

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Куцак Олеся Володимирівна

УДК: 616.248-053]: 577.214+612.112

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ
АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВМІСТУ
ЯДЕРНО-ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРУ NF-κB ТА
ІНТЕРЛЕЙКІНІВ – 4,6 В СИРОВАТЦІ КРОВІ

14.01.10 – педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ Куцак О.В.

Науковий керівник: Дудник Вероніка Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Куцак О.В. Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно – транскрипційного фактору NF- κ B та інтерлейкінів – 4,6 в сироватці крові. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2018.

Метою роботи було підвищення ефективності діагностики бронхіальної астми у дітей шкільного віку на підставі визначення сироваткових рівнів ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B та інтерлейкінів-4,6.

В основу наукової роботи покладений клініко-лабораторний та статистичний аналіз результатів лікування та спостереження за 316 дітьми, хворими на бронхіальну астму: ретроспективний - 241 пацієнт та проспективний - 75 дітей. Репрезентативність груп порівняння представлена за віком та статтю. Періодизація вікових груп здійснювалася за рекомендаціями В.Г. Майданника [95]. Дизайн другого етапу дослідження додатково передбачав, з урахуванням поставлених в роботі задач, у хворих проспективної групи та практично здорових дітей, формування групи пацієнтів з метою визначення в сироватці крові вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B, інтерлейкіну - 4 та інтерлейкіну – 6, а також молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.

В результаті проведеного ретроспективного та проспективного клініко-лабораторного та статистичного аналізу результатів лікування та спостереження за 316 хворими на БА, нами уточнені фактори ризику

розвитку захворювання у дітей, що дало можливість формувати групи пацієнтів, схильних до різних періодів, ступенів, рівня контролю БА у залежності від віку та статі.

Встановлено, що найбільша кількість хворих на БА припадала на віковий період 8 -12 років (n=158 - 50,01 %:113 хлопчиків – 35,76% та 45 дівчаток – 14,25%) та 13 -16 років(n=96 - 30,36 %: 77 хлопчиків -24,36% та 19 дівчаток – 6,0%). Тобто, розподіл хворих, як в загальній так і в окремих вікових групах виявив закономірне збільшення захворювання серед хлопчиків у порівнянні з дівчатками більш ніж в 2,5 рази у віці 8-12 років та, особливо, в 13-16 років (в 4,06 рази).

Серед хворих дітей, які знаходилися на стаціонарному лікуванні, на 60,12% переважали пацієнти з персистою БА (253 дітей; 80,06%), інтермітуюча – становила 19,94% (63 пацієнтів). З високим рівнем персистою БА зустрічалася також у хлопчиків в вікових групах 8 – 12 та 13 – 16 років (101 - 31,96%; 49 – 15,51%, відповідно) так і у дівчаток у таких же вікових групах (33 – 10,45%; 13 – 4,11%, відповідно). Інтермітуюча БА частіше (на 3,78%; 12 пацієнтів) зустрічалася у дівчаток у віковій групі 8 – 12 років.

Алергічний риніт та алергія домінували у хлопчиків як при персистою перебігу БА (алергічний риніт: 113 – 24,62% та 76 – 16,55%, відповідно, алергія) так і при інтермітуючому БА (алергічний риніт: 31 – 6,75% та 19 – 4,14%, відповідно побутова алергія).

Побутові алергени при персистою БА переважали серед інших неінфекційних чинників, становили 40,93% та частіше визначалися у хлопчиків (28,82%) лише у віковій групі 6–7 років, натомість, для інтермітуючого перебігу захворювання у даному віці характерною була харчова алергія (7,55%).

У хворих з персистою перебігом БА індекс Тіффно був вищим на 9,77% за рахунок зниження ОФВ₁ (61,08±0,47%), ніж ФЖЕЛ (70,85±0,36%; p< 0,001). Для дітей з інтермітуючим перебігом захворювання показники

ОФВ₁ не мали значимих відмінностей порівняно з практично здоровими дітьми ($p > 0,05$).

При контрольованому рівні показник ОФВ₁ був у 1,44 рази нижчим порівняно з практично здоровими дітьми, ФЖЕЛ – в 1,3 рази, індекс Тіффно – в 1,11, а ПОШВ - в 1,13 рази. Нами відмічено зниження ОФВ₁ і ФЖЕЛ при неконтрольованому 1,06 рази в порівнянні з контрольованим рівнем хвороби.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримані нові дані щодо підвищення ефективності діагностики БА у дітей на основі визначення сироваткових рівнів ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4,6.

Уточнені зовнішні фактори ризику розвитку захворювання у дітей, у яких полівалентна сенсibilізація характеризується переважанням побутових алергенів при персистуючій БА переважно у хлопчиків вікової групи 6–7 років, а при інтермітуючому перебігу – в більшості у дівчаток 8–12 років.

Визначення основних клінічних показників периферичної крові розширило уявлення про те, що посилення гемопоезу у дітей, хворих на бронхіальну астму, слід розцінювати, як компенсаторний механізм на тривалу гіпоксію тканини в результаті хронічної дихальної недостатності, як при інтермітуючому, та особливо при персистуючому перебігу захворювання.

Набуло подальшого розвитку положення про клініко-лабораторні показники активності бронхіальної астми у дітей за вмістом в сироватці крові ядерно-транскрипційного фактору (NF-κB) та інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6), а також показана значимість визначення сироваткового вмісту інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6, як маркерів активності запального процесу, тяжкості перебігу та рівня контролю хвороби.

З нових наукових позицій розкрита провідна роль ядерно-транскрипційного фактору NF-κB у формуванні БА, показані зміни рівнів його експресії при різних варіантах хвороби. Вперше на підставі отриманих

даних генотипування за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на БА, доведено, що носійство генотипу A/A та алелі A позитивно асоціюється з розвитком захворювання, тоді як носійство генотипу G/G та алелі G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA – негативно асоціюється з розвитком бронхіальної астми. Визначено, що розподіл частоти генотипів A/A, A/G, G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, серед хворих на БА та практично здорових дітей встановив переважання гетерозиготного генотипу A/G, незалежно від рівня контролю БА.

Доведено, що у разі носійства мутантного рецесивного гомозиготного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA визначаються достовірно значимі зміни показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), а саме ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекс Тіффно, ПОШВ у хворих при інтермітуючому перебігу, які посилюються при персистуючому перебігу БА.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення роботи полягає в доцільності визначення сироваткового рівня ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4,6 з метою підвищення ефективності діагностики та контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку. Визначення ключових медіаторів запалення, як основних складових хронічного запального процесу низької інтенсивності (ІЛ-4, ІЛ-6) [Кайдашев І.В., Расін М.С., 2014], дасть підтвердження клініко – параклінічним особливостям перебігу захворювання, рівня контролю та індивідуальній відповіді на базисну фармакотерапію.

Уточнені зовнішні та внутрішні фактори ризику розвитку БА у дітей, серед етіологічних чинників, які викликають загострення інтермітуючої БА виявили переважання побутових алергенів у групі пацієнтів 8-12 та 13–16 років у дівчаток. Побутові алергени також домінували серед інших неінфекційних чинників, які викликають загострення персистуючої БА у групі дітей 6–7,8-12 та 13-16 років, більше у хлопчиків.

Застосування проведення молекулярно-генетичного дослідження, а

са́ме генотипування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, як одного з основних генетичних маркерів алергічної бронхіальної астми у дітей спрогнозує перебіг, тяжкість та рівень контролю хвороби.

Доцільність проведення генотипування поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на БА, дасть можливість підтвердження підвищеного ризику розвитку захворювання у носіїв генотипу A/A та алелі A ($OR > 1$), а у випадку наявності мутантного генотипу G/G та алелі G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA – знижений ризик розвитку даного захворювання ($OR < 1$).

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, інтерлейкіни (4 та 6), ядерно-транскрипційний фактор NF- κ B, поліморфізм rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, діагностика.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Дудник В.М., Куцак О.В., Хромих К.В. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі. Вісник Морфології. 2017;2(23): 263-266.
2. Дудник В.М., Куцак О.В. Преморбідний фон розвитку бронхіальної астми та функція зовнішнього дихання у дітей. Biomedical and Biothotical Anthropological. 2017;(29):111-115.
3. Куцак О.В. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей при різних показниках периферичної крові. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;2 (21): 491-495.
4. Дудник В.М., Куцак О.В. Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Сучасна Педіатрія. 2018;3 (91):8-11.
5. Дудник В.М., Куцак О.В. Вміст інтерлейкінів–4 та 6 в сироватці

крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Перинатологія та Педіатрія. 2018; 2 (74):79-83.

6. Dudnyk V.M., Kutsak, O.V. Features prevalence of polymorphism Ile50Val gene IL4RA in patients with bronchial asthma and healthy children school age Vinnichina. Journal of Education. Health and Sport. 2017; 7(5): 943-934.

7. Dudnyk V.M., Kutsak, O.V. The period of the Ile50Val IL4RA polymorphic marker in children with patients with bronchial asthma depending on the determination of diseases. Journal of Education. Health and Sport. 2017; 7 (6): 1145-1159.

8. Дудник В.М., Куцак О.В. Оцінка анамнестичних факторів розвитку бронхіальної астми у дітей шкільного віку. Тези доповідей Актуальні питання діагностики та лікування алергічних і неалергічних захворювань респіраторної системи у дітей: 2016; Чернівці; БНМУ;2016 жовтень 25-26, с.37-39.

9. Куцак О.В. Характеристика функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, жителів Вінницького регіону. Тези доповідей Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук; Одеса; ОНМУ; 2017, с. 86-88.

10. Дудник В.М. Куцак О.В. Генетичні та анамнестичні особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку Вінницького регіону. Тези доповідей Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення; 2017,Київ: 2017 липень 14-15,с. 44-46.

11. Дудник В.М., Куцак О.В. Структура супутньої патології серед дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму. Тези доповідей Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук;2018 лютий 9-10; Дніпро; 2018,с. 60-61.

12. Дудник В.М., Куцак О.В. Сучасні погляди на базисне лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку. Тези доповідей науково – практичної конференції Медична симуляція – погляд у майбутнє:2018;

Вінниця; ВНМУ імені М.І.Пирогова; 2018 2 лютого, с.9-12.

13. Дудник В.М., Куцак О.В. Патогенетичні особливості контролю atopічної бронхіальної астми у дітей шкільного віку та прогнозування відповіді на базисну терапію. Матеріали XII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених Перший крок в науку – 2017; 2017 квітень 6-7; Вінниця. ВНМУ імені М.І. Пирогова; 2017 с.272-273.

14. Дудник В.М., Куцак О.В. Поширеність генотипів та алелей поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей Вінниччини. Матеріали XII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених Перший крок в науку – 2018; 2018 квітень 26-28; Вінниця. Вінниця: ВНМУ імені М.І. Пирогова; 2018, с.273-274.

15. Дудник В.М., Куцак О.В. Розподіл частот алелей та генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей, залежно від статі. Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 2018; Харків, ХНАМН України; 2018, с.11-12.

ABSTRACT

Kutsak O.V. Pathogenetic features of control of bronchial asthma in schoolchildren depending on the content of nuclear transcription factor NF- κ B and interleukin-4,6 in serum - On the rights of manuscript.

Dissertation for a Candidate Degree of Medicine (Philosophy Doctor), specialty 14.01.10 – Pediatrics. - Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, 2018.

The basis of scientific work is clinical, laboratory and statistical analysis of the results of treatment and monitoring of 316 children with bronchial asthma: retrospective - 241 patients and prospective - 75 children. Representation of the

comparison groups is represented by age and gender..The design of the second stage of the study further provided, taking into account the tasks set forth in the work, in patients of the prospective group and practically healthy children, the formation of a group of patients for the purpose of determining in the serum the content of the nuclear transcription factor NF-kB, interleukin-4 and interleukin-6, and also a molecular genetic study of the rs1805010 Ile50Val polymorphism of the IL4RA gene.

As a result of a retrospective and prospective clinical, laboratory and statistical analysis of the results of treatment and observation of 316 patients with asthma, we have specified the risk factors for the disease in children, which made it possible to form groups of patients who are prone to varying degrees, periods, levels of asthma control depending from age and gender.

It has been established that the highest number of patients with asthma was found to be at the age of 8-12 years (n = 158 - 50.01%: 113 boys - 35.76%, and 45 girls - 14.25%) and 13 to 16 years (n = 96 - 30.36%: 77 boys -24.36% and 19 girls - 6.0%). That is, the distribution of patients, both in the general group and in separate age groups, revealed a natural increase in the disease among boys compared with girls 2.5 times more in the age of 8-12 years, and especially 4.06 times in puberty period.

Among children with asthma who were on inpatient treatment 60,12% were dominated by patients with a persistent course of asthma (253 children, 80,06%), and with intermittent patients – 19,94% (63 patients). With a high, significantly higher level of persistent asthma, there was a similarity in boys of the age group of 8-12, 13-16 years old (101-31,96%; 49-15,51%, respectively), and in girls of the same age groups (33 – 10,45%; 13 – 4,11%, respectively). Intermittent BA at 3,78% (12 patients) was significantly more common in girls in the age group of 8 to 12 years.

Allergic rhinitis and home allergy are more likely to occur in boys, as in the persistent flow of asthma (allergic rhinitis: 113 - 24.62%, and household allergy 76 - 16.55%), as well as in the intermittent course of asthma (allergic rhinitis: 31 - 6,

75% and accordingly household allergy 19 - 4,14%).

Natural allergens with the persistent flow of BA dominated among other non-infectious factors that accounted for 40.93% and prevailed in boys (28.82%) only in the age group of 6-7 years, where as the in termittent course of the disease at that age was characteristic food allergy (7,55%).

Among the surveyed children with allergic asthma, in the majority of hospitalized patients there were children with uncontrolled asthma (141 - 55.73%), with significantly higher prevalence of boys ($p < 0.05$) in age groups of 6 to the age of 16, the most (63 - 24,9%) at the age of 8-12 years. Partially controlled persistent asthma occurred in 68 children (26.87%): 49-19,36% of boy sand 19 girls (7.51%). Regarding controlled asthma treatment, 44 patients (17.4%) received boys 33 (13.05%), girls - 11 (4.35%).

In patients with a persistent pass age of BA, the Tiffin index was higher by 9.77% due to there duction of FEV1 ($61.08 \pm 0.47\%$) than FVC ($70.85 \pm 0.36\%$; $p < 0.001$). For children with anin termittent course of disease, FEV1 did not have a significant difference compared with practically healthy children ($p > 0.05$).

At controlled BA levels, the FEV1 score was 1.44 times lower compared to almos the althy children, FVC - 1.3 times, Tiffen's index - 1.11, and PEF - 1.13 times. We observed a significant decrease in FEV1 and FVC in anun controlled course of 1.06 times compared with a controlled level of disease.

Key words: bronchial asthma, children, interleukins - 4 and 6, nuclear transcription factor (NF- κ B), polymorphism rs 1805010 lle50Val of the IL4RA gene, diagnostics.

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. Сучасні аспекти етіології, механізми розвитку, діагностика та особливості лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку (огляд літератури).....	39
РОЗДІЛ 2 . Дизайн, матеріали та методи дослідження.....	40
2.1. Методи та матеріали дослідження.....	41
2.2. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	48
РОЗДІЛ 3. Клініко-лабораторні показники активності бронхіальної астми у дітей, їх залежність від тяжкості та рівня контролю захворювання.....	63
3.1. Показники периферичної крові залежно від тяжкості та рівня контролю бронхіальної астми у дітей.....	64
3.2. Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF- κB в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму.....	73
3.3. Вміст інтерлейкіну – 4, - 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму.....	76
РОЗДІЛ 4. Розподіл частот алелей і генотипів за поліморфізмом rs1805010 Pе50Val гена IL4RA у дітей, хворих на бронхіальну астму, асоціація із тяжкістю та контролем захворювання.....	84
4.1.Розподіл частот генотипів та алелей за поліморфізмом rs1805010 Pе50Val гена IL4RA у дітей, хворих на бронхіальну астму, та практично здорових дітей шкільного віку.....	85
4.2. Асоціація розвитку бронхіальної астми у дітей за поліморфізмом rs1805010 Pе50Val гена IL4RA залежно від тяжкості захворювання.....	95

4.3. Асоціація розвитку бронхіальної астми у дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від рівня контролю захворювання.....	105
РОЗДІЛ 5. Вміст інтерлейкінів – 4, - 6 та ядерно – транскрипційного фактору (NF-кВ) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, тяжкості та рівня контролю захворювання	117
5.1. Вміст інтерлейкінів - 4, – 6 та ядерно-транскрипційного фактору (NF-кВ) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA	
5.2. Вміст інтерлейкінів - 4, – 6 та ядерно-транскрипційного фактору (NF-кВ) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA та тяжкості захворювання.....	118
5.3. Вміст інтерлейкінів - 4, – 6 та ядерно-транскрипційного фактору (NF-кВ) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA та рівня контролю захворювання.....	121
5.4 Показники функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.....	131
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	145
ВИСНОВКИ	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	167

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧОК, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ**

- AA – гомозигота, нормальний генотип
- БА – бронхіальна астма
- БПЗТ – базисна протизапальна терапія
- ЖЕЛ – життєва ємність легень
- ІГК – інгаляційні глюкокортикоїди
- ІЛ – інтерлейкін
- ІЛ4RA – α -ланцюг рецептора до інтерлейкіну - 4
- ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за одну хвилину
- ПОШВ – пікова об'ємна швидкість видиху
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
- ФЗД – функція зовнішнього дихання
- AG - гетерозигота
- CI – довірчий інтервал
- IgE – імуноглобулін E
- OR – відношення шансів
- SNP – однуклеотидний поліморфізм
- GG – гомозигота, мутантний генотип
- ЯТФ - ядерно-транскрипційний фактор

ВСТУП

Актуальність теми. Бронхіальна астма (БА) залишається актуальною проблемою педіатрії, що в першу чергу пов'язано із прогресивним зростанням її поширеності в багатьох країнах світу [218, 224, 189,206,161]. Розповсюдженість БА серед дітей України в межах 0,60% - 0,56% може свідчити про проблему недостатньої діагностики захворювання [35,109]. Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що поширеність БА в дитячій популяції становить від 5 до 10% [8,204,240,216], а рівень смертності дітей від БА складає 3,0:1 000 000 (Центр з контролю і профілактики захворювань Global initiative for chronic obstructive lung disease,2017; CDC GOLD, 2017).

Найвищі показники захворюваності на БА зареєстровані у Вінницькій, Дніпропетровській, Харківській, Запорізькій областях та в м. Києві, серед дітей віком 6-14 та 15-17 років, що перевищують середньостатистичні дані по Україні в 3,5 рази [6].

