалась у 6,58% хлопчиків та 7,14 % дівчаток. Ці дані показали, що велика маса тіла реєструвалась маже з однаковою частотою, як у хлопчиків, так і у дівчаток.

Проте більш точно про стан фізичного розвитку дітей з бронхіальною астмою свідчило подальше оцінювання індексу маси тіла. Так, було встановлено, що у 60 % дітей цей індекс маси тіла відповідав нормі, недостатня маса зафіксована у 36,84 %, а надлишкова - в 3 % випадків (табл. 3.3)

Таблиця 3.3 – Індекс маси тіла у дітей з бронхіальною астмою

ІМТ кг/м <sup>2</sup>	Діти з БА (n = 95)	M±m
Недостатня маса	35 (36,84 %)	17,02±0,21
Норма	57 (60 %)	20,21±0,22
Надлишкова маса	3 (3,15 %)	29,12±0,39

Примітка: За індексом маси тіла статистично значущої різниці не було (p>0,05).



За оцінкою індексу маси тіла, недостатня маса тіла визначалась у 30,84 % хлопчиків та 71,42 % дівчат, ( $\chi^2 = 8,44$ ,  $p = 0,0037$ ); нормальні показники індексу маси тіла були у 65,43 % та 28,58 % відповідно, ( $\chi^2 = 6,76$ ,  $p = 0,093$ ) а надлишкова вага зареєстрована лише у 3,7 % хлопців (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Індекс маси тіла у хлопчиків та дівчаток ( $M \pm m$ )

ІМТ кг/м <sup>2</sup>	Хлопчики (n = 81)	Дівчата (n =14)
Недостатня маса	25 (30,84 %)*	10 (71,42 %)
Норма	53 (65,43 %)*	4 (28,58 %)
Надлишкова маса	3 (3,7 %)	0 (0 %)

Примітка. \* – достовірність різниці між групами дітей ( $p < 0.05$ ).

Оскільки персистуючий перебіг бронхіальної астми найчастіше обумовлений гіперчутливістю до побутових алергенів, які максимально накопичуються в місцях помешкання дітей, то ми також вирішили охарактеризувати побутові умови життя дітей за допомогою анкетування.

Аналізуючи відповіді на питання, що характеризували умови проживання сім'ї, наявність подушок із пір'я, килимів, хатніх рослин, домашніх тварин, птахів та відомості щодо застосування видів шампунів, мила, миючих засобів, до складу яких, хоч і входять фосфати, бронопол, лаурил-сульфату натрію або триклозан, та все ж таки досить широко використовуються в побуті.

Проведений аналіз отриманих відповідей на запитання в анкеті, що характеризують умови проживання дітей, показав, що майже всі обстежені діти проживали в квартирах, і лише одиниці – у власних будинках.

Так, в квартирах мешкало 87 (91,57 %) дітей з бронхіальною астмою і всі 25 (100 %) здорових дітей ( $p > 0,05$ ). У всіх цих дітей в квартирах було центральне опалення в зимовий період. У власних будинках мешкало тільки

8 дітей (8,42 %) з бронхіальною астмою (із них взимку у двох випадках було газове опалення та в одному – пічне). Також всі помешкання були збудовані більше 10 років тому назад. Між строками давності зробленого ремонту для покращення житлових умов простежувалась достовірна відмінність, що здорові діти частіше мешкали в кімнатах з ремонтом п'яти-десятирічної давнини 20 дітей (80 %) ніж діти з бронхіальною астмою - 50 (52,63 %). Більше ніж 10 років не мали ремонту в своїх оселях 45 (47,36 %) дітей з бронхіальною астмою ( $\chi^2 = 4,60$ ;  $p = 0,0320$ ) з ВШ= 3,56; ДІ [1,08; 11,68] при порівнянні з 5 (20 %) здорових дітей.

На підвищену вогкість та плісняву на стінах у помешканнях вказували 29,41 % дітей із бронхіальною астмою та 16 % здорових, проте достовірної різниці між цими даними не було ( $p < 0,05$ ). Килими в помешканні були майже в кожній родині, як у дітей із бронхіальною астмою 87 (91,57 %), так і в контрольній групі спостереження 23 (92 %) ( $p < 0,05$ ). Використовували подушки з пуху та пір'я 37 (38,94 %) обстежених із бронхіальною астмою та 4 (16 %) здорових. І хоч хворі діти мали вироби з пуху та пір'я майже в два рази частіше, проте статистично достовірних відмінностей між цими показниками не було ( $p < 0,05$ ).

Кімнатні рослини, які знаходились в кімнатах, достовірно частіше мали здорові діти 23 (92 %), ніж діти із бронхіальною астмою – 8 (8,42 %),  $\chi^2 = 40,14$ ;  $p = 0,0001$ . Проте це пояснювалось тим, що в помешканнях дітей із бронхіальною астмою більш раніше та ретельніше дотримувались елімінаційних заходів.

В домашніх оселях обстежених дітей були акваріуми з рибками (20,59 % - у пацієнтів з бронхіальною астмою та у 16 % здорових), птахи (7,14 % тільки у дітей з бронхіальною астмою), та інші тварини (кішки, собаки, гризуни, що достовірно частіше утримували 35,29 % дітей з бронхіальною астмою (ВШ= 6,27, ДІ [1,26; 31,29]) проти 8 % в групі здорових). Дані наведені у таблиці 3.5

Таблиця 3.5 - Видова характеристика тварин, яких утримували в помешканнях (абс./%)

Групи	n	Утримували тварин	Видова характеристика тварин		
			Коти	Собаки	Гризуни
Діти з БА	95	12/12,63*	8/8,42*	3/3,51	1/1,05
Здорові	25	2/8*	1/4*	1/4	0

Примітка. \* – достовірність різниці між групами дітей ( $p < 0.05$ ).

Видова характеристика тварин, яких утримували в помешканнях, показала, що діти з бронхіальною астмою достовірно частіше, ніж здорові, контактували з котями та продуктами для підтримки їх життєдіяльності (корм, наповнювачі, тощо).

Для здійснення елімінаційних заходів, в помешканнях обстежених дітей застосовувались різноманітні хімічні засоби, а самі діти користувались такими засобами гігієни, як косметичні креми. Тому ми продовжили опитування пацієнтів з бронхіальною астмою та здорових дітей із залученням до анкет питань щодо особливостей використання косметичних кремів та гігієнічних засобів (шампунів, мила) та застосування засобів побутової хімії для прання речей та миття посуду.

Так, в таблицях 3.6, 3.7, 3.8 представлені результати анкетування, за якими було встановлено, що здорові діти достовірно частіше використовували для індивідуального догляду косметику, шампуні, мило для купання, призначені для дітей і майже не містили бронополу (формальдегіду), парабенів, триклозану, а концентрація лаурил-сульфату натрія (SLS) у милі не перевищувала 1 %.

Таблиця 3.6 - Використання косметичних кремів (абс/%)

Групи	n	Жодного	Дитячого	Дорослого	Маркетингового
1	2	3	4	5	6
Діти з БА	95	17/17,87	6/6,31	58/61,05	14/14,73
Здорові	25	8/32	10/40	1/4	6/24
p		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка. p – достовірність різниці між відповідними групами дітей.

Таблиця 3.7 - Використання шампунів (абс/%)

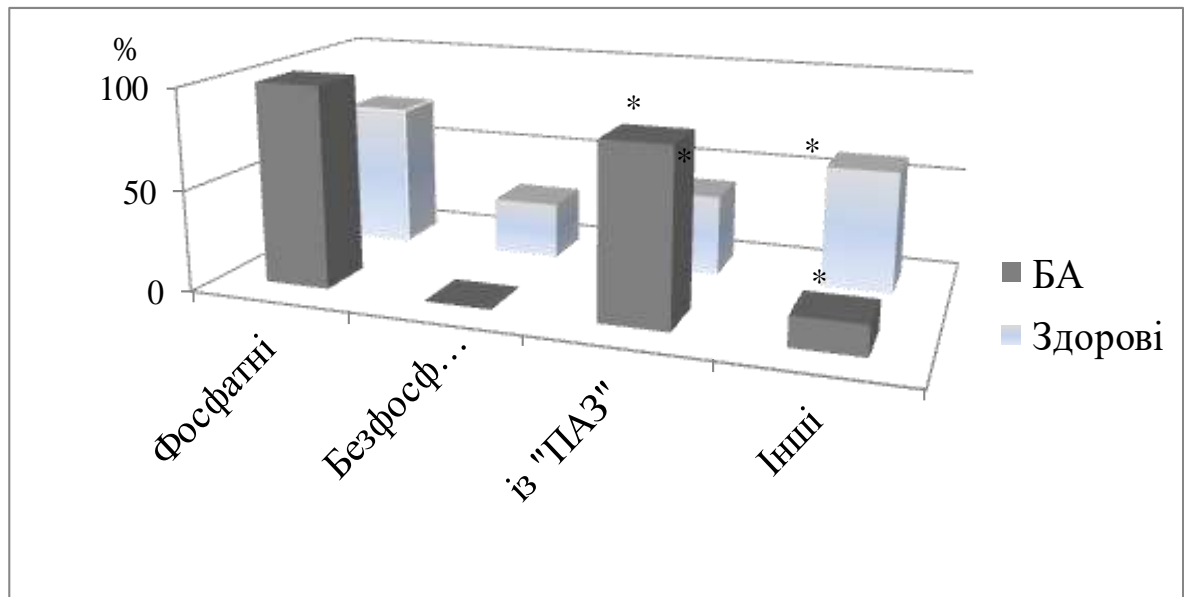
Групи	n	Дитячий	Дорослий	Маркетинговий
Діти з БА	95	31/32,63	58/61,05	6/6,32
Здорові	25	20/80	4/16	1/4
p		<0,05	<0,05	>0,05

Примітка. p – достовірність різниці між відповідними групами дітей.

Таблиця 3.8 - Використання мила (абс/%)

Групи	n	Дитяче	Доросле	Маркетингове
Діти з БА	95	31/32,63	64/67,36	0
Здорові	25	18/72	6/24	1/4
p		<0,05	<0,05	>0,05

Примітка. p – достовірність різниці між відповідними групами дітей.



Примітка. (\* -  $p < 0,05$  в порівнянні зі здоровими)

Рисунок 3.3 - Характеристика миючих засобів, що застосовувались в побуті дітей.

Характеристика миючих засобів, що застосовувались в побуті дітей, представлена на рисунку 3.3.

Пральні порошки для прання речей, незалежно від його виробника, були фосфатні і використовувались майже з однаковою частотою, як в сім'ях хворих, так і здорових дітей. У щоденному побуті для миття посуду, в сім'ях дітей, що мали бронхіальну астму, достовірно частіше використовували засоби, що містили поверхнево-активні засоби, ніж в сім'ях здорових, де використовували інші миючі засоби.

Вважаючи на великий асортимент косметичних, миючих та інших хімічних засобів представлених в Україні, безумовно, в структурі сенсibilізації населення все більшого поширення набуває гіперчутливість до хімічних алергенів при уповільненому типу алергічних реакцій, проте на даний момент провести патч-тестування зі стандартизованими гаптенами-алергенами хімічних речовин неможливо, тому що виробництво їх сьогодні призупинено.

### 3.2 Алергологічна діагностика

За результатами шкірних проб, ми вирішили встановити етіологічні чинники перебігу бронхіальної астми за наявності гіперчутливості до основних побутових, епідермальних та пилкових алергенів, реалізація якої, безумовно, є результатом взаємодії також і як генетичних чинників, так і чинників навколишнього середовища та побутових умов проживання.

Серед побутових алергенів, найбільш значимими були алергени домашнього пилу, кліщі побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* та *Dermatofagoides farinae*, алергени пуху та пір'я, хутра вівці, а серед епідермальних – алергени епідермісу kota, собаки та кроля. Частота реєстрації позитивних шкірних тестів до побутових та епідермальних алергенів у дітей представлена на рисунку 3.4

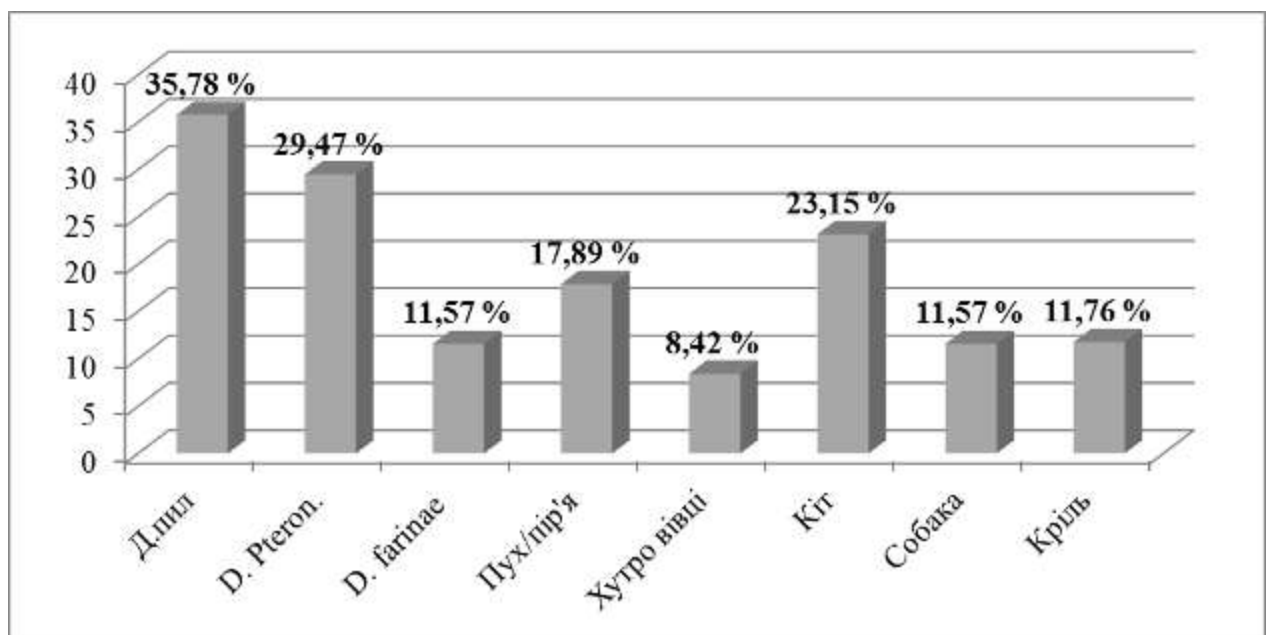


Рисунок 3.4 - Результати шкірного тестування хворих дітей з побутовими та епідермальними алергенами.

За результатами гіперчутливості до побутових алергенів, слід відмітити, що майже третина підлітків хворих на бронхіальну астму мали сенсibilізацію до домашнього пилу 35,78 % (n = 34) та до кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* - 29,47 % (n = 28). Сенсibilізація до

епідермісу kota реєструвалась в 23,15 % (n = 22) та пуху і пір'я 17,89 % (n = 17). За виразністю сенсibilізації, з урахуванням розміру папули при оцінці результатів шкірного прик-тестування, з використанням непараметричного методу гамма-кореляції у дітей з бронхіальною астмою простежувався прямий помірний кореляційний зв'язок між гіперчутливістю до епідермальних алергенів домашнього пилу та до алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatofagoides pteronissinus* (gamma correlation 0,59,  $p < 0,05$ ). Між гіперчутливістю до епідермальних алергенів домашнього пилу простежувався прямий сильний кореляційний зв'язок до алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatofagoides pteronissinus* (gamma correlation 0,75,  $p < 0,05$ ) і помірний – до *Dermatofagoides farina* (gamma correlation 0,59;  $p < 0,05$ ).

Також був проведений аналіз показників сенсibilізації до пилку рослин у 95 дітей з бронхіальною астмою. Ці діти при проведенні алерготестування не мали загострення хвороби. У них були відсутні будь-які скарги. Також при їх об'єктивному обстеженні не було симптомів як бронхіальної астми, так і інших захворювань.

За результатами шкірного алерготестування у дітей гіперчутливість до пилоквих алергенів переважала, та була виявлена у 88 % (n = 84) обстежених пацієнтів. Пилок амброзії залишився провідним регіональним фактором сенсibilізації, до якого найбільш часто діагностувалась гіперчутливість у дітей і склала 58,94 % (n = 56). Також діагностована сенсibilізація до пилку соняшника 21,05 % (n = 20) та пилку кукурудзи 18,94 % (n = 18). (Рис.3.5)

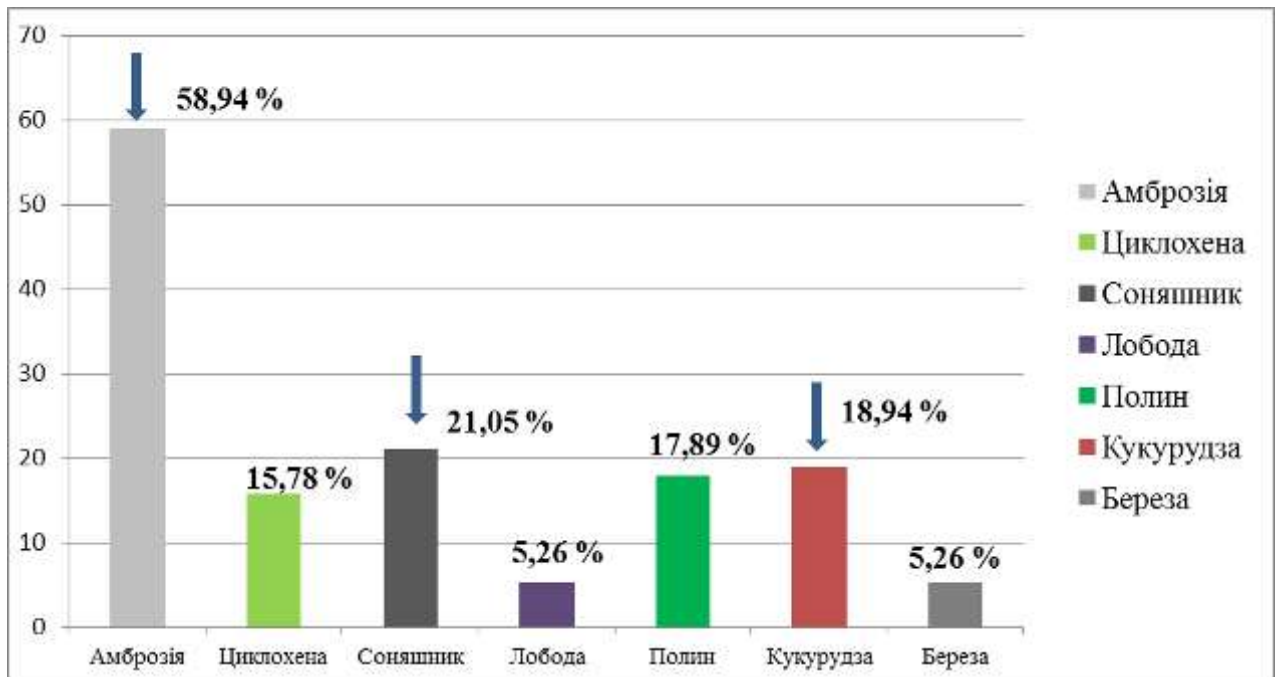


Рисунок 3.5 - Частота реєстрації позитивних шкірних тестів до пилоквих алергенів (%).

З наведених даних видно, що обстежені діти мали полівалентну сенсibilізацію. Було встановлено, що мажорним пилковим алергеном у дітей міста Запоріжжя була амброзія. Проте, такі алергени, як кукурудза та соняшник, хоч і не відносяться до мажорних, проте сенсibilізація до них реєструвалась майже у кожної п'ятої дитини. А знання про розвиток перехресної алергії у пацієнтів, сенсibilізованих мажорним алергеном, теж потребує організації роз'яснювальних бесід чи інших дій. В подальшому результати алерготестування враховувались для здійснення елімінаційних заходів з усунення впливу причинно-значущих алергенів, призначення індивідуалізованої алерген-специфічної імунотерапії з причинно-значущими алергенами та проведення профілактичних заходів.

### 3.3 Параклінічні маркери атопії у дітей

У 95 дітей з бронхіальною астмою був проведений аналіз результатів лабораторних методів дослідження з визначенням загального імуноглобуліну Е та еозинофільного катіонного протеїну. В результаті проведеної роботи було встановлено, що підвищення рівня еозинофільного катіонного протеїну,



відмічались у 29,47 % (n = 29) дітей з бронхіальною астмою. Загальний імуноглобулін Е перевищував нормальні показники у 70,52 % (n = 67) дітей з бронхіальною астмою (рис 3.7)

Між рівнем імуноглобуліну Е загальним і еозинофільним катіонним протеїном кореляційний зв'язок Spearman Rank Order Correlatons становив  $R = 0,29$ ,  $p < 0,05$ .

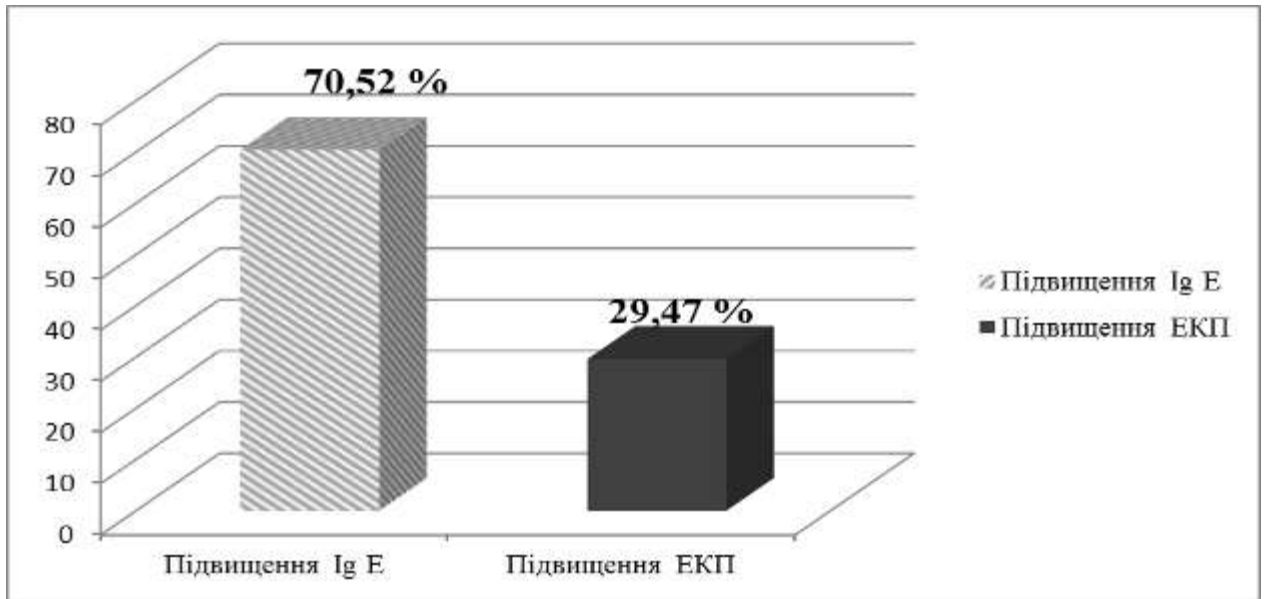


Рисунок 3.6- Характеристика лабораторних показників (IgE загального та ЕКП).