Як відомо, персоніфіковані підходи сучасної педіатрії дозволяють встановити генетичні, фізіологічні, біохімічні особливості кожного пацієнта, що впливає на тяжкість перебігу захворювання, рівень контролю та відповіді на базисне лікування [162, 197]. Такі обставини характеризують БА, як глобальну медико-соціальну проблему та спонукають до необхідності її подальшого всебічного вивчення [193].

Не дивлячись на чисельні дослідження поліморфізму генів цитокінів, залишається не до кінця з'ясованою їх роль у формуванні клінічних проявів алергічної БА у дітей [41,241,216,187]. Слід відмітити взаємний вплив поліморфних варіантів генів, факторів зовнішнього середовища, стану імунної системи на розвиток БА [26,190,210].

Однією із сигнальних систем, яка відіграє вирішальне значення в формуванні патогенетичних механізмів неспецифічних захворювань легень, є ядерно-транскрипційний фактор (ЯТФ NF-κB), який регулює експресію цілої

низки білків, характерних для розвитку та перебігу алергічної БА, інтерлейкінів (IL-4, IL-15, IL-13, рецепторних молекул IL4RA), IgE, а також проліферацію ключових клітин БА – еозинофілів, В-лімфоцитів, Т-хелперів [95]. ЯТФ NF-κB також відіграє важливу роль в клітинній проліферації, апоптозі, запальних та аутоімунних реакціях за рахунок регулювання активації генів, відповідальних за індуктивний гомеостаз [42, 211].

Саме з цієї причини визначення ролі ЯТФ NF-κB, інтерлейкінів-4,6, поліморфізму генів інтерлейкінів та їх рецепторів, що відповідають за схильність до розвитку БА (особливо rs1805010 Ile50Val IL4RA) є вельми важливим для розуміння клініко-генетичних основ захворювання та підвищення ефективності його діагностики. Незважаючи на досягнуті успіхи в розумінні природи БА у дітей, питання досягнення контролю над захворюваннями залишається остаточно нез'ясованим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами темами. Дисертаційна робота являється фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (державна реєстрація № 0114U001493).

Мета роботи: підвищення ефективності діагностики бронхіальної астми у дітей шкільного віку на підставі визначення сироваткових рівнів ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4,6.

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-функціональні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей залежно від віку, статі, тяжкості перебігу та рівня контролю.
2. Проаналізувати клініко-лабораторні показники активності бронхіальної астми у дітей за вмістом в сироватці крові ядерно-

транскрипційного фактору (NF- κ B) та інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6) з проведенням аналізу в залежності від ступеня тяжкості та рівня контролю захворювання.

3. Дослідити розподіл генотипів та алелей поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на бронхіальну астму, та їх асоціацію з тяжкістю та рівнем контролю хвороби.

4. Оцінити особливості змін показників функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.

5. Проаналізувати рівень ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B, інтерлейкінів-4 та 6, у дітей, хворих на бронхіальну астму, з позицій поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, тяжкості та рівня контролю захворювання.

Об'єкт дослідження – бронхіальна астма у дітей шкільного віку.

Предмет дослідження – фактори ризику розвитку бронхіальної астми, клініко-лабораторні показники, тяжкість та рівень контролю, поліморфізм rs1805010Ile50Val гена IL4RA, показники функції зовнішнього дихання.

Методи дослідження:

Загально клінічні (збір скарг, даних анамнезу, фізикальне обстеження) - для визначення стану пацієнтів, оцінки об'єктивних проявів, а також особливостей перебігу бронхіальної астми;

лабораторні - з метою виявлення можливих відхилень від норми показників гомеостазу організму дитини;

імуноферментний метод – для визначення маркерів активності запального процесу (інтерлейкіни -4,6 та ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B);

молекулярно-генетичне дослідження – для проведення генотипування хворих на БА та практично здорових дітей;

спірометрія – для дослідження функції зовнішнього дихання при БА, визначення ступеню обструкції бронхів і їх реакцію на провокування

фізичним навантаженням;

ендоскопічні (фіброгастродуоденоскопія) - дозволяла виявити патологічні зміни в стравоході, шлунку та 12-палій кишці;

променеві методи: ультразвукове дослідження легень та плевральних порожнин з метою визначення ехогенності легень та наявності або відсутності рідинного вмісту в плевральних порожнинах, а при її виявленні – визначення кількості, якості (ехо-щільність та ехо-однорідність) та місця локалізації; рентгенологічне дослідження (за показами) проводилося з метою встановлення наявності або відсутності змін в легенях або середостінні, визначалась форма, розміри та положення серця; комп'ютерна томографія (за показаннями) здійснювалась для виключення вроджених вад розвитку легень, зокрема гіпоплазію легень.

ехокардіографія, електрокардіографія – для визначення загальних гемодинамічних проявів;

статистичний аналіз (параметричні, непараметричні методи, кореляційний аналіз)- для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримані нові дані щодо підвищення ефективності діагностики БА у дітей на основі визначення сироваткових рівнів ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4,6.

Уточнені зовнішні фактори ризику розвитку захворювання у дітей, у яких полівалентна сенсibiliзація характеризується переважанням побутових алергенів при персистуючій БА переважно у хлопчиків вікової групи 6–7 років, а при інтермітуючому перебігу – в більшості у дівчаток 8–12 років.

Визначення основних клінічних показників периферичної крові розширило уявлення про те, що посилення гемопоезу у дітей, хворих на бронхіальну астму, слід розцінювати, як компенсаторний механізм на тривалу гіпоксію тканини в результаті хронічної дихальної недостатності, як при інтермітуючому, та особливо при персистуючому перебігу захворювання.

Набуло подальшого розвитку положення про клініко-лабораторні показники активності бронхіальної астми у дітей за вмістом в сироватці крові ядерно-транскрипційного фактору (NF-κB) та інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6), а також показана значимість визначення сироваткового вмісту інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6, як маркерів активності запального процесу, тяжкості перебігу та рівня контролю хвороби.

З нових наукових позицій розкрита провідна роль ядерно-транскрипційного фактору NF-κB у формуванні БА, показані зміни рівнів його експресії при різних варіантах хвороби. Вперше на підставі отриманих даних генотипування за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на БА, доведено, що носійство генотипу A/A та алелі A позитивно асоціюється з розвитком захворювання, тоді як носійство генотипу G/G та алелі G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA – негативно асоціюється з розвитком бронхіальної астми. Визначено, що розподіл частоти генотипів A/A, A/G, G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA серед хворих на БА та практично здорових дітей встановив переважання гетерозиготного генотипу A/G, незалежно від рівня контролю БА.

Доведено, що у разі носійства мутантного рецесивного гомозиготного генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA визначаються достовірно значимі зміни показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), а саме ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, індекс Тіффно, ПОШВ у хворих при інтермітуючому перебігу, які посилюються при персистуючому перебігу БА.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення роботи полягає в доцільності визначення сироваткового рівня ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4,6 з метою підвищення ефективності діагностики та контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку. Визначення ключових медіаторів запалення, як основних складових хронічного запального процесу низької інтенсивності (ІЛ-4, ІЛ-6) [42, 132], дасть підтвердження клініко – параклінічним особливостям перебігу захворювання, рівня контролю та індивідуальній відповіді на базисну

фармакотерапію.

Уточнені зовнішні та внутрішні фактори ризику розвитку БА у дітей, серед етіологічних чинників, які викликають загострення інтермітуючої БА виявили переважання побутових алергенів у групі пацієнтів 8-12 та 13–16 років у дівчаток. Побутові алергени також домінували серед інших неінфекційних чинників, які викликають загострення персистуючої БА у групі дітей 6–7,8-12 та 13-16 років, більше у хлопчиків.

Застосування проведення молекулярно-генетичного дослідження, а саме генотипування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, як одного з основних генетичних маркерів алергічної бронхіальної астми у дітей спрогнозує перебіг, тяжкість та рівень контролю хвороби.

Доцільність проведення генотипування поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на БА, дасть можливість підтвердження підвищеного ризику розвитку захворювання у носіїв генотипу A/A та алелі A ($OR > 1$), а у випадку наявності мутантного генотипу G/G та алелі G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA – знижений ризик розвитку даного захворювання ($OR < 1$).

Впровадження результатів досліджень в практику. Результати дослідження впроваджені у практику роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Козятинської центральної районної лікарні Козятинської районної ради, Центру первинної медико – санітарної допомоги Іллінецької районної ради Вінницької області, Дніпропетровської міської дитячої клінічної лікарні №1 Дніпропетровської обласної ради. Наукові розробки та результати дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №1, пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури

за темою дисертації, визначив напрямок наукового дослідження, сформулював мету і завдання роботи, розробив методологію дослідження, обрав комплекс біохімічних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів дослідження, здійснив набір тематичних хворих та їх об'єктивне обстеження. Безпосередньо автором виконано клінічні спостереження та лікування хворих на бронхіальну астму, проаналізовано результати клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних, інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації. Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці і доповіді. Власноруч написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на XVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті В.М. Сідельникова (Львів, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017), Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених ВНМУ імені М.І.Пирогова «Перший крок в науку» (Вінниця, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з яких 7 статей, в тому числі 5 - у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, 2 статті – в іноземних виданнях; 8 наукових праць надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 201 сторінках машинописного тексту. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дисертаційної роботи, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 66 таблицями, 2 рисунками. Список використаної літератури містить 242 джерела, з яких 172 – авторів України та країн СНД і 70 – закордонних

авторів.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ (огляд літератури)

Бронхіальна астма (БА) – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, зумовлене активністю значної кількості клітині медіаторів запалення, яке призводить до бронхіальної гіперреактивності, що проявляється рецидивними симптомами свистячого дихання, ядухи, відчуттям стиснення у грудях і кашлем, особливо у нічний та ранковий час. [16, 172].

Встановлено, що БА є спадковим багатофакторним захворюванням [17, 22, 176], формування якого відбувається при взаємодії генетичних факторів між собою та факторами навколишнього середовища, провідна роль в якій належить поліморфізму генів «схильності» до розвитку захворювання [8,12, 56, 82,83,84,90, 224].

Розвиток БА, алергічного реніту (АР), атопічного дерматиту (АтД) і їх об'єднаний прояв асоціюється з поліморфними варіантами генів, визначаючих провідну роль в патогенезі атопічних захворювань, встановлюючи чутливість до фармакологічних препаратів патогенетичної терапії (генів ліпоксигенази-5, глюкокортикостероїдних рецепторів, β 2-адренергічних рецепторів, тумор некротизуючого фактора- α , ферментів біотрансформації ксенобіотиків) [89,94,101, 179, 202].

Слід зазначити, що формування БА, як хронічного запального процесу відбувається у дітей за наявності генетично детермінованої атопії та бронхіальної гіперчутливості [88,97,110,233]. Розвиток алергічних захворювань відбувається внаслідок дисрегуляції та дисбаланса вродженої та адаптивної імунної відповіді, яка порушується у хворих дітей з БА. [13,14, 66, 87, 176].

Дослідження генно-генетичних взаємодій при atopічних захворювань показало, що експресія цих захворювань пов'язана з комбінацією поліморфних варіантів генів. Встановлено, що збільшення ризику розвитку БА може бути при взаємодії трьох генів: IL4, IL13 та STAT-6 [19,20, 39,40,41 181, 194, 205]. Саме тому, у сучасних умовах актуальними є проблеми: діагностики, оцінки тяжкості перебігу астми; обсягу лікувальних заходів; ефективності комплексної терапії; частоти інвалідності; якості життя пацієнта [15,17,19,21,25, 214,217].

В патогенезі atopічних захворювань відбувається генетично - середовищна взаємодія, при цьому здійснюється взаємний вплив поліморфних варіантів генів та факторів зовнішнього середовища, а також, спостерігається суттєвий вплив імунної системи на розвиток БА [181,234].

Слід відмітити також, що поширеність БА у дітей варіює у різних країнах від 10 до 15%, а серед хронічних захворювань органів дихання – патологія посідає провідне місце. Зокрема, за результатами епідеміологічних досліджень останніх років поширеність БА серед дітей становить – 5-10 %, а за даними МОЗ України (2016) – 0,5% [73, 75, 79, 85, 7,9, 16, 218, 222].

Проблема алергічних захворювань у дітей – надзвичайно актуальна через її велику медико-соціальну значущість. Згідно з оцінками Всесвітньої організації алергії (WAO), поширеність алергії становить 10-40% [237]. Європейська академія алергії та клінічної імунології (EAACI, 2016) прогнозує, що до 2025р. хронічні алергічні захворювання матиме половина населення Європейського Союзу. [77, 82, 219].

Однак, результати великих епідеміологічних досліджень свідчать проте, що вчасна діагностика БА запізнюється: тривалість періоду між першими проявами хвороби і встановленням діагнозу в середньому перевищує 4 роки. За даними епідеміологічного дослідження за програмою ISAAC [9,12,19].

Однак за даними офіційної статистики її рівень протягом останніх 10 років є значно нижчим (6,1% – у 2008 р.). У ранньому віці частіше хворіють

хлопчики, ніж дівчатка (6% і 3,7% відповідно), проте у підлітковому віці частота БА стає однаковою в осіб обох статей. У міських мешканців БА реєструється частіше, ніж у сільських дітей (7,1% і 5,7% відповідно). Більша поширеність БА відзначається у регіонах з вологим і теплим кліматом, менша частота захворювання – у гірській місцевості, що пов'язано з різним рівнем насичення повітря алеро - алергенами. [113,179].

Враховуючи сучасну думку генетиків, то бронхіальна астма є генетично гетерогенним захворюванням, для виникнення якого необхідна наявність у людини комплексу багатьох генетичних факторів (полігенний тип успадкування), що взаємодіють між собою та з факторами довкілля з адитивним (сумаційним) ефектом [1,19,78,179,182]. Найважливішим критерієм спадкової схильності до БА є виявлення генів, які кодують синтез медіаторів імунозапальних процесів і ушкодження дихальних шляхів: цитокінів, Th1- і Th2-лімфоцитів, β 2-адренорецепторів, факторів транскрипції, регуляторів експресії генів, індукторів молекул адгезії, регуляторів рівня імуноглобулінів, гіперреактивності бронхів тощо [17,15,19,20, 239].

Слід відмітити, що початок БА у дітей нерідко відмічається в ранньому віці, але високий рівень захворювання нею припадає на дошкільний та шкільний вік, так як сенсibilізація до інгаляційних алергенів (алергенів домашнього пилу, кліщів, пилоквих, грибкових та епідермальних алергенів), займає провідну роль в її розвитку [8,9, 15, 234,228].

Аналізуючи, клінічну картину atopічних захворювань, можна помітити поліморфність їх проявів, обумовлених формуванням різних фенотипів хвороби. Тому, при БА виділяють наступні фенотипи: atopічна БА, астма індукована фізичним напруженням, вірусіндукована БА, важка БА резистентна до терапії [12,13,14]. Класифікація БА у дітей була прийнята на XXII з'їзді педіатрів України у жовтні 2010р.

Бронхіальна астма (БА) являє собою типовий спосіб реалізації різнобічних патогенетичних процесів, активованих факторами зовнішнього середовища привзаємодії з генами-кандидатами атопії [73,75,82, 83,235,234].

Суперечливим залишається існування зв'язку атопії у дітей з персистуванням БА у дорослому віці. Деякі дослідження вказують на наявність, а інші – на відсутність такого зв'язку [156,158, 224, 229, 240].

Вивчення сучасних механізмів розвитку та патогенезу бронхіальної астми дозволить визначити предикторів формування БА у дітей, що дозволяє встановити вірогідність її виникнення та сприяє ранній діагностиці захворювання [233, 218].

В патогенезі атопічних захворювань відбувається генетично - середовищна взаємодія, при цьому здійснюється взаємний вплив поліморфних варіантів генів та факторів зовнішнього середовища, а також, спостерігається суттєвий вплив імунної системи на розвиток БА [19, 21, 33, 179, 150, 153]. В імунологічному відношенні, алергічна відповідь характеризується дисфункцією алергенспецифічних Т- клітин, у яких більш переважають патогенетичні ефекторні Th2 – лімфоцити, з наступним включенням IgE відповіді та розвитком алергічного запалення [54, 55, 165, 169, 178, 182]. Розвиток запалення в шоковому органі залежить від взаємодії між вродженою імунною системою, наприклад, дендритними клітинами та адаптивною імунною системою, особливо Т- лімфоцитами. Вказана взаємодія, визначається типом Т- ефекторних клітин, таких як Th1/Th2, Th9, Th17 та Th22, приймаючих участь в розвитку запалення, при цьому виникає Th2 - відповідь з виділенням прозапальних цитокінів (IL4, IL5, IL13), які являються головною рушійною силою в запальній імунній відповіді. Розвиток алергічних захворювань відбувається внаслідок дисрегуляції та дисбаланса вродженої та адаптивної імунної відповіді, яка порушується у хворих дітей з БА [30,166,172].

Дослідження останніх років встановили, що генетична схильність до алергії носить полігенний характер та включає генетичний контроль

підвищеної функції Т-хелперів, прозапальних цитокінів; генетичний контроль підвищеної продукції імуноглобулінів, особливо класи IgE та IgG; а також генетичний контроль гіперактивності тканини. [175, 152].

Генетична схильність до алергії може реалізовуватися не лише на етапі імунної регуляції, (безпосередньо включає прозапальні цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-6, ядерно транскрипційний фактор), а також здійснюючи підвищення проникності слизових оболонок для алергенів, гіперпродукцію медіаторів алергії, підвищення реактивності шоківих органів та тканин [24, 232].

Отже, розглядаючи етіологічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми, можна згадати біологічні елементи імунітету. Цитокінами називають велику групу біологічно активних пептидів, яким властива гормоноподібна дія, що полягає у забезпеченні взаємодії клітин імунної, кровотворної, ендокринної та нервової систем [52]. Сукупність цитокінів, що вивільняються під час реалізації імунної відповіді, складає так званий «цитокіновий каскад» [72,73, 74, 76, 236]. Умовно виділяють цитокіни першого покоління (так звані доімуноцитокіни), які продукуються клітинами природженої резистентності, і цитокіни другого покоління - продукти секреторної активності імунокомпетентних клітин [99]. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів першого покоління (ІЛ-1 β і ІЛ-6), які індукують біосинтез ІЛ-2, що виступає у ролі центрального регуляторного цитокіну, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інтерферону (цитокінів другого покоління) [116,3, 39]. У свою чергу, вивільнені цитокіни другого покоління здійснюють коригуючий вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії дозволяє залучати до імунної відповіді постійно зростаючу кількість клітин [110,78,442]. Цитокіни виявляють свою дію шляхом впливу на рецептори мембран клітин-мішеней. У процесі росту і диференціювання клітин крові, а також при розвитку імунної відповіді відбувається модуляція (індукція, посилення, послаблення) експресії цитокінових рецепторів, у зв'язку з чим на різних стадіях змінюється чутливість клітин-мішеней до дії певних цитокінів [187,44,179].