Таблиця 3.9 – Показники рівня (загального IgE; еозинофільного катіонного протеїну в залежності від перебігу бронхіальної астми,  $M \pm m$

Перебіг БА	Ig E (МО/мл)	ЕКП (нг/мл)
1	2	3
Інтермітуючий (n = 26)	351,12±71,15	22,12±2,57
Легкий персистуючий (n = 33)	448,42±89,93	34,26±3,72
Персистуючий середньої тяжкості (n = 31)	534,53±91,65	54,96±8,11
Тяжкий персистуючий (n = 5)	762,72±133,4	158,4±23,97

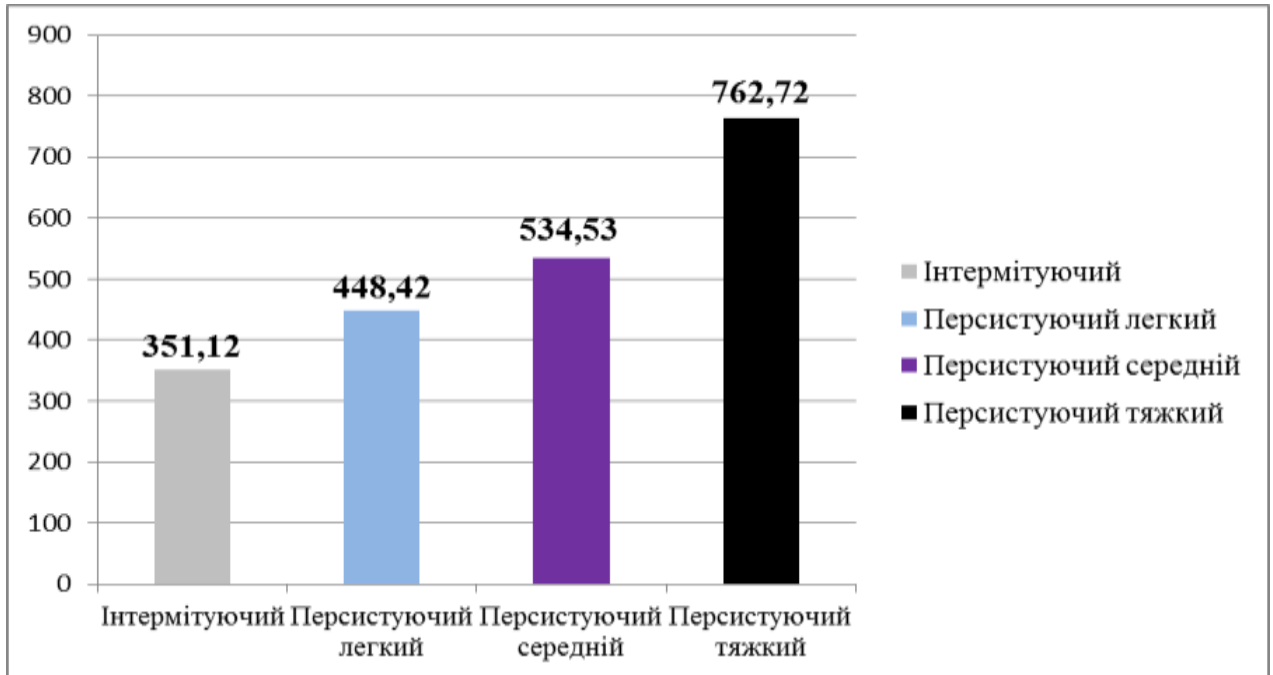


Рисунок 3.7 - Середній рівень імуноглобуліна Е (МО/мл)

Аналіз лабораторних показників показав, що найбільш інформативним лабораторним маркером алергічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою, був імуноглобулін Е загальний, який підтвердив необхідність рекомендувати до використання цей додатковий метод діагностики.

### 3.4 Оцінка функції зовнішнього дихання

В періоді ремісії була проведена оцінка функції зовнішнього дихання у 95 дітей з БА: у 14 дівчаток (14,73 %) та у 81 хлопчика (85,26 %).

Середній вік пацієнтів склав  $14,01 \pm 0,24$  років серед хворих на бронхіальну астму та  $13,76 \pm 0,43$  років у групі контролю. Групу контролю склало 25 практично здорових дітей 6 дівчаток (24 %) та 19 хлопчиків (76 %). І хоч хлопчиків було більше, ніж дівчаток, проте співвідношення хлопчиків і дівчаток в кожній групі при їх порівнянні, не мало статистично значимих відмінностей,  $p > 0,05$ .

При цьому було встановлено, що не було достовірних відмінностей в групах порівняння за статтю, показниками зросту ( $1,68 \pm 0,012$  сантиметрів у

дітей з бронхіальною астмою та  $1,64 \pm 0,016$  сантиметрів у здорових) і віку ( $14,01 \pm 0,24$  років у дітей з бронхіальною астмою та  $13,76 \pm 0,43$  років - у здорових). В результаті проведеного спірометричного дослідження було встановлено, що медіани та інтерквартильні інтервали більшості показників спірометричного дослідження у дітей з бронхіальною астмою достовірно відрізнялись від показників здорових дітей (табл. 3.10). Визначено, що значення медіани показника об'єму форсованого видиху на першій секунді навіть в періоді ремісії було у межах 73,97%, що відповідало легкому або помірному ступеню порушень функції зовнішнього дихання.

При якісному аналізі зареєстрованого на спірограмі повітряного потіку за допомогою кривої петлі «потік - об'єм» та порівнянні її графічного зображення з нормальною кривою «потік - об'єм», було встановлено, що при наявності обструктивного типу дихання у дітей з бронхіальною астмою зареєстрована крива була наближена до вісі ординат із загостреним піком. Це було обумовлено зменшенням швидкості повітряного потіку, що проходив по дихальним шляхам. При цьому піковий потік не досягав свого максимального значення, а на графіку візуалізувалась більша втрата площини під кривою нормального «потіку - об'єму», а форма петлі пацієнтів була змінена за обструктивним типом.

Таблиця 3.10 - Показники функції зовнішнього дихання у дітей (Ме (Q25-Q75))

Групи	Діти з БА (n = 95)	Здорові (n = 25)
1	2	3
ЖЄЛ(%)	65,91 (56,83 – 79,19)*	107,00 (100,48 – 111,00)
ФЖЄЛ(%)	75,13 (63,73 – 87,05)*	99,05 (93,10 – 100,25)
ОФВ <sub>1</sub> (%)	73,97 (62,57 – 81,84)*	105,15 (100,25 – 108,15)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ (%)	93,84 (81,12 – 100)*	107,20 (102,95 – 110,65)

Продовження таблиці 3.10

1	2	3
МОШ <sub>25</sub> (%)	75,89 (64,56 – 90,54)*	101,6 (94,9 – 117,5)
МОШ <sub>50</sub> (%)	82,45 (69,81 – 103,85)*	96,6 (77,75 – 102,7)
МОШ <sub>75</sub> (%)	82,01 (56,5 – 114,02)*	95,8 (86,4 – 109,5)

Примітка: \* – достовірна різниця між групами дітей ( $p < 0,05$ ).

Безумовно, достовірно найменші показники зовнішнього дихання реєструвались у дітей з бронхіальною астмою, а найвищі – у здорових дітей. Так, статичний показник життєвої ємності легень (ЖЄЛ %) становив 65,91 (56,83 – 79,19) у хворих проти 107,00 (100,48 – 111,00) – у здорових,  $p < 0,05$ .

Показник форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ %) у дітей з бронхіальною астмою був в межах помірних патологічних відхилень і становив 75,13 (63,73 – 87,05) проти 99,05 (93,10 – 100,25) у дітей з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Достовірно відрізнялись між собою і дані таких динамічних показників, як об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1%): 73,97 (62,57 – 81,84) у дітей з бронхіальною астмою проти 105,15 (100,25 – 108,15) – у дітей з групи контролю,  $p < 0,05$ .

Співвідношення показників ОФВ1/ФЖЄЛ % становили 93,84 (81,12 – 100) проти 107,20 (102,95 – 110,65), відповідно ( $p < 0,05$ ). Показники максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 %, 50 % і 75 % об'єма ФЖЄЛ (МОШ<sub>25</sub> %, МОШ<sub>50</sub> % і МОШ<sub>75</sub> %) в групі дітей з бронхіальною астмою в періоді ремісії можна вважати, що знаходились в межах «умовної» норми, тому що були достовірно нижчими за дані спірометричного дослідження здорових дітей (75,89 (64,56 – 90,54) проти 101,6 (94,9 – 117,5),  $p < 0,05$ ; 82,45 (69,81 – 103,85) проти 96,6 (77,75 – 102,7),  $p < 0,05$ ; 82,01 (56,5 – 114,02) проти 95,8 (86,4 – 109,5),  $p < 0,05$ ).

Отже, у дітей з бронхіальною астмою в періоді ремісії спостерігалось рівномірне зниження всіх показників функції зовнішнього дихання при порівнянні зі здоровими дітьми, а при порівнянні із загальноприйнятими

межами норми, показники форсованої життєвої ємності легень та об'єму форсованого видиху за першу секунду свідчили про наявність помірних обструктивних порушень функції зовнішнього дихання.

Таблиця 3.11 - Показники функції зовнішнього дихання у дітей в залежності від перебігу бронхіальної астми (Me (Q25;Q75))

Перебіг БА	ЖЄЛ (л)	ФЖЄ Л (л)	ОФВ 1 (л)	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄ Л	МО Ш 25 (л/с)	МО Ш 50 (л/с)	МО Ш 75 (л/с)
Інтермітуючий (n = 26)	2,20 (1,68- 2,72)	2,64 (1,88- 3,49)	2,19 (1,59- 2,76)	0,79 (0,72-0,9)	4,75 (3,84- 5,44)	3,40 (2,63- 3,79)	1,75 (1,31- 2,02)
Легкий персистуючий (n = 33)	2,30 (1,5- 2,7)	2,69 (1,86- 3,14)	2,31 (1,59- 2,81)	0,83 (0,83-0,9)	4,58 (3,7- 5,41)	3,03 (2,66- 4,46)	1,98 (1,16- 2,75)
Персистуючий середньо - тяжкий (n = 32)	2,57 (1,8- 3,42)	2,93 (2,34- 3,93)	2,61 (1,89- 3,4)	0,80 (0,73-0,91)	5,14 (3,83- 5,87)	3,86 (2,59- 4,78)	2,21 (1,7- 3,2)
Тяжкий персистуючий (n = 5)	1,58 (1,4- 1,71)	1,82 (1,45- 2,3)	1,60 (1,43- 1,83)	0,87 (0,86-0,91)	3,82 (3,35- 4,28)	3,21 (2,95- 3,52)	1,53 (1,02- 2,02)
p(i-т.п)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p(л.п.-т.п)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p(с.п.-т.п)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В таблиці 3.11 представлені абсолютні значення показників функції

зовнішнього дихання в періоді ремісії у дітей з бронхіальною астмою в залежності від перебігу захворювання. Було встановлено, що показники зовнішнього дихання у дітей із бронхіальною астмою в залежності від ступеня тяжкості захворювання відрізнялись на рівні тенденцій. Так, закономірно, що при тяжкому персистуючому перебігу бронхіальної астми найменшими були життєва ємність легень (1,58 (1,4- 1,71) л), форсована життєва ємність легень (1,82 (1,45-2,3) л), об'єм форсованого видиху за першу секунду (1,60 (1,43-1,83) л) та показники максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 %, 50 % і 75 % ФЖЄЛ (3,82 (3,35-4,28) л/с; 3,21 (2,95-3,52) л/с; 1,53 (1,02-2,02) л/с). Але всупереч очікуємих даним, при інтермітуючому легкому перебігу захворювання показники життєвої ємності легень (2,20 (1,68-2,72) л), форсованої життєвої ємності легень (2,64 (1,88-3,49) л), об'єму форсованого видиху за першу секунду (2,19 (1,59-2,76) л) та показник максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 75% ФЖЄЛ (1,75 (1,31-2,02) л/с) були меншими, ніж при персистуючому легкому (2,30 (1,5-2,7) л; 2,69 (1,86-3,14) л; 2,31 (1,59-2,81) л; 1,98 (1,16-2,75) л/с;), відповідно та середньо-важкому ступені тяжкості хвороби (2,57 (1,8-3,42) л; 2,93 (2,34-3,93) л; 2,61 (1,89-3,4) л; 2,21 (1,7-3,2) л/с), відповідно. Це могло свідчити про те, що при інтермітуючому перебігу бронхіальної астми гетерогенне запалення дихальних шляхів, що призводить до симптомів бронхіальної обструкції та її неконтрольованості, може бути навіть більш виражене, ніж при персистуючому перебігу хвороби.

Отже, у дітей з бронхіальною астмою, навіть в періоді ремісії, показники спірометричного дослідження (у % від нормалізованих значень), свідчили про наявність порушень функції зовнішнього дихання за обструктивним типом вентиляційних змін в центральних дихальних шляхах. При аналізі абсолютних даних результатів цього дослідження, була встановлена чітка тенденція, що найменші показники при проведенні спірометрії реєструвались у дітей з тяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми, а наявність інтермітуючого перебігу хвороби потребує

більш ретельного динамічного спостереження алерголога.

### **Висновки розділу.**

Таким чином, встановлено, що основними скаргами, з якими діти з бронхіальної астми надходили до стаціонару були сухий кашель та приступи ядухи, при неконтрольованому перебігу бронхіальної астми. При об'єктивному обстеженні аускультативно сухі хрипи відмічались у третини пацієнтів.

Проаналізував особливості анамнезу життя хворих дітей з групи спостереження, слід зазначити, що у половини дітей мати хворіла на бронхіальну астму, а у чверті – батько та у 14,73 % пацієнтів - мати і батько.

Несприятливий перебіг антенатального періоду встановлений у третини дітей з групи дослідження. Серед обстежених дітей до року на природному вигодовуванні були майже всі діти. На першому році життя реєструвалась харчова, медикаментозна та інсектна алергія. Перший випадок бронхообструктивного синдрому без катаральних явищ розвинувся у дітей у віці  $4,88 \pm 0,25$  років.

Побутовими предикторами розвитку бронхіальної астми у дітей було перебування в старих, десятиріччями неремонтованих житових будівлях, мало місце утримання домашніх тварин.

За результатами шкірного алерготестування у дітей переважала гіперчутливість до пилоквих алергенів, а провідним регіональним фактором сенсibiliзації залишається пилок амброзії. Серед побутових алергенів встановлена чутливість до домашнього пилу, кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus*, епідермісу kota та пуху і пір'я.

Найбільш інформативним лабораторним маркером алергічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою, був імуноглобулін Е загальний та еозінофільно катіонного протеїну (ЕКП) в сиворотці крові.

В результаті проведеного спірометричного дослідження було встановлено, що у дітей з бронхіальною астмою, функція зовнішнього

дихання була порушена в 87,36 % та характеризувались обструктивним типом.

Результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, відображені в таких наукових працях: [117 – 118, 120 – 121]



## РОЗДІЛ 4

### СЕРЕДОВИЩНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

#### 4.1 Стан навколишнього середовища м. Запоріжжя

Дані дослідження атмосферного повітря міста Запоріжжя, яке проводилось з 1 січня по 1 вересня 2020 року, та представлені на сайті <http://www.oblses.zp.ua>. показали перевищення гранично-допустимих концентрацій (ГДК) від загальної кількості проб по зазначеному інгредієнту таких речовин як: фенол (62,85 %); сірководень (62,16 %); сірковуглець (51,43 %); формальдегід (19,82 %); толуол (17,14 %); ксилол (8,56 %).

При цьому найбільш забрудненим районом м. Запоріжжя був Заводський (вул. Бетонна, 16), в якому у 80,65 % від всієї кількості проб, реєструвався азот діоксиду. При цьому гранично допустимі концентрації (ГДК) азотом діоксиду були перевищені в 1,3 рази. Такий забруднювач, як фенол, реєструвався у кількості  $0,015 \text{ мг/м}^3$  та в 1,5 рази був вищим за гранично-допустимі концентрації. Сірководень ( $0,01 \text{ мг/м}^3$ ) і сірковуглець ( $0,047 \text{ мг/м}^3$ ) перевищували нормативні показники гранично-допустимої концентрації в 1,3 та 1,6 рази, відповідно.

В Дніпровському районі (вул. Верхня) в 47,37 % проб азот діоксиду був в 1,2 рази вище гранично-допустимої концентрації; пил -  $0,53 \text{ мг/м}^3$ , в 1,1 рази вище гранично-допустимої концентрації; фенол -  $0,0125 \text{ мг/м}^3$ , в 1,3 рази вище гранично-допустимої концентрації.

Дослідження атмосферного повітря в 45,53 % проб Шевченківського району, проведені від вулиці Харчова до вулиці О. Поради свідчили, що формальдегід склав  $0,042 \text{ мг/м}^3$ , що в 1,2 рази перевищував гранично-допустимої концентрації; фенол –  $0,012 \text{ мг/м}^3$ , що було в 1,2 рази вище гранично-допустимої концентрації; толуол –  $0,63 \text{ мг/м}^3$ , що в 1,05 рази вище гранично-допустимої концентрації; ксилол –  $0,37 \text{ мг/м}^3$ , що в 1,85 рази вище гранично-допустимої концентрації та на вулиці

М. Корищенко, де пил реєструвався в кількості  $0,52 \text{ мг/м}^3$  і в 1,04 рази перевищував гранично-допустимі концентрації.

У Вознесенівському районі (вулиця Гагаріна - вулиця Яценко) в 42,47 % проведених досліджень концентрація пилу становила  $0,53 \text{ мг/м}^3$ , що в

1,06 рази вище гранично-допустимої концентрації; фенол -  $0,0124 \text{ мг/м}^3$ , що в 1,24 рази вище; гранично-допустимої концентрації сірководень -  $0,0085 \text{ мг/м}^3$ , що в 1,06 рази вище гранично-допустимої концентрації; сірковуглець -  $0,043 \text{ мг/м}^3$ , що в 1,4 рази вище гранично-допустимої концентрації; ангідрид сірчистий –  $0,042 \text{ мг/м}^3$ , що в 1,4 рази вище гранично-допустимої концентрації.

Олександрівський район м. Запоріжжя в 38,64 % випадків в межах вулиць Українська – Шкільна мав в 1,1 рази перевищення гранично-допустимої концентрації фенолу ( $0,011 \text{ мг/м}^3$ ).

В Хортицькому районі (вулиця Новгородська, 9) в 26 % пробах атмосферного повітря реєструвався вуглецю оксид –  $7,06 \text{ мг/м}^3$ , що був в

1,4 рази вище гранично-допустимої концентрації та сірковуглець –  $0,048 \text{ мг/м}^3$ , в 1,6 рази вище. гранично-допустимої концентрації

Найменш забрудненим виявився Комунарський район м. Запоріжжя, в якому забруднення атмосферного повітря реєструвалося тільки в 14,29 % випадків проб.

Враховуючи ці дані, новий етап досліджень включав визначення поліморфізму гену інтерлейкіну – 4 (C-589T, rs2243250) та поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) з урахуванням розподілу генотипів в залежності від проживання дітей в умовно чистих (Вознесенівський, Олександрівський, Хортицький, Комунарський райони) та забруднених (Заводський, Шевченківський, Дніпровський) районах міста Запоріжжя. Термін проживання дітей представлені (табл. 4.1)

Таблиця 4.1 - Термін проживання дітей у районах міста Запоріжжя

Райони м. Запоріжжя	Кількість дітей (n)	Термін проживання (роки)
Умовно чисті	58	14,08 ± 0,26
Забруднені	37	14,22 ± 0,49

Аналіз середніх показників функції зовнішнього дихання в залежності від місця проживання дітей з бронхіальною астмою показав, що показники максимальної об'ємної швидкості видошу на рівні залишковихся в легенях 75 % об'єму форсованої життєвої ємності легень (МОШ<sub>75</sub>) у пацієнтів, що мешкали в умовно чистих районах, становили 1,98 л/с ± 0,49 л/с і достовірно відрізнялись від показників пацієнтів, що постійно мешкали в умовно забруднених районах (1,15 л/с ± 0,76 л/с) міста Запоріжжя. Також реєструвалась відмінність між показниками максимальної об'ємної швидкості видошу на рівні залишковихся в легенях 75 % об'єму форсованої життєвої ємності легень (МОШ<sub>75</sub>) у дітей з бронхіальною астмою, що мешкали у Заводському (1,3 л/с ± 0,63 л/с) та у Вознесенівському (2,63 л/с ± 0,87 л/с) районах (p<0,05).

Середні показники максимальної об'ємної швидкості видошу на рівні залишковихся в легенях 50% об'єму форсованої життєвої ємності легень (МОШ<sub>50</sub>) у пацієнтів з умовно чистих районів становили 4,05 л/с ± 1,18 л/с проти показників дітей з умовно забруднених районів - 2,85 л/с ± 0,79 л/с, p<0,05).

Також достовірно відрізнялись і середні показники максимальної об'ємної швидкості видошу на рівні залишковихся в легенях 25 % об'єму форсованої життєвої ємності легень (МОШ<sub>25</sub>) пацієнтів з умовно забруднених районів - 4,05 л/с ± 0,97 л/с проти 5,56 л/с ± 1,18 л/с, p<0,05.

Отже, найнижчі показники функції зовнішнього дихання, а саме максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 %, 50 % і 75 % об'єма ФЖЄЛ (МОШ25, МОШ50 і МОШ75) реєструвались у дітей з бронхіальною астмою, що мешкали в умовно забруднених районах міста Запоріжжя.

#### **4.2 Характеристика поліморфізму гену інтерлейкіну – 4 (С-589Т, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою**

Дослідження поліморфізму гену ІЛ-4 (С-589Т, rs2243250) проведено у 95 дітей з бронхіальною астмою, але у 6 дітей генотип неможливо було визначити за технічними причинами. Тому участь в дослідженні взяли 89 дітей з бронхіальною астмою та у 25 дітей без алергічної патології.

Так, у дітей з бронхіальною астмою, достовірно переважав гомозиготний генотип С/С поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (С-589Т, rs2243250), що реєструвався у 69,66 % обстежених дітей. Відповідно, достовірно рідше були виявлені гомозиготний варіант Т/Т у 7,87 % та гетерозиготний – С/Т у 22,47 % випадків.