Модуляторами експресії таких рецепторів часто слугують самі цитокіни, причому в деяких випадках цитокін здатний змінювати експресію власного рецептора [102, 154, 189].

Цитокіни за функціональною активністю поділяють на про-та протизапальні [5, 122, 201]. До прозапальних цитокінів належать ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ГМ-КСФ, інтерферони і ФНП- α . Протизапальні цитокіни є ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 і ТФР- β [49, 192].

З літературних джерел відомо, що цитокіни - клас біологічно активних невеликих пептидів та білків (8–30 кДа), що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи стимуляцію або пригнічення росту клітин, диференціацію, функціональну активність й апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах й у відповідь на патологічні дії. [199, 222]. Цитокіни активні в дуже низьких концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію зі специфічним рецептором, локалізованим на клітинній мембрані [89, 105, 192]. Сукупність цитокінів, що вивільняються під час реалізації імунної відповіді, складає так званий «цитокіновий каскад» [82,84,207].

Групування цитокінів за механізмом біологічної дії дозволяє розподілити їх на такі групи:

- прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α));
- протизапальні — такі, що обмежують розвиток запалення (ІЛ-4);
- регулятори клітинного та гуморального імунітету — природного або специфічного, що мають власні ефекторні функції (противірусні, цитотоксичні) [209, 186].

У свою чергу, вивільнені цитокіни другого покоління здійснюють коригуючий вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії дозволяє залучати до імунної відповіді постійно зростаючу кількість клітин [173, 56, 78, 93,101]. Цитокіни виявляють свою дію шляхом впливу на рецептори

мембран клітин-мішеней. У процесі росту і диференціювання клітин крові, а також при розвитку імунної відповіді відбувається модуляція (індукція, посилення, послаблення) експресії цитокинових рецепторів, у зв'язку з чим на різних стадіях змінюється чутливість клітин-мішеней до дії певних цитокінів [165,172]. Модуляторами експресії таких рецепторів часто слугують самі цитокіни, причому в деяких випадках цитокін здатний змінювати експресію власного рецептора [73, 78].

З літературних джерел відомо, що на початку запальних процесів зростає рівень, як прозапальних так протизапальних цитокінів, а пізніше найчастіше вміст в крові прозапальних цитокінів може знижуватися, що свідчить про порушення рівноваги між про- та протизапальними цитокінами. Патогенетичний баланс між про- та протизапальними цитокінами має вирішальне значення у визначенні перебігу хвороби [49, 97]. Саме баланс прозапальних та протизапальних цитокінів впливає на клінічну картину, перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми. [38,45, 192].

Збільшення продукції прозапальних цитокінів чи дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграють важливу роль у патогенезі бронхіальної астми за рахунок підсилення агрегації лейкоцитів до судинного епітелію, стимуляція його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокін-опосередкованого ураження легень [45,98,100]. Цитокіни безпосередньо пошкоджують епітеліальну цілісність пневмоцитів I типу, які вистеляють альвеоли і беруть участь у газообміні. Виникає дефіцит сурфактанту [45, 88, 175].

Цитокіни займають вагоме значення у патогенезі розвитку atopічної бронхіальної астми у дітей. Згідно існуючого підходу до патогенезу БА остання розглядається на сьогодні як генетично детерміноване захворювання з імунним так і неімунним механізмами розвитку гіперчутливості бронхів.

[49, 162, 172]. При активації імунокомпетентних клітин продукується значна кількість про- та протизапальних цитокінів, які є медіаторами запальної реакції та/або підсилюють чи лімітують її [183, 199]. Цитокіни сприяють розвитку пізньої фази алергічної відповіді, що виявляється хронічним запаленням. Їх функції багато в чому взаємозалежні, але про перебіг запального процесу можна робити висновок з огляду на рівень, як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, які відіграють провідну роль у його розвитку. До найбільш виражених цитокінів відносяться – ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13 та інші, які посилюють запальну реакцію. [56, 83, 188].

Одними із найважливіших медіаторів гострої фази запалення є ІЛ-6. За різноманіттям клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним із найбільш активних цитокінів, які беруть участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції [3, 14]. ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також клітинами, які не є імуноцитами [143, 155].

ІЛ-6 – багатofункціональний цитокін. Посилює продукцію білків гострої фази, посилює диференціювання В-лімфоцитів і продукцію імуноглобулінів. Є головним індуктором реакції гострої фази при запальному процесі [56, 167].

Інтерлейкін – 4 індукуює проліферацію В-клітин і Th 2, стимулює ріст опасистих клітин. Посилює експресію Fc-рецепторів до Fc-фрагменту 38 IgE, переключає В-лімфоцити на синтез IgE. Антагоніст ІФН-γ. Чинить імуносупресивну дію. Сприяє розвитку «наївних» CD4 + Т- клітин у Th 2. Саме з вивільненням макрофагальних цитокінів пов'язані метаболічні перебудови при запаленні і виникнення симптомів інтоксикації [34, 59, 123].

Комплекс цитокінів та інших прозапальних сполук ініціює та посилює запальну відповідь при гострому ураженні легень. Саме баланс прозапальних та протизапальних цитокінів впливає на клінічну картину, перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми [192].

Порушення продукції, секреції та рецепції протизапальних цитокінів призводить до глибоких дефектів протиінфекційного захисту й поглиблює пряму ушкоджуючу дію мікроорганізмів та їх токсинів на легеневу тканину [164, 168]. Збільшення продукції прозапальних цитокінів чи дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграють важливу роль у патогенезі бронхіальної астми за рахунок підсилення агрегації лейкоцитів до судинного епітелію, стимуляція його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокін-опосередкованого ураження легень [19, 67, 85].

Отже, цитокіни відіграють помітну роль в патогенезі бронхіальної астми. Значення цитокінів у патогенезі розвитку atopічної бронхіальної астми у дітей. Згідно існуючого підходу до патогенезу БА остання розглядається на сьогодні як генетично детерміноване захворювання з імунним так і неімунним механізми розвитку гіперчутливості бронхів [135,67]. При активації імунокомпетентних клітин продукується значна кількість про- та протизапальних цитокінів, які є медіаторами запальної реакції та/або підсилюють чи лімітують її. Їх функції багато в чому взаємозалежні, але про перебіг запального процесу можна робити висновок з огляду на рівень деяких цитокінів, які відіграють провідну роль у його розвитку. До найбільш виражених цитокінів відносять ІЛ-6 і ІЛ-13 (дублює функції ІЛ-4), які посилюють запальну реакцію. Цитокіни сприяють розвитку пізньої фази алергічної відповіді, що виявляється хронічним запаленням [139, 35, 180].

На сьогодні встановлена ключова роль ядерного - транскрипційного фактору (ЯТФ) NF-κB в патогенезі багатьох захворювань [55, 98, 163]. Неможливо не зазначити, що очевидним є генетично зумовлена активність клітин імунної відповіді та медіаторів запалення в сироватці крові, а також встановлена ключова роль ядерного - транскрипційного фактору NF-κB (Nuclear Factor κ-light-chain-enhancer Of Activated B Cells) також в патогенезі atopічної БА [75,99,145]. Пригнічення активації NF-κB розглядають як багатообіцяючу стратегію для терапевтичних впливів [49,99,182]. Слід

зазначити, що пригнічення NF-κB може як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки цей фактор призводить до експресії ряду молекул, що сприяють виживанню клітин [180, 49, 155]. Подібні дослідження при БА у дітей, зокрема, визначення цитокінів та інших прозапальних молекул, експресія яких регулюється NF-κB, в літературних джерелах висвітлені поодинокі [77,89,176].

Ядерно - транскрипційні фактори регулюють експресія білків, характерних для розвитку та перебігу БА, в тому числі інтерлейкінів, IgE, а також проліферацію ключових клітин БА – еозинофілів, В-лімфоцитів, Т-хелперів. До теперішнього часу роль багатьох факторів ідентифікована, однак вклад деяких елементів даних транскрипційних факторів у розвитку і перебігу БА в достатній мірі не вивчені, особливо у дітей [4,18].

Вважається, що як транскрипційний фактор, NF-κB може активуватися великим числом внутрішньоклітинних шляхів, індукованих запальними цитокінами, окисленими ліпідами, факторами, присутніми в атероматозних бляшках, що призводить до запуску наступної швидкої активації безлічі генів, що робить NF-κB основним елементом фізіологічних та патологічних процесів [35,67]. Родина ядерно – транскрипційного фактору NF- κB регулює різноманітні біологічні процеси, зокрема численні аспекти функціонування імунної системи [45,98]. Визначено, що NF-κB стимулює експресію генів-мішеней, які опосередковують клітинну проліферацію, забезпечують звільнення антимікробних молекул та цитокінів для активації імунної відповіді [69,85]. Така властивість дозволяє NF-κB прямо чи опосередковано контролювати біологічно важливі функції клітині, у тому числі класичну імунну відповідь [99, 191].

Дослідженнями доведено, що NF-κB існує, як мультигенне сімейство протеїнів, яке може формувати стабільні гомо- та гетеродімерні комплекси, що розрізняються ДНК-зв'язуючою специфічністю та активаційним транскрипційним потенціалом [179,231, 241, 242, 218,224].

У клітинах наразі ідентифіковано 5 протеїнів: RelA (p65), c-Rel, RelB, NF-κB1 (p50 та його прекурсор p105), NF-κB2 (p52 та його прекурсор p100), які за трансактиваційним потенціалом можна розділити на два класи [229, 235, 21,19, 120]. До першого класу відносяться NF-κB1 (p50/p105) и NF-κB2 (p52/p100), до другого - RelA (p65), RelB та C-Rel.

Відомо, що ядерно – транскрипційний фактор NF-κB відіграє важливу роль в клітинній проліферації, апоптозі, запальних та аутоімунних реакціях, оскільки він регулює експресію генів, залучених в ці процеси [42, 48, 77, 212, 109].

Доведено, що в цитоплазмі нестимульованих клітин протеїни родини NF-κB присутні у неактивній формі у вигляді гетеро- або гомодимерів, що асоційовані з членами родини інгібіторних протеїнів IκB - IκBα, IκBβ або ін. [234, 225, 217].

Сигнальні каскади активації NF-κB розділяють на канонічний (класичний) та неканонічний (альтернативний) шляхи. За класичним сигнальним шляхом NF-κB активується прозапальними цитокінами, патоген-асоційованими молекулами, антигенними рецепторами, генотоксичними агентами, радіацією [222,123,229,109], що призводить до збільшення транскрипції генів, які кодують хемокіни, цитокіни, молекули адгезії, інгібітори та медіатори апоптозу [219, 232, 242].

Альтернативний сигнальний каскад ініціюється набором цитокиновсуперсімейства ФНП – лімфотоксином b (LTβ), фактором активації В-клітин (BAFF), CD40 лігандами, під дією вірусів (вірус Т-клітинної лейкемії людини) [234, 237, 215].

Активация неканонічного сигнального шляху NF-κB залучає різні сигнальні молекули та призводить до переважаючої активації димеру p52/RelB [180, 195, 206, 218, 234]. Активний димер NF-κB транслокується до ядра та активує експресію генів, які мають відношення до підтримки та розвитку патологічного процесу, а також дозрівання та виживання В-клітин [187, 194, 206, 219].

Результати досліджень останніх десятиліть, дозволяють розглядати ядро – транскрипційний фактор NF- κ B, як самостійний інтерфейс між факторами зовнішнього та внутрішнього середовища, а також регулюючим внутрішньоклітинним метаболізмом [49, 51, 162, 170, 218, 220]. Слід зазначити, що бронхіальна астма – це захворювання, в основі якого лежить хронічне, алергічне запалення бронхів, за участі цілого ряду клітин та медіаторів запалення. Розвиток БА відбувається внаслідок дисрегуляції та дисбаланса вродженої та адаптивної імунної відповіді, яка порушується у хворих дітей [6,9,18,20].

На протязі останніх років генетика вродженого імунітета стала центром активних міжнародних досліджень, як можливе патогенетична ланка атопії. Серед клітинних паттерн-ропізнаваючих рецепторів головну роль в ропізнаванні патогенів відіграють Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors — TLR), які експресуються та постійно знаходяться в складі клітиної мембрани лейкоцитів, готові до зустрічі та ропізнаванню патогенів. В теперішній час перспективно розглядається концепція точкових замін в геномній ДНК (однонуклеотидний поліморфізм), які вносять зміни в структуру Toll-подібного рецептора- 4, порушуючи тим самим регуляцію вродженої імунної системи при взаємодії з ліпополісахаридом, що може бути ключовим фактором дисбаланса T₁/T₂-хелперів починаючи з раннього неонатального періода [73,74].

Враховуючи, сучасний погляд, то етіологію і патогенез бронхіальної астми можна розглядати як три послідовні, взаємозумовлені етапи.

1. Спадковий або набутий (рідше):

а) дефект β -адренергічних рецепторів; б) підвищена чутливість слизової бронхіального дерева до біологічно активних речовин (гістамін, ацетилхолін, серотонін, повільно реагуюча субстанція — анафілаксин, простагландини, брадикініни; в) порушена імунологічна реактивність. Про спадкову обтяженість свідчить і те, що в більшості родичів пробандів були алергічні захворювання.[63, 68, 81,177]. Сенсibiliзація організму екзо- і

ендоалергенами. У 70 % дітей до виникнення бронхіальної астми мали місце різноманітні алергічні прояви. Екзоалергени бувають неінфекційного (побутові — домашній пил; епідермальні — шерсть, волосся, лупа тварин, пилокві — пилок трав, дерев; рослинні — фрукти, овочі, злакові; тваринні — м'ясо, риба, яйця; лікарські; хімічні) й інфекційного (бактерії, гриби, віруси) походження. Ендоалергени утворюються в бронхолегеневій системі при рецидивуючих і хронічних її захворюваннях [210,215,239,240]. Труднощі у виявленні алергену (причини) при бронхіальній астмі зумовлені не лише обмеженими діагностичними можливостями, але й розширенням діапазону алергенів, у зв'язку зі збільшенням тривалості перебігу захворювання. При тривалості захворювання більше року ймовірність того, що причиною нападів ядухи є один антиген, прирівнюється до нуля. Екзоалергени проникають в організм через дихальні шляхи (рослинного, побутового, тваринного походження) і травний тракт (молоко, м'ясо, риба, овочі, фрукти, борошно, рослинна олія, медикаменти), за допомогою інгаляцій (здебільшого антибіотики) та ін'єкцій (лікарські засоби, вакцини). На першому році життя найбільш часта харчова і вакцинальна алергія, на 2-3 році — інфекційна і медикаментозна, в подальшому — алергія, яка пов'язана з побутовими і пилковими чинниками. [174, 182, 193] Часті ГРВІ (5-10 разів на рік), наявність хронічних вогнищ інфекції, які передують розвитку бронхіальної астми в дітей, пошкоджуючи цілісність бронхіальної системи, порушують її бар'єрну функцію, тим самим інфекція прокладає шлях і іншим, небактеріальним алергенам.[184, 186, 207,157, 103,106].

Третій етап — етап алергічних реакцій, які, згідно з вченням А.Д. Адо, мають три послідовні фази. Перша — імунологічна фаза характеризується утворенням комплексів антиген (аутоантиген) + антитіло (аутоантитіло), вироблених у процесі сенсibiliзації організму з участю комплементу. Друга — патохімічна, коли внаслідок альтерації клітинних елементів активується вивільнення біологічно активних речовин. Вважають, що алергічні реакції відбуваються в "шокових тканинах" (слизовій, м'язах бронхів і бронхіол).

Третя — патофізіологічна, яка зумовлює клінічні прояви. Це спазм гладкої мускулатури, підвищена проникність судин і набряк слизової, гіперсекреція густого, в'язкого слизу [200, 189, 215].

Бронхоскопічні дослідження показали, що при бронхіальній астмі в дітей часто має місце запальний процес, який поєднується з алергічною реакцією бронхів. Запальний процес не лише обтяжує перебіг захворювання, але й знижує ефект спазмолітичної терапії. Атопічна (алергічна) форма характеризується зворотним набряком слизової оболонки і підслизового шару, а інфекційно-алергічна — часто незворотними запальними змінами (склероз, гіперплазія підслизових залоз, атрофія і місцева дегенерація слизових залоз). Секрет, що виділяється, — в'язкий, тягучий, пригнічує активні рухи миготливого епітелію дихальних шляхів із подальшим порушенням евакуації мокротиння, obturaцією бронхів, порушенням зовнішнього дихання. У вмісті нижніх дихальних шляхів знаходять еозинофіли, що є ознакою бронхолегеневого алергозу у [61,69, 88, 106, 218].

Особливості перебігу бронхіальної астми (більша тривалість приступу, переважання вологих хрипів) зумовлені вузьким просвітом бронхів, значним розвитком кровоносних і лімфатичних судин (набряк), залоз слизової (гіперсекреція), швидкою обструкцією бронхів і бронхіол. Тому в дітей швидше і глибше виникають гіповентиляційна гіпоксемія, гіперкапнія, ішемія посилено функціонуючих дихальних м'язів [218, 223, 231].

Для бронхіальної астми характерні такі ознаки (маркери) атопії: 1) підвищений вміст імуноглобулінів класу Е в сироватці крові; 2) дефіцит Т-лімфоцитів-супресорів; 3) недостатність місцевого імунітету. При цьому основним фактором ризику появи атопії є штучне вигодовування, оскільки дитина не отримує важливих компонентів жіночого молока, які пригнічують формування клану Т-лімфоцитів, продукуючих IgE, з одного боку, а з іншого — антигени коров'ячого молока сприяють вторинній продукції IgE. Відомо також, що біологічно активні складові частини жіночого молока підвищують місцевий імунітет [194,199,209, 218].

Отже, формування БА як хронічного запального процесу відбувається у дітей за наявності генетично детермінованих atopії та бронхіальної гіперчутливості. Різноманітність етіологічних факторів та тригерів загострення БА, безсумнівно, впливає на перебіг захворювання і методи та ефективність лікування. Зважаючи на етіологічні чинники, виділяють такі форми захворювання: atopічна, інфекційна, алергічна та змішана. Необхідність визначення цих форм та клініко-патогенетичних варіантів захворювання для практичних лікарів піддається сумніву багатьма дослідниками. У більшості міжнародних узгоджень з діагностики та лікування БА форми захворювання не виділяються. Основним принципом класифікації БА за GINA (Global Initiative for Asthma) є визначення ступеня тяжкості БА та періоду захворювання — загострення і ремісії. [72,81,82, 226, 230].

Діагностичними критеріями БА є напади ядухи або шумне свистяче дихання з подовженим видихом (wheezing), яке у дітей постає еквівалентом ядухи, астматичний бронхіт, астматичний статус та приступи спазматичного кашлю, що супроводжуються гострим здуттям легень та утрудненням видиху. Типові для БА клінічні симптоми — експіраторна задишка, свистячі хрипи та стиснення у грудях — є патогномонічними. А також основні симптоми під час нападу бронхіальної астми - це задишка, відчуття гострої нестачі повітря, свист під час дихання, напади кашлю з виділенням тягучою прозорої мокротиння, здуття грудної клітки, а у важких випадках - напади задухи. Тяжкість перебігу захворювання оцінюють виходячи з виявлених клінічних симптомів, частоти нападів ядухи, потреби в медикаментозних препаратах і прохідності дихальних шляхів [119, 176, 179, 234, 231]

Цінним діагностичним критерієм наявності atopії є визначення рівня загального сироваткового IgE. Його підвищення розцінюється як маркер atopії. Наявність алергенспецифічних IgE у сироватці крові або при шкірних тестах допомагає у визначенні "винного" алергену. Для дітей віком понад 6 років дуже важливим є дослідження параметрів функції зовнішнього

дихання, що виявляє обструктивний тип порушень, та визначення бронхіальної гіперчутливості у пробах з бронходилататорами або з метахоліном [18, 19, 34, 59, 65, 76, 88, 103, 201, 210, 215]. В свою чергу у дітей бронхіальна астма у багатьох випадках буває проявом атопії - незвичайної реакції імунної системи людини на речовини, які не завдають більшості людей ніяких неприємностей. Речовини ці, власне, і називаються алергенами. Хоча, у зв'язку з гіперреактивністю бронхів астматичні загострення можуть виникати як під впливом алергічних, так і під впливом неалергічних факторів [127, 236, 218, 109].

Особлива увага приділяється контрольованості бронхіальної астми. Контрольованість - це коли під впливом застосованого лікування спостерігається зменшення кількості нападів, ці напади дитина може попередити або легко купувати застосуванням лікарських препаратів і знижується кількість нічних нападів (в ідеалі вони повинні бути повністю відсутніми) [56,185, 188, 195, 207, 218,].

Тому, недостатньо вивчені генетичні аспекти схильності до бронхіальної астми, запропонують нові перспективи в розробці діагностичних критеріїв, індивідуальних програм профілактики та стратегії лікування атопічної патології у дітей [73,75,78,88,89,101,103, 219, 228, 234].

Чинне керівництво “ Глобальна ініціатива з бронхіальної астми”(GINA) і Британська настанова (British Guideline on the Management of Asthma) становлять основу базисної терапії БА і пропонують варіанти ефективного контролю над симптомами захворювання. Рекомендації, постульовані повторними редакціями GINA, сконцентровані навколо розширення профілактичних і терапевтичних можливостей [109, 119, 126].

У випадках виникнення характерної симптоматики захворювання ефективним є лікування, що ґрунтується на рекомендаціях GINA, доповнених персоналізованою терапією з урахуванням клініко-патогенетичних варіантів астми. Вибір лікування залежить від серйозності й частоти симптомів. Відповідь на терапію одразу складно оцінити, оскільки

покращення симптомів або функції легенів може бути пов'язане зі спонтанною ремісією. Якщо неясно, чи є покращення стану у дитини, ретельне спостереження під час пробної відміни лікування допоможе з'ясувати наявність або відсутність відповіді на лікувальний протокол. [195, 215, 206, 209, 217,93,97] .

Таким чином, аналіз літературних джерел показав, що бронхіальна астма у дітей залишається актуальною та соціально значимою проблемою в педіатрії. Не дивлячись на значні успіхи в дитячій астмології, невирішеними залишаються питання досягнення контролю бронхіальної астми та визначення комплексу чинників, які на нього впливають.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукове дослідження виконано на кафедрі педіатрії №2 (зав.кафедри, д. мед.н., професор Дудник В.М.) Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова на базі пульмонологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні у період з 2014 по 2017р.р.

Перший етап полягав в досягненні максимальної однорідності груп пацієнтів, хворих на алергічну БА, та виключення з дослідження дітей з супутньою патологією в стадії загострення або у поєднанні з бронхообструктивним синдромом.

В результаті обстеження в умовах стаціонару діагноз atopічної бронхіальної астми був виключений у 12 дітей з бронхообструктивним синдромом, обумовленим обструктивним бронхітом та запальними захворюваннями неалергічного походження, патологією ЛОР-органів.

В основу роботи покладений клініко - лабораторний та статистичний аналіз результатів лікування та спостереження за 316 дітьми, хворими на бронхіальну астму: ретроспективний - 241 пацієнт та проспективний - 75 дітей.

В якості контрольної групи обстежено 25 практично здорових дітей за умов відсутності скарг та об'єктивних ознак спадкових та хронічних захворювань, без змін у клініко-лабораторних показниках, інструментальних дослідженнях, із відсутністю гострого інфекційного захворювання. Відбір проводився на базі дитячої поліклініки міської клінічної лікарні «Центр матері та дитини», де проводився профілактичний огляд.

Репрезентативність груп порівняння представлена за віком та статтю. Періодизація вікових груп здійснювалася за рекомендаціями В.Г. Майданника [95].

Дизайн другого етапу дослідження додатково передбачав, з

урахуванням поставлених в роботі задач, у хворих проспективної групи та практично здорових дітей, формування групи пацієнтів з метою визначення в сироватці крові вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B, інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну – 6, а також молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена IL4RA (Ile50Val).

Даний фрагмент роботи виконувалися в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ імені М.І. Пирогова (зав. кафедри біологічної та загальної хімії, д.біол.н., професор Заїчко Н.В.) та на кафедрі молекулярної генетики та біотехнології Чернівецького національного університету імені Ю.Федьковича. (зав. кафедри д. біол. н., професор Волков Р.А.; Договір про науково-практичне співробітництво між Вінницьким національним медичним університетом імені М.І.Пирогова і Чернівецьким національним університетом імені Ю.Федьковича від 10.10.2016 року).

Критеріями включення до наукової роботи були лише діти, хворі на алергічну бронхіальну астму, віком від 6-ти до 18 років, в періоді ремісії та загострення, які отримували покрокову базисну терапію. Представлені групи дітей оглядалися педіатром, ЛОР-спеціалістом, неврологом, ендокринологом, торакальним хірургом, кардіологом, фахівцями кабінету функціональної діагностики.

В групу пацієнтів, хворих на БА, та практично здорових дітей увійшли жителі які проживають на території Подільського регіону України.

На хворих з БА та практично здорових дітей заповнювали спеціально розроблену карту, в якій реєстрували анамнестичні, клінічні, додаткові інструментальні та лабораторні дані, вносили відомості про молекулярно-генетичні дослідження.

Роботу розпочинали після отримання згоди батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень з конвенції ООН про права дитини.

Матеріали дисертації вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова Протокол №4 від 11.06.2018 року. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біотичним нормам Гельсінської

декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України і можуть бути використані в науковій роботі.

2.1 Методи дослідження і статистична обробка матеріалів

Проведені методи дослідження даної роботи базувалися, перш за все, на їх високій науковій інформативності та можливості застосування в практичній охороні здоров'я. Особлива увага надавалася клініко – анамнестичному методу. З'ясування скарг, оцінювання даних індивідуального, сімейного і алергологічного анамнезу проводили в процесі особистої співбесіди з хворою дитиною та її батьками, а також шляхом аналізу карт амбулаторних на стаціонарних хворих. Генеологічним методом уточнювали відомості про алергічні і атопічні захворювання за лінією батьків.

Дослідження та діагностика функції зовнішнього дихання при БА допомагало визначити ступінь обструкції бронхів і їх реакцію на провокування фізичним навантаженням. Тип порушень зовнішнього дихання оцінювали на підставі показників життєвої ємності легень (ЖЄЛ), форсованої ЖЄЛ (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) та індекса Тіффно (IT). Додатковими параметрами спірометрії були середня об'ємна швидкість форсованого видиху за період вимірювання від 25 до 75 % ФЖЄЛ, максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50% і 75% ФЖЄЛ (МОШ₂₅, МОШ₅₀ і МОШ₇₅ відповідно). Для обстеження був використаний діагностичний спірометричний комплекс MIRSPIRO. Виробник: MIRSRL – MEDICAL INTERNATIONAL.

Критерії порушення функції зовнішнього дихання були: 1.Наявність ознак бронхіальної обструкції - ОФВ₁, ПОШВ, ОФВ₁/ФЖЄЛ < 80% від

належних; 2. Зворотність порушень бронхіальної прохідності при проведенні тесту з бета 2-агоністами (приріст ОФВ₁ на 12 % (або 200 мл) або після 3-тижневого курсу пробної терапії ІГКС; 3. Добова варіабельність ПОШВ >20% при пікфлуометрії, приріст ПОШВ \geq 20 % (або 60 л/хв) після інгаляції бета 2 – агоніста; 4. Визначена гіперреактивність бронхів при проведенні провокаційних тестів з фізичним навантаженням, гістаміном (в умовах стаціонару у дітей з нормальною функцією легень) [181].

Фіброгастродуоденоскопія (ФГДС) дозволяла виявити патологічні зміни в стравоході, шлунку та 12-палій кишці, зокрема: рефлюкс-езофагіт, дуодено-гастральний рефлюкс, ознаки гастриту, з можливістю проведення уреазної тест-реакції для виявлення гелікобактерної інфекції. Для даного обстеження була використана ендоскопічна система OLYMPUS (гастродуоденофіброскоп GIF-XPE; системний відеоцентр OTV-SC; галогенове джерело світла CLK-4; монітор TM-A170G). Виробник: Olympus Corporation, SOBTECHNOLOGY ASIASDN. BHD.

Ультразвукове дослідження легень та плевральних порожнин проводили дітям в динаміці спостереження та в процесі лікування з метою визначення ехогенності легень та наявності або відсутності рідинного вмісту в плевральних порожнинах, а при її виявленні – визначення кількості, якості (ехо-щільність та ехо-однорідність) та місця локалізації.

Морфо-функціональний стан серця оцінювався в ВіМ режимах, що дозволяло визначити порушення ритму та провідності серця, обмінні зміни в міокарді, положення електричної осі серця. Обстеження дітей проводилося до- та після фізичного навантаження. З даною метою був використаний діагностичний автоматизований комплекс "CARDIO". Виробник: спільне українсько-німецьке товариство з обмеженою відповідальністю "МІДА".

Ехокардіографія (Ехо-КГ) дозволяла визначити стан клапанів серця, аорти, наявність та ступінь пролапсів клапанів, діаметр аорти та легеневої артерії, розміри шлуночків в систолічну та діастолічну фази, товщину міжпередсердної та міжшлуночкової перетинок. Наявність чи відсутність

аортальної регургітації та малих серцевих аномалій. Дослідження проводилися допомогою ультразвукової діагностичної системи HD11 Ultrasound System. Виробник: Philips Ultrasound, Inc.

Рентгенологічне дослідження проводилося з метою встановлення наявності або відсутності змін в легенях або середостінні, визначалась форма, розміри та положення серця. Оцінювали повітряність легеневих полів, зглаженість дуг серця, його поворот навколо осі, під час приступу – ознаки гострої емфіземи: підвищена прозорість обох легень, фіксація грудної клітки в інспіраторній позиції, горизонтальне розташування ребер, розширення міжреберних проміжків, низьке стояння, сплюснення і мала рухомість діафрагми. Також оцінювали в періоді ремісії – ознаки хронічного бронхіту: дифузне посилення легеневого малюнка, збільшення, посилення і неструктурованість коренів легень; при прогресуванні процесу – проява хронічної емфіземи: грудної клітки бочкоподібної форми з розширенням переднього середостіння і зменшенням серцевої тіні.

Комп'ютерна томографія (КТ) (за показаннями) здійснювалась для виключення вроджених вад розвитку легень, зокрема гіпоплазію легень. КТ дозволило більш точно оцінити розміри грудної порожнини у різних площинах, візуалізувати зміну взаєморозташування органів в грудній порожнині у зв'язку з наявною у дітей БА. Обстеження проводилися на комп'ютерному томографі MX8000IDT, Виробник: Philips Medical Systems (Cleveland), Inc., USA.

При вивченні клінічного аналізу крові увагу звертали на кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну - різке збільшення зазначених показників може свідчити про прогресування захворювання і розвиток дихальної недостатності.

Результати гемограм у хворих порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові у практично здорових дітей того ж віку.

У загальному аналізі крові відмічали кількість еозинофілів: при рівні

еозинофілів 5 – 10% діагностували незначну еозинофілію, при рівні 10 – 20 % – помірну еозинофілію, при рівні більше 20% – високу еозинофілію [46].

З метою виявлення можливих відхилень від норми показників гомеостазу організму, хворим за показами були проведені: гематологічний аналіз крові; глюкоза крові; згортання крові; час кровотечі за Дюке; біохімічне дослідження крові (загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина); електроліти крові (K^+ , Na^+ , Mg^+ , Cl^-); коагулограма; аналіз крові на TORH; загальний аналіз сечі.

Визначення в сироватці крові вмісту загального імуноглобуліну - Е (МО/мл) проводили за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням імуноферментної тест-системи IMMUNOTECH, Франція.

Для оцінки шкірної чутливості негайного типу до небактеріальних алергенів, що визначали методом тесту уколом (прік-тест), використовували харчові, побутові, епідермальні та пилкові алергени виробництва ТОВ „Імунолог” (Україна) із вмістом 10000 PNU в 1 мл. Постановка проб здійснювалася у відповідності до інструкції виробника та рекомендацій. Позитивним тестом вважався результат при діаметрі папули 3 мм і більше при тесті уколом за умови негативного результату тесту з контрольною рідиною. Атопія визначалася, як позитивний тест до одного чи декількох алергенів [76].

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена IL4RA (Ile50Val).

Загальну геномну ДНК виділяли з крові з використанням комплекту реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу «ДНК-сорб В».

Генотипування IL4R за мутацією Ile50Val проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію відповідного фрагменту ДНК здійснювали з використанням специфічної пари праймерів RV1607 та RV1608, які розраховували з використанням комп'ютерної програми “Primer”. Для розрахунків було використано послідовність ДНК

гена IL4R (Acc. № NG_012086.1), яка наявна у базі даних Genbank [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank].

Кількість ДНК для проведення ПЛР становила 50 нг на реакцію. Ампліфікацію ДНК проводили в середовищі такого складу: 1× буфер для ПЛР (Hot Start PCR-buffer, Thermoscientific), MgCl₂ - 3 мМ, суміш d NTP – 0.4 мМ кожного, праймери – 1 мМ кожного, ДНК-полімераза (Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase, Thermoscientific) – 3 од. активності на пробу. Загальний об'єм реакційної суміші складав 50 мкл. ПЛР проводили з використанням ампліфікатора CFX-96 (BioRad, США) за такою програмою: (1) початкова активація ДНК-полімерази – 95°C, 2 хв.; (2) денатурація ДНК – 94°C, 40 с; (3) гібридизація праймерів – 60°C, 30 с; (4) синтез ДНК – 72°C, 30 с; (5) завершення ампліфікації – 72°C, 8 хв.; (6) припинення реакції – 4°C. Загальна кількість циклів ампліфікації – 40.

Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2% агарозному гелі з використанням трис-боратного буферу [58]. Для візуалізації фрагментів ДНК гель забарвлювали етидієм бромідом та фотографували в ультрафіолетовому світлі на установці GelDoc 2000 (BioRad). Для визначення довжини отриманого ампліфікату його електрофоретичну рухливість порівнювали з рухливістю ДНК-маркера GeneRuler DNA LadderMix (Thermoscientific): довжина отриманого продукту складала 455 пн, що відповідало теоретично очікуваному.

Мутація Ile50Val в амінокислотній послідовності білка IL4R є наслідком заміни залишку аденіну (A) на залишок гуаніну (G) у позиції 35953 нуклеотидної послідовності гена IL4R (Acc. No NG_012086.1), що призводить до заміни кодону ATC на кодон GTC. Проведений комп'ютерний аналіз показав, що вказана заміна A→G призводить до того, що в алелі G виникає додатковий сайт впізнавання рестриктази OsiI (CACNNNNGTG), який відсутній в алелі A. Отже, рестриктаза OsiI може бути використана для того, щоб відрізнити алелі A та G гена IL4R (рис.2.1).

IL 4R, Ile50Val (GTC → ATC)

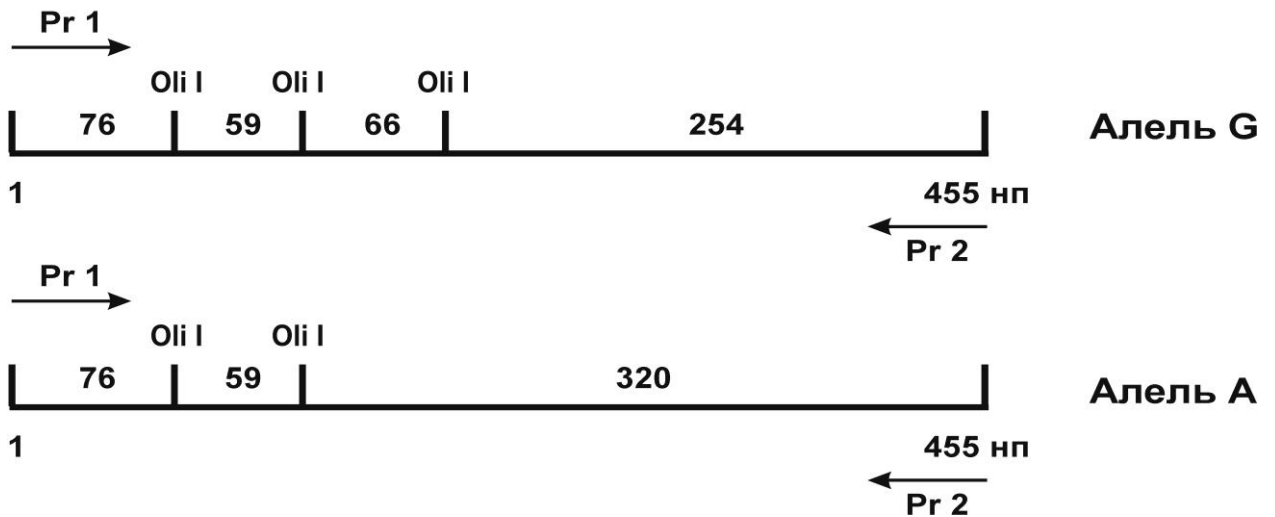


Рисунок 2.1 - Схематичне визначення генотипу за геном IL4R, SNP поліморфізм Ile50Val (пояснення в тексті).