У дітей без алергічної патології, гомозиготний генотип Т/Т мали тільки 8 % дітей. Гетерозиготний генотип С/Т реєструвався у 24 % обстежених, а гомозиготний варіант С/С - у 68 % обстежених, при цьому порівняльна характеристика частоти зустрічаємості кожного із генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (С-589Т, rs2243250) в залежності від наявності чи відсутності бронхіальної астми у обстежених дітей не виявило статистично значущої різниці ( $p < 0,05$ ). Ці дані представлені на рисунку 4.1

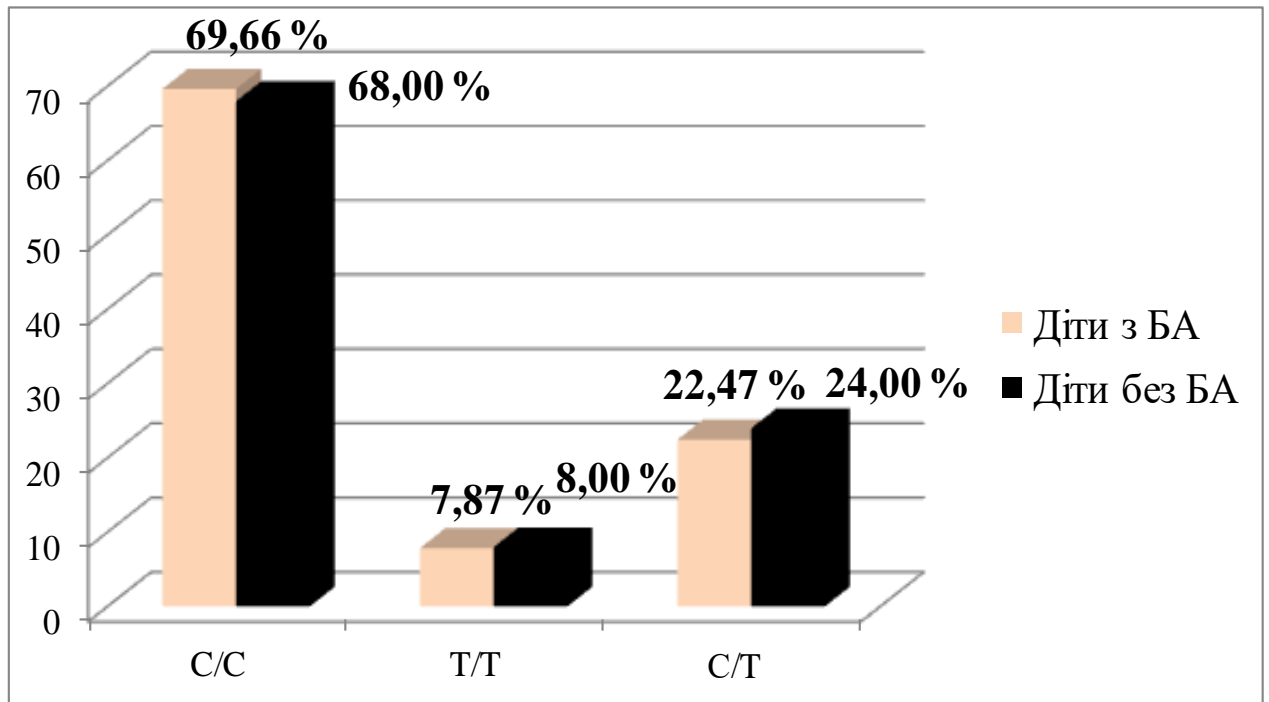


Рисунок 4.1- Результати розподілу генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у дітей

В результаті дослідження було виявлено, що гомозиготний генотип C/C поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) реєструвався у 67,53 % хлопчиків та 75 % дівчат, гетерозиготний – C/T у 24,67 % та 16,6 % відповідно та гомозиготний варіант T/T склав 7,76 % у хлопчиків, у дівчат – 8,33 % (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Гендерні відмінності розподілу генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250).

Генотипи поліморфізму гену інтерлейкіна – 4 (C-589T, rs2243250)	Хлопчики (n= 77)	Дівчата (n= 12)
C/C ( n= 61)	52 (67,53 %)	9 (75 %)
C/T (n=21)	19 (24,67 %)	2 (16,6 %)
T/T (n=7)	6 (7,79 %)	1 (8,33 %)

В подальшому, для вивчення генетичної схильності, наявності чи відсутності асоціацій між поліморфізмом гену інтерлейкіна - 4 (С-589Т, rs2243250) та розвитком бронхіальної астми, після перевірки виборок на відповідність рівновазі Харді – Вайнберга, використовувалась загальна модель успадкування (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Розподіл генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (С- 589Т, rs2243250) у обстежених дітей згідно загальної моделі успадкування (тест хи-квадрат,  $df = 2$ )

Генотипи Групи (n)	Генотип С/С	Генотип С/Т	Генотип Т/Т
Діти з БА (n=89)	0,697	0,225	0,079
Діти без БА (n= 25)	0,68	0,24	0,08
Діти з БА– Діти без БА	$\chi^2 = 0,03, p = 0,87$	$\chi^2 = 0,03, p = 0,87$	$\chi^2 = 0,00, p = 0,98$
	ВШ = 1,1 95% ДІ [0,42 – 2,81]	ВШ = 0,88 95% ДІ [0,32 – 2,61]	ВШ = 0,85 95% ДІ [0,19 – 5,05]

З наведених даних видно, що всупереч нашій гіпотезі, генотип С/С гена інтерлейкіна -4 (rs2243250), тобто коли заміни цитозина на тимін (С-589Т) не відбувалось, реєструвався як у дітей із бронхіальною астмою, так і у здорових (ВШ = 1,1; 95 % ДІ [0,42 – 2,81],  $\chi^2 = 0,03, p = 0,87$ ).

Тому для уточнення асоціації між генотипом та розвитком бронхіальної астми у обстежених дітей також були проаналізовані рецесивні та домінантні моделі успадкування (табл. 4.4, 4.5).

Таблиця 4.4 - Рецесивна модель успадкування генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у обстежених дітей (тест хи квадрат,  $df = 1$ )

Генотипи	Діти з БА	Діти без БА	$\chi^2$	р	OR	
	n = 89	n = 25			значення	95% CI
Генотип C/C	0,697	0,68	0,03	0,87	1,1	0,42 – 2,81
Генотип C/T+T/T	0,303	0,32			0,91	0,36 – 2,37

Таблиця 4.5 - Домінантна модель успадкування генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у обстежених дітей (тест хи-квадрат,  $df = 1$ )

Генотипи	Діти з БА	Діти без БА	$\chi^2$	р	OR	
	n = 25	n = 89			значення	95% CI
Генотип C/C	0,68	0,697	0,03	0,87	0,91	0,36 – 2,37
Генотип C/T+T/T	0,32	0,303			1,1	0,42 – 2,81

Аналізуючи результати дослідження, можна стверджувати, що у всіх дітей з генотипом C/C гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) виявлений однаковий відносний ризик формування бронхіальної астми на будь-якому етапі життя.

Тому, узагальнюючи результати проведеного дослідження можна стверджувати, що генотип C/C інтерлейкіна – 4 реєструвався у 69,7 % дітей з розвитком бронхіальної астми і у 68 % здорових дітей. Генотипи C/T та T/T реєструвались у 32 % пацієнтів, що хворіли на бронхіальну астму. У

здорових дітей з контрольної групи останні генотипи були в наявності теж тільки у третини дітей (30,3 %).

Таблиця 4.6 - Розподіл генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою в залежності від умов середовищного проживання (абс /%)

Показники	Райони м. Запоріжжя	
	Умовно чисті (n = 55)	Забрудненні (n = 34)
C/C	40 (72,72 %)	21 (61,76 %)
C/T	11 (20 %)	10 (29,41 %)
T/T	4 (7,27 %)	3 (8,82 %)

Проте, достовірних відмінностей між районами проживання і розподілом генотипів поліморфізму гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою не реєструвалось, як і в залежності від клінічного перебігу бронхіальної астми (табл. 4.7)

Таблиця 4.7 - Розподіл генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою в залежності від клінічного перебігу бронхіальної астми (абс /%)

Показники	Клінічний перебіг БА			
	Інтермітуючий (n =24)	Легкий перситууючий (n = 30)	Середній перситууючий (n = 30)	Тяжкий перситууючий (n = 5)
C/C	16 (17,97 %)	23 (25,84 %)	20 ( 22,47 %)	3 (3,37 %)
C/T	7 (7,86 %)	5 (5,61 %)	7 (7,86 %)	1 (1,12 %)
T/T	1 (1,12 %)	2 (2,24 %)	3(3,37 %)	1 (1,12 %)



Також був проаналізований розподіл генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою за рівнем контролю, однак достовірних відмінностей не реєструвалось (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 - Розподіл генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою в залежності від перебігу бронхіальної астми (абс /%)

Генотипи поліморфізму гену інтерлейкіну - 4 (C-589T, rs2243250)	Контрольований перебіг (n =26)	Неконтрольований перебіг (n =63)
CC (n =61)	14 (53,85 %)	47 (74,6 %)
CT (n =21)	9 (34,61 %)	12 (19,05 %)
TT (n =7)	3 (11,54 %)	4 (6,35 %)

#### **4.3 Визначення поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальною астмою з урахуванням їх місця проживання**

Дослідження поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), протеїну, який бере участь в детоксикації ксенобіотиків, проведено у 95 дітей з бронхіальною астмою від 8 до 17 років, 11 місяців, 29 днів та у 25 здорових дітей.

Внаслідок проведеного дослідження у дітей як з бронхіальною астмою, так і здорових, частіше реєструвався гомозиготний генотип за алелем 1 (Glu) гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), що реєструвався у 87,37 % та в 92 % випадків, відповідно в кожній з обстежених груп дітей. Гетерозиготні генотипи реєструвались у 12,63 % дітей з бронхіальною астмою та у 8 % здорових (рис. 4.2)

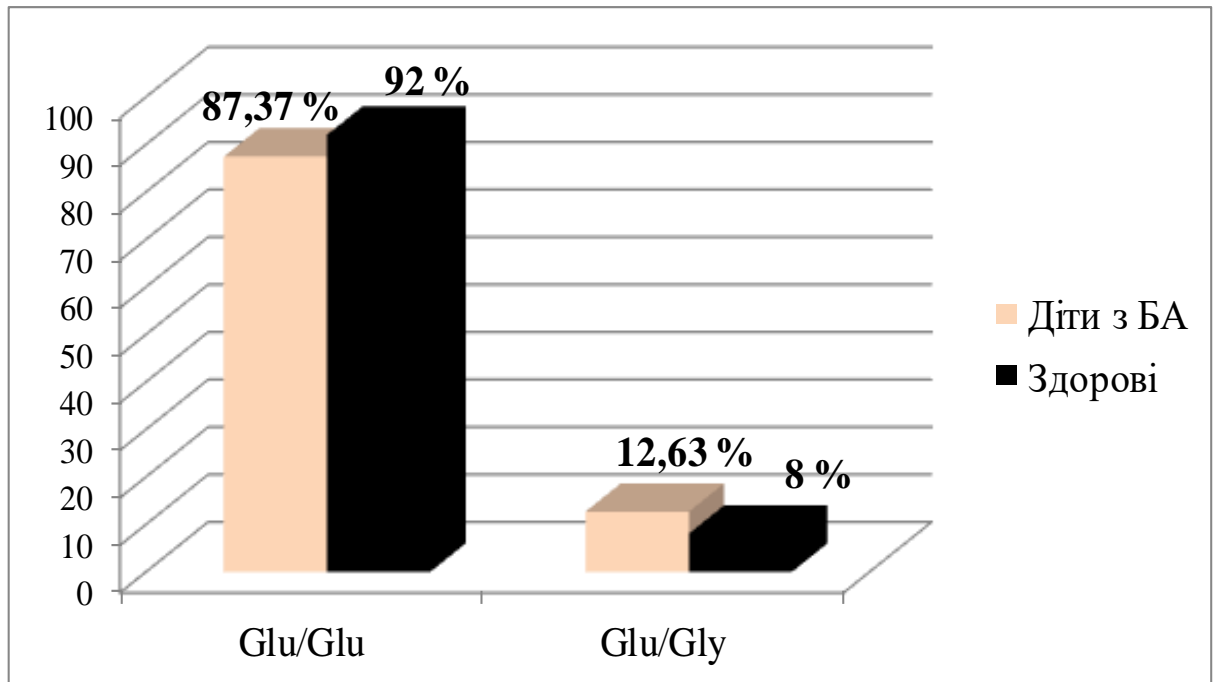


Рисунок 4.2 - Розподіл генотипів поліморфізму гена гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у обстежених дітей

Також було виявлено, що гомозиготний генотип за алелем 1 (Glu) гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), реєструвався у 85,18 % хлопчиків та 100 % дівчат. Гетерозиготні генотипи реєструвались у 14,81 % хлопчиків та були відсутні у дівчаток (табл. 4.9)

Таблиця 4.9 - Гендерні відмінності розподілу генотипів поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly)

	Хлопчики ( n= 81)	Дівчата ( n= 14)
Гомозиготний генотип за алелем 1(n=83)	69 (85,18 %)	14 (100%)
Гетерозиготний генотип (n=12)	12 (14, 81 %)	0 (0%)

Об'єднавши райони міста Запоріжжя в залежності від рівня забрудненості їх атмосферного повітря, було доведено, що діти з бронхіальною астмою, що мешкали в найбільш забруднених Заводському,

Шевченківському, Дніпровському районах міста Запоріжжя, достовірно частіше мали гомозиготний генотип за алелем 1 (Glu/Glu) – 97,3 %, достовірно рідше – гетерозиготний (Glu/Gly) - 2,7 %, ніж пацієнти, що мешкали в більш екологічно чистих Вознесенівському, Олександрівському, Хортицькому та Комунарському районах міста, в яких ці генотипи реєструвались з частотами 81 % та 18,97 %,  $p < 0,05$ , відповідно (таблиця 4.10).

Таблиця 4.10 - Розподіл генотипів поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальною астмою в залежності від рівня атмосферного забруднення(абс /%)

Генотипи	Райони м. Запоріжжя	
	Забруднені (n= 37)	Умовно чисті (n=58)
Гомозиготний за алелем 1	36 (97,3 %)	47 (81 %)
Гетерозиготний	1 (2,7 %)	11 (18,97 %)

Отже, гомозиготний генотип за алелем 1 поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), протеїну, який бере участь в детоксикації ксенобіотиків, у 97,3 % дітей з бронхіальною астмою асоціювався із такими забруднювачами атмосферного повітря, як азоту діоксид; фенол; сірководень; сірковуглець; формальдегід; толуол; ксилол та пил. Гетерозиготний варіант генотипу достовірно частіше реєструвався у пацієнтів (18,97 %), що мешкали в районах, в атмосферному повітрі яких, на відміну від попередніх, реєструвався ангідрид сірчистий та вуглецю оксид. Розподіл генотипів поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, що характеризує клінічний перебіг. Ці дані відображені у таблиці 4.11

Таблиця 4.11 - Розподіл генотипів поліморфізма гену альдокеторедуктази 1 у дітей з бронхіальною астмою в залежності від клінічного перебігу бронхіальної астми (абс /%)

Показники	Клінічний перебіг БА			
	Інтермітуючий (n = 26)	Легкий перситууючий (n = 33)	Середній перситууючий (n = 31)	Тяжкий перситууючий (n = 5)
Гомозиготний за алелем 1	24 (25,26 %)	29 (30,52 %)	27 (28,42 %)	3 (3,15 %)
Гетерозиготний	2 (2,1 %)	4 (4,21 %)	4 (4,21 %)	2 (2,1 %)

Також ми проаналізували асоціацію розподілу генотипів поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальною астмою за рівнем контролю. У дітей з контрольованим перебігом бронхіальної астми гомозиготний генотип за алелем 1 поліморфізма гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) склав 73,08 %, а гетерозиготний варіант генотипу - 26,92 %, проти 92,75 % та 7,2 % дітей з неконтрольованим перебігом,  $p < 0,05$  (табл. 4.12)

Таблиця 4.12 – Розподіл генотипів поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 у дітей з бронхіальною астмою за рівнем контролю.

Генотипи поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly)	Контрольований перебіг (n = 26)	Неконтрольований перебіг (n = 69)
Гомозиготний (n = 83)	19 (73,08 %)*	64 (92,75 %)
Гетерозиготний (n = 12)	7 (26,92 %)*	5 (7,2 %)

Примітка: \* – достовірна різниця між групами дітей ( $p < 0,05$ ).

### Висновки розділу

Дослідження поліморфізму гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) показало, що у дітей з бронхіальною астмою, так і у здорових переважав гомозиготний генотип C/C поліморфізму гена інтерлейкіна - 4 (C-589T,

rs2243250). Проте, діти з бронхіальною астмою, що мешкали в забруднених районах міста Запоріжжя, достовірно частіше мали гомозиготний генотип за алелем 1 (Glu/Glu) альдоредуктази 1, що асоціювався із такими забруднювачами атмосферного повітря, як азоту діоксиду; фенол; сірководень; сірковуглець; формальдегід; толуол; ксилол та пил. Встановлено, що гомозиготний генотип за алелем 1 поліморфізма гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) асоціювався з неконтрольованим перебігом бронхіальної астми.

Результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, відображені в таких наукових роботах: [119].

## РОЗДІЛ 5

### АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ COL1A1\_1 (rs1107946) та ACTN3 rs1815739 З РОЗВИТКОМ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ З ВИЗНАЧЕННЯМ ФАКТОРІВ ТА ПРОГНОЗУВАННЯМ ДЕБЮТУ ФОРМУВАННЯ ОБСТРУКТИВНОГО ТИПУ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ

#### 5.1 Дослідження взаємозв'язку між розподілом генотипів поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) та показниками функції зовнішнього дихання

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) у 90 дітей з бронхіальною астмою виявило, що частота зустрічаємості алельного гена А складала 30,5 %, алеля С – 69,5 %, а у здорових – 16 % та 84 %, відповідно.

Результати досліджень виявили, що у дітей з бронхіальною астмою гомозиготний генотип С/С реєструвався найчастіше і склав 58 %. Гетерозиготний генотип С/А та гомозиготний генотип А/А реєструвалися достовірно рідше, їх частота зустрічаємості серед дітей з бронхіальною астмою складала лише 23 % і 19 %, відповідно (рис. 5.1).

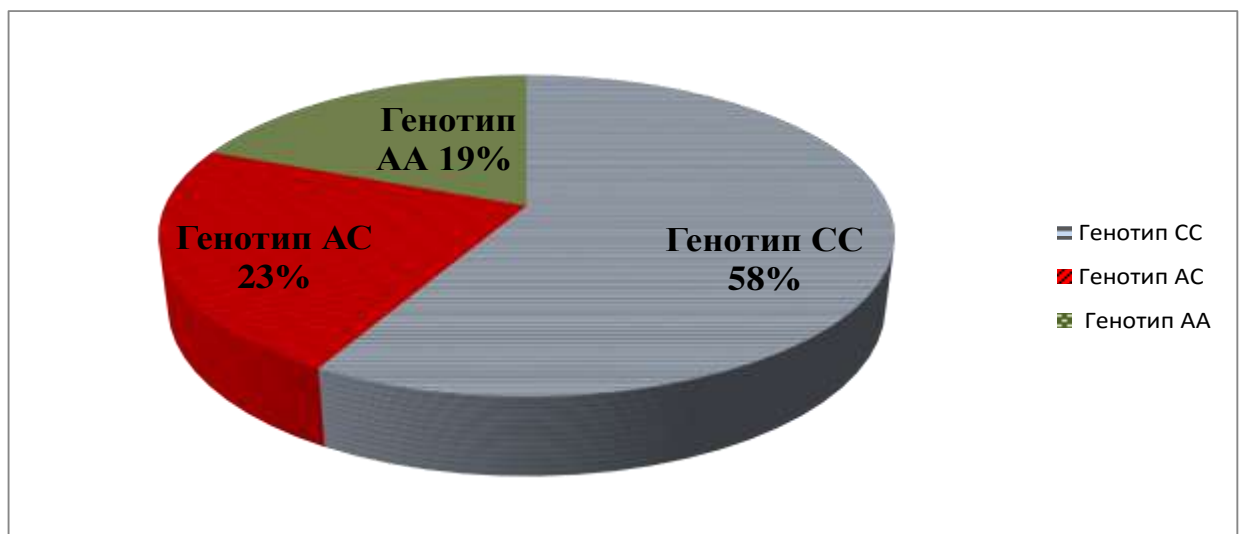


Рисунок 5.1- Частота зустрічаємості генотипів поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) у дітей з бронхіальною астмою

Таблиця 5.1 – Гендерні відмінності розподілу генотипів поліморфізму гена COL1A1\_1 (rs1107946)

Генотип	Хлопчикики (n=78 )	Дівчатка (n=12 )
A/A (n=12)	12 (15,78 %)	0 (0 %)
A/C (n=19)	16 (20,51 %)	3 (25 %)
C/C (n=59)	50 (64,10 %)	9 (75 %)

В контрольній групі порівняння, тобто у 25 практично здорових дітей, також достовірно частіше реєструвався гомозиготний генотип C/C (76 %), при порівнянні з частотою зустрічаємості гомозиготного генотипу A/A (8 %) та гетерозиготного генотипу C/A (16 %), відповідно (рис 5.2).

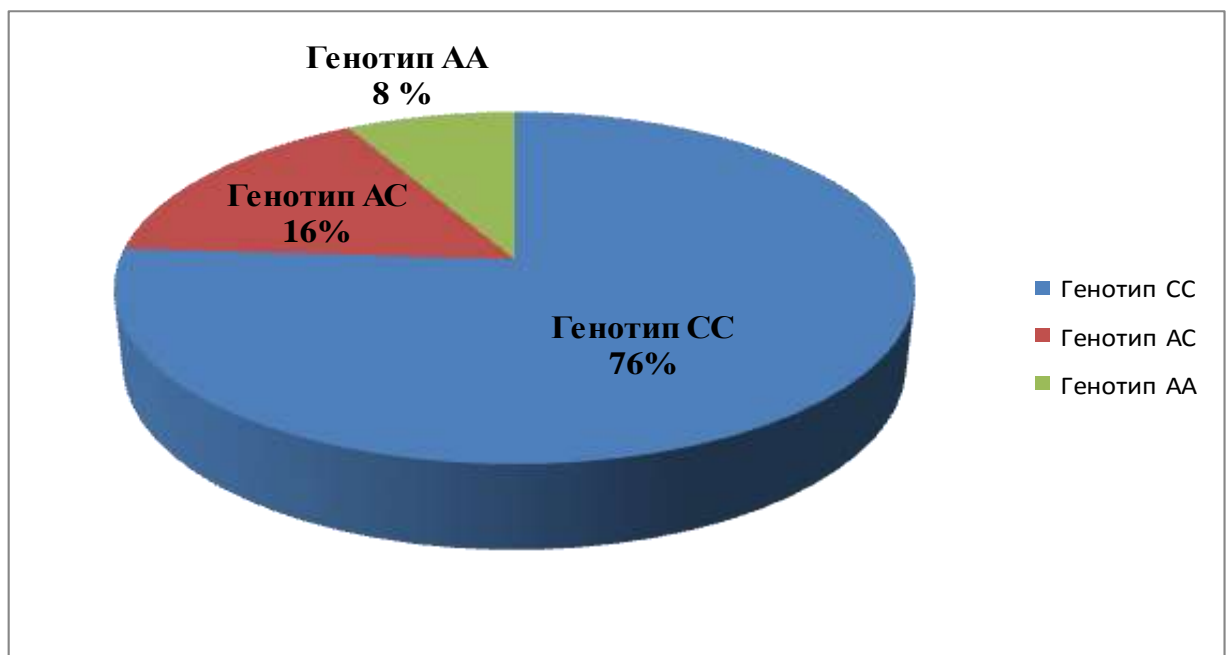


Рисунок 5.2 - Частота зустрічаємості генотипів поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) у практично здорових дітей

В залежності від наявності або відсутності такої патології, як бронхіальна астма, також було проведено порівняльний аналіз розподілу







При цьому у 68,75 % дітей з бронхіальною астмою з генотипом А/А достовірно частіше реєструвались дуже низькі показники форсованої життєвої ємності легень, проти 30,77% пацієнтів з генотипом А/С та 36,17 % - з генотипом С/С.