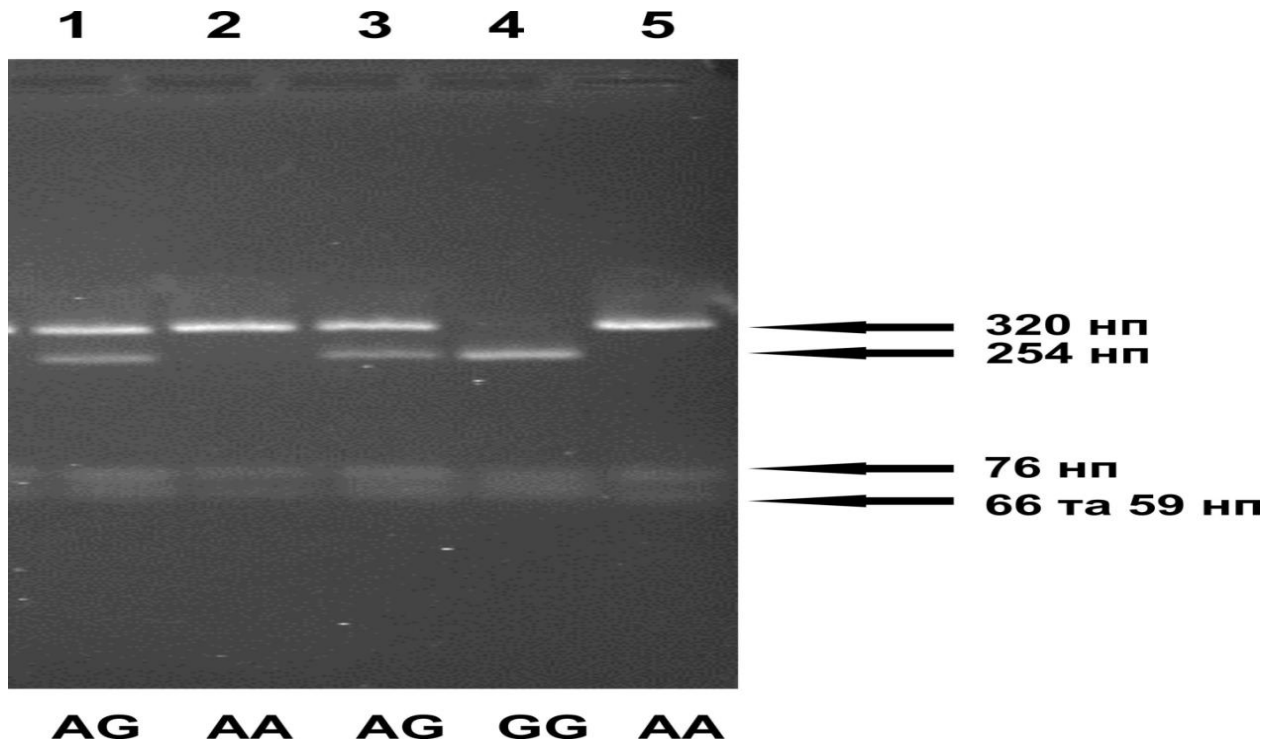


Рисунок 2.2 – Генотипування IL4R за мутацією Ile50Val за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (пояснення в тексті).

Для цього отримані у нашому досліді продукти ПЛР обробляли рестриктазою *OliI* (Thermoscientific). За наявності алелю G рестриктаза *OliI* розщеплювала ПЛР-продукт на чотири фрагменти довжиною 254, 76, 66 та 59 пн, тоді як за наявності алелю A ПЛР-продукт розщеплювався лише на

три фрагменти, довжина яких складала 320, 76 та 59 пн.

Обробку ПЛР-продукту рестриктазою проводили згідно з рекомендаціями виробника ферменту (Thermoscientific). Отримані рестриктні фрагменти аналізували методом електрофорезу у 2% агарозному гелі [58].

Комп'ютерний аналіз послідовності ДНК (пошук сайтів впізнавання рестриктаз, розрахунки теоретично очікуваних довжин ампліфікатів та рестриктних фрагментів ДНК, порівняння алелів між собою), проводили за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR із використанням послідовності ДНК гена IL4R.

Визначення рівня NF-κB. Принцип методу: вміст ядерно-транскрипційного факторпу - нуклеарного фактору каппа В (NF- κB) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору «Human NF κB ELISA Kit» (Elabscience, China) у відповідності до інструкції фірми виробника.

Визначення вмісту інтерлейкіну – 4 (ІЛ-4) та інтерлейкіну – 6 (ІЛ-6) визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором «ИНТЕРЛЕЙКИН – 4 - 6 - ИФА- БЕСТ» (А – 8766; ЗАТ « Вектор – Бест», РФ), відповідно до інструкції фірми виробника.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою методів варіаційної статистики із використанням стандартного пакету прикладних програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 6,0» (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) для Windows'XP (ліцензійний №RKKFD-W8DDF-6PMC4-KX3WW-CR6TI). За величинами ексцесу та асиметрії визначали характер розподілу отриманих даних (пара- чи непараметричний), застосовували метод варіаційної статистики (M, SD, m, min – max) [48]. Для оцінки достовірності різниці між статистичними групами (незалежні вибірки) використовували для параметричних даних критерій Ст'юдента (Studentttest), для непараметричних даних – U-критерій Мана-Уїтні (Mann-Whitney), а для даних, що представлені у

відсотках – точний метод Фішера. Достовірними вважали значення $p < 0,05$ [74].

За умов параметричного розподілу перемінних тримані дані піддавались комп'ютерній статистичній обробці, внаслідок якої визначали: розрахунок необхідної кількості спостережень з визначенням середнього показника M , критерію вірогідності Стюдента (t), величини середньої стандартної похибки (m). Вірогідність різниці визначали параметричним критерієм вірогідності Стюдента. Різниця оцінювалась як вірогідна при $p < 0,05$. Динаміку змін кількісних залежних показників в групах оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона. Для порівняння відповідних показників незалежних груп застосовували непараметричний критерій Колмогорова-Смірнова. Для порівняння якісних показників застосований критерій χ^2 . Різниця між відповідними показниками рахувалась значущою при $p \leq 0,05$.

Відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді–Вайнберга перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок–контроль". Відношення шансів (OR) розраховували за допомогою програмного калькулятора «Випадок–контроль» (http://gen-expert.ru/calculator_or.php) OR=1 розглядали як відсутність асоціації, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR<1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

2.2 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Слід зазначити, що на стаціонарному лікуванні (загальна група хворих; табл. 2.1) найменше знаходилося пацієнтів вікової групи 17-18 років (11 осіб - 3,49 %; 9 хлопчиків – 2,85% та 2-і дівчинки – 0,64%), діти 6 – 7 років становили 6,14 %. (n=51: 37 хлопчиків – 11,7% та 14 дівчаток - 4,44%). Натомість, статистично значимо ($p < 0,05$) найбільша кількість хворих на БА припадала на віковий період 8 -12 років з переважанням захворювання серед хлопчиків порівняно з дівчатками: (n=158 - 50,01 %: 113 хлопчиків – 35,76% і

45 дівчаток – 14,25%) та 13-16 років (n=96 - 30,36 %: 77 хлопчиків -24,36% та 19 дівчаток – 6,0%). Загалом бронхіальна астма статистично достовірно переважала у хлопчиків порівняно з дівчатками на 49,27% (p<0,001).

Таблиця 2.1 - Розподіл обстежених дітей за віком та статтю (загальна група спостережень)

Вікові групи	Діти, хворі на БА, n=316				Практично здорові діти, n=25			
	Хлопчики		Дівчатка		Хлопчики		Дівчатка	
	n	%	n	%	n	%	n	%
6 – 7 років	37	11,70	14	4,44	3	10,16	1	5,4
8 – 12 років	113	35,76*	45	14,25	9	36,72	2	13,0
13 -16 років	77	24,36	19	6,00	6	24,22	2	6,1
17 –18 років	9	2,85	2	0,64	1	3,9	1	0,5
Всього:	236	74,67	80	25,33	19	75,0	6	25,0

Примітка. *-p<0,001–різниця достовірна між групами показників дітей із різних вікових груп.

Результати аналізу матеріалів дослідження (табл. 2.2) свідчить також про те, що в клініці переважали пацієнти з персистуючою БА (253 дітей; 80,06%), інтермітуюча – становила 19,94% (63 пацієнтів; p<0,001).Подібний розподіл хворих на БА можна аргументувати тяжкістю перебігу БА, яка потребувала лікування в умовах стаціонару.

З високим статистично значимим рівнем персистуюча БА зустрічалася у хлопчиків у вікових групах 8 – 12 та 13 – 16 років (101 - 31,96%; 49 – 15,51%; p<0,05) так і у дівчаток у таких же вікових групах (33 – 10,45%; 13 – 4,11%; p<0,05).

Таблиця 2.2 - Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку та тяжкості захворювання

Вікові групи	Тяжкість перебігу БА								Всього хворих на БА (n=316; 100%)			
	Персистуюча (n=253; 80,06%)*				Інтермітуюча (n=63; 19,94%)				х.		д.	
	х.		д.		х.		д.		х.		д.	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
6 – 7 років, n= 51	35	11,07	12	3,79	2	0,63	2	0,63	37	11,70	14	4,44
8 – 12 років, n= 158	101	31,96*	33	10,45	12	3,79	12	3,78	113	35,76*	45	14,25
13 -16 років, n= 96	49	15,51*	13	4,11	28	8,86	6	1,88	77	24,36*	19	6,00
17 –18 років, n= 11	8	2,53	2	0,63	1	0,32	-	-	9	2,85	2	0,64
Загалом	193	61,07*	60	18,98	43	13,60	20	6,33	236	74,67*	80	25,33

Примітка. * - $p < 0,001$ – різниця достовірна між групами показників дітей з персистуючою та інтермітуючою бронхіальною астмою.

Інтермітуюча БА частіше зустрічалася у дівчаток у віковій групі 8 – 12 років та становила 3,78% (12 пацієнтів). Слід зазначити, що переважна більшість дітей, хворих на інтермітуючу БА, були представниками сільської місцевості (37дітей; 58,73%), жителі міста становили 41,27%; (26 осіб; $p < 0,05$). Натомість на персистуючу БА страждав 141 пацієнт (55,73%) сільської місцевості, у жителів міста даний діагноз був встановлений у 112 (44,27%) випадках та був статистично недостовірним ($p > 0,05$), тобто, тригерні чинники однаково впливали на частоту виникнення персистуючої БА як у жителів сільської так і міської місцевості.

Оскільки при персистуючій БА найбільш часто не було відповіді на

базисну фармакотерапію – нами проаналізований перебіг захворювання саме у хворих з персистуючою БА за ступенем тяжкості: легкий, середньоважкий та важкий перебіг захворювання.

Так, на легкий ступінь тяжкості страждало 155 дітей (61,26%), середньоважкий – 94 (37,16%), а важкий - лише 4 дитини (1,58%). Як і в загальній групі на легкий та середньоважкий ступінь важкості персистуючої БА переважно хворіли хлопчики у вікових групах 8-12 років (101 хлопчик - 39,92% та 33 дівчинки – 13,05%; $p < 0,05$) та 13-16 років (49 хлопчиків - 19,37% та 13 дівчаток - 5,14%; $p < 0,05$).

При легкому ступені приступи БА були короткотривалими, виникали зненацька та купувалися застосуванням бронхолітиків. В даній групі дітей ні в одній з вікових груп не було нічних проявів захворювання, а фізичне навантаження пацієнти переносили без клінічних ознак БА.

Натомість при середньоважкій персистуючій БА приступи виникали 1-2 рази на тиждень, носили регулярний нічний характер, завжди потребували застосування бронхолітиків, особливо у вікових групах 8 – 12 та 13 – 16 років, любе фізичне навантаження дана група хворих переносила важко з проявами тахікардії і тахіпноє, ремісія потребувала обов'язкове проведення базисної терапії.

Важкий ступінь персистуючої БА у всіх 4-х пацієнтів (з дебютом захворювання 2-3 роки) характеризувався приступами, які відмічалися 5-7 разів на тиждень, а у одного – щоденно, причому вони носили затяжний характер і потребували постійного прийому бронхолітиків – кортикостероїдів, нічні прояви повторювалися кожен ніч, були відсутні періоди ремісії. Нами відмічено, що ступінь тяжкості загострення БА не залежала від ступеня тяжкості захворювання, яке узгоджується з літературними даними [106].

Слід зазначити, що контроль над астмою вважається тоді, коли у хворих відсутні симптоми захворювання, або вони мінімальні, немає обмеження фізичної активності, відсутня потреба в засобах невідкладної

допомоги, а частота загострення стану спостерігається рідко [20].

У обстежених дітей, хворих на БА, ступінь загострення захворювання напряму залежав від рівня контролю БА. Розподіл пацієнтів за рівнем контролю перебігу персистоючої БА (контрольована, частково контрольована та неконтрольована) в залежності від віку та статі наведений в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Розподіл обстежених дітей залежно від рівня контролю бронхіальної астми, віку та статі

Вікові групи, роки	Рівень контролю БА											
	Контрольована, n= 44; 17,40%				Частково контрольована, n=68; 26,87%				Неконтрольована, n=141; 55,73%*			
	хлопчики		дівчатка		хлопчики		дівчатка		хлопчики		дівчатка	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
6-7 років, n= 47	6	2,37	3	1,19	8	3,16	3	1,19	21	8,3*	6	2,37
8-12 років, n=134	14	5,54	5	1,97	24	9,48	12	4,74	63	24,9*	16	6,32
13-16 років, n= 62	10	3,95	2	0,79	16	6,32	4	1,58	23	9,09*	7	2,77
17-18 років, n=10	3	1,19	1	0,4	1	0,4	-	-	4	1,58	1	0,4
Всього: n= 253	33	13,05	11	4,35	49	19,36	19	7,51	111	43,87*	30	11,86

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами показників інших варіантів рівня контролю.

Аналіз представлених матеріалів свідчить про те, що на стаціонарному лікуванні в клініці у переважній більшості знаходилися діти з неконтрольованою БА (141 – 55,73%), причому статистично значимо

переважали хлопчики ($p < 0,05$) у вікових групах від 5-ти до 16-ти років, найбільше (63 – 24,9%) у віці 8-12 років. Частково контрольована персистуюча БА зустрічалася у 68 дітей (26,87%): 49 -19,36% хлопчиків та 19 дівчаток (7,51%). З приводу контрольованої БА лікування отримувало 44 пацієнта (17,4%) – хлопчиків 33 (13,05%), дівчаток – 11 (4,35%).

Таким чином, серед хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні домінували хлопчики з неконтрольованим перебігом БА.

Як відомо, алергічний риніт, точніше його тривалий перебіг, найчастіше призводить до астматичних нападів. Одна патологія в даному випадку породжує розвиток іншої, або її пролонгує [110,113]. Ось чому, нами була проаналізована супутня патологія при БА у дітей як при персистуючому так і при інтермітуючому перебігу у хлопчиків та дівчаток (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 - Розподіл частоти супутньої патології у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості захворювання

Супутні захворювання	Тяжкість перебігу БА							
	Персистуюча (n=253; 80,06%)				Інтермітуюча (n=63; 19,94%)			
	Хлопчики, n=193		Дівчатка, n=60		Хлопчики, n=43		Дівчатка, n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Алергічний риніт	113	24,62*	35	7,63	31	6,75*	10	2,18
Атопічний дерматит	11	2,4	7	1,53	3	0,65	2	0,44
Побутова алергія	76	16,55*	26	5,67	19	4,14*	7	1,53
Ожиріння	17	3,7	3	0,65	7	1,52	1	0,22
Викривлення носової перетинки	5	1,09	2	0,44	6	1,31	1	0,22
Інші	46	10,02	15	3,26	14	3,05	2	0,44
Всього:	268	58,38*	88	19,18	80	17,42*	23	5,02

Примітка.* - $p < 0,05$ - різниця достовірна між групами показників дітей з персистуючою та інтермітуючою БА.

У 316 пацієнтів була встановлена супутня патологія. Причому, у 268 хлопчиків становила 75,82%, серед 80 дівчаток- в 4,18%.

З високою достовірністю ($p < 0,05$) алергічний риніт та алергія часто зустрічалися у хлопчиків як при персистуючій БА (алергічний риніт: 113 – 24,62% та 76 – 16,55%, відповідно, побутова алергія) так і при інтермітуючій БА (алергічний риніт: 31 – 6,75% та 19 – 4,14%, відповідно, побутова алергія).

Клінічні спостереження переконливо свідчать про вплив стану порожнини носа та навколоносових пазух на функцію легень, а також на процеси, які відбуваються в легеневій тканині, на функціональний стан слизових оболонок. Серед хворих на БА нетравматичне викривлення носової перетинки спостерігалось у 14 дітей (4,43%), причому, при персистуючому та інтермітуючому перебігах - з однаковою частотою (відповідно: 7 (2,21%) та 7 (2,22%). Тому можна вважати, що порушення носового дихання може приводити до погіршення перебігу будь-якого захворювання легень, включаючи також БА у дітей. Ось чому, огляд ЛОР- фахівця повинен бути обов'язковим для оцінки стану носоглотки, виявлення вроджених аномалій розвитку, включаючи і деформації носової перетинки, з усуненням патології, що дасть можливість більш ефективно проводити лікування таких пацієнтів за рахунок вільного носового дихання, покращення як кількісного так і якісного транспорту кисню до легеневої тканини.

Практично у всіх дітей (293 – 92,6%) нами встановлена успадкована схильність до atopічних захворювань і лише у 23 хворих (7,4%) в анамнезі не було виявлено факторів, які б свідчили про генетично обумовлений розвиток алергічних захворювань.

В таблицях 2.5 та 2.6 наведені специфічні алергени, що викликали загострення персистуючої та інтермітуючої БА в залежності від віку дітей.

Таблиця 2.5 – Специфічні алергени, що викликають загострення персистоуючої бронхіальної астми залежно від віку дітей

Алергени Вік	Харчові		Побутові		Пилкові		Епідермальні		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
6-7 років, n=47	22	6,69	60	18,24*	22	6,69	8	2,45	112	34,04
8-12 років, n=134	24	7,29	35	10,64*	20	6,08	18	5,47	97	29,48
13-16 років, n=62	31	9,42	54	16,41*	12	3,65	11	3,34	108	32,83
17-18 років, n=10	5	1,52	-	-	7	2,12	-	-	12	3,65
Загалом:	82	24,92	149	45,29	61	18,54	37	11,25	329	100

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами алергенів.