За нашою гіпотезою, ці дані можна пояснити тим, що у дітей, які мають діагноз «Бронхіальна астма» та генотип А/А поліморфізму (rs1107946) гена COL1A1\_1 спостерігається гетерогенне запалення дихальних шляхів з подальшим утворення колагену. Це обумовлює більш виражені порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним типом дихання, в той час, як у пацієнтів з генотипами С/А та С/С бронхіальна обструкція обумовлена загальновідомим гетерогенним хронічним запаленням дихальних шляхів.

Також ми проаналізували розподіл генотипів поліморфізму (rs1107946) гена колагену у дітей, що страждали на бронхіальну астму в залежності від умов їх середовищного проживання (табл. 5.4)

Таблиця 5.4 - Розподіл генотипів поліморфізму С/А гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) у дітей з бронхіальною астмою в залежності від умов середовищного проживання (абс /%)

Генотипи поліморфізму С/А гена колагену COL1A1_1 (rs1107946)	Райони м. Запоріжжя	
	Забруднені: (n= 34)	Умовно чисті: (n=56)
А/А	7 (7,77 %)	11 (12,22 %)
А/С	9 (10 %)	12 (13,33 %)
С/С	18 (20 %)	33 (36,66 %)

Таблиця 5.5 - Розподіл генотипів поліморфізму С/А гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) у дітей з бронхіальною астмою в залежності від клінічного перебігу бронхіальної астми (абс /%)

Показники	Клінічний перебіг БА			
	Інтермітуючий (n = 25)	Легкий перситууючий (n = 30)	Середній перситууючий (n = 30)	Тяжкий перситууючий (n = 5)
А/А	3 (3,3 %)	5 (5,5 %)	6 (6,6 %)	3 (3,3 %)
А/С	10 (11,1 %)	5 (5,5 %)	5 (5,5 %)	1 (1,1 %)
С/С	12 (13,3 %)	20 (22,2 %)	19 (21,1 %)	1 (1,1 %)

Проте, достовірних відмінностей між районами проживання і розподілом генотипів поліморфізму гена колагену у дітей із захворюванням на бронхіальну астму не було встановлено.

Отже, при проведенню дослідженні з визначенням частоти зустрічаємості алелів гена колагену, було встановлено, що у практично здорових дітей з групи контролю та у дітей з бронхіальною астмою, найчастіше зустрічалась алель С, що складала 84 % та 69,5 %, відповідно. Алель А реєструвалась з частотами 16 % та 30,5 %. Частоти зустрічаємості генотипів мали наступний розподіл. Так, гомозиготний генотип С/С був виявлений в 76 % та 58 % випадків, а генотип С/А – в 16 % та 23 %, в той час як генотип А/А реєструвався у 8 % та 19 % обстежених дітей.

Достовірно нижчими були показники форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у дітей з бронхіальною астмою з генотипом А/А. Вони склали 2,32 л (1,55 л; 3,29 л). Показники життєвої ємності легень (ЖЄЛ) були у межах 1,69 л (1,4 л; 2,98 л), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) - 1,82 л (1,43 л; 2,98 л). У 68,75 % дітей з бронхіальною астмою з генотипом А/А реєструвались дуже низькі показники форсованої життєвої

емності легень, проти 36,17 % - з генотипом C/C ( $p < 0,05$ ) та 30,77 % пацієнтів з генотипом A/C.

З більш вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання за обструктивним типом дихання, внаслідок порушення колагеноутворення в бронхах, асоціювався гомозиготний генотип A/A поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946), що може мати прогностичне значення для ранньої діагностики та прогнозування тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми.

Також ми проаналізували асоціацію розподілу генотипів поліморфізму гена колагену у дітей, хворих на бронхіальну астму, за рівнем контролю. Діти з контрольованим перебігом бронхіальної астми та гомозиготним генотипом A/A поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) склали 30,77 %, A/C – 38,46 %, та пацієнти з генотипом C/C - 30,77 % відповідно. У пацієнтів з неконтрольованим перебігом бронхіальної астми отриманні наступні дані: генотип A/A мали 6,25 % дітей, A/C – 14,06 % та найбільший відсоток реєструвався у дітей з гомозиготним генотипом C/C - 79,69 %  $p < 0,05$ , що свідчить про те, що у пацієнтів з гомозиготним генотипом C/C поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) бронхіальної астми достовірно частіше має неконтрольований перебіг. Дані наведені у таблиці 5.6

Таблиця 5.6 - Розподіл генотипів поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) у дітей з бронхіальною астмою за рівнем контролю

Генотипи поліморфізму C/A гена колагену COL1A1_1 (rs1107946)	Контрольований перебіг (n = 26)	Неконтрольований перебіг (n = 64)
A/A (n = 12)	8 (30,77 %)*	4 (6,25 %)
A/C (n = 19)	10 (38,46 %)*	9 (14,06 %)
C/C (n = 59)	8 (30,77 %)*	51 (79,69 %)

Примітка \* – достовірна різниця між групами дітей ( $p < 0,05$ ).

## **5.2 Характеристика поліморфізму гену ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 у дітей з порушеннями функції зовнішнього дихання**

Дослідження патогенетичної ролі поліморфізму гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 в розвитку порушень функції зовнішнього дихання було проведено у 90 дітей з бронхіальною астмою та 25 здорових дітей. Відмінностей за віком та статтю між дітьми з бронхіальною астмою та здоровими не було ( $p > 0,05$ ).

Проведене дослідження поліморфізму гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 у дітей показало, що у пацієнтів з бронхіальною астмою алельні гени розподілились майже порівну. Так, алельний ген С зустрічався у 57,78%, алель Т – у 42,22 % дітей. У здорових дітей частота зустрічаємості алеля С реєструвалась достовірно частіше і склала 82%, а алеля Т, достовірно рідше і склала 18 % випадків, відповідно.

Так, результати проведеного дослідження показали, що гомозиготний генотип С/С, який відповідає за достатній синтез білка альфа-актиніну-3 у м'язах мали 37,7 % дітей з бронхіальною астмою. Гомозиготний генотип Т/Т був виявлений у 22,3 %, а гетерозиготний генотип С/Т – у 40 % пацієнтів з бронхіальною астмою. В групі здорових дітей, достовірно частіше, ніж в основній групі спостереження, реєструвався гомозиготний генотип С/С (68 %) і достовірно рідше - гомозиготний генотип Т/Т (4%). Гетерозиготний генотип С/Т мали 28 % здорових дітей. Вивчення розподілу генотипів поліморфізму ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 у відповідних групах обстежених дітей представлено на рисунку 5.2.

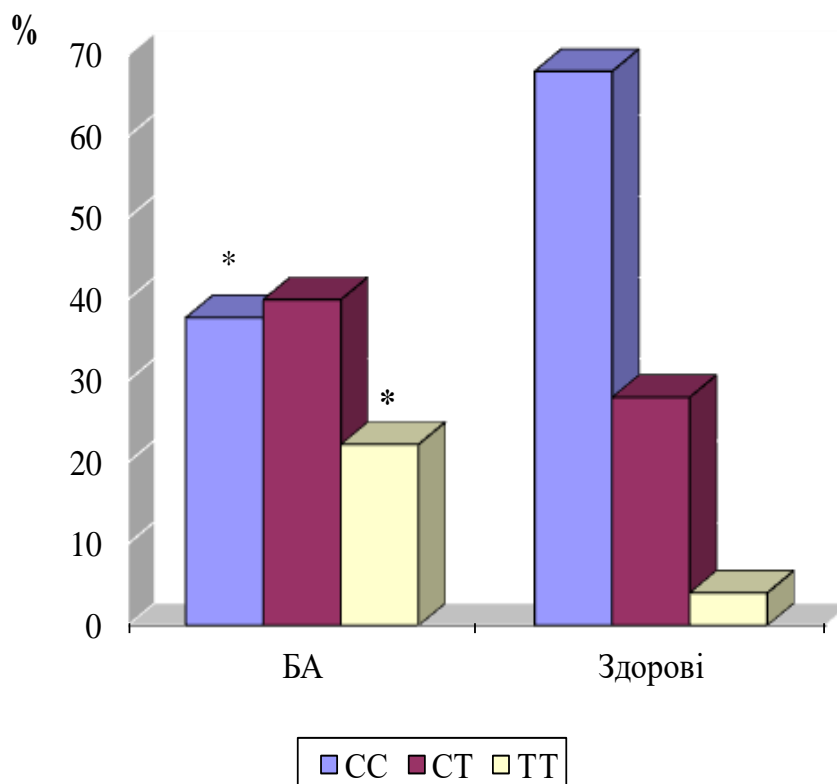


Рисунок 5.2- Частота генотипів поліморфізму гена АСТN3(rs1815739) у обстежених дітей (\* -  $p < 0,05$  між відповідними генотипами (С/С, Т/Т) дітей з бронхіальною астмою та здоровими).

Серед дітей з бронхіальною астмою у хлопчиків гомозиготний генотип С/С реєструвався в 35,89 %, у дівчат – 50 % ( $p > 0,05$ ); гетерозиготний генотип С/Т- 43,58 % та 16,66 % ( $p < 0,05$ ); гомозиготний генотип Т/Т - 20,51 % хлопчиків та 33,33 % дівчат, відповідно  $p > 0,05$  (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 - Гендерні відмінності розподілу генотипів поліморфізму гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739

Генотип	Хлопчики (n=78)	Дівчатка (n=12)
С/С (n= 34)	28 (35,89 %)	6 (50 %)
С/Т (n=36)	34(43,59 %)*	2 (16,67 %)
Т/Т (n=20)	16 (20,51 %)	4 (33,33 %)

Примітка: \* -  $p < 0,05$ .



Однак, всупереч нашій гіпотезі, навпаки, показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з гомозиготним генотипом С/С були нижчими, ніж у пацієнтів з гомозиготним генотипом Т/Т. Так, у дітей з генотипами С/С та Т/Т були встановлені відмінності між показниками форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) – 2,69 л. (1,9 л.; 3,49 л.) проти 3,11 л. (2,47 л.; 4,14 л.),  $p < 0,05$ ; об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 2,06 л. (1,6 л.; 2,76 л.) проти 2,82 л. (2,02 л.; 3,51 л.)  $p < 0,05$ .

Прохідність крупних та дрібних бронхів, що характеризувалась спірометричними показниками максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 % і 75 % об'єма ФЖЄЛ (МОШ<sub>25</sub> і МОШ<sub>75</sub>) МОШ<sub>25</sub> та МОШ<sub>75</sub>, була достовірно кращою у дітей з бронхіальною астмою з гомозиготним генотипом Т/Т, ніж у дітей з генотипом С/С: 5,46 л/с (4,87 л/с; 6,31 л/с) і 2,36 л/с (1,89 л/с; 3,32 л/с) проти 4,17 л/с (3,24 л/с; 5,44 л/с) і 1,69 л/с (1,16 л/с; 2,02 л/с), відповідно.

Відмінностями отриманих даних між показниками функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою та генотипами Т/Т та С/Т можна знехтувати, тому що ці групи дітей також мали достовірні відмінності за показниками зросту ( $1,72 \pm 0,01$  см у дітей з генотипом С/Т проти  $1,64 \pm 0,02$  см з генотипом С/С,  $p < 0,05$ ).

Отримані, в результаті представленого дослідження, дані можна пояснити тим, що у дітей з бронхіальною астмою з генотипом С/С поліморфізму гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з імовірним достатнім синтезом білка альфа-актиніну-3 у м'язах, в умовах атопії, гетерогенного хронічного запалення та гіперреактивності бронхів, можливе більш сильне скорочення дихальних м'язів. Тому, коли повітря видихається назовні, розслаблення дихальних м'язів, навпаки, може бути недостатнім. В той же час, у пацієнтів із генотипом Т/Т, який обумовлює недостатній синтез білка альфа-актиніну-3 у м'язах, при приступі ядухи скорочення м'язів імовірно менш виражене.



У дітей з бронхіальною астмою з генотипом С/С поліморфізму гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з імовірним достатнім синтезом білка альфа-актиніну-3 у м'язах, можливе більш сильне скорочення дихальних м'язів під час вдиху, а у пацієнтів із генотипом Т/Т, який кодує недостатній синтез білка альфа-актиніну-3 у м'язах, при приступі ядухи скорочення м'язів імовірно менш виражене, що може призводити до менших порушень функції зовнішнього дихання.

Аналіз поліморфізму гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 в залежності від місця проживання дітей з БА показав, що генотип С/С у дітей з умовно забруднених районів реєструвався в 35,13 %, С/Т – 45,94 %, Т/Т - 18,91 % випадків. У пацієнтів з умовно чистих районів відповідні генотипи розподілилися: С/С - 39,62 %, С/Т - 35,84 %, Т/Т - 24,25 % (табл. 5.7)

Таблиця 5.7 - Розподіл генотипів поліморфізму гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 у дітей з бронхіальною астмою в залежності від умов середовищного проживання (абс /%)

Генотипи	Райони м. Запоріжжя	
	Забруднені: (n= 37)	Умовно чисті: (n=53)
С/С	13 (35,13%)	21 (39,62 %)
С/Т	17 (45,94%)	19 (35,84 %)
Т/Т	7 (18,91%)	13 (24,25 %)

Таблиця 5.8 - Розподіл генотипів поліморфізму гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 у дітей з бронхіальною астмою в залежності від клінічного перебігу бронхіальної астми (абс /%)

Показники	Клінічний перебіг БА			
	Інтермітуючий (n = 25)	Легкий перситууючий (n = 30)	Середній перситууючий (n = 30)	Тяжкий перситууючий (n = 5)
C/C	12 (13,3 %)	14 (15,5 %)	9 (10%)	1 (1,1 %)
C/T	10 (11,1 %)	9 (10 %)	13 (14,4 %)	2 (2,2 %)
T/T	3 ( 3,3%)	7 (7,7 %)	8 (8,8 %)	2 (2,2 %)

Проте клінічний перебіг бронхіальної астми не мав достовірних асоціацій від досліджених генотипів поліморфізму гена АСТN3 (rs1815739), як і розподіл за рівнем контролю бронхіальної астми (табл. 5.9)

Таблиця 5.9 - Розподіл генотипів поліморфізму гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 у дітей з бронхіальною астмою за рівнем контролю

Поліморфізм гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739	Контрольований перебіг (n = 26)	Неконтрольований перебіг (n =64)
CC (n =34)	12 (46,15 %)	22 (34,38 %)
CT (n =36)	8 (30,77 %)	28 (43,75 %)
TT (n = 20)	6(23,08 %)	14 (21,87 %)

### 5.3 Факторний аналіз анамнестичних та клініко-лабораторних даних при бронхіальній астмі у дітей. Прогнозування раннього дебюту та перебігу бронхіальної астми, з урахуванням генетичних аспектів

Нами було відібрано 8 факторів, що вказують на наявність бронхіальної астми у дітей. До складу цих факторів увійшли вік дебюту захворювання до 5 років, гомозиготний генотип гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), генотип A/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946), зниження об'єму форсованого видоуху за першу секунду (в ремісії), показники імуноглобуліну Е загального та еозінофільно катионного протеїну, район проживання і чоловіча стать.

Дані фактори мали 4 головні компоненти, які склали більше половини сумарного навантаження з дисперсією 62,22 %, що вказувало на те, що саме ці фактори складають основну частину анамнестичних та клініко-лабораторних ознак бронхіальної астми у дітей (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 - Розрахункові факторні навантаження на показники, що вивчалися, у дітей з бронхіальною астмою

Показник	Факторні навантаження				
	1	2	3	4	5
Дебют до 5 років	0,480745	0,558943	0,166764	0,014179	
Поліморфізм гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly)	0,169273	-0,109548	<b>-0,732042</b>	-0,087902	
Поліморфізм гену колагена COL1A1_1 (rs1107946)	-0,122841	0,137629	<b>-0,781161</b>	0,083442	
Зниження об'єму форсованого видоуху за першу секунду (в ремісії)	-0,355648	0,008804	0,107165	<b>0,773279</b>	

Продовження таблиці 5.10

1	2	3	4	5
Показник IgE загального	-0,410365	0,101978	0,113354	<b>-0,716418</b>
Район проживання	-0,792102	0,035739	0,058983	<b>0,035782</b>
Підвищення еозинофільного катіонного протеїну	0,084241	0,706166	-0,159840	<b>0,033261</b>
Чоловіча стать	0,283215	-0,674822	-0,086721	<b>0,142442</b>

Найбільшу значущість мав перший фактор, який умовно був позначений як «район проживання», другий фактор характеризувався підвищенням показника еозинофільно катіонного протеїну, третій фактор - поліморфізмом генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та колагену COL1A1\_1 (rs1107946), четвертий - зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (в ремісії) та показник IgE загальний.

Наступним етапом нашої роботи було створення рівняння, що дозволяє визначити строк (в даному випадку – кількість місяців), на який раніше чи пізніше буде очікуватись маніфестація симптомів бронхіальної астми у дітей за наявності гомозиготного або гетерозиготного генотипу Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly). Математична модель була створена за допомогою методу логістичної регресії і мала наступний вид:

$$Y (\text{вік дебюту БА}) = 5,45 + (0,45) X_1, \quad (5.1)$$

де:

$X_1 = 1$ , якщо дитина має гомозиготний генотип Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) або

$X_1 = 0$ , при гетерозиготному генотипі Glu/Gly

Коефіцієнт детермінації дорівнює 0,69, що свідчить про достатньо високу якість моделі,  $p < 0,001$ .

## Приклад №1.

Хлопчик 3 роки. При визначенні поліморфізму ген а альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) виявлено, що дитина має гомозиготний тип Glu/Gly гена альдокеторедуктази 1, що дорівнює значенню  $X_1 = 1$

Отримані числові дані підставляємо в формулу:  $5,45 + (0,45) X_1$ . Отримуємо наступні дані  $5,45 + (0,45) \times 1$ . Вік дебюту бронхіальної астми у пацієнта становить 5,9, що дорівнює 5 років 9 місяців.

## Приклад №2.

Хлопчик 4 роки. При визначенні поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) виявлено, що дитина має гетерозиготний тип Glu/Gly гена альдокеторедуктази 1, що дорівнює значенню  $X_1 = 0$

Отримані числові дані підставляємо в формулу:  $5,45 + (0,45) X_1$ . Отримуємо наступні дані:  $5,45 + (0,45) \times 0$ . Вік дебюту бронхіальної астми у пацієнта становить 5,45, що дорівнює 5 років 4,5 місяці.

Також можна прогнозувати мінімальний об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОВФ<sub>1</sub>) у дітей з бронхіальною астмою, в залежності від генотипу гена ACTN3 (rs1815739).

$$\text{При цьому } Y (\text{ОВФ}_1 \text{ л/сек}) = 2,147 + (0,305 \times X_1), \quad (5.2)$$

де:

$X_1 = 2$ , якщо дитина має гомозиготний генотип Т/Т гена ACTN3 (rs1815739)

або

$X_1 = 1$ , при гетерозиготному генотипі С/Т або

$X_1 = 0$ , при гомозиготному генотипі С/С.

Коефіцієнт детермінації дорівнює 0,67, що свідчить про достатньо високу якість моделі,  $p = 0,018$ .

## Приклад №1.

Хлопчик 6 років. При визначенні поліморфізму гена ACTN3 (rs1815739) виявлено, що дитина має гомозиготний генотип Т/Т гена ACTN3 (rs1815739) що дорівнює значенню  $X_1 = 2$ . Отримані числові дані

підставляємо в формулу:  $Y$  (об'єм форсованого видоуху за першу секунду ОФВ<sub>1</sub> л/сек) = 2,147+ (0,305 × X<sub>1</sub> ).

Отримуємо наступні дані:

$Y$  (об'єм форсованого видоуху за першу секунду ОФВ<sub>1</sub> л/сек) = 2,147+ (0,305 × 2). ОФВ<sub>1</sub> у дитини становить 2,757 л/сек.

Приклад №2.

Дівчинка 7 років. При визначенні поліморфізму гена АСТN3 (rs1815739) виявлено, що дитина має гомозиготний генотип С/С гена АСТN3 (rs1815739) що дорівнює значенню X<sub>1</sub> = 0. Отримані числові дані підставляємо в формулу:  $Y$  (об'єм форсованого видоуху за першу секунду ОФВ<sub>1</sub> л/сек) = 2,147+ (0,305 × X<sub>1</sub>).

Отримуємо наступні дані:

$Y$  (об'єм форсованого видоуху за першу секунду ОФВ<sub>1</sub> л/сек) = 2,147+ (0,305 × 0). Об'єм форсованого видоуху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) у дитини становить 2,147 л/сек.

Також створена формула прогнозування перебігу (ступеня тяжкості) бронхіальної астми у дітей, в залежності від віку дебюту, якщо константа в регресійному рівнянні не «0» мала наступний вигляд:

$$Y \text{ (ступінь тяжкості бронхіальної астми)} = 4 + (- 0,07 \times X), \quad (5.3)$$

де:

$X$  – вік дебюту бронхіальної астми, при цьому значення  $Y$  рекомендовано округлити до цілих чисел – 1, 2, 3, 4, де 1 – це інтермітуючий легкий перебіг бронхіальної астми, 2 – персистуючий легкий перебіг, 3 – персистуючий перебіг середнього ступеня тяжкості, 4 – тяжкий персистуючий перебіг захворювання.

Приклад № 1.

Дитина Л. 17 років, бронхіальна астма дебютувала у віці 12 років, для прогнозування перебігу захворювання можна використовувати наступну формулу:  $Y$  (ступінь тяжкості бронхіальної астми) = 4 + (- 0,07 × X).

Отримуємо наступні дані:  $Y$  (ступінь тяжкості) бронхіальної астми =  $4 + (-0,07 \times 12)$ .

$Y$  (ступінь тяжкості бронхіальної астми) = 3,16; при цьому значення  $Y$  округлюємо до цілих чисел:  $Y = 3$ , що, згідно формулі, відповідає персистуючому перебігу середнього ступеня тяжкості захворювання.

Приклад № 2.