Аналіз представлених матеріалів свідчить, що у 253 пацієнтів з персистоуючою БА мали місце різноманітні алергічні прояви. Побутові алергени домінували серед інших неінфекційних чинників, становили 40,93% (149 випадків; $p < 0,05$) та переважали у хлопчиків (94 – 28,82%; $p < 0,05$) лише у групі 6 – 7 років і були у 16,59% випадках (60): 47 (12,91%; $p < 0,05$) - хлопчики та 3,58% (13 випадків) - дівчатка. Статистично достовірних статевих відмінностей в інших вікових періодах життя пацієнтів нами не виявлено ($p > 0,05$). В групі 17 – 18 років загострень БА, етіологічним чинником яких могли бути побутові алергени, взагалі не було.

Епідермальні (шерсть, волосся, лупа тварин), пилкові (пилки трав, дерев), харчові рослинного та тваринного походження (фрукти, овочі, злакові, м'ясо, риба, яйця), медикаментозні алергени загострень персистоуючої БА з однаковою частотою зустрічалися у всіх вікових групах як у хлопчиків так і у дівчаток та статистичних відмінностей не виявили ($p > 0,05$).

Результати досліджень етіологічних чинників, які викликають загострення інтермітуючої БА виявили переважання побутових алергенів достовірне в групі пацієнтів 8-12 (9 дітей -16,98%) та 13 – 16 років (11 дітей -20,76%; $p < 0,05$).

Таблиця 2.6 – Специфічні алергени, що викликали загострення інтермітуючої бронхіальної астми залежно від віку дітей

Алергени Вік	Харчові		Побутові		Пилкові		Епідермальні		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
6-7 років, n=4	4	7,55*	3	5,66	2	3,77	1	1,89	10	18,87
8-12 років, n=24	5	9,43	9	16,98*	4	7,55	4	7,55	22	41,51*
13–16 років n=34	3	5,66	11	20,76*	3	5,66	2	3,77	19	35,85*
17-18 років n=1	1	1,89	-	-	-	-	1	1,89	2	3,77
Загалом: n=63	13	24,53	23	43,4	9	16,98	8	15,09	53	100

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами алергенів.

Прояви неспецифічної бронхіальної гіперреактивності з розвитком нападів ядухи мали свої особливості, які залежали від патогенетичних механізмів і віку дитини. Із 253-х пацієнтів, хворих на персистуючу БА, загострення БА виникло у 197 (77,87%) пацієнтів і частіше зустрічалось у хлопчиків (149 – 58,89%) у порівнянні з дівчатками (48 – 18,98%; $p < 0,001$). У віковому періоді 6 – 7 років в клініці на стаціонарному лікуванні знаходилося 38 дітей (хлопчиків – 29 (11,47%, дівчаток – 9 (3,56%; $p < 0,05$), в 8 – 12 років - 111 дітей (85 хлопчиків -33,69% та 26 дівчаток - 10,28%, в 13 – 16 років 41

пацієнт (30 хлопчиків - 11,86% та 11 дівчаток -4,35%, 17 - 18 років – 7 дітей (5 хлопчиків – 1,98% та 2-і дівчинки – 0,79%. Напади протікали у вигляді повторних епізодів утрудненого дихання. Приступи ядухи у 82,3% (162 дітей) розвивалися вночі. При виході з нападу у всіх пацієнтів спостерігався кашель з відходженням мокротиння. У легенях на тлі подовженого видиху вислуховувалися сухі (65,6%), а в 35,4% - вологі хрипи. У переважній більшості напади ядухи купувалися одноразовим або повторним введенням короткотривалої дії бронхолітиків.

Аналіз основних показників функції зовнішнього дихання виявив статистично значимі відмінності між досліджуваною групою хварих і практично здоровими дітьми. Результати свідчать, що діти, хворі на персистуючу БА, мають знижену функцію легень. Проведені спірометричні виміри у таких пацієнтів показали, що відносні величини ЖЕЛ та ФЖЄЛ значно нижчі встановлених норм у практично здорових дітей (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 - Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей

Показники	Всі хворі на БА, n = 316	Хворі на персистуючу БА, n = 253	Хворі на інтермітуючу БА, n = 63	Практично здорові діти n = 25
ЖЕЛ(%)	73,93±0,44*	71,62±0,37*	83,23±1,00*	91,28±0,13
ФЖЄЛ(%)	73,08±0,42*	70,85±0,36*	82,03±0,93*	95,92±0,12
ОФВ1(%)	64,7±0,58*	61,08±0,47*	79,28±0,97*	91,97±0,12
ІндексТіффно	87,93±0,52*	85,75±0,54*	96,95±0,85	95,87±0,10
ПОШВ (%)	73,49±0,27*	71,93±0,21*	79,76±0,56*	83,32±0,18

Примітка. * - $p < 0,001$ – різниця достовірна між групами показників практично здорових дітей.

Так рівні показників ЖЕЛ в загальній групі дітей, хворих на БА, були

на 17,35%; ($p < 0,001$), а ФЖЕЛ – на 22,84% ($p < 0,001$) нижчими порівняно з практично здоровими дітьми.

Результати досліджень у дітей, хворих на інтермітуючу та персистуючу БА, виявили статистично достовірні відмінності ЖЕЛ ($83,23 \pm 1,00\%$ та $71,62 \pm 0,37\%$, відповідно; $p < 0,001$), що може бути наслідком не лише збільшенням легеневого опору, але і зниженням пружності легеневої тканини. У хворих на персистуючу БА середні показники ФЖЕЛ становили $70,85 \pm 0,36\%$, були статистично достовірно нижчими результатів дослідження ФЖЕЛ у пацієнтів з інтермітуючим перебігом захворювання ($82,03 \pm 0,94\%$; $p < 0,001$) та значно нижчими порівняно з практично здоровими дітьми ($95,92 \pm 0,12\%$; $p < 0,001$). В свою чергу, ОФВ₁ при персистуючому перебігу БА становив всього $61,08 \pm 0,47\%$, при інтермітуючому – $79,28 \pm 0,98\%$ та був статистично достовірно зниженим на 30,89% при персистуючій і на 12,69% – при інтермітуючій БА, порівняно з показниками спірометрії практично здорових дітей ($91,97 \pm 0,12\%$; $p < 0,001$).

Оскільки наведені результати свідчать про пропорційне зниження ОФВ₁ і ФЖЕЛ, як у дітей, хворих на персистуючу так і на інтермітуючу БА, можна припустити, що це специфічна ознака, яка характеризує підвищений аеродинамічний опір, особливо при персистуючому перебігу захворювання. Відповідно, при звуженні дихальних шляхів видих подовжується і значення ОФВ₁ зменшується.

У хворих з персистуючим перебігом БА індекс Тіффно був вищим за рахунок (9,77%) зниження ОФВ₁ ($61,08 \pm 0,47\%$), ніж ФЖЕЛ ($70,85 \pm 0,36\%$; $p < 0,001$), що більш характерно для обструктивного синдрому, який переважає у пацієнтів в період загострення. Для дітей з інтермітуючим перебігом захворювання показники форсованого видиху в першу секунду не мали значимих відмінностей порівняно з практично здоровими дітьми ($p > 0,05$).

Показники спірометрії також знижувались при зменшенні рівня контролю БА (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 - Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	ЖЕЛ (%)	ФЖЄЛ (%)	ОФВ ₁ (%)	Індекс Тіффно (%)	ПОШВ (%)
	М±m	М±m	М±m	М±m	М±m
Хворі на БА, n = 253	71,62 ±0,37*	70,85 ±0,36*	61,08 ±0,47*	85,75 ±0,54*	71,93 ±0,21*
Контрольована, n =44	73,75 ±0,98*	74,00 ±0,87*	63,90 ±1,22*	86,40 ±1,38*	73,65 ±0,51*
Частково-контрольована, n=68	72,94 ±0,59*	71,97 ±0,57*	61,71 ±0,98*	85,22 ±1,1*	72,16 ±0,40*
Неконтрольована, n=141	70,20* ±0,49	69,31 ±0,49*	60,09 ±0,57*	86,22 ±0,68*	71,354 ±0,29*
Практично здорові діти, n=25	91,28 ±0,13	95,92 ±0,12	91,97 ±0,12	95,87 ±0,10	83,32 ±0,18

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами показників практично здорових дітей.

Так, при контрольованому перебігу показник ОФВ₁ був у 1,44 рази нижчим порівняно з практично здоровими дітьми, ФЖЕЛ – в 1,3 рази, індекс Тіффно – в 1,11, а ПОШВ - в 1,13 рази. Нами відмічено зниження ОФВ₁ і ФЖЕЛ при неконтрольованому перебігу у 1,06 рази у порівнянні із контрольованими формами.

Резюме

В результаті проведеного ретроспективного та проспективного клініко-статистичного аналізу результатів лікування та спостереження за 316 дітьми, хворими на БА, нами уточнені фактори ризику розвитку захворювання у дітей, що дало можливість формувати групи пацієнтів, схильних до різних ступенів, періодів, рівня контролю БА в залежності від віку та статі.

Встановлено, що статистично достовірно ($p < 0,05$) найбільша кількість хворих на БА припадала на віковий період 8 -12 років ($n=158$ - 50,01%: 113 хлопчиків – 35,76% та 45 дівчаток – 14,25%) та 13 -16 років ($n=96$ - 30,36 %: 77 хлопчиків - 24,36% та 19 дівчаток – 6,0%). Тобто, розподіл хворих, як в загальній так і в окремих вікових групах виявив закономірне збільшення захворювання серед хлопчиків у порівнянні з дівчатками більш ніж в 2,5 рази у віці 8-12 років та, особливо, в 13-16 років (в 4,06 рази).

Серед хворих дітей, які знаходилися на стаціонарному лікуванні, на 60,12% переважали пацієнти з персистою БА (253 дітей; 80,06%), інтермітуюча – становила 19,94% (63 пацієнтів; $p < 0,001$). Персистуюча БА частіше зустрічалася, як у хлопчиків в вікових групах 8 – 12 та 13 – 16 років (101 - 31,96%; 49 – 15,51%, відповідно), так і у дівчаток в таких же вікових групах (33 – 10,45%; 13 – 4,11%, відповідно). Інтермітуюча БА статистично значимо частіше на 3,78% (12 пацієнтів) зустрічалася у дівчаток у віковій групі 8 – 12 років.

Алергічний риніт та алергія частіше зустрічаються у хлопчиків, як при персистоючій БА (алергічний риніт: 113 – 24,62% та 76 – 16,55%, відповідно, побутова алергія), так і при інтермітуючій БА (алергічний риніт: 31 – 6,75% та 19 – 4,14%, відповідно, побутова алергія).

Побутові алергени при персистоючій БА домінували серед інших неінфекційних чинників, що становили 40,93% ($p < 0,05$) та переважали у хлопчиків (28,82%; $p < 0,05$) лише у віковій групі 6–7 років, натомість, для інтермітуючого перебігу захворювання в даному віці характерною була харчова алергія (7,55%; $p < 0,05$).

У обстежених дітей, хворих на БА, ступінь загострення захворювання напряму залежав від рівня контролю БА. На стаціонарному лікуванні знаходилися діти з неконтрольованою БА (141 – 55,73%), причому статистично достовірно переважали хлопчики ($p < 0,05$).

У хворих з персистоючим перебігом БА індекс Тіффно був вищим на 9,77% за рахунок зниження ОФВ₁ ($61,08 \pm 0,47\%$), ніж ФЖЕЛ ($70,85 \pm 0,36\%$;

$p < 0,001$). Для дітей з інтермітуючим перебігом захворювання показники форсованого видиху в першу секунду не мали значимих відмінностей порівняно з практично здоровими дітьми ($p > 0,05$).

При контрольованому перебігу показник $ОФВ_1$ був у 1,44 рази нижчим, порівняно з практично здоровими дітьми, ФЖЕЛ – в 1,3 рази, індекс Тіффно – в 1,11, а ПОШВ - в 1,13 рази. Нами відмічено зниження $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ при неконтрольованому перебігу у 1,06 рази у порівнянні із контрольованими формами захворювання ($p < 0,05$).

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Дудник В.М., Куцак О.В., Хромих К.В. (2017). Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі. *Вісник Морфології 2017, 2 (23): 263-266.*

2. Куцак О.В.(2017). Характеристика функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму, жителів Вінницького регіону. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», 2017;86-88.*

3. Куцак О.В. (2016). Оцінка анамнестичних факторів розвитку бронхіальної астми у дітей шкільного віку. *Матеріали науково-практичної конференції « Актуальні питання діагностики та лікування алергічних і неалергічних захворювань респіраторної системи у дітей» із сателітним симпозиумом «Сучасні технології та інновації викладання педіатрії та пульмонології» 2016; 37-39.*

4. Дудник В.М., Куцак О.В.(2017). Генетичні та анамнестичні особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку Вінницького регіону. *Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення» 2017; 44-46.*

5. Дудник В.М., Куцак О.В.(2018). Преморбідний фон розвитку

бронхіальної астми та функція зовнішнього дихання у дітей. *Biomedical and Biothotical Anthropological* 2017,(29);111-115.

6. Дудник В.М., Куцак О.В.(2018). Структура супутньої патології серед дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму. *Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук», 2018; 60-61.*

7. Дудник В.М., Куцак О.В.(2018).Сучасні погляди на базисне лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку. *Збірник матеріалів науково – практичної конференції з міжнародною участю: «Медична симуляція – погляд у майбутнє» ВНМУ, 2018; 9-12.*

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ, ЇХ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД ТЯЖКОСТІ ТА РІВНЯ КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

У переважній більшості БА у дітей є первинно - алергічним захворюванням, що обумовлює розвиток даної патології з характерним підвищенням рівнів показників крові, основними із яких являються еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, включаючи еозинофільні, та залежні від них гематокрит, SaO_2 [81, 82].

Дотепер, патогенетичні механізми посиленого гемопоезу, процесу перетворення в білі і червоні клітини крові, при БА в повній мірі не вивчені, а роль у цьому цитокінів, білків, які синтезуються лімфоцитами та являються регуляторами проліферації і диференціювання таких гемопоетичних клітин та клітин імунної системи [238] у дітей при БА в літературних джерелах ми не зустріли.

На сьогодні встановлена ключова роль ядерного - транскрипційного фактора (ЯТФ) NF- κ B в патогенезі багатьох захворювань [73, 74]. Пригнічення активації NF- κ B розглядають, як багатообіцяючу стратегію для терапевтичних впливів. Слід зазначити, що пригнічення NF- κ B може як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки цей фактор призводить до експресії ряду молекул, що сприяють виживанню клітин [127]. Подібні дослідження при БА у дітей, зокрема, визначення цитокінів та інших прозапальних молекул, експресія яких регулюється NF- κ B, в літературних джерелах висвітлені поодинокі.

Ураховуючи їх високу діагностичну значимість, варіабельність серед різних етнічних і вікових груп населення, різних регіонів, а також з метою уточнення їх вмісту в периферичній крові залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання, нами проведено дослідження з визначення

зазначених показників як у практично здорових дітей так і у пацієнтів, хворих на БА, які проживають на території Подільського регіону України, які, в основному, мають негативний вплив побутових алергенів та алергенів рослинного (пилкові) походження.

Проте очевидним є генетично зумовлена активність даних показників в сироватці крові. Тому дослідження генотипових ознак дасть можливість уточнити патогенетичні механізми розвитку бронхіальної астми, формування клінічного перебігу захворювання, розробити ряд заходів, які будуть сприяти попередженню даної патології та сприяти адекватній терапії, у свою чергу, зменшуючи медикаментозне навантаження на дитячий організм [92].

3.1 Показники периферичної крові залежно від тяжкості та рівня контролю бронхіальної астми у дітей

При вивченні основних клінічних показників периферичної крові загальної групи пацієнтів, хворих на БА (табл. 3.1), нами встановлено підвищення вмісту еритроцитів ($5,02 \pm 0,39 \times 10^{12}/\text{л}$) порівняно з практично здоровими дітьми ($4,12 \pm 0,03 \times 10^{12}/\text{л}$) в 1,22 рази ($p < 0,01$), а також рівнів гемоглобіну в 1,1 рази ($143,00 \pm 0,57 \text{ г/л}$; $p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження в периферичній крові гематокриту засвідчив її згущення ($35,33 \pm 0,05\%$; $p < 0,001$), яке призводить до виникнення гіпоксичного стану в організмі та розвитку дихальної недостатності.

Дослідження газів крові являється найбільш точним методом оцінки функції органів дихання. Аналіз показників SaO_2 встановив статистично значиме зниження рівня насичення киснем гемоглобіну в еритроцитах в періоді загострення БА на 1,79% відносно рівня SaO_2 практично здорових дітей ($96,72 \pm 0,12\%$; $p < 0,01$). Відповідно, у разі насичення гемоглобіну киснем знижене, транспорт газів до тканин порушується, виникає їх киснева залежність, тобто зменшення SaO_2 пов'язано не з факторами крові, а з зниженням легеневої вентиляції.

Таблиця 3.1 – Показники периферичної крові у дітей, хворих на бронхіальну астму

Показники	Всі діти, хворі на БА, n = 316	Практично здорові діти, n = 25
Гемоглобін, г/л	143,00 ± 0,57*	130,3 ± 0,48
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,02 ± 0,39*	4,12 ± 0,03
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	11,39 ± 0,22*	6,29 ± 0,05
Гематокрит, %	35,33 ± 0,05*	34,69 ± 0,08
SaO ₂ , %	96,72 ± 0,12*	98,51 ± 0,04

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Показники лейкоцитів також статистично достовірно були збільшеними в 1,81 рази ($p < 0,001$), порівняно з практично здоровими дітьми, що, на нашу думку, може свідчити про наявність тривалого хронічного, навіть незначного, збереження характерного для БА запального процесу.

Нами також проведений аналіз основних показників периферичної крові у дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості захворювання (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Показники периферичної крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості захворювання

Ступінь тяжкості БА	Показники периферичної крові				
	Еритроцити, 10 ¹² /л	Гемоглобін, г/л	Ht, %	SaO ₂ , %	Лейкоцити, 10 ⁹ /л
Інтермітуюча БА, n=63	4,21 ±0,08*	139,84 ±1,10*	36,60 ±0,12*	97,49 ±0,14*	7,39 ±0,26*
Персистуюча БА, n=253	5,21 ±0,48	143,79 ±0,65*	41,24 ±0,06*	96,44 ±0,13*	12,39 ±0,24*
Практично здорові діти,	4,12 ±0,03	130,3 ±0,48	34,69 ±0,08	98,51 ±0,04	6,29 ±0,05

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Для інтермітуючого та персистуючого перебігу БА встановлені характерні наступні показники периферичної крові: вміст еритроцитів в період загострення підвищувався до $4,21 \pm 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$ при інтермітуючому перебігу БА та до показників $5,21 \pm 0,48 \times 10^{12}/\text{л}$ – при персистуючій БА ($p > 0,05$). В період загострення гемоглобін становив $139,84 \pm 1,10$ г/л при інтермітуючому та $143,79 \pm 0,65$ г/л – при персистуючому перебігу захворювання ($p < 0,05$) та значно перевищував показники гемоглобіну у здорових дітей ($130,35 \pm 0,4$ г/л; $p < 0,001$).

Вірогідніше за все, збільшення кількості еритроцитів і рівнів гемоглобіну в крові дітей, хворих на БА, слід розцінювати як компенсаторний механізм посиленого гемопоезу на тривалу гіпоксію тканин в результаті хронічної дихальної недостатності, в меншій мірі при інтермітуючій БА та в більшій – при персистуючому перебігу захворювання.

У пацієнтів, хворих на інтермітуючу БА, рівень лейкоцитів визначався в 1,68 рази нижчим порівняно з персистуючим перебігом захворювання та статистично значимо перевищував вміст лейкоцитів в периферичній крові в 2,0 рази порівняно з групою практично здорових дітей ($p < 0,001$).

Аналіз результатів дослідження периферичної крові у дітей, хворих на БА, залежно від рівня контролю захворювання (табл. 3.3) показав, що вміст еритроцитів при контрольованому, частково контрольованому та неконтрольованому перебігу захворювання мав статистично значимі підвищені показники, відносно результатів дослідження у практично здорових дітей ($p < 0,001$).

Проте рівень гемоглобіну при контрольованому, частково-контрольованому та неконтрольованому перебігу захворювання різнився між собою, особливо порівняно з контрольованими формами БА ($p < 0,01$) та перевищував показники гемоглобіну дітей контрольної групи у 1,06 рази ($p < 0,05$). Разом з тим, при частково-контрольованому та неконтрольованому перебігу патології вміст гемоглобіну перевищував результати досліджень гемоглобіну порівняно з практично здоровими дітьми в 1,1 рази ($p < 0,001$).

При цьому SaO₂ була знижена на 1,94% при контрольованій, на 2,05% - при частково-контрольованій та на 3,69% - неконтрольованій бронхіальній астмі (p<0,001).

Таблиця 3.3 – Показники периферичної крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	Показники периферичної крові			
	Еритроцити, 10 ¹² /л	Гемоглобін, г/л	SaO ₂ , %	Лейкоцити, 10 ⁹ /л
Контрольована БА, n=44	4,9 ±0,44	138,3 ±1,33*	96,57 ±0,26*	11,57 ±0,46*
Частково-контрольована БА, n=68	4,48 ±0,07	143,5 ±1,18*	96,01 ±0,21*	12,8 ±0,44*
Неконтрольована, n=141	5,56 ±0,85	145,24 ±0,84*	94,82 ±0,68*	12,28 ±0,33*
Практично здорові діти,	4,12 ±0,03	130,3 ±0,48	98,51 ±0,04	6,29 ±0,05

Примітка. * - p <0,001 – різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Рівні лейкоцитів значно перевищували вміст даного показника в периферичній крові порівняно з практично здоровими дітьми: при контрольованому перебігу в 1,84 рази, частково-контрольованому – в 2,03, неконтрольованому – в 1,95 рази (p<0,001).

Оскільки, одним із провідних маркерів атопії є IgE, який бере активну участь в активації синтезу медіаторів запалення та відіграє провідну роль у патогенезі імунної стадії алергії, а також урахувавши те, що гіперпродукція IgE при БА, зумовлена активацією показників цитокінового ряду, призводить до гіперреактивності бронхів та прогресування виразності патологічних змін при даній патології [97,98, 101, 188, 239], нами проведено дослідження з визначення його вмісту у дітей, хворих на бронхіальну астму

(табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Вміст загального IgE у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості захворювання

Показники	Ступінь тяжкості бронхіальної астми		
	Загальна група, n =316	Інтермітуюча, n = 63	Персистуюча, n = 253
	M±m	M±m	M±m
IgE, МО/мл	892,00±29,46	838,89±113,8*	982,67±32,51*
Практично здорові діти	37,82±8,45		

Примітка. * - $p < 0,001$ – різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Отримані в результаті дослідження в плазмі крові IgE у хворих на БА загальної групи показали статистично високий їх вміст відносно показників практично здорових дітей в 23,59 рази ($p < 0,001$).

Нами відмічено також підвищення рівнів загального імуноглобуліну - E залежно від тяжкості перебігу захворювання. При інтермітуючому перебігу БА загальний IgE перевищували рівні імуноглобуліну – E практично здорових дітей в 22,18 рази ($p < 0,001$). У хворих дітей на персистуючий перебіг патології IgE був підвищеним у 25,98 разів порівняно з нормою.

Ураховуючи важливе значення IgE в патогенезі БА, нами вивчені його вікові рівні, як у хворих на інтермітуючу так і на персистуючу БА, а також у практично здорових дітей (табл. 3.5). При персистуючому перебігу БА рівні загального IgE при поступленні в стаціонар були статистично значимо вищими у пацієнтів всіх вікових груп.

Так у дітей 6-7 років рівень загального IgE при інтермітуючому перебігу БА відмічався статистично нижчим порівняно з показниками старших вікових груп та був у 7,75 рази нижчим відносно показників цієї ж

вікової групи дітей з персистою перебігом захворювання.

Таблиця 3.5 - Вміст загального IgE у хворих на бронхіальну астму, залежно від віку та тяжкості захворювання

Вікові групи	Ступінь тяжкості бронхіальної астми, n=316		Практично здорові діти
	Інтермітуюча БА, n=63	Персистоюча БА, n=253	
	M±m	M±m	M±m
6 -7 років	218,45±36,90*	1693,77±171,69*	25,05±3,05**
8-12 років	762,48±170,13*	1260,08±102,00*	35,41±3,20**
13–16 років	974,82±169,40*	1396,95±139,30*	45,42±2,90**
17-18 років	532,7	724,8±87,34	56,16±3,14**

Примітки:

1. * - $p < 0.05$ – різниця достовірна між групами дітей з інтермітуючою та персистоючою БА;
2. ** – $p < 0.05$ – різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

У пацієнтів 8-12 років загальний IgE переважав при персистоючому перебігу БА у 1,68 рази рівні показників при інтермітуючій бронхіальній астмі, в 13-16 років – у 1,43, в 17-18 років – 1,36 рази ($p < 0,05$).

Результати дослідження загального імуноглобуліну-E залежно від рівня контролю БА (табл. 3.6) показали також статистичне підвищення його рівнів відносно практично здорових дітей ($p < 0,001$). При контрольованому перебігу - в 29,11 рази, частково-контрольованому – в 37,4 рази, неконтрольованому – в 25,82 рази.

Таблиця 3.6 - Вміст загального IgE у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання

Показники	Рівні контролю бронхіальної астми		
	Контрольована, n = 44	Частково- контрольована, n = 68	Неконтрольована, n = 141
	M±m	M±m	M±m
IgE, МО/мл	1101,1±120,9*	1414,2 ±124,3*	976,6±44,24*
Практично здорові діти, n = 25	37,82±8,45		

Примітка. * - $p < 0,001$ – різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Отже, на підставі отриманих результатів дослідження, можна зробити висновок, що одним із провідних маркерів атопії є IgE, який бере активну участь в активації синтезу медіаторів запалення та відіграє провідну роль у патогенезі бронхіальної астми у дітей. Гіперпродукція IgE при БА, зумовлена активацією показників цитокінового ряду, призводить до гіперреактивності бронхів та прогресування виразності патологічних змін. [103].

Як відомо, еозинофіли відіграють важливу роль у розвитку запалення дихальних шляхів при БА [62, 92]. Вони визначаються в рідині бронхоальвеолярного лаважу і в біопсійному матеріалі не лише під час загострення, але і під час ремісії захворювання. Синтез ІЛ-5 і еотаксину у вогнищі алергічного запалення приводить до додаткового дозрівання і вивільнення еозинофілів із кісткового мозку в крові. За результатами дослідження цитокінів інтерлейкін-4 та інтерлейкін – 13 відіграють основну роль у залученні еозинофілів у тканини.

Еозинофіли, також є маркерами, визначальними за алергію, пошкодження тканин запаленням, підвищення чутливості рецепторів до імуноглобулінів класу E, накопичення та стимуляція вивільнення медіаторів запалення, поглинання і зв'язування медіаторів запалення, насамперед, гістаміну [110, 178].

Ось чому, визначення вмісту в крові дітей, хворих на БА, еозинофілів було вельми важливим для визначення їх ролі в патогенетичних механізмах розвитку та характері перебігу БА у дітей (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 - Рівень еозинофільних лейкоцитів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості захворювання

Показники	Ступінь тяжкості БА		
	Загальна група, n=316	Інтермітуюча БА, n=63	Персистуюча БА, n=253
	M±m	M±m	M±m
Рівень еозинофілів в периферичній крові, %	16,29±0,31*	13,06±0,82*	17,08±0,31*
Практично здорові діти, %	1,64±0,05		

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми .

Безпосередньо, в період нападу БА в загальній групі пацієнтів відмічалось підвищення активності еозинофілів до рівня помірної еозинофілії (16,29±0,32%), яка перевищувала показники практично здорових дітей в 9,93 рази ($p < 0,001$), та залежала від тяжкості перебігу захворювання. Так вміст еозинофілів у периферичній крові у дітей, хворих на персистуючу БА, склав 17,08±0,31% та був вищим в 10,41 рази ($p < 0,01$), порівняно з практично здоровими дітьми. При інтермітуючому перебігу захворювання відмічалась також помірна еозинофілія, яка перевищувала рівні еозинофілів порівняно з

групою практично здорових дітей в 7,93 рази.

Слід зазначити, що помірна еозинофілія спостерігалася при усіх рівнях БА (табл. 3.9). Так при контрольованому перебігу вона становила $14,83 \pm 0,76$ %, при частково контрольованому – $17,20 \pm 1,4\%$, при неконтрольованому – $17,73 \pm 0,44\%$ та була статистично значимо вищою порівняно з показниками практично здорових дітей ($p < 0,001$). Нами відмічено збільшення на 2,9% ($p < 0,05$) кількості еозинофілів при неконтрольованому перебігу БА порівняно з пацієнтами контрольованого перебігу захворювання.

Таблиця 3.9 - Рівень еозинофільних лейкоцитів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежності від рівня контролю захворювання

Показники	Рівні контролю бронхіальної астми		
	Контрольована, n = 44	Частково- контрольована, n = 68	Неконтрольована, n = 141
	M±m	M±m	M±m
Еозинофільні лейкоцити, %	$14,83 \pm 0,76^*$	$17,20 \pm 1,4^*$	$17,73 \pm 0,44^*$
Практично здорові діти	$1,64 \pm 0,05$		

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Отже, рівень еозинофілів напряму пов'язаний із ступенем тяжкості та рівнем контролю БА. Вміст еозинофілів у периферичній крові у дітей, хворих на персистуючу БА, статистично значимо вищий ($p < 0,01$), порівняно з інтермітуючим перебігом захворювання та в 9,93 рази порівняно з практично здоровими дітьми. Кількість еозинофілів при неконтрольованому перебігу БА на 2,9% ($p < 0,05$) вища порівняно з контрольованим рівнем захворювання.

3.2 Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF- κB в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму

Транскрипційні фактори регулюють експресію білків, характерних для розвитку та перебігу БА, в тому числі, IL-4, IL-15, IL-13, IgE, рецепторних молекул FcII, IL4R та інших, а також для проліферації ключових клітин БА – еозинофілів, В-лімфоцитів, Т-хелперів. Слід зазначити, що пригнічення ЯТФ NF- κB може, як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки даний фактор призводить до експресії ряду молекул, сприяючи виживанню клітин [92, 149]. До теперішнього часу роль багатьох факторів ідентифікована, однак вклад деяких елементів даних транскрипційних факторів у розвитку і перебігу БА в достатній мірі не вивчені, особливо у дітей.

Саме з цієї причини наступною частиною нашої роботи було визначення вмісту ЯТФ NF-κB в сироватці крові у дітей, хворих на БА, та оцінка його змін залежно від ступеню тяжкості та рівня контролю захворювання з метою визначення їх ролі в формуванні клінічних особливостей перебігу БА у дітей шкільного віку, які проживають на території Подільського регіону України (табл. 3.10).

При аналізі отриманих результатів дослідження відзначалась статистично значима різниця між вмістом ЯТФ NF- κB в сироватці крові у хворих на БА відносно рівнів нуклеарного фактору практично здорових дітей. Так, у загальній групі пацієнтів, хворих на БА, рівень ЯТФ NF- κB в периферичній крові становив $7,15 \pm 0,25$ пг/мл та був у 1,95 рази вищим ніж у практично здорових дітей - $3,66$ пг/мл ($p < 0,001$).

Оцінюючи рівень ЯТФ NF-κB в сироватці крові у хворих на БА залежно від тяжкості патології, нами відмічені нижчі показники ЯТФ NF-κB у дітей, хворих на інтермітуючу БА, порівняно з пацієнтами, що страждають на персистуючу БА (відповідно: $6,44 \pm 0,37$ пг/мл та $7,15 \pm 0,25$ пг/мл), однак

статистично значимої різниці при цьому не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3.10 - Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B в сироватці крові у хворих на бронхіальну астму залежно від тяжкості захворювання

Показники	Ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми		
	Загальна група, n = 70	Інтермітуюча, n = 23	Персистуюча, n = 47
	M \pm m	M \pm m	M \pm m
NF κ B, пг/мл	7,15 \pm 0,25*	6,44 \pm 0,37*	7,51 \pm 0,31*
Практично здорові діти, n = 25	3,66 \pm 0,21		

Примітка. * - $p < 0,001$ - різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Аналіз рівнів ЯТФ NF- κ B в сироватці крові при інтермітуючому та персистуючому перебігу БА, встановив, що вміст ЯТФ NF- κ B при інтермітуючій БА був у 1,86, а при персистуючій – у 2,05 рази вищим порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

В результаті дослідження вмісту ЯТФ NF- κ B в сироватці крові у хворих на БА, залежно від рівня контролю захворювання (табл. 3.11), були встановлені у 2,4 рази ($p < 0,001$) вищі його значення у пацієнтів, хворих на контрольовану БА, відносно показників практично здорових дітей.

Також статистично значимими ($p < 0,001$) високі рівні нуклеарного фактору NF- κ B залишалися при частково-контрольованому перебігу персистуючої БА (7,63 \pm 0,68 пг/мл) та неконтрольованому перебігу захворювання (6,41 \pm 0,41 пг/мл). Оцінка вмісту ЯТФ NF - κ B у дітей, хворих на БА між контрольованим, частково-контрольованим та неконтрольованим перебігом патології статистично значимої різниці не досягла ($p > 0,05$).

Таблиця 3.11 - Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF-κB в сироватці крові у хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю

Показники	Рівень контролю бронхіальної астми		
	Контрольована, n = 9	Частково контрольована, n = 15	Неконтрольована, n = 23
	M±m	M±m	M±m
NF κB, пг/мл, n = 47	8,79±0,72*	7,63± 0,68*	6,41± 0,41*
Практично здорові діти, n = 25	3,66 ± 0,21		

Примітка. * - $p < 0,001$ - різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Дотепер в літературних джерелах визначення вікових рівнів ЯТФ NF-κB в сироватці крові у пацієнтів, хворих на БА, та у практично здорових дітей висвітлені недостатньо [141]. Результати проведених нами таких досліджень наведені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 - Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF - κB в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку

Групи дітей	Ядерно-транскрипційний фактор NF-κB, пг/мл			
	6–13 років		14–18 років	
	n	M±m	n	M±m
Хворі на бронхіальну астму, n = 70	47	6,92 ± 0,30*	23	7,70 ± 0,53*
Практично здорові діти, n = 25	16	3,34 ± 0,26	9	4,35 ± 0,29

Примітка. * - $p < 0,001$ - різниця достовірна між групами показників та вікових груп практично здорових дітей.

В групі практично здорових дітей в досліджуваних вікових періодах життя вміст ЯТФ NF- κB був у межах величин практично здорових дітей і складав в віці 6-13 років $3,34 \pm 0,26$ пг/мл, у віці 13-18 років - $4,35 \pm 0,29$ пг/мл.

Разом з тим, у пацієнтів, хворих на БА, нами не виявлені статистично значимі відмінності між рівнями ЯТФ NF- κB в сироватці крові між віковими групами ($p > 0,05$). Натомість, у пацієнтів 6-12 років середній рівень ЯТФ NF- κB був у 2,07 рази ($p < 0,001$) значимо вищим, раніше представлених середніх величин практично здорових дітей даного віку. Високий вміст ЯТФ NF-κB, порівняно з практично здоровими дітьми, спостерігався і у віковому періоді 13-18 років ($7,70 \pm 0,53$ пг/мл; $p < 0,001$).

Отже, на підставі отриманих результатів дослідження з визначення вмісту ЯТФ NF- κB в сироватці крові дітей, хворих на БА, та практично здорових дітей, можна припустити, що основна функція ЯТФ NF-κB являється швидке включення протизапальних генів у незалежності від тяжкості перебігу БА та рівня контролю, лише з тією різницею, що при персистуючому перебігу БА експресія ЯТФ NF- κB вища і він в більшій мірі активізує інші білки, які, в свою чергу, можуть активізувати експресію самого ЯТФ NF-κB. Рівні в крові ЯТФ NF-κB при БА не залежать від вікових періодів.

3.3 Вміст інтерлейкіну – 4, - 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну

На інтенсивність імунозапальних процесів впливає велика кількість факторів, які наявні в ураженій тканині, а також надходять в системний кровообіг. Підвищується вміст як прозапальних, так і протизапальних чинників: цитокінів, ейкозаноїдів, факторів росту тощо. Баланс між двома опозитними групами медіаторів у великій мірі визначає перебіг та кінцевий результат захворювань.

Як відомо, в основі розвитку запалення та його хронічного перебігу

при різних захворюваннях лежить дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами, а порушення їх регуляції може бути характерною ознакою як певного захворювання так і його фенотипічного прояву [100]. Науково доведено, що одним із основних цитокінів, які визначають розвиток і характер перебігу atopічної БА та контроль симптомів на тлі лікування являється інтерлейкін – 4. В той же час інтерлейкін – 6, є одним із найважливіших медіаторів гострої фази запалення, який стимулює проліферацію та диференціювання В- та Т-клітин, стимулює лейкопоез.