Дитина Ш. 10 років, бронхіальна астма дебютувала у віці 6 років, для прогнозування перебігу захворювання використовуємо наступну формулу:  $Y$  (ступінь тяжкості бронхіальної астми) =  $4 + (-0,07 \times X)$ . Отримуємо наступні дані:  $Y$  (ступінь тяжкості бронхіальної астми) =  $4 + (-0,07 \times 6)$ .

$Y$  (ступінь тяжкості бронхіальної астми) = 3,58 ; при цьому значення  $Y$  округлюємо до цілих чисел:  $Y = 4$ , що, згідно формулі, відповідає тяжкому персистуючому перебігу захворювання.

Інша формула регресійного аналізу розрахована при константі «0» і має наступний вигляд:

$$Y \text{ (ступінь тяжкості бронхіальної астми)} = 0 + 0,005(\times X_1) + 0,09(\times X_2) = 0,5(\times X_3) = 0,28(\times X_4), \quad (5.4)$$

де:

$X_1$  – значення IgE загального

$X_2$  – вік дебюту (вік дитини на момент дебюту БА)

$X_3$  – генотип Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly):

$X_3 = 1$ , якщо дитина має гомозиготний генотип Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) або

$X_3 = 0$ , при гетерозиготному генотипі Glu/Gly

$X_4$  – генотип гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946):

$X_4 = 3$ , якщо дитина має гомозиготний генотип C/C гена COL1A1\_1 (rs1107946); або

$X_4 = 2$ , при гетерозиготному генотипі A/A або

$X_4 = 1$ , при гомозиготному генотипі C/A.

При цьому значення  $Y$  рекомендовано округлити до цілих чисел – 1, 2, 3, 4, де 1 – це інтермітуючий легкий перебіг бронхіальної астми, 2 – персистуючий легкий перебіг, 3 – персистуючий перебіг середнього ступеня тяжкості, 4 – тяжкий персистуючий перебіг захворювання.

#### Приклад № 1.

Дитина С. 15 років, з анамнезу відомо, що пацієнт хворіє на бронхіальну астму з 9 років ( $X_2$ ), при дослідженні IgE загального у сировотці крові ( $X_1$ ), встановлено значення 376 МО/мл. При визначенні поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) виявлено, що дитина має гомозиготний генотип Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), що дорівнює значенню  $X_3 = 1$ . При визначенні поліморфізму гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) отримані наступні дані: гомозиготний генотип C/A гена колагену COL1A1\_1 ( $X_4$ ), що відповідає значенню  $X_4 = 1$ , згідно формули. Отримані числові дані підставляємо в формулу:  $Y$  (ступінь тяжкості БА) =  $0 + 0,005(\times X_1) + 0,09(\times X_2) + 0,5 (\times X_3) + 0,28(\times X_4)$ . Маємо наступні дані:

$Y$  (ступінь тяжкості бронхіальної астми) =  $0 + 0,005(\times 376) + 0,09(\times 9) + 0,5 (\times 1) + 0,28(\times 1)$ .

$Y$  (ступінь тяжкості бронхіальної астми) = 3,47;

при цьому значення  $Y$  округлюємо до цілих чисел:  $Y = 3$ ; що, згідно формулі, відповідає персистуючому перебігу середнього ступеня тяжкості захворювання.

#### Приклад № 2.

Дитина Р. 14 років, з анамнезу відомо, що пацієнт хворіє на бронхіальну астму з 2 років ( $X_2$ ), при дослідженні IgE загального у сировотці крові ( $X_1$ ), встановлено значення 800 МО/мл. При визначенні поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) виявлено, що дитина має гетерозиготний генотип Glu/Gly гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), що дорівнює значенню  $X_3 = 0$ . При визначенні поліморфізму гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) отримані наступні дані: гомозиготний генотип C/A



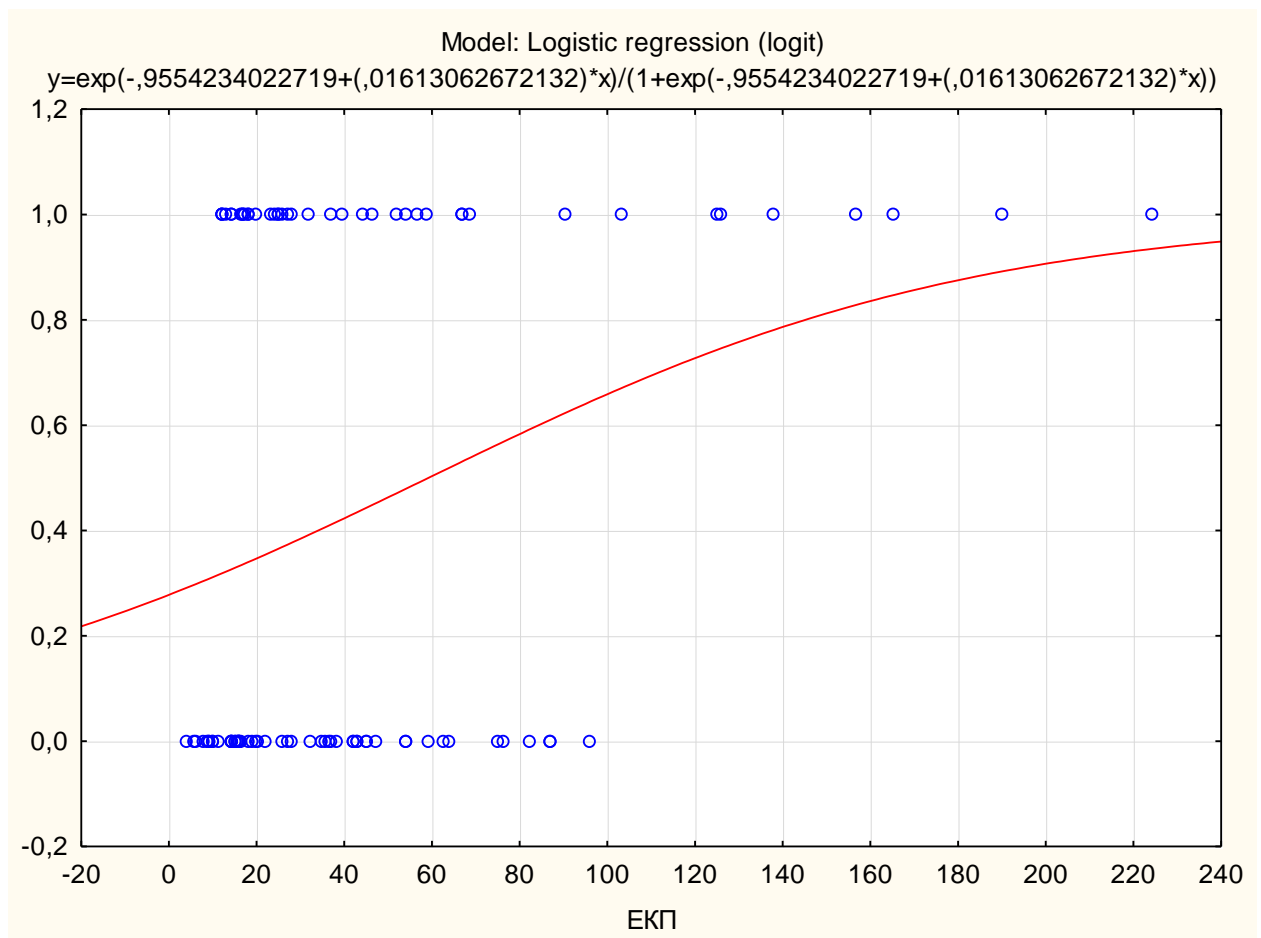
гена колагену COL1A1\_1 ( $X_4$ ), що відповідає значенню  $X_4 = 1$ , згідно формули. Отримані числові дані підставляємо в формулу:  $Y$  (ступінь тяжкості БА) =  $0 + 0,005(\times X_1) + 0,09(\times X_2) + 0,5 (\times X_3) + 0,28(\times X_4)$ . Маємо наступні дані:

$$Y \text{ (ступінь тяжкості бронхіальної астми )} = 0 + 0,005(\times 800) + 0,09(\times 2) + 0,5 (\times 0) + 0,28(\times 1).$$

$$Y \text{ (ступінь тяжкості бронхіальної астми)} = 4,46;$$

при цьому значення  $Y$  округлюємо до цілих чисел:  $Y = 4$ ; що, згідно формулі, відповідає тяжкому персистуючому перебігу захворювання.

Нами також було побудовано логістичну регресійну модель, яка описує залежність віку раннього дебюту бронхіальної астми від рівня еозинофільного катіонного протеїну ( $p = 0,004$ ) (рис. 5.3).



Модель має вигляд:

$$y = \frac{1}{1 + e^{0,955 - 0,016x}}, \quad (5.5)$$

де  $x$  – рівень ЕКП (нг/мл);  $y$  – ймовірність раннього дебюту бронхіальної астми;

Для визначення рівня ЕКП, за яким можна прогнозувати вірогідність раннього дебюту бронхіальної астми, було проведено ROC–аналіз, отримані наступні показники.

Площа під ROC- кривою (AUC) дорівнює 0,678 та відображає уявлення рівняння логістичної регресії; точка відсікання (Cut off – point) дорівнює 25 нг/мл, що означає: при рівні ЕКП більше 25 нг/мл ймовірність раннього дебюту зростає (рис. 5.4).

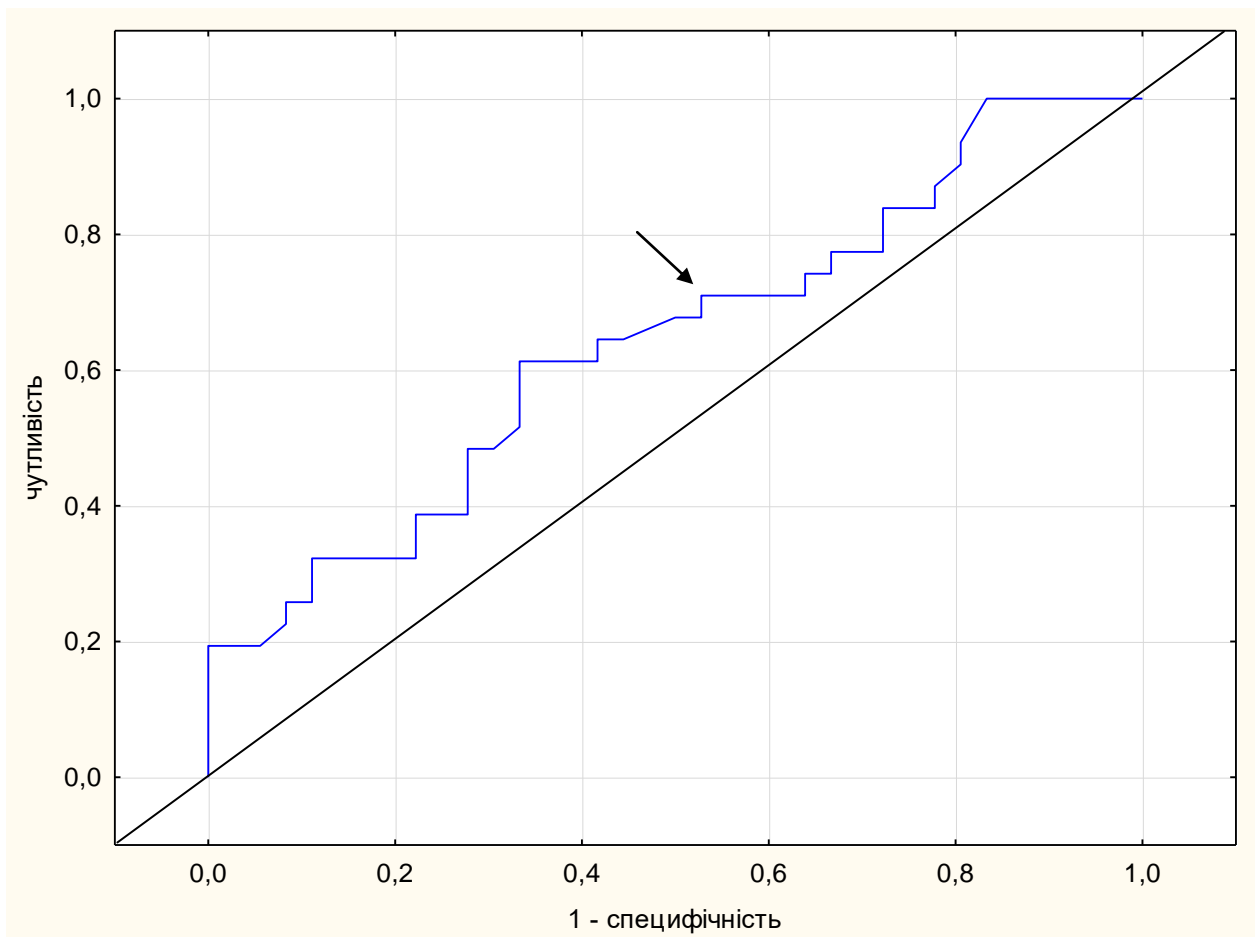


Рисунок 5.4 - ROC- крива для ЕКП

Для визначення чутливості (Se) та специфічності (Sp) означеного маркера, використовувались дані, представлені в таблиці 5.7

Таблиця 5.11 – Результати оцінювання ЕКП в групах I та II

Група	Рівень ЕКП	
	< 25 нг/мл	> 25 нг/мл
Дебют БА до 5 років (I) n=41	13	28
Дебют БА після 5 років (II) n=54	28	26
Всього	41	54

Згідно за результатами оцінювання:

- чутливість складає – 68 %; а специфічність – 52 % та є задовільними, що дає змогу використовувати формулу у клінічній практиці.

### Висновки розділу

У дітей з бронхіальною астмою, достовірно значимими були обидва гомозиготні генотипи фібрилоутворюючого колагенового гена, з однонуклеотидним поліморфізмом, ідентифікованим за номером 1107946: С/С - з частішою реєстрацією у дітей з неконтрольованим перебігом захворювання; А/А – у пацієнтів із утрудненим проходженням повітря по звуженим повітряпрохідним дихальним шляхам. При вивченні поліморфізма АСТN3 rs1815739 було встановлено, що у пацієнтів з БА частіше виявлявся гетерозиготний генотип С/Т АСТN3 rs1815739. Показники функції зовнішнього дихання: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) у пацієнтів з гомозиготним генотипом С/С АСТN3 rs1815739 були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів з

гомозиготним генотипом Т/Т, а прохідність крупних та дрібних бронхів, що характеризувалась спірографічними показниками максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 % і 75 % об'єма ФЖЄЛ (МОШ25 і МОШ75), була достовірно кращою у дітей з бронхіальною астмою з гомозиготним генотипом Т/Т АСТN3 rs1815739, ніж у дітей з генотипом С/С.

На підставі проведеного математичного аналізу встановлені основні фактори, як діагностичні критерії бронхіальної астми: район проживання, наявність підвищеного показника ЕКП, поліморфізм генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та колагену COL1A1\_1 (rs1107946), зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (в ремісії) та показник загального ІgЕ. Була створена математична модель прогнозування розвитку раннього дебюту та перебігу бронхіальної астми у обстежених дітей.

Результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, відображені в таких публікаціях та виступах: [120 – 122, 196].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Однією із актуальних медико - соціальних проблем сучасної педіатрії є бронхіальна астма. Гострою залишається проблема ранньої діагностики та своєчасного прогнозування перебігу захворювання. Велика кількість експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень свідчить, що на формування та клінічний перебіг бронхіальної астми впливає взаємодія генетичної складової і факторів навколишнього середовища, а саме швидка урбанізація, складний характер забруднення повітря, інгаляційні алергени (домашній пил, шерсть тварин, пилок рослин та ін.) та інгаляційні ірританти (тютюновий дим, вихлопи транспортних засобів, косметика, аерозолі), що викликають напади ядухи.

Саме тому метою нашої роботи було удосконалення прогнозування розвитку та тяжкості бронхіальної астми у дітей на підставі визначення ролі взаємодії генетичних та середовищних факторів у реалізації захворювання та клініко-функціональних особливостей його перебігу.

Перший етап роботи включав проведення семантичного аналізу та огляд літератури, стосовно факторів ризику розвитку бронхіальної астми у дітей, клінічних особливостей та патогенетичних основ розвитку захворювання.

Для вирішення поставлених мети та завдань було обстежено 95 дітей з БА віком від  $14,01 \pm 0,24$  років, із них 81 хлопчик (85,3 %) та 14 дівчат (14,7 %). Групу контролю склали 25 дітей, репрезентативні за віком (середній вік -  $13,76 \pm 0,43$  років) і статтю.

Критерії включення: діти віком від 8 років до 17 років 11 місяців 29 днів з встановленим діагнозом «Бронхіальна астма» та інформована згода батьків та /або пацієнта (старше 14 років) на співпрацю з дослідником в рамках дослідження.

Критерії виключення: діти молодші 8 років та старші 18 років. Наявність вроджених вад розвитку бронхолегеневої системи, вроджені або

набуті вади серця, інших хронічних та гострих інфекційних захворювань; важка супутня соматична та психіатрична патологія, злоякісні пухлини. Відмова пацієнта та / або батьків брати участь у дослідженні.

Пацієнтам, які знаходились під спостереженням проводили збір, аналіз анамнестичних даних та анкетування стосовно умов та місця проживання дітей, алергологічну діагностику, оцінку фізичного розвитку та дослідження функції зовнішнього дихання. Проводилось молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена інтерлейкіну-4 (C-589T), альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), колагену COL1A1\_1 (rs1107946) та гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з урахуванням клінічного перебігу БА та їх місця проживання.

Діагноз бронхіальної астми був встановлений згідно з протоколом діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 08.10.2013 № 868 із урахуванням рекомендацій «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2019).

Нами було проаналізовано особливості анамнезу життя хворих дітей з групи спостереження, які вірогідно мали вплив на виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. Слід зазначити, що у 48 дітей (50,52 %) мати хворіла на бронхіальну астму, у 25 пацієнтів (26,31 %) – батько, а у 14 (14,73 %) одночасно і мати, і батько.

Несприятливий перебіг антенатального періоду відзначався у 35,78 % (n = 34) з групи дослідження, передчасно народилися 4,21 % (n = 4). Ускладнення інтранатального періоду відмічено у 13 (13,68 %) хворих на бронхіальну астму. Малу масу тіла при народженні < 2500 грам мали 5 дітей (5,26 %). Серед обстежених дітей до року на природному вигодовуванні знаходилося 76,84 % (n = 73). На штучному вигодовуванні адаптованими сумішами знаходилися 23,16 % (n = 22).

Харчова алергія реєструвалась у 45 дітей (47,37 %), інсектна – у 23 дітей (24,21 %) та медикаментозна у 27 пацієнтів (28,42 %). Перший випадок бронхообструктивного синдрому у дітей розвинувся у віці  $4,88 \pm 0,25$  років

Було встановлено, що у обстежених дітей інтермітуючий перебіг бронхіальної астми реєструвався у 27,36 % випадків, легкий персистуючий перебіг – у 34,7 % дітей, середньо-тяжкий персистуючий – 32,63 % та тяжкий персистуючий – 5,2 %. В то же час в дослідженнях чернівецьких колег, було встановлено, що у підлітків з бронхіальною астмою, інтермітуючий перебіг захворювання реєструвався у 14,6 % дітей, персистуючий - в 10,7 %, середнього ступеня тяжкості – в 38,8 %, тяжкий – в 35,9 % випадків [140]. Тобто, в нашому дослідженні показники частоти зустрічаємості бронхіальної астми майже рівномірно, по одній третині частини, розподілились між інтермітуючим легким та персистуючим легким і середньоважким клінічним перебігом хвороби з найменшою кількістю дітей з важким ступенем тяжкості хвороби. А в Чернівцях, навпаки, більше, ніж одна третина пацієнтів, мали середньоважку та важку бронхіальну астму, з наменшою кількістю дітей з легким як інтермітуючим, так і персистуючим клінічним перебігом.

Встановлено, що контрольований перебіг БА був у 26,36 % дітей, а у 72,63 % хворих реєструвався частковий або неконтрольований перебіг захворювання

Побутовими предикторами розвитку бронхіальної астми у дітей було проживання в помешканнях, в яких більше ніж 10 років не було ремонту, утримання домашніх тварин та гіперчутливість до алергенів домашнього пилу (35,78 %), кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* (29,47 %), та епідермісу kota (23,15 %).

Кореляцію між перебігом бронхіальної астми та результатами прик-тестів із алергенами домашнього пилу, а також позитивними результатами прик-тестів із епідермальними алергенами тварин (котів, собак), що корелювали із утриманням домашніх тварин у квартирах ( $r < 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) було встановлено науковцями із Чернівців, що збігається з нашими дослідженнями [140].

У дослідженнях, які проводились в м. Дніпро також встановлено, що одним із факторів ризику розвитку бронхіальної астми у дітей були

незадовільні житлові умови і в 26,5 % випадків наявність у приміщенні, в якому мешкає дитина, домашніх тварин, а серед алергенів найбільшу питому вагу мали алергени домашнього пилу – у 48,2 % хворих, епідермальні – у 36,1 %, побутові – у 31,3 % пацієнтів [142]. Григола О.Г. при вивченні клініко – спірографічних особливостей фенотипових ознак бронхіальної астми у дітей шкільного віку, розподілених на дві групи порівняння, встановив, що у хворих із фенотипом астми фізичної напруги реєструвалась виразніша шкірна гіперчутливість негайного типу до стандартних побутових алергенів та більший ступінь обтяженості сімейного алергологічного анамнезу [169].

В той же час в Вінницькій області, гіперчутливість до мікрокліщів, як основних етіологічних чинників побутової алергії, мала місце у 88,2 % хворих при легкому перебігу, в 90,2 % - при середньо-тяжкому, в 84,2 % - при тяжкому перебігу бронхіальної астми, але ці дані перевищують показники наших досліджень [143].

Наші дослідження також асоціюються з даними досліджень, в яких було доведено, що різноманітні косметичні засоби, включаючи пральні порошки, косметичні засоби догляду, креми для гоління, шампуні та мила можуть бути алергенами – гаптенами. Було встановлено, що частота алергії на парфумерні засоби серед дітей спостерігалась у 2,5 – 3,4 % зареєстрованих випадків їх застосування [146]. Проте, певна відмінність результатів нашого дослідження із даними робіт інших вчених, на наш погляд, пояснюється побутовими відмінностями умов проживання пацієнтів.

За результатами шкірного алерготестування встановлено, що у дітей гіперчутливість до пилоквих алергенів переважала, та була виявлена у 88 % (n = 84) обстежених пацієнтів. Пилок амброзії залишився провідним регіональним фактором сенсibiliзації, до якого найбільш часто діагностувалась гіперчутливість у дітей і склала 58,94 % (n = 56). Також діагностована сенсibiliзація до пилку соняшника 21,05 % (n = 20) та пилку кукурудзи 18,94 % (n = 18). Найбільш інформативним лабораторним



маркером алергічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою, був імуноглобулін Е загальний та ЕКП.

В результаті проведеного спірометричного дослідження було встановлено, що у дітей з бронхіальною астмою, функція зовнішнього дихання була порушена в 87,36 % та характеризувались обструктивним типом. При цьому генералізоване зниження показників  $МОШ_{25\%-75\%}$  реєструвалось в 67,95 % випадків, а медіана показників співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  склала 73,97 %.

В той й же час, в іншими дослідниками теж було доведено, що визначення функції зовнішнього дихання у дітей з «wheezing» синдромом, дозволило встановити діагноз бронхіальної астми у 48,3% обстежених, хоч маже в два рази менше, ніж в нашому дослідженні [161]. А порівняльна характеристика функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою представлена в роботі Nevine El-Helaly та співавторів показала, що у дітей з бронхіальною астмою вихідні середні показники  $ФЖЄЛ$  були вищі, ніж в нашому дослідженні і склали 91,21 проти 75,13 в нашому дослідженні;  $ОФВ_1$  – 96,87 проти 73,97 [163]. Про необхідність проведення об'єктивного дослідження вентиляційної функції легень у дітей з бронхіальною астмою також свідчать роботи Alexander Moeller з колегами та Evanthia Perikleous зі співавторами [164 - 165].

Федорцев О.Е. теж вивчав функцію зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою, але згідно його висновків, зміни спірометричних показників у хворих інформативні практично лише під час нападів. При цьому під час загострення бронхіальної астми порушуються першочергово показники, які залежні саме від фази видиху максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні залишившихся в легенях 25 % об'єма  $ФЖЄЛ$  ( $МОШ_{25}$ ,  $МОШ_{50}$ ,  $МОШ_{75}$ ) та середня об'ємна швидкість видиху ( $СОШ_{25-75}$ ). Але в нашому дослідженні найбільш діагностично інформативними виявились показники  $ФЖЄЛ$ ,  $ЖЄЛ$ ,  $ОФВ_1$  [168].

При дослідженні поліморфізму гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) було встановлено, що частота реєстрації генотипів C/C – C/T – T/T у дітей м. Запоріжжя з бронхіальною астмою становила 69,66 % - 22,47 % - 7,87 % та у здорових - 68 % - 24 % - 8 % випадків, відповідно. Аналізуючи результати дослідження, було виявлено, що у всі діти з генотипом C/C гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) мали однаковий відносний ризик формування бронхіальної астми на будь-якому етапі життя. Достовірних відмінностей між районами проживання і розподілом генотипів поліморфізма гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою не реєструвалось, як і в залежності від клінічного перебігу бронхіальної астми.

Надалі ми порівняли наші дані щодо розподілу генотипів досліджуємого гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) в кожній групі спостереження з відомими даними популяційних досліджень, що мають велику варіабельність [11]. Так, частота реєстрації відповідних генотипів цього гена, що реєструвалась в нашому дослідженні, майже наближалась до частоти зустрічаємості в популяційних дослідженнях Європи (70,2 % - 26 % - 3,8 %) та Південної Азії (68,1 % - 27 % - 4,9 %). Підтверджується широкий розмах варіабельності показників частоти зустрічаємості генотипів C/C – C/T – T/T гена інтерлейкіна - 4 (C-589T, rs2243250) і в популяціях Америки (42,1 % - 42,7 % - 15,3 %), Східної Азії (4,2 % - 35,9 % - 59,9 %) та Африки (7,6 % - 38,9 % - 53,6%) [11]. Ці дані показують, що в різних популяційних групах можуть зустрічатись спадкові особливості імунопатогенеза, які представляють як теоретичний, так і практичний інтерес для подальшого вивчення. При подальшому аналізі даних, слід зазначити, що в дослідженнях Іванової В.Б. у дітей з atopічною бронхіальною астмою, при проведенні генотипування поліморфізма C – 590 T гена IL-4 (rs2243250), гомозиготні варіанти C/C и T/T реєструвались в 52,38 % та 6,67 % випадках, в той час як гетерозиготний варіант C/T зустрічався у 42,38 % пацієнтів, тобто майже в два рази частіше, ніж в нашому дослідженні. Але в цьому дослідженні також було показано, що частота генотипа T/T в групі хворих з неконтрольованою

бронхіальною астмою склала 9,2 % та була вищою, ніж у дітей з контрольованою бронхіальною астмою 3,9 % [145]. Гурьєва Л.Л. теж продемонструвала, що біологічним маркером високого ризику розвитку atopічної бронхіальної астми є алель Т поліморфного локуса - 590С>Т гена ІЛ-4 (OR=1,59; CI 95 % =1,02–2,48) [14]. Бразильські вчені при обстеженні підлітків з алергічною патологією та сенситизацією до побутових алергенів, також встановили, що у хворих частіше реєструвався генотип Т/Т гена ІЛ-4-С-590 Т rs2243250, ніж генотип С/Т (42,9 % проти 10,2 % випадків), в той час як у здорових дітей, навпаки, ці генотипи реєструвались з частотами 13,8 % та 43,1 %, відповідно [147]. S. Micheal з колегами показав, що при проведенні генотипування для SNP ІЛ-4 С-589Т (rs2243250), Т + 2979G (rs2227284) і С-33Т (rs2070874) у 108 пацієнтів з бронхіальною астмою, на відміну від наших результатів, генотип С/С реєструвався у 24,1 % обстежень; С/Т - в 58,3 %; Т/Т - в 17,6% випадків. Крім того, поліморфізм гена ІЛ-4 Т + 2979G (rs2227284) розцінювався як генетичний фактор ризику розвитку бронхіальної астми у жителів Пакистану, але при вивченні поліморфізму гена ІЛ-4 для SNPC-33Т (rs2070874), достовірних відмінностей між групами пацієнтів з бронхіальною астмою та контрольною групою не відзначалося [23].

Згідно з деякими закордонними даними, в генотипах інших популяцій не було встановлено значного зв'язку ІЛ-4 С-590 Т з розвитком бронхіальної астми та не виявлено достовірних відмінностей при порівнянні в цих групах показників частоти генотипів ІЛ4 С-590 Т [146], як і в нашому дослідженні. В дослідженнях Смольнікової М.В і співавторів, показано, що саме генотип С/С інтерлейкіну-4 (rs2243250; rs2070874) може бути генетичним маркером ризику розвитку як контрольованої (RR 0,26; SE 0,38; p = 0,0008 ), так і неконтрольованої (RR 0.3; SE 0.38; p = 0.0018) atopічної бронхіальної астми [148]. Але проведений нами аналіз розподілу генотипів поліморфізму гену інтерлейкіна - 4 (С-589Т, rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою за рівнем контролю, не виявив достовірних відмінностей.

Нами встановлено, що аналіз розподілу генотипів поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальною астмою в кожному районі проживання не мав достовірних відмінностей, однак, об'єднавши райони м. Запоріжжя в залежності від рівня забрудненості їх атмосферного повітря, було доведено, що діти з бронхіальною астмою, що мешкали в найбільш забруднених Заводському, Шевченківському, Дніпровському районах м. Запоріжжя, достовірно частіше мали гомозиготний генотип за алелем 1 (Glu/Glu) – 97,3 %, достовірно рідше – гетерозиготний (Glu/Gly) – 2,7 %, ніж пацієнти, що мешкали в більш екологічно чистих Вознесенівському, Олександрівському, Хортицькому та Комунарському районах міста, в яких ці генотипи реєструвались з частотами 81 % та 18,97 %,

Літературні дані останніх років підтверджують, що у випадку раннього дебюту хвороби поліморфізм локусу rs1042713 Arg16Gly гена ADR $\beta$ 2 у дітей із бронхіальною астмою, при всіх фенотипах представлений переважанням варіанту Arg16Gly. Пізня маніфестація захворювання асоціюється з гомозиготним варіантом Gly16GlyADR $\beta$ 2 [170]. Доведено, що генотип Arg16Gly гена ADR $\beta$ 2 переважає серед пацієнтів із бронхіальною астмою з обтяженим спадковим анамнезом щодо atopії. В той час Gly16Gly генотип займає провідне місце у дітей із родин, де немає випадків алергічної патології та реєструвався із частотою 53,33 % [171].

Доведено, що гомозиготний генотип за алелем 1 поліморфізма гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), протеїну, який бере участь в детоксикації ксенобіотиків, у 97,3 % дітей з бронхіальною астмою асоціювався із такими забруднювачами атмосферного повітря, як азоту діоксиду; фенол; сірководень; сірковуглець; формальдегід; толуол; ксилол та пил. Гетерозиготний варіант генотипу достовірно частіше реєструвався у пацієнтів (18,97 %), що мешкали в районах, в атмосферному повітрі яких, на відміну від попередніх, реєструвався ангідрид сірчистий та вуглецю оксид. Проаналізувавши асоціацію розподілу генотипів поліморфізму гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальною астмою за рівнем

контролю було встановлено, що у дітей з контрольованим перебігом БА гомозиготний генотип за алелем 1 поліморфізма гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) склав 73,08 %, а гетерозиготний варіант генотипу - 26,92 %, проти 92,75 % та 7,2 % дітей з неконтрольованим перебігом

Зіставлення наших результатів досліджень з даними літератури свідчили про різний вплив досліджуваних мутацій даного гена на особливості асоціативних прогностичних зв'язків з різними захворюваннями, що в перспективі, обґрунтовує необхідність проведення подальших досліджень в цій області.

На наступному етапі нашого дослідження, в залежності від наявності або відсутності такої патології, як бронхіальна астма, також було проведено порівняльний аналіз розподілу генотипів поліморфізму C/A гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946). Так, у дітей з бронхіальною астмою гомозиготний генотип C/C реєструвався найчастіше і склав 58 %. Гетерозиготний генотип C/A та гомозиготний генотип A/A реєструвалися достовірно рідше, їх частота зустрічаємості серед дітей з бронхіальною астмою склала лише 23 % і 19 %, відповідно. У практично здорових дітей, також достовірно частіше реєструвався гомозиготний генотип C/C (76 %), при порівнянні з частотою зустрічаємості гомозиготного генотипу A/A (8 %) та гетерозиготного генотипу C/A (16 %). Але хоч нами і було встановлено, що у умовно здорових дітей спостерігалась тенденція до переважання гомозиготного генотипу C/C та тенденція до зниження частоти зустрічаємості гомозиготного генотипу A/A та гетерозиготного генотипу C/A, ніж у хворих на бронхіальну астму, проте достовірної різниці між цими показниками не реєструвалось. Сьогодні вже доведено, що існує значна географічна варіабельність частоти алельних варіантів SNP rs1107946 гена COL1A1 у різних популяціях світу. Слід зазначити, що для населення Європи характерним є дуже низька частота гомозиготних носіїв AA – SNP rs1107946 в середньому 0,8 %, що співпадає з отриманими в наших дослідженнях даними та пояснює відсутність гомозиготних за варіантною алеллю осіб в

вибірках осіб, для яких було проведено генотипування за цим поліморфізмом. Більш детальний аналіз вищезазначених досліджень, проведених в Україні, доводить, що так само, як і в нашому дослідженні, результати генотипування SNP rs1107946 гена COL1A1 серед дітей не відрізняються від середньопопуляційних даних, отриманих при проведенні досліджень в Європі [184].

Також було встановлено, що діти з бронхіальною астмою та гомозиготним генотипом А/А при порівнянні з пацієнтами з гетерозиготним генотипом А/С, мали достовірно нижчі показники форсованої життєвої ємності легень. При цьому у 68,75 % дітей з бронхіальною астмою з генотипом А/А достовірно частіше реєструвались дуже низькі показники форсованої життєвої ємності легень, проти 30,77% пацієнтів з генотипом А/С та 36,17 % - з генотипом С/С. Отримані дані можна пояснити тим, що у дітей з бронхіальною астмою з генотипом А/А поліморфізма С/А гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) спостерігається порушення колагеноутворення в бронхах, що обумовлює більш виражені порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним типом дихання, в той час, як у пацієнтів з генотипами С/А та С/С бронхіальна обструкція обумовлена загальновідомим гетерогенним хронічним запаленням дихальних шляхів. Однак, достовірних відмінностей між районами проживання і розподілом генотипів поліморфізма С/А гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) у дітей з бронхіальною астмою не було.

Доведено, що у дітей з БА, достовірно значимими були обидва гомозиготні генотипи фібрилоутворюючого колагенового гена, з однуклеотидним поліморфізмом, ідентифікованим за номером 1107946: С/С - з частішою реєстрацією у дітей з неконтрольованим перебігом захворювання; А/А – у пацієнтів із утрудненим проходженням повітря по звуженим повітряпрохідним дихальним шляхам.

За результатами дослідження розподілу генотипів поліморфізма ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 встановлено, що серед дітей з

бронхіальною астмою, гомозиготний генотипом С/С реєструвався в 37,7 % випадках, гетерозиготний генотип С/Т - у 40 %; гомозиготний генотип Т/Т – у 22,3 % обстежених, в той час як у здорових дітей частоти гомозиготних генотипів С/С (68 %) и Т/Т (4 %) зустрічались достовірно частіше.

Показники функції зовнішнього дихання форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видоуху за першу секунду (ОФВ1) у пацієнтів з гомозиготним генотипом С/С були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів з гомозиготним генотипом Т/Т і склали 2,69 (1,9; 3,49) проти 3,11 (2,47; 4,14) та 2,06 (1,6; 2,76) проти 2,82 (2,02; 3,51).

Прохідність великих та дрібних бронхів, що характеризувалась спірографічними показниками максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 % і 75 % об'єма ФЖЄЛ (МОШ25 і МОШ75), була достовірно кращою у дітей з бронхіальною астмою з гомозиготним генотипом Т/Т, ніж у дітей з генотипами С/Т та С/С (5,46 (4,87; 6,31) і 2,36 (1,89; 3,32) проти 4,54 (3,69; 5,43) і 4,17 (3,24; 5,44) та 1,88 (1,10; 2,56) і 1,69 (1,16; 2,02), відповідно.

У дітей з бронхіальною астмою з генотипом С/С поліморфізма гена АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з імовірним достатнім синтезом білка альфа-актиніну-3 у м'язах, можливе більш сильне скорочення дихальних м'язів, а у пацієнтів із генотипом Т/Т, який кодує недостатній синтез білка альфа-актиніну-3 у м'язах, при приступі ядухи скорочення м'язів імовірно менш виражене, що може призводити до менш виражених порушень функції зовнішнього дихання.

За даними наших досліджень в групі здорових дітей, частота алеля С реєструвався майже в 1,5 рази частіше, а алеля Т - в 2 рази рідше.

При порівнянні наших результатів дослідження поліморфізму гена АСТN3 (rs1815739) у здорових дітей, гомозиготний варіант генотипу С/С реєструвався в 2 рази частіше, гетерозиготний варіант С/Т - в 1,5 рази частіше, а гомозиготний варіант генотипу Т/Т - в 4 рази рідше.

При подальшій статистичній обробці результатів, отриманих в даному дослідженні, і проведенні факторного аналізу, були встановлені основні

фактори ризику розвитку бронхіальної астми: район проживання, наявність підвищеного показника еозинофільного катіонного протеїну, поліморфізм генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та колагену COL1A1\_1 (rs1107946), зниження показників функції зовнішнього дихання та загального імуноглобуліну Е. Також був розрахований «математичний вклад» генетичних чинників у прискорення розвитку дебюту важкої бронхіальної астми та їх вплив на формування порушень зовнішнього дихання. Розраховані регресійні рівняння також дозволяють прогнозувати ступінь тяжкості захворювання.

Так, при наявності у дітей гомозиготного генотипу альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), дебют важкої бронхіальної астми розпочнеться на 5 місяців раніше, ніж у дітей з гетерозиготним генотипом.

Також встановлено, що прогнозований показник функції зовнішнього дихання (ОФВ1) відрізнявся у дітей в залежності від їх генотипу гена ACTN3 (rs1815739) на 610 мл – у обстежених з генотипом Т/Т і на 305 мл – з генотипом С/Т (коефіцієнт детермінації дорівнює 0,67, що свідчить про достатньо високу якість моделі,  $p = 0,018$ ). Наведено математичне рівняння з константою і змінною  $X$ , де  $X$  - це вік маніфестації хвороби та рівняння з константою, що дорівнює «0» та змінними  $X$ , де  $X_1$  – значення IgE загального;  $X_2$  – вік маніфестації симптомів бронхіальної астми;  $X_3$  – генотип Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly);  $X_4$  – генотип гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946) дозволяють передбачити ступінь тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей. Доведено, що при рівні ЕКП більше 25 нг/мл зростає ймовірність розвитку важкої бронхіальної астми в більш ранній термін (статистична значущість за універсальними критеріями коефіцієнтів моделі (Omnibus Test) -  $\chi^2 = 34,553$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,004$ ). Діагностична інформативність запропонованої математичної моделі оцінювалася за даними ROC-кривої та підтвердила задовільну якість моделі. Чутливість запропонованої моделі склала 68 %, а специфічність – 52 %, що дозволяє її використовувати.



Отже, результати нашої роботи в цілому узгоджуються із даними літератури та підкреслюють актуальність вивченої нами проблеми, також за допомогою методів регресійного та ROC-аналізів ми розробили математичну модель прогнозування порушень функції зовнішнього дихання та ймовірності розвитку важкої бронхіальної астми у дітей. Представлена математична модель дозволяє з високою вірогідністю визначити групу пацієнтів з високим ризиком розвитку бронхіальної астми з тяжким клінічним перебігом, що в подальшому дасть змогу більш ефективно забезпечити контрольованість даного захворювання.

## ВИСНОВКИ

Сьогодні як в Україні, так і в усьому світі, захворюваність на бронхіальну астму у дітей невпинно зростає, що має велике медико-соціальне та економічне значення. Адже це хронічне гетерогенне захворювання, що характеризується гіперреактивністю, запаленням та ремодулюванням бронхів, за умови відсутності проведення ефективних превентивних заходів, призводить до розвитку інвалідності, зниження якості життя, підвищення економічних витрат як самого пацієнта, так і держави, на лікування та оплату листів непрацездатності. Тому представлена робота присвячена вирішенню актуального завдання сучасної педіатрії – удосконаленню прогнозування розвитку та тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з шляхом визначення ролі взаємодії генетичних та середовищних факторів у реалізації захворювання та клініко-функціональних особливостей його перебігу.

1. Анамнестичними та клініко-параклінічними особливостями розвитку та перебігу бронхіальної астми у дітей переважно були: обтяжена спадковість по материнській лінії (50,52 %); наявність харчової алергії (47,37 %); скарги на сухий кашель (93,60 %) та приступи ядухи вдень і вночі (62,21 %); персистуючий неконтрольований перебіг (72,64 %) з переважанням середнього ступеня тяжкості у хлопчиків (37 %) та найвищими показниками Ig E загального ( $762,72 \pm 113,4$  МО/мл) і еозинофільного катіонного протеїну ( $158,4 \pm 23,97$  нг/мл) при тяжкому ступені з побутовими предикторами розвитку персистуючого перебігу – помешкання в давно не ремонтіваних приміщеннях (ВШ= 3,56, ДІ [1,08; 11,68]) та утримання домашніх тварин (ВШ= 6,27, ДІ [1,26; 31,29]).

2. За результатами шкірного алерготестування була встановлена гіперчутливість переважно до провідного регіонального алергену - пилку бур'яну амброзії (58,94 %) та до побутових алергенів - домашнього пилу (35,78 %), кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* – (29,47 %) і до епідермального алергену kota (23,15 %). результатами шкірного алерготестування була встановлена переважна гіперчутливість до пилку

бур'яну амброзії (58,94 %); до побутових алергенів - домашнього пилу (35,78 %) і кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* – (29,47 %); до епідермального алергену kota (23,15 %).

3. Генотипи гена інтерлейкіна - 4 (rs2243250) за частотою зустрічаємості у дітей з бронхіальною астмою не відрізнялась від здорових дітей і склали: С/С - 69,66 % та 68 %; С/Т - 22,47 % та 24 %; Т/Т - 7,87 % та 8 %, а в залежності від рівня забрудненості атмосферного повітря мешканці умовно забруднених районів м. Запоріжжя (Заводського, Шевченківського, Дніпровського) в 97,3 % випадків мали гомозиготний генотип гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), що асоціювався з неконтрольованим перебігом, та в 2,7 % - гетерозиготний, проти 81 % та 18,97 % цих генотипів у дітей з умовно екологічно чистих районів (Вознесенівський, Олександрівський, Хортицький, Комунарський), де гетерозиготний тип асоціювався з контрольованим перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ).

4. Генотип С/С гена COL1A1\_1 (rs1107946) був асоційований з низькими показниками МОШ75 та неконтрольованим перебігом захворювання в 79,69 % випадків, А/А - з достовірно нижчими спірометричними показниками форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), життєвої ємності легень (ЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), а гомозиготний генотип С/С гена ACTN3 (rs1815739) - з низькими показниками форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 % і 75 % об'єму ФЖЄЛ (МОШ25 і МОШ75).

5. Проведені факторний аналіз дозволив виділити основні фактори ризику розвитку бронхіальної астми (район проживання, наявність підвищених показників еозинофільного катіонного протеїну і загального імуноглобуліну Е, порушення функції зовнішнього дихання, поліморфізм генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) і колагену COL1A1\_1 (rs1107946)), а регресійний і ROC аналізи - прогнозувати термін маніфестації формування

обструктивного типу вентиляційних змін, з визначенням ролі гена ACTN3 (rs1815739), що впливає на ступінь тяжкості захворювання.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для удосконалення ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей та прогнозування віку дебюту розвитку порушень функції зовнішнього дихання з формуванням обструктивного типу вентиляційної здатності легень, що впливає на важкість перебігу захворювання є доцільним дослідження показників еозинофільного катіонного протеїну і Ig E загального, поліморфізму генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), колагену COL1A1\_1 (rs1107946), АСТN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, з урахуванням району проживання.

2. Використання математичних рівнянь, а саме:

$Y$  (вік дебюту бронхіальної астми з важким перебігом) =  $5,45 + (0,45) X1$ , де:

$X1 = 1$ , якщо дитина має гомозиготний генотип Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) або

$X1 = 0$ , при гетерозиготному генотипі Glu/Gly

дозволяє передбачити, що дебют більш тяжкого перебігу захворювання розпочнеться на 5 місяців раніше у дітей з гомозиготним генотипом Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), ніж у дітей з гетерозиготним генотипом.

Рівняння  $Y$  (ОФВ1 л/сек) =  $2,147 + (0,305 \times X1)$ , де

$X1 = 2$ , якщо дитина має гомозиготний генотип T/T гена АСТN3 (rs1815739)

або

$X1 = 1$ , при гетерозиготному генотипі C/T або

$X1 = 0$ , при гомозиготному генотипі C/C.

Так, встановлено, що цей показник, який свідчить про наявність порушень функції зовнішнього дихання, відрізняється у дітей в залежності від генотипу гена АСТN3 (rs1815739) на 610 мл – у обстежених з генотипом T/T і на 305 мл – з генотипом C/T (коефіцієнт детермінації дорівнює 0,67, що свідчить про достатньо високу якість моделі,  $p = 0,018$ ).

Прогнозування ступеня тяжкості захворювання представлено двома математичними рівняннями.

Перше рівняння - з константою та змінною X:

$$Y \text{ (ступінь тяжкості бронхіальної астми)} = 4 + (-0,07 \times X), \text{ де}$$

X – вік манифестації бронхіальної астми, при цьому значення Y рекомендовано округлити до цілих чисел – 1, 2, 3, 4, де 1 – це інтермітуючий легкий перебіг бронхіальної астми, 2 – персистуючий легкий перебіг, 3 – персистуючий перебіг середнього ступеня тяжкості, 4 – тяжкий персистуючий перебіг захворювання.

Друге рівняння з константою, що дорівнює «0» та змінними X, дозволяє передбачити перебіг бронхіальної астми у обстежених дітей:

$$Y \text{ (ступінь тяжкості бронхіальної астми)} = 0 + 0,005(\times X1) + 0,09(\times X2) = 0,5(\times X3) = 0,28(\times X4), \text{ де:}$$

X1 – значення IgE загального;

X2 – вік дебюту (вік дитини на момент дебюту бронхіальної астми);

X3 – генотип Glu/Glu гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly);

X4 – генотип гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946).

Запропонована математична модель ймовірності раннього розвитку важкого перебігу бронхіальної астми в залежності від рівня еозинофільного катіонного протеїну показала, що при рівні ЕКП більше 25 нг/мл його ймовірність зростає (статистична значущість за універсальними критеріями коефіцієнтів моделі (Omnibus Test) -  $\chi^2 = 34,553$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,004$ ). Діагностична інформативність запропонованої математичної моделі оцінювалася за даними ROC-кривої та підтвердило задовільну якість моделі. Чутливість запропонованої моделі склала 68 %, а специфічність – 52 %, що дозволяє її використовувати.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А.Е. Прогнозування індивідуального ризику розвитку бронхіальної обструкції при гострих бронхітах. *Здоров'я дитини*. 2015. № 1 (60). С. 55- 60.
2. Акпарова А.Ю. Роль генів цитокинів ІЛ-4 і TNF-А в розвитку предрасположенности к бронхіальній астме і хронічеській обструктивній болезни легких. 2013. <http://repository.enu.kz/bitstream/handle/.../7447/rol'-genov.pdf>.
3. Аліфанова С.В. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 3 (13). С. 4 - 7.
4. Алімова Ю.Б. Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхіальної астми у дітей. *Вопросы практической педиатрии*. 2012. Т. 7, № 6. С. 14 - 18.
5. Анохина Е.Н. Ассоциация полиморфизмов генів ІЛ-4, ІЛ-2 со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов. *Вестник АГУ*. 2014. 1 (133) - ISSN 2074-1065.
6. Антипкін Ю.Г. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 1. С. 95-99.
7. Антипкін Ю.Г. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 1 (49). С. 48 - 51.
8. Антипкін Ю. Г. Патогенетичні механізми ушкодження епітелію бронхів у дітей з хронічними бронхітами та бронхіальною астмою. *Журнал АМН України*. 2009. Т.15, № 2. С. 331-337.
9. Антипкін Ю. Г. Особливості експресії маркерів апоптозу та атопії з різними фенотипами бронхіальної астми. *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 3. С. 21-24.

10. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країн (частина 1) *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13, № 1. С. 1-11.
11. Асанов А.Ю., Намазова Л.С., Пинелис В.Г., Журкова Н.В., Вознесенская Н.И. Генетические основы бронхиальной астмы. *Педиатрическая фармакология*. 2008. Т. 5, № 4. С. 31–37.
12. Баклунов В.В. Системная дисплазия соединительной ткани – один из важнейших факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей. *Современная педиатрия* 2006. № 4 (13). С. 193-196.
13. Балаболкин И.И. Возможности терапевтического контроля аллергических болезней у детей на современном этапе *Педиатрия*. 2015. № 4. С. 146 - 150.
14. Балаболкин И. И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*. 2009. Т.87, № 2. С. 6-11.
15. Банадига Н.В. Роль фенотипових та генотипових ознак у перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 4. С. 62-66. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped\\_2016\\_4\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2016_4_13).
16. Банадига Н. В. Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 2. С. 100-104.
17. Банадига Н. В. Клініко-генетичні паралелі перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 2017. № 4. С. 72-76.
18. Банадига Н. В. Вирішені та невирішені питання бронхіальної астми у дітей. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 3. С.20-22.
19. Беш Л.В. Бронхіальна астма у дітей. *Здоровье ребенка*. 2012. № 8 (43). С. 8—20.
20. Беш Л.В. Бронхіальна астма в практиці сімейного лікаря: сучасні стандарти базисної фармакотерапії. *Алергія у дитини*. 2017. № 21/22. С. 8 - 10.



21. Безруков Л. О. Показники якості життя школярів, хворих на бронхіальну астму за різного ступеня тяжкості захворювання. *Буковинський медичний вісник*. 2011. Т.15, № 1. С. 3-5.
22. Безруков Л. О. Спірографічні показники у дітей шкільного віку за різного ступеня важкості бронхіальної. *Современная педиатрия*. 2009. № 2. С. 43-45.
23. Безруков Л. О. Показники запалення бронхів при різних фенотипах бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 2011. № 6. С. 108-110.
24. Безруков Л. О. Моніторинг контролю над бронхіальною астмою в дітей із фенотипом фізичного напруження. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т.16, № 4. С. 11-15.
25. Безруков Л. О. Ризик персистувального перебігу фенотипу ранньої бронхіальної астми у дітей (результати проспективного когортного спостереження) *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т.20, № 3. С. 9-13.
26. Безруков Л. О. Лабільність бронхів у дітей, хворих на атопічну та неатопічну бронхіальну астму. *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т.17, № 2. С. 21-24.
27. Білоус Т. М. Показники активності місцевого запалення дихальних шляхів у дітей із астма-фенотипом різного початку. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2012. Т.ХІ, № 3(2) С. 11-14.
28. Білоус Т. М. Показники активності запалення дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму за альтернативного характеру ацетилювання. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 2016. Т.9, № 1. С. 10-15.
29. Бурбела Е. І. Конституційні особливості дітей шкільного віку з контрольованою бронхіальною астмою. *Современная педиатрия*. 2013. № 5. С.105-109.
30. Бурбела Е. І. Предиктори формування бронхіальної астми в дітей шкільного віку на Тернопільщині. *Здоровье ребенка*. 2016. № 7. С. 61-64.

31. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Павлик Е.В. Вопросы генетики аллергических заболеваний у детей. *Дитячий лікар*. 2013. № 7–8 (28–29). С. 5–8.
32. Волошин С. Б. Клініко-генетичні закономірності формування та перебігу бронхіальної астми в дитячому віці. *Вісник наукових досліджень*. 2016. № 4. С. 138-141.
33. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*. 2012. Т.91, № 3. С. 76 - 82.
34. Геренг Е.А. Роль клеточных и молекулярных мишеней в формировании различных паттернов воспаления при гетерогенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2009. №5. С. 78-82.
35. Григус І.М. Покращання функції зовнішнього дихання у хворих на інтермітуючу бронхіальну астму. *Досягнення біології та медицини*. 2011. №1. С.18-21.
36. Гнатейко О.З. Деякі аспекти проблеми діагностики бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2009. № 5. С. 118 - 122.
37. Головатюк Е.П. Роль полиморфизмов генов IL-4 и IL-17 в привычном невынашивании беременности, наступившей в циклах ВРТ. *Репродуктологія*. 2017. №1 (33). С.28 – 31.
38. Григола О.Г. Клініко-спірографічні особливості фенотипу бронхіальної астми у дітей шкільного віку. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013 Т. 13, № 3(43) С. 115-120.
39. Гурьева Л.Л. Прогнозирование контроля атопической бронхиальной астмы в детском возрасте. Самара, 2015. С. 46.
40. Дехтяр В.Б. Оцінка функціонального стану геному у дітей, хворих на бронхіальну астму на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Галицький лікарський вісник*. 2009. №2. С. 23-26.
41. Делягин В.М., Ракчева Е.Е., Уразбагамбетов А., Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы и атопии. *Медицинский совет*. 2012. № 5. С. 33-38.

42. Дугарова И.Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2009. №4. С. 96-102.
43. Дудник В. М. Вазорегуляторна функція судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 2015. Т.8, № 2-3. С. 22-29.
44. Ебрахімі М., Подольська С.В., Горovenко Н.Г. Поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз М1 і Т1 і фактори ризику виникнення бронхіальної астми. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2005. Випуск 14, книга 5. С. 118-130.
45. Емелина Ю.Н. Влияние анте- и постнатальных факторов на формирование респираторной пыльцевой аллергии у детей. *Российский иммунологический журнал*. 2015. Т. 9 (18), № 3 (1). С. 70 - 72.
46. Ємець О. В. Взаємозв'язок між однонуклеотидними поліморфізмами генів лізосомного та протеасомного протеолізу та їх вплив на ефективність лікування бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 6. С. 7-13.
47. Зайцева О.В. Новые подходы в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой, часто болеющих острыми респираторными инфекциями. *Вестник Ферона*. 2015. № 2. С. 22 - 25.
48. Іванова В. Б. Ассоциации полиморфных генів імунного ответа со степенью тяжести и уровнем контроля атопической бронхіальної астмы. Красноярск СФУ, 2017. <http://elib.sfu-kras.ru/handle/2311/69113>.
49. Іванова Л.А. Поліморфізм генів глутатіон-S-трансферази Т1, М1 та неспецифічна гіперсприйнятливність бронхів при еозинофільній бронхіальній астмі у дітей. *Астма та алергія*. 2015. № 2. С. 42-46.
50. Івасик Н, Бергтрам В. Оцінка показників функції зовнішнього дихання у дітей з бронхо-легеневими захворюваннями. *Актуальні проблеми фізичної реабілітації, спортивної медицини та адаптивного фізичного виховання*. 2016. №2 (36). С. 183-187. Доступно на: pdf. [www.infiz.dp.ua/misc-documents](http://www.infiz.dp.ua/misc-documents).

51. Ільченко С.І., Фіалковська А.О. Прогнозування ризику розвитку хронічного бронхіту у підлітків-курців. *Здоров'я дитини*. 2017. № 4. С. 445 – 449.
52. Ильенкова Н. А. Факторы риска развития тяжелых форм бронхиальной астмы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011. Т.56, № 1. С. 20-22.
53. Клеменов А.В. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани при пролапсе митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2004(1) С. 87-89. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2004-1-87-89>.
54. Кобец Т.В. Роль экологических факторов в формировании бронхиальной астмы у детей (обзор литературы). *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. Т. 14, № 1 (53). С. 173 - 177.
55. Коваленко Т.Ф. Метилирование генома млекопитающих. *Молекулярная медицина*. 2010. № 6. С. 21-29.
56. Колоскова О.К., Безруков Л.О., Білоус Т.М., Григола О.Г., Ортеменко Є.П. Значення поліморфізму генів глутатіон – s – трансфераз (GSTM1, GSTT1 ) при різних запальних фенотипах бронхіальної астми в дітей. *Здоровье ребенка*. 2016(6). С. 45- 47.
57. Колоскова О. К. Фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку. *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 3. С. 96-98.
58. Костина Е.М. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2013. №1. С. 53-58.
59. Кузьмина Л. П. Генетический полиморфизм противовоспалительных цитокинов в оценке риска развития и прогноза течения профессиональной бронхолегочной патологии. *Сборник материалов в международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда»* (Минск, 15–16 ноября 2018 г.) Минск : РНМБ, 2018. Т. 1. С. 157 – 158.

60. Литвинець Л.Я. Молекулярно-генетичні основи і стратегія аналізу бронхіальної астми в дітей. *Здоров'я дитини*. 2012. № 7 (42). С. 85—89.
61. Лукьянова О.М. Актуальні питання превентивної педіатрії в аспекті збереження здоров'я людей. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2008. № 4. С. 117.
62. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. *Український журнал телемедицини та медичної телематики*. 2012. Т.10, №2. С. 69-76.
63. Майданник В.Г., Беш Л.В., Колоскова О.К., Сміян О.І. Бронхіальна астма у дітей: нові клінічні рекомендації. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. Т. 12, №1. С. 28-42.
64. Майданик В.Г., Сміян.О.І. Бронхіальна астма у дітей. Навчальний посібник. 2017. С. 51-55.
65. Малачкова Н.В. Дослідження значення поліморфізму rs 1107946 гена COL1A1 щодо розвитку міопії у дітей Подільського регіону України. *Архів офтальмології України*. 2019. Т.7, №1. С. 35 – 39.
66. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика. *Здоров'я дитини*. 2013. № 2 (45). С. 108 - 111.
67. Недельська С.М, Акулова О.Ю. Методичні питання оптимізації санітарно – просвітницької допомоги дітям, які хворі на бронхіальну астму, в умовах реформування галузі охорони здоров'я України. 2013 *Запорізький медичний журнал* №4 (79). С. 58-60.
68. Недельская С.Н., Бессикало Т.Г., Шумная Т.Е. Распространенность и факторы риска развития аллергических заболеваний среди детей г. Запорожье. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск*. 2011. № 2. С. 50-53.

69. Ненартович И.А. Бронхиальная астма со структурными изменениями легких у детей школьного возраста: автореф. дис. ... к.мед.н. / И.А. Ненартович. Минск, 2015. С. 31.

70. Овчаренко Л. С. Влияние факторов воспаления на показатели вегетативного тонуса у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта. *Здоровье ребенка*. 2018. Т.13, № 3. С. 241-247.

71. Охотнікова О.М. Алергічний марш у дітей: від atopічного дерматиту до бронхіальної астми. *Здоров'я України*. 2017. №6 (403). С. 70 – 71.

72. Охотнікова О.М. Патогенетичні особливості бронхообструктивного синдрому у дітей і сучасні можливості невідкладної терапії. *Астма та алергія*. 2013. № 2. С. 52 - 61.

73. Охотнікова О. М, Глогуш І.І. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей дошкільного віку: можливості сучасної терапії коморбідних захворювань. *Сучасна педіатрія*. 2017. 5 (85). С. 73–86.

74. Охотнікова О.М., Яковлева Н.Ю. Генетичні аспекти алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. 2 (99). С. 61-66.

75. Пахольчук О. П. Вікові особливості IgE-залежної гіперчутливості до харчових продуктів у дітей різного віку, підтвердженої методом прик- і патч-тестування. *Здоровье ребенка*. 2017. № 7. С.9-13.

76. Пахольчук О. П. Узгодженість між стандартними методами діагностики харчової гіперчутливості у дітей різного віку. *Астма та алергія*. Київ. 2018. № 2. С. 7-11.

77. Пахольчук О. П. Вплив генетично обумовлених функціональних аномалій шкірного бар'єра на формування та перебіг харчової алергії в дітей. *Здоровье ребенка*. 2015. № 2. С.19-20.

78. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. В.П Леонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 144 с.

79. Победьонна Г.П. Механизмы регуляции бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 2. С. 67-71.

80. Победьонна Т.А. Стан факторів місцевого запалення при тяжкій бронхіальній астмі. *Медична хімія*. 2011. Т.13, №4. С. 23-25.

81. Полонников А.В. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы. *Биомедицинская химия*. 2015. Т. 61 (4). С. 427 - 439.

82. Пономарёва М.С. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте. *Пермский медицинский журнал*. 2015.Т. XXXII, № 5. С. 30 - 36.

83. Прунчак С.І. Маркери атопії у дітей,хворих на тяжку бронхіальну астму, з різними типами ацетилювання. *Галицький лікарський вісник*. 2009. №2. С. 47-49.

84. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет*. 2016. Т. 6, № 2. С. 103–108.

85. Пухлик Б.М. Проблемы наследственности в возникновении аллергических заболеваний. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. №1 (98). С. 29 – 32.

86. Пухлик Б. М. Виявлення гіперчутливості до хімічних агентів, що застосовуються у побуті. *Метод. рекомендації*. Київ. 2007. С. 36.

87. Регеда М.С. Бронхіальна астма: монографія. Львів. 2012. С. 147.

88. Рублевська Н.І. Гігієнічне обґрунтування заходів зниження ризику виникнення донозологічних станів у дітей у мешканців промислових територій. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 1. С. 132 - 134.

89. Сажин С. І. Клінічна ефективність профілактичної терапії бронхіальної астми в дітей із раннім та пізнім дебютом захворювання. *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т.17, № 1. С. 106-110.

90. Савенко Ю.О. Генетичні, імунні і клінічні критерії прогнозування та оптимізація профілактики алергічних захворювань у дітей. Київ. 2015. С. 28.
91. Сергиенко Д.В. Бронхиальная астма: особенности своевременной диагностики. *Лікарська справа*. 2010. №1-2. С. 31-39.
92. Смольникова М.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19, №5. С. 605 – 614.
93. Соболенко Т.М. Гиперчувствительность бронхов к аллергену домашней пыли у больных бронхиальной астмой. *Имунопатология. Аллергология. Инфектология*. 2010. №2. С. 75-86.
94. Содержание противомикробных белков у детей с воспалительными заболеваниями респираторного тракта. Г. А. Леженко [и др.] *Здоровье ребенка*. 2017. № 3. С. 9-14.
95. Солейко О.В. «Біохімічне обличчя» синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Ліки України*. 2012. №1 (177). С. 6 -14.
96. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012. № 1. С. 5 - 10.
97. Тренева М.С. Отбор детей для первичной профилактики аллергических заболеваний: прогностическая значимость и высокая специфичность сведений об аллергических заболеваниях родственников-мужчин. *Российский аллергологический журнал*. 2010. № 6. С. 34 - 37.
98. Токарева А.А., Корягина П.А., Кожевникова К.В., Петрова И.В., Емельянова С.А. Особенности функции внешнего дыхания при wheezing-синдроме у детей дошкольного возраста. *Медицинские науки*. 2015 № 6.
99. Углева Е.М. Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2009. №5. С. 83-89.
100. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей. *Перинаталогія і педіатрія*. 2011. № 2 (46). С. 69 - 71.



101. Усыченко Е.Н. Состояние иммунного статуса и полиморфизма генов цитокинов IL-10, IL-4, TNF у пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от степени фиброза. *Вестник ВГМУ*. 2017. Т. 16, №1. С. 50-58.

102. Федорців О.Є. Функція зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. №1. С. 21 – 23.

103. Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Назаренко К.В., Полянська М.О. Дослідження функції зовнішнього дихання при комплексному лікуванні хворих на поєднану патологію бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. *Астма та алергія*. 2017(1). С. 7–12.

104. Хотько, Е. А. Полиморфизм генов рецептов и их лигандов при хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский журнал*. 2016. № 3. С. 36-42.

105. Цыбульская Т. Е. Оценка фенотипических маркеров синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с приобретенной миопией. *Офтальмологічний журнал*. Одеса. 2017. № 2. С. 12-17.

106. Чергунський В. Г. Роль аллергических и псевдоаллергических механизмов в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2015. № 1. С. 120-124.

107. Чернуский В. Г. Роль сенсibilизации в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013. № 3. С. 90-94.

108. Чернюк Н.В., Яцишин Р.І., Ковальчук Л.Є, Камінський В.Я. Сучасні погляди на роль генетичних і епігенетичних факторів у формуванні бронхіальної астми. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. № 2 (115) 2019.

109. Чернышева О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы. *Современная педиатрия*. 2010. № 2. С. 67-71.

110. Чумаченко Н.Г. Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей (огляд літератури). *Перинатологія і педиатрія*. 2016. №3(67). С. 127 – 133.

111. Чумаченко Н. Г. Клініко-анамнестичні особливості бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого району. *Перинатологія і педиатрія*. 2016. № 3. С. 98-101.

112. Шахова О. О. Показники лабільності та гіперреактивності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму фізичного зусилля, залежно від ацетилярного статусу. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 2016. Т.9, № 1. С. 16-20.

113. Шахова О. О. Клінічно-анамнестичні особливості перебігу бронхіальної астми у підлітків: результати багаторічного динамічного моніторингу. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т.21, № 1. С. 182-185.

114. Шахова О. О. Оцінка контролю бронхіальної астми в періоді клінічного благополуччя у підлітків залежно від виразності запалення бронхів. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т.15, № 2. С. 120-123.

115. Шарікадзе О.В., Охотнікова О.М. Питання первинної профілактики алергічних захворювань у дітей: мрії чи реальність? *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. №2 (99). С. 37 – 45.

116. Шумилов Д. С. Полиморфизмы генов основных про- и противовоспалительных цитокинов: (T511C, RS16944), TNF- $\alpha$  (G308A, RS1800629), IL-1 IL-4 (C589T, RS2243250) при коронарном атеросклерозе. *Вестник АГУ*. 2017. №1 (196). С. 41 – 46.

117. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Гендерні особливості фізичного розвитку дітей з бронхіальною астмою. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю*. Харків, 18 березня, 2016. С. 184.

118. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Мазур В.І. Порівняльний аналіз гіперчутливості дітей з бронхіальною астмою до

пилкових алергенів за останнє десятиріччя. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 14-15 березня, 2017. С. 251 – 252.

119. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Зінченко Т.П. Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 20, №4 (109). С. 479-486.

120. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С. Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma. *Патологія*. 2019. Т.16, № 3(47). С. 401-407.

121. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Особливості спірометрії у дітей з бронхіальною астмою у поєднанні з дисплазією сполучної тканини у дітей. *Актуальні питання лікування алергічних захворювань*: збірка тез матеріалів IV Всеукраїнського З'їзду алергологів України. Вінниця, 23-25 травня, 2019. С. 47.

122. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Визначення ролі колагену 1 типу у розвитку бронхоспазму у дітей з бронхіальною астмою. *Здоров'я України. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. №2 (115). 2019. С. 82-83.

123. Федорців О. Є. Клінічні та соціальні особливості захворювання на бронхіальну астму в дітей. *Вісник наукових досліджень*. 2012. № 4. С. 120-121.

124. Федосєєва О. С., Шумна Т. Є., Колесник О. Я. Анамнестичні предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини*: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 1 листопада, 2017. С. 113.

125. Федосєєва О.С., Vadigala Bala Krishna Reddi, T. Zinchenco. Comparative characteristic of laboratory data of children with allergic diseases.

*Інновації та перспективи сучасної медицини: збірка тез матеріалів V Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО. Чернівці, 4-6 квітня, 2018. С. 289.*

126. Яковлева Н.Ю, Охотнікова О.М. Генетичні аспекти алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 2 (99). С. 61-66.

127. Alexander Moeller, Kai-Hakon Carlsen, Peter D. Sly, Eugenio Baraldi, Giorgio Piacentini, Ian Pavord, et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *European Respiratory Review*. 2015. Vol.24. P. 204-215.

128. Arakawa H, Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. *Allergol Int*. 2017. Vol. 66(2). P. 190-204. doi: 10.1016/j.alit.2016.11.003. Epub 2017 Jan 18.

129. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 . Vol. 18(11). P. 1269-78. doi: 10.5588/ijtld.14.0170.

130. Ahmed A. Emam. Interleukin-4-590C/T gene polymorphism in Egyptian children with acute lower respiratory infection: A multicenter study. *Pediatric Pulmonology*. 2019. Vol. 54(3) P. 297 – 302. DOI: 10.1002/ppul.24235.

131. Barbara Korzycka-Zaborowska. Association of -590 C/T Il-4 Gene Promoter Polymorphism with Atopy in Polish Patients with Allergic Rhinitis. *J Allergy Disord Ther*. 2015. Vol.2 (1). P. 1 - 3. DOI: 10.24966/ADT-749X/100004.

132. Baumann L. M. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization. *Clin Exp Allergy*. 2015. Vol.1 (45). P. 192–199. doi: 10.1111/cea.12379.

133. Begin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2014. Vol. 10(1). P. 27.

134. Brozek JL, Bousquest J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 140(4). P. 950-958.

135. Bogutska, N. K. Gender-specific differences of bronchial asthma phenotypes in children depending on puberty status. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т.21, № 3. С.3-7.

136. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion / N. Ye. Shumna, O.S. Fedosieieva, T.P. Zinchenko et al. *Запорозький медичний журнал.* 2019. Т.21, № 6(117). С. 723-731.

137. Chen, W., Zhang, B., Li, Y., Liang, T. Association Between rs1815739 Polymorphism of ACTN3 Gene and Athletic Ability in Chinese Sprinters, *Journal of Science in Sport and Exercise.* 2002. Vol. 2. P. 113–119. <https://doi.org/10.1007/s42978-020-00058-1>.

138. Ebrahimi M., Podolskaya S. V., Gorovenko N. G. Genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase mu1(GSTM1) and theta1(GSTT1) and bronchial asthma susceptibility in Ukraine population. *Iranian Journal of biotechnology.*-2004. Vol.2, № 4. P. 230-235.

139. Elias P.M., Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128 (5). P. 1067–1070.

140. Elisabet Soegaard Christiansen. The prevalence of atopic diseases and the patterns of sensitization in adolescence. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2016. Vol. 27, N 8. P. 847 – 853.

141. Evanthia Perikleous, Paschalis Steiropoulos, Evangelia Nena, Maria Iordanidou, Argyrios Tzouvelekis, Athanasios Chatzimichael, et al. Association of Asthma and Allergic Rhinitis With Sleep-Disordered Breathing in Childhood. *Front. Pediatr.* [Internet]. 2018 September [cited 2019 May 10]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00250>.

142. Ewa Dadas-Stasiak, Anna Jung, Katarzyna Jobs, Bolesław Kalicki. Spirometry in a long-term follow-up in children with allergic rhinitis. *Pediatr Med Rodz.* 2016. Vol. 12(1). P. 77–84.
143. Esparza-Gordillo J., Weidinger S., Folster-Holst R., et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nature Genetics.* 2009. Vol. 41 (5). P. 596–601.
144. Gibeon D. The investigation of severe asthma to define phenotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012. Vol. 42(5). P. 678-692.
145. Giovana Anovazzi. Functional Haplotypes in Interleukin 4 Gene Associated with Periodontitis. *PLoS One.* 2017. Vol.12(1). P. 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169870>.
146. Global strategy for asthma management and prevention [Electronic resource] National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2014. — Access mode: <http://www.ginasthma.org>. — Title from screen.
147. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). 2016; (3):147.
148. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Electronic resource]. Access mode: [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2017pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017pdf). — Title from screen.
149. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019 [Electronic resource] /National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2019 Access mode: <http://www.ginasthma.org>. — Title from screen.
150. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell* 2007. Vol.128. P. 635-638.
151. Gransee, H.M., Mantilla, C.B., Sieck, G.C. Respiratory Muscle Plasticity. *Compr Physiol.* 2012. Vol. 2(2). P. 1441–1462. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110050>.

152. Griffiths L.J., Lyons R.A., Bandyopadhyay A. Childhood asthma prevalence: cross-sectional record linkage study comparing parent-reported wheeze with general practitioner-recorded asthma diagnoses from primary care electronic health records in Wales. Lucy J Griffiths , Ronan A Lyons , Amrita Bandyopadhyay , Karen S Tingay , Suzanne Walton , Mario Cortina-Borja , Ashley Akbari , Helen Bedford , Carol Dezateux *BMJ Open Respir Res.* 2018 Jan 8;5(1):e000260. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000260. eCollection 2018.].

153. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J. Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 135 (1). P. 15-24.

154. Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *N Engl J Med* 2009. Vol. 360. P. 1759-1768.

155. Harada H., Hirota T., Jodo A.I., et al. TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011. Vol. 44 (6). P. 787–793.

156. Hannum G, Gysin J, Zhao L, Zyang L et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell.* 2013. Vol. 49. P. 359-367.

157. Holloway J.W. Genetics of allergic disease. *Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. P. 81 - 94.

158. Houweling, P.J., Papadimitriou, I.D., Seto, J.T., Laura, M.P., Del Coso, J., North, K.N., Lucia, A., Eynon, N. Is evolutionary loss our gain? The role of ACTN3 p.Arg577Ter (R577X) genotype in athletic performance, ageing, and disease. *Human Mutation Wiley Online Library.* 2018. <https://doi.org/10.1002/humu.23663>.

159. Ilchenko Svetlana, Fialkovska Anastasiia. The genetic risk factors for developing chronic bronchitis in adolescent smokers. *European Respiratory Journal.* 2019. Vol 54. PA5387; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA5387

160. Ilchenko Svetlana, Fialkovska Anastasiia, Svetlana Ivanus. Questions of predicting and preventing the progression of pneumofibrosis in children with

cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 54: PA966; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA966.

161. Ilchenko S., Fialkovska A., Zhukova L. Is protracted bacterial bronchitis a new nosological group or an old problem of differential diagnosis of chronic cough in children? *Zaporozhye medical journal*. 2019 Vol. 21, No. 4. P. 466 -470.

162. Jang AS, Kwon HS, Cho YS, Bae YJ, Kim TB, Park JS, et al. Identification of subtypes of refractory asthma in Korean patients by cluster analysis. *Lung* 2013. Vol.191. P. 87-93.

163. Jones PA Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat. Rev. Genet.* 2012. Vol. 13. P. 484-492.

164. Kabesch M, Adcock IM, Epigenetic in asthma and COPD. *Biochimie* 2012. Vol. 94 (11). P. 2231-2241.

165. Kim YJ, Park SW, Kim TH, Park JS, Cheong HS, Shin HD et al. Genome-wide methylation profiling of the bronchial mucosa of asthmatics: relationship to atopy. *BMC Med Genet.* 2013. Vol.14. P. 39.

166. Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis. *Allergol. Int.* 2008. Vol. 57 (1). P. 39–56.

167. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci.* 2006. Vol. 31. P. 89-97.

168. Lavoie, T. L., Dowell, M. L., Lakser, O. J., Gerthoffer, W. T., Fredberg, J. J., Seow, C.Y., Mitchell, R.W., Solway, J. Disrupting Actin-Myosin-Actin Connectivity in Airway Smooth Muscle as a Treatment for Asthma?. *Proc Am ThoracSoc.* 2009. Vol. 6 (3). P. 295–300. [https://doi: 10.1513/pats.200808-078RM](https://doi.org/10.1513/pats.200808-078RM).

169. Li ZP. Association between promoter polymorphisms of interleukin-4 gene and allergic rhinitis risk: a meta-analysis / Li ZP, Yin LL, Wang H, Liu LS.

170. J Huazhong *Univ Sci Technolog Med Sci.* 2014. Vol. 34 (3). P. 306–313. doi: 10.1007/s11596-014-1275-3.



171. Liu Y, Li H, Xiao T, Lu Q. Epigenetics in immunomediated pulmonary diseases. *Clin. Rev Allergy Immunol.* 2013. Vol. 45 (3). P. 314-330.
172. Thomas D. Gene – environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet.* 2010. Vol. 11. P. 259-272.
173. Louis Jacob. Comorbid disorders associated with asthma in children in Germany – National analysis of pediatric primary care data. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2016. Vol. 27, N 8. P. 861 – 866.
174. Marcela Caleffi da Costa Lima Caniatti. Associated of Cytokines in Individuals Sensitive and Insensitive to Dust Mites in a Brazilian Poulation. *PLOSS ONE.* 2014. Vol. 9 .P. 1 – 13. doi: 10.1371/journal.pone.0107921.
175. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X.-Q., Gao P.-S., Arinobu Y., Enomoto T., Kawai M., Sasaki S., Dake Y., Hamasaki N., Shirakawa T., Hopkin J.M. Ile50Val variant of IL4R $\alpha$  upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genetics* 2000. Vol.19. P. 119 – 120.
176. Morar N., Cookson W.O., Harper J.I., Moffatt M.F. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127. P. 1667–1672.
177. Victor A McKusick. The morbid anatomy of the human genome: chromosomal location of mutations causing disease. *J Med Genet.* 1994. № 31. P. 265-279.
178. Mohamed Y. Attiaa Role played by T-helper 2 in resetting the cytokine balance in allergic patients. *The Egyptian Society of Internal Medicine.* 2014. Vol. 26 (3). P. 124–129. DOI: 10.4103/1110-7782.145311.
179. Alexander Moeller, Kai-Hakon Carlsen, Peter D. Sly, Eugenio Baraldi, Giorgio Piacentini, Ian Pavord, et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *European Respiratory Review .* 2015. Vol. 24. P. 204-215.
180. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature.* 2007. Vol. 448. P. 470-473.

181. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Vol. 181. P. 315-323.
182. Nevine El-Helaly, Samia M. Samy, Tarek S. Ibrahim, William M. Morcos, Hassan M. El-Hoshy, Dina A. Mohamed. Pulmonary Function Changes in Allergic Rhinitis with or without Bronchial Asthma Pulmonary Function Changes in Allergic Rhinitis with or without Bronchial Asthma. *Journal of American Science*. 2012. Vol. 8(1). P. 110–114.
183. Nirav B.R. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and backagain. *Immunol. Rev*. 2011. Vol. 242 (1). P. 220-232.
184. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*. 2006. Vol. 38 (4). P. 441–446.
185. Papadopoulos N.G. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 8. P. 976 - 997.
186. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Thorax*. 2007. Vol. 62(9). P. 758-766. doi: 10.1136/thx.2006.070169. Epub 2007 May 15.].
187. Peigen Xie, Bin Liu, Liangming Zhang. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015.
188. Pickering C., Kiely J. ACTN3: More than Just a Gene for Speed. *Front. Physiol*. 2017.. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01080>.
189. Plasschaert RN, Bartolomei MS. Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells. *Development*. 2014. Vol. 141(9). P. 1805-1813.
190. Portelli M. Genetic basis for personalized medicinein asthma. *Expert. Rev. Respir. Med*. 2012. Vol. 6(2). P. 223-236.

191. Postma D. Genetic of asthma: where are we and where do we go? *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009. Vol. 6. P. 283 - 287.
192. Ramphul K. Single nucleotide polymorphisms predisposing to asthma in children of Mauritian Indian and Chinese Han ethnicity. *Braz J Med Biol Res*. 2014. Vol. 47 (5). P. 394–397. doi: 10.1590/1414-431X20143751.
193. Robinson D.S. The role of the T cell in asthma . *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 126. P. 1081 - 1091.
194. Ruggieri, S. Sensitization to dust mite defines different phenotypes of asthma : a multicenter study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017. №10. P. 8-16.doi: 10.1111/pai.12768.
195. Simoes S.M. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2010. №5 (86). P. 417- 423. dx.doi.org/10.1590/S0021-75572010000500011.
196. Shumna T. Ye., Fedosieieva O. S., Kamyshnyi O.M. New aspect of studying the mechanisms of development of the lungs ventilation capacity disorders in children with bronchial asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. N10 (6). P.155-170.
197. Slager R.E. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin. Chest. Med*. 2012. Vol. 33(3). P. 431- 443.
198. Sohn M.H., Song J.S., Kim K.W., et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr*. 2007. Vol. 150 (1). P. 106–108.
199. SungChul Seo Exploring Household-level Risk Factors for Self-reported Prevalence of Allergic Diseases Among Low-income Households in Seoul, Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014. №5 (6). P. 421–427. doi: 10.4168/aair.2014.6.5.421.
200. Tay HL., Plank M., Collison A., Mattes J., Kumar RK., Foster PS. MicroRNA: potential biomarkers and therapeutic targets for allergic asthma? *Ann Med*. 2014. Vol. 46 (8). P. 633.

201. Tharabenjasin P., Pabalan N., Jarjanazi H. Association of the ACTN3 R577X (Rs1815739) Polymorphism with Elite Power Sports: A Meta-Analysis, *PLOS ONE*. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217390>.
202. To T., Stanojevic S., Moores G. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2002. Vol.12. P. 12-24.
203. Tobi E. W. et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. P. 55 - 92.
204. Vadigala Bala Krishna Reddi, Федосеева О.С. Comparative characteristic of sensibilization of children with bronchial asthma, residents of Ukraine and India. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю присвячена Дню науки. Запоріжжя, 11-12 травня, 2017. С. 136.*
205. Van Eerdewegh P., Little RD., Dupuis J., Del Mastro RG., Falls K., Simon J., et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002. Vol. 418. P. 426-430.
206. Waddington C. H. The Epygenotype. *Endeavour*.1942; 18-20.
207. Wang F. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38. P. 567-574.
208. Weidner CI, Lin Q., Koch CM., Eisele L., Beier F. et al. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome Biol.* 2014. Vol.15. P. 24.
209. Wildhaber J. Global impact of asthma on children and adolescents' daily lives: the room to breathe survey. *Pediatr. Pulmonol.* 2012. N 47. P. 346–357.
210. Yan Yan. Association Between Interleukin-4 Gene –590 C/T, –33 C/T, and 70-Base-Pair Polymorphisms and Periodontitis Susceptibility: A Meta-Analysis. *Periodontol. J.* 2014. Vol. 85, №11. P. 354 – 362. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140317>.

211. Yvert T., Santiago C., Santana-Sosa E., Verde Z., MezGallego F.G., Lopez-Mojares L. Polymorphisms in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatric Exercise Science*. 2015. Vol. 27. P. 102-112. <http://dx.doi.org/10.1123>.

212. Zahra Alizaden, Esmail Mortaz, Ian Adcock, Mostafa Moin Role of Epigenetics in the Pathogenesis of Asthma. *Allergy Asthma Immunol*. 2017. Vol. 16 (2). P. 82-91.

213. Zhang J., Pare P.D., Sandford A.J. Recent advances in asthma genetics. *Respir. Res*. 2008. Vol. 9 (4). P. 1–8.

214. Zhang, Q., Cao Y., Chen J., Shen J., Ke, D., Wang X., Ji, J., Xu, Y., Zhang, W., Shen, Y., Wang, D., Pan, D., Wang, Z., Shi, Y., Cheng, S., Zhao, Y., Lu, D. ACTN3 Is Associated With Children's Physical Fitness in Han Chinese. *Mol Genet Genomics*. 2019. Vol. 294 (1), P. 47-56. <https://doi.org/10.1007/s00438-018-1485-7>.

## ДОДАТОК А1

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Головний лікар КНП «МДЛ №3» ЗМП  
Запорожченко А.Г.  
2 к. 03 2020



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням асоціацій генотипів поліморфізму С/А гена COL1A1\_1 з показниками функції зовнішнього дихання».
2. Ким пропонується, адреса: Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Шумна Т.Є., Федосєєва О.С.
3. Джерела інформації: Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma // Патологія. - 2019. - Т.16, №3(47). - С. 401 - 407.
4. Де і коли впроваджено: *ЗМП «МДЛ №3» ЗМП*
5. Дата початку впровадження: *1.09.2020р*
6. Загальна кількість спостережень: *30*
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє оптимізувати діагностику бронхіальної астми у дітей.

Показник ефективності (%) прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням асоціацій генотипів поліморфізму С/А гена COL1A1_1 з показниками функції зовнішнього дихання	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Добрий результат	83 %	<i>80%</i>
Задовільний результат	17 %	<i>20%</i>

8. Зауваження, додатки немає.

« 03 » 03 2020 р.

Відповідальний за впровадження

*Т.А. Сидорова*

*Кост*

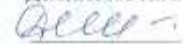
## ДОДАТОК А2

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о генерального директора

КП «ДОДКЛ ДОР»

Дементьева Н.А.



« 23 » 01 2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей».
2. Ким пропонується, адреса: Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Шуми Т.С., Федосєєва О.С.
3. Джерела інформації: Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion // Запорізький медичний журнал. - 2018. - Т. 20, №4 (109). - С. 479 - 486.
4. Де і коли впроваджено: КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», відділення пульмонології
5. Дата початку впровадження:
6. Загальна кількість спостережень: 16
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє оптимізувати діагностику бронхіальної астми у дітей».

Показники ефективності (%) прогнозування ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Добрий результат	85,29%	81,25%
Задовільний результат	14,71%	18,75%

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальна за впровадження, асистент кафедри педіатрії 2 ДЗ «ДМА МОЗ України»


 Різник А.В.

« 20 » 01 2020 р.

## ДОДАТОК АЗ

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ №    

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо): «Спосіб прогнозування ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей».
2. Ким запропоновано: Федосєєва Олена Станіславівна, аспірант кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ МОЗ України.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, стаття, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.): Shumna T. Ye., Fedosiieva O. S., Zinchenko T. P. et al. Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion // Запорізький медичний журнал. - 2018. - Т. 20, №4 (109). - С. 479-486.
4. Де та коли впроваджено. В педагогічний процес кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. Термін впровадження: з 2018 року по теперішній час.
6. Ефективність впровадження: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних уявлень студентів щодо прогнозування ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, професор А.В.Беш

БЕШ Леся Василівна,  
професор  
керівник Львівської обласної лікарні



## ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Толокмиш Іван І. Фізіолог  
 «Міський клінічний центр педіатрії і дитячої психології»  
 м. Львів  
 20 20 року



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ № \_\_\_\_\_

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо): «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням асоціацій генотипів поліморфізму C/A гена COL1A1\_1 з показниками функції зовнішнього дихання».
2. Ким запропоновано: Федосієва Олена Станіславівна, аспірант кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ МОЗ України.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, стаття, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.): Shumna T.Ye., Nedelska S. M., Fedosiieva O.S. Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma // Патологія. - 2019. - Т.16, № 3(47). - С. 401 – 407.
4. Де та коли впроваджено. В педагогічний процес кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. Термін впровадження: з 2019 року по теперішній час
6. Ефективність впровадження: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних уявлень студентів щодо прогнозування прогнозування тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей.
7. Зауваження, пропозицій: немає.

Відповідальний за впровадження:

БЕШ Леся Василівна  
 професор  
 кафедри Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Завідувач кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
 д.мед.н., професор Л.В.Беш

## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор  
 за науково-педагогічної роботи  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор  
 В.А. Візір  
 « 20 » \_\_\_\_\_ року



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ № \_\_\_\_

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо):** «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням асоціацій генотипів поліморфізму C/A гена COL1A1\_1 з показниками функції зовнішнього дихання».
2. **Ким запропоновано:** Федосієва Олена Станіславівна, аспірант кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ МОЗ України.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, стаття, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.):** Shumna T.Ye., Nedelska S. M., Fedosiieva O.S. Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma // Патологія. - 2019. - Т.16, № 3(47). - С. 401 – 407.
4. **Де та коли впроваджено.** В педагогічний процес кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** з 2019 року по теперішній час
6. **Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень теоретичних уявлень студентів щодо прогнозування тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей.
7. **Зауваження, пропозицій:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідуюча кафедрою  
 факультетської педіатрії  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор



С.М. Недельська

## ДОДАТОК А6



ЗАТВЕРДЖУЮ  
В.о. директора КНП «КМДКЛ№2»  
Воронок Л.М.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням асоціацій генотипів поліморфізму C/A гена COL1A1\_1 з показниками функції зовнішнього дихання».
2. Ким пропонується, адреса: Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Шумна Т.Є., Федоссева О.С.
3. Джерела інформації: Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma // Патологія. - 2019. - Т.16, №3(47). - С. 401 - 407.
4. Де і коли впроваджено: КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2».
5. Дата початку впровадження: 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: 10
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє оптимізувати діагностику бронхіальної астми у дітей».

Показники ефективності (%) прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням асоціацій генотипів поліморфізму C/A гена COL1A1_1 з показниками функції зовнішнього дихання	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Добрий результат	83 %	90 %
Задовільний результат	17 %	10 %

8. Зауваження, додатки - немає.

«02» 07 2020 р.

Відповідальний за впровадження

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

1. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Зінченко Т.П. Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 20, №4 (109). С. 479-486 (Здобувач виконав літературний пошук, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).
2. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion / N. Ye. Shumna, O.S. Fedosieieva, T.P. Zinchenko et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т.21, № 6 (117). С. 723-731 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).
3. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С. Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma. *Патологія*. 2019. Т.16, № 3(47). С. 401-407 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).
4. Shumna T. Ye., Fedosieieva O. S., Kamyshnyi O.M. New aspect of studying the mechanisms of development of the lungs ventilation capacity disorders in children with bronchial asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. N10 (6). P.155-170 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).
5. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Гендерні особливості фізичного розвитку дітей з бронхіальною астмою. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: збірка тез матеріалів науково-*

практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 18 березня, 2016. С. 184. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

6. Vadigala Bala Krishna Reddi, Федосєєва О.С. Comparative characteristic of sensibilization of children with bronchial asthma, residents of Ukraine and India. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю присвячена Дню науки. Запоріжжя, 11-12 травня, 2017. С. 136. (Дисертантом проведена статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

7. Федосєєва О. С., Шумна Т. Є., Колесник О. Я. Анамнестичні предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 1 листопада, 2017. С. 113. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

8. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Мазур В.І. Порівняльний аналіз гіперчутливості дітей з бронхіальною астмою до пилоквих алергенів за останнє десятиріччя. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 14-15 березня, 2017. С. 251 – 252. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

9. Федосєєва О.С., Vadigala Bala Krishna Reddi, Т. Zinchenco. Comparative characteristic of laboratory data of children with allergic diseases. *Інновації та перспективи сучасної медицини: збірка тез матеріалів V Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО. Чернівці, 4-6 квітня, 2018. С. 289. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

10. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Особливості спірометрії у дітей з бронхіальною астмою у поєднанні з дисплазією сполучної тканини у дітей. *Актуальні питання лікування алергічних захворювань: збірка тез матеріалів IV Всеукраїнського З'їзду алергологів України. Вінниця, 23-25 травня, 2019. С. 47. (Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

11. Шумна Т.Є, Федосєєва О.С. Визначення ролі колагену 1 типу у розвитку бронхоспазму у дітей з бронхіальною астмою. *Здоров'я України. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2 (115). 2019. С. 82-83. (Дисертантом проведена статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю. «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією м. Харків, 18 березня, 2016;
2. Науково-практична конференція «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017», м. Запоріжжя 2017;
3. Науково-практична конференція «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», м. Харків 2017 р.;
4. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2018, м. Чернівці 2018;
5. Науково-практична конференція «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2018», м. Запоріжжя 2018;
6. IV Всеукраїнський з'їзд алергологів України «Актуальні питання лікування алергічних захворювань», м. Вінниця 2019.