Дані літературних джерел свідчать про те, що проведена значна кількість досліджень із вивчення цитокінів при запальних захворюваннях легенів присвячена вивченню даної проблеми у дорослих [139, 141, 153]. У той же час у сучасній літературі викладені лише фрагментарні дослідження патогенетичної ролі та терапевтичної ефективності системи цитокінів при БА у дітей [103, 164].

Тому визначення ролі цитокінів у розвитку БА у дітей має важливе значення, адже поглиблене вивчення імунопатогенезу БА дозволить покращити якість діагностики, визначити ступінь активності запального процесу та прогноз перебігу даного захворювання.

Саме з метою вивчення ролі цитокінів у формуванні клінічних особливостей БА у дітей, нами вивчалися сироваткові рівні цитокінів прозапального ІЛ-6 та протизапального ІЛ-4, найбільш задіяних в алергічний запальний процес (табл. 3.13).

В цілому (загальна група) у дітей, хворих на БА, відмічався високий рівень інтерлейкінів в сироватці крові. Так прозапальний ІЛ-6 був підвищений у 1,89 рази та становив $5,74 \pm 0,21$ пг/мл, ІЛ-4 – у 1,81 рази порівняно з показниками практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

При порівнянні показників рівня інтерлейкінів залежно від тяжкості перебігу захворювання виявлено, що вміст зазначених цитокінів у сироватці крові в дітей у гострий період був високим порівняно з групою практично здорових дітей, як при інтермітуючій, так і персистуючій БА, причому

висока продукція інтерлейкінів визначалася у дітей із персистоючим перебігом захворювання ($p < 0,001$). Так, рівень ІЛ-4 в сироватці крові в гострому періоді персистоючої БА був збільшений у 1,91 раза, тоді як при інтермітуючому перебігу він також був збільшеним ($4,27 \pm 0,24$ пг/мл) порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей.

Таблиця 3.13 – Вміст інтерлейкінів – 4 та 6 в сироватці крові хворих на бронхіальну астму залежно від тяжкості захворювання

Показники	Ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми			Практично здорові діти, n = 25
	Загальна група, n = 70	Інтермітуюча n = 23	Персистоюча, n = 47	
	M±m	M±m	M±m	
Інтерлейкін-4, пг/мл	4,76±0,15*	4,27 ± 0,24*	5,01± 0,18*	2,62±0,15
Інтерлейкін – 6, пг/мл	5,74±0,21*	5,59± 0,32*	5,81± 0,27*	3,04±0,18

Примітка. * - $p < 0,001$ – різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Вміст ІЛ-6 при персистоючому перебігу збільшувався у 1,84 раза, а при інтермітуючому - у 1,64 раза ($p < 0,001$). Відповідно, можна ураховувати, що посилена продукція інтерлейкінів при персистоючому перебігу захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при бронхіальній астмі у дітей. Отримані результати дають підстави розглядати рівні інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у сироватці крові як маркери активності запального процесу та тяжкості перебігу патології.

Показники вмісту в сироватці крові, відповідно до рівнів контролю БА, становили: інтерлейкіну - 4 при контрольованому перебігу - $5,48 \pm 0,33$ пг/мл, при частково-контрольованому - $5,33 \pm 0,38$ пг/мл, неконтрольованому - $4,42 \pm 0,26$ та були статистично значимо вищими, ніж у практично

здорових дітей - $2,62 \pm 0,15$ пг/мл; $p < 0,001$ (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 - Вміст інтерлейкінів – 4 та 6 в сироватці крові хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю

Показники	Рівень контролю бронхіальної астми			Практично здорові діти, n = 25
	Контрольована, n = 9	Частково-контрольована n = 15	Неконтрольована, n = 23	
	M±m	M±m	M±m	M±m
Інтерлейкін-4, пг/мл	$5,48 \pm 0,33^*$	$5,33 \pm 0,38^*$	$4,42 \pm 0,26$	$2,62 \pm 0,15$
Інтерлейкін-6, пг/мл	$6,09 \pm 0,88^*$	$5,54 \pm 0,41^*$	$4,94 \pm 0,37$	$3,04 \pm 0,18$

Примітка. * - $p < 0,001$ - різниця достовірна між групами показників та практично здоровими дітьми.

Натомість, вміст інтерлейкіну – 6, при контрольованому перебігу захворювання, був у межах $6,09 \pm 0,88$ пг/мл ($p < 0,05$), при частково-контрольованому - $5,54 \pm 0,41$ пг/мл ($p < 0,001$), при неконтрольованому - $4,94 \pm 0,37$ пг/мл ($p < 0,01$) та мав достовірно нижчу різницю відносно показників практично здорових дітей ($3,04 \pm 0,18$ пг/мл).

Аналізуючи вміст ІЛ – 4 у практично здорових дітей залежно від віку (табл. 3.15), нами встановлено статистично значиму різницю переважання зазначеного цитокіну у дітей вікової групи 14-18 років ($3,34 \pm 0,19$ пг/мл) відносно показників дітей 6-13 років ($2,27 \pm 0,16$ пг/мл; $p < 0,001$). Натомість, рівні запального ІЛ - 6 не мали вікових статистичних відмінностей ($p > 0,05$).

Разом з тим порівняльний аналіз вмісту інтерлейкіну – 4 у хворих вікової групи 6-13 років, з аналогічними показниками практично здорових дітей, перевищував рівні цитокіну в 2,03 рази ($p < 0,001$), а у віковій групі 14-

18 років - в 1,5 раза ($p < 0,001$). Максимальне значення вмісту прозапального ІЛ-6 у хворих на БА 6 – 13 років, було в 1,99 рази вищим порівняно з дітьми групи контролю цієї ж вікової групи ($p < 0,001$). У віці 14-18 років вміст ІЛ-6 у хворих складав в середньому $6,25 \pm 0,40$ пг/мл та в 1,73 рази статистично значимо відрізнявся від рівнів зазначеного цитокіну практично здорових дітей ($p < 0,001$).

Таблиця 3.15 - Вміст інтерлейкінів – 4 та 6 в сироватці крові хворих на бронхіальну астму, залежно від віку

Показники	Хворі на бронхіальну астму, n = 70		Практично здорові діти, n = 25	
	6–13 років, n = 47	14–18 років, n = 23	6–13 років, n = 16	14–18 років, n = 9
	M±m	M±m	M±m	M±m
Інтерлейкін-4, пг/мл	$4,62 \pm 0,19^*$	$5,08 \pm 0,33^*$	$2,27 \pm 0,16$	$3,34 \pm 0,19$
Інтерлейкін-6, пг/мл	$5,52 \pm 0,27^*$	$6,25 \pm 0,40^*$	$2,78 \pm 0,22$	$3,61 \pm 0,29$

Примітка. * - $p < 0,001$ - різниця достовірна між групами показників вікових груп та практично здоровими дітьми.

Резюме

На підставі проведеного клініко-лабораторного дослідження показників активності БА у дітей, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання, встановлено, що збільшення кількості еритроцитів і рівнів гемоглобіну в крові дітей, хворих на БА, слід розцінювати як компенсаторний механізм посиленого гемопоезу на тривалу гіпоксію тканин в результаті хронічної дихальної недостатності, в меншій мірі при інтермітуючій БА та в більшій – при персистуючому перебігу захворювання.

У порівнянні з практично здоровими дітьми відносний показник гематокриту виріс на 1,91% при інтермітуючій БА ($p < 0,001$) та на 6,55% - при персистуючому перебігу ($p < 0,001$).

Отримані в результаті дослідження в плазмі крові IgE у хворих на БА загальної групи засвідчили статистично високий їх вміст відносно показників практично здорових дітей у 23,59 рази ($p < 0,001$).

При інтермітуючому перебігу БА загальний IgE перевищував рівні імуноглобуліну – E у практично здорових дітей в 22,18 рази ($p < 0,001$). У хворих на персистуючий перебіг патології IgE був підвищеним у 25,98 разів порівняно з нормою ($p < 0,001$), який залежав від віку. У дітей 6-7 років рівень загального IgE при інтермітуючому перебігу БА був нижчим порівняно з показниками старших вікових груп та був у 7,75 рази нижчим відносно показників цієї ж вікової групи дітей з персистуючим перебігом захворювання. У пацієнтів 8-12 років загальний IgE переважав при персистуючому перебігу БА у 1,68 рази рівні показників при інтермітуючій бронхіальній астмі, в 13-16 років – у 1,43, в 17-18 років – 1,36 рази ($p < 0,05$).

Результати дослідження загального імуноглобуліну-E залежно від рівня контролю БА показали статистичне підвищення його рівнів відносно практично здорових дітей ($p < 0,001$). При контрольованому перебігу - в 29,11 рази, частково-контрольованому – в 37,4 рази, неконтрольованому – в 25,82 рази.

Вміст еозинофілів у периферичній крові у дітей, хворих на персистуючу БА, статистично значимо вищий ($p < 0,01$), порівняно з інтермітуючим перебігом захворювання та в 9,93 рази - порівняно з практично здоровими дітьми. Вміст еозинофілів при неконтрольованому перебігу БА на 2,9% ($p < 0,05$) вищий порівняно з контрольованим перебігом захворювання.

Ядерно-транскрипційний фактор NF- κ B шляхом транслокації в ядро клітини, з'єднуючись з відповідними приймаючими елементами [242, 187], посилює продукцію цитокіну інтерлейкін - 6 в 1,84 рази ($p < 0,001$), та протизапального інтерлейкіна-4 в 1,64 рази ($p < 0,001$) при інтермітуючому перебігу БА. У пацієнтів, хворих на персистуючий перебіг патології, також спостерігалось підвищення вмісту інтерлейкіну - 6 та ІЛ-4 у 1,91 рази

порівняно з аналогічними показниками здорових дітей. Відповідно, ЯТФ NF-kB відіграє важливу роль у формуванні БА та особливостях перебігу захворювання. У зв'язку з цим ЯТФ NF-kB може слугувати також як додатковий діагностичний критерій перебігу бронхіальної астми у дітей, а зниження його показників – завданням та критерієм оцінки ефективності лікування.

У дітей, хворих на БА, відмічався високий рівень інтерлейкінів в сироватці крові. Так прозапальний ІЛ-6 був підвищений у 1,89 рази та становив $5,74 \pm 0,21$ пг/мл, ІЛ-4 – у 1,81 рази порівняно з показниками практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

Показники вмісту в сироватці крові, відповідно до рівнів контролю БА, становили: інтерлейкіну - 4 при контрольованому перебігу - $5,48 \pm 0,33$ пг/мл, при частково-контрольованому - $5,33 \pm 0,38$ пг/мл, неконтрольованому - $4,42 \pm 0,26$ та були статистично значимо вищими, ніж у практично здорових дітей - $2,62 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,001$).

Посилена продукція інтерлейкінів при персистуючому перебігу захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при бронхіальній астмі у дітей. Отримані результати дають підстави розглядати рівні інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у сироватці крові як маркери активності запального процесу, тяжкості перебігу патології та можуть слугувати додатковим критерієм прогнозу захворювання та ефективності проведеного лікування.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Куцак О.В. (2017). Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей при різних показниках периферичної крові. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2017, 2(21), 491-495.

2. Дудник В.М., Куцак О.В. (2017). Патогенетичні особливості контролю атопічної бронхіальної астми у дітей шкільного віку та прогнозування відповіді на базисну терапію. *Збірник матеріалів XIII*

Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку -2017»; 272-273.

3. Дудник В.М., Куцак О.В.(2018). Вміст інтерлейкінів – 4 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. *Перинатологія та Педіатрія, 2018, №2(74), 79-83.*

4. Дудник В.М., Куцак О.В.(2018). Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF-кВ в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. *Современная Педиатрия. 2018,3(91), 8-11.*

РОЗДІЛ 4
РОЗПОДІЛ ЧАСТОТ АЛЕЛЕЙ ТА ГЕНОТИПІВ ЗА
ПОЛІМОРФІЗМОМ rs1805010 Ile50Val ГЕНА IL4RA У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, АСОЦІАЦІЯ ІЗ ТЯЖКІСТЮ
ТА КОНТРОЛЕМ ЗАХВОРЮВАННЯ.

Беручи до уваги численні дослідження, направлені на вивчення патогенетичних механізмів виникнення бронхіальної астми, розширення діагностичного пошуку за допомогою додаткових лабораторно-інструментальних методів обстеження, розробки профілактичних заходів, продовжує спостерігатись зростання захворюваності та труднощі в досягненні медикаментозного контролю над перебігом БА. Множинні фактори зовнішнього середовища зумовлюють сенсibilізацію дитячого організму, особливо при обтяженому спадковому анамнезі [56,67,151, 199].

Крім цього відомо, що взаємодія даних чинників, а саме сукупність генетичних маркерів і фенотипових ознак, зумовлюють появу бронхообструктивного синдрому вже в ранньому віці, що потребує превентивних заходів попередження алергії та запровадження додаткових методів діагностики. Саме тому, існує реальна потреба запровадження нових методів діагностики, що допомагатиме вчасній постановці діагнозу та медикаментозній корекції [43,67,179].

Не дивлячись на багаточисельність досліджень поліморфізмів генів цитокінів, залишається не до кінця з'ясованим їх значення у формуванні клінічних проявів алергічної БА у дітей [15,17,19,61,178]. Тому і було сплановано дослідження з вивчення особливостей активності бронхіальної астми за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у хворих на алергічну бронхіальну астму та у практично здорових дітей, оскільки саме він являється геном рецепторів цитокінів та медіаторів запалення. У зв'язку з вище наведеним, на першому етапі дослідження важливим було оцінити

поширеність генотипів та алелей за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у практично здорових дітей та хворих на бронхіальну астму з метою визначення частоти ризику розвитку БА у дітей Вінниччини. Адже відомо, що внесок різних генів у формування генетичної схильності до патологій суттєво різниться в різних популяціях, в той час, як обчислення генетичного ризику для пацієнта вимагає наявності інформації про розподіл частот алелей і генотипів для популяції, якій він належить, що ускладнює використання даних, отриманих для інших популяцій. Таким чином, необхідність проведення аналогічних досліджень для кожної популяції не викликає сумнівів. Слід зазначити, що подібне дослідження серед дітей Вінниччини (дітей лікарняної когорти) проводилося вперше.

4.1 Розподіл генотипів та алелей поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на бронхіальну астму, та практично здорових дітей шкільного віку

Для вивчення асоціації поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA з розвитком бронхіальної астми у дітей шкільного віку Вінниччини, спочатку було проведено дослідження з оцінки частоти алелей та генотипів у хворих на дану патологію та у практично здорових дітей (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Розподіл частот алелей і генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	96	20	-
Алель	G	54	30	-
Генотип	A/A	26 (34,67%)	2 (8%)	28
Генотип	A/G	44 (58,66 %)	16 (64%)	60
Генотип	G/G	5 (6,67%)	7 (28%)	12

Загалом генів:	75	25	-
----------------	----	----	---

Порівняльний аналіз розподілу частот алелей і генотипів поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA засвідчив наявність статистично достовірних відмінностей між групами хворих на БА та практично здоровими дітьми. На підставі отриманих результатів встановлено, що у практично здорових дітей гомозиготний генотип А/А визначався в 8% випадків, гетерозиготний генотип А/Г – в 64%, а гомозиготний мутантний генотип G/G виявлений у 28% випадках. Натомість, у школярів, хворих на БА, генотип А/А становив 67% випадків, генотип А/Г – 58,66 %, а генотип G/G визначався лише 6,67% дітей.

В подальшому для проведення аналізу генотипів та алелей за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA був застосований розподіл частот, який відповідав рівновазі Харді-Вайнберга, як для пацієнтів, хворих на БА, так і для практично здорових дітей ($\chi^2=5,60$, $p=0,02$ - для групи пацієнтів, хворих на БА, та $\chi^2=2,78$, $p=0,1$ - для практично здорових дітей) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Тест рівноваги Харді – Вайнберга для хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Генотипи	Хворі на БА, n = 75	РХВ	χ^2	p	Практично здорові діти, n = 25	РХВ	χ^2	p
Генотип А/А	0.347	0.410	5.60	0.02	0.080	0.160	2.78	0.1
Генотип А/Г	0.587	0.461			0.640	0.480		
Генотип G/G	0.067	0.130			0.280	0.360		

Для аналізу отриманих результатів дослідження, нами використані мультиплікативна, загальна, доміантна і рецесивна моделі генетичного ризик унаслідування бронхіальної астми за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у дітей Вінниччини.

В таблиці 4.3. наведені результати дослідження, які свідчать про те, що в групі практично здорових дітей Вінниччини, осіб з генотипом A/G зустрічалось найбільше і їх кількість переважала носіїв генотипу A/A в 8 разів, а генотипу G/G – в 2,29 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3 - Розподіл хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Генотип	Носії генотипу A/A		Носії генотипу A/G		Носії генотипу G/G	
	n	%	n	%	n	%
Хворі на БА, n=75	26	34,68**	44	58,68*	5	6,67**
Практично здорові діти, n=25	2	8,00	16	64,00	7	28,00

Примітки:

1. *- $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей носіями генотипів;
2. **– $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей носіями генотипів хворих на БА та практично здорових дітей.

Разом з тим, у контрольній групі практично здорові діти з алелями G переважали осіб, носіїв алелі A, в 1,5 рази ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Розподіл хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей за алелями поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Частота алеля	Носії алелі А		Носії алелі G	
	n	%	n	%

Практично здорові діти, n=25	10	40,00**	15	60,00**
Хворі на БА, n=75	48	64,00*	16	36,00

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей носіями генотипів;
2. ** – $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей носіями генотипів хворих на БА та практично здорових дітей.

При вивченні особливостей розподілу хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей за алелями поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA встановлено, що пацієнтів, хворих на БА, носіїв генотипу A/G, також виявлено в 1,69 рази більше, порівняно з кількістю хворих з генотипом A/A, та в 8,8 рази – з генотипом G/G ($p < 0,05$).

Крім цього порівняльний аналіз між пацієнтами та практично здоровими дітьми за частотою генотипів та алелей гена IL4RA, поліморфізм rs1805010 Ile50Val, встановив, що дітей з генотипом A/A серед хворих на БА зустрічалось в 4,34 рази ($p < 0,05$) більше, а з генотипом G/G – в 4,2 рази ($p < 0,05$) менше, порівняно з практично здоровими дітьми, при цьому у групі хворих дітей на БА, в 1,6 рази частіше, ніж у практично здорових дітей, виявлені носії алелі A ($p < 0,05$).

На наступному етапі роботи було проведено дослідження з метою оцінки ризику розвитку БА серед дітей у разі носійства поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA. Відносний ризик розраховували шляхом порівняння ризиків у хворих на БА і практично здорових дітей за допомогою програмного калькулятора «Випадок–контроль». У разі $OR=1$ - розглядали як відсутність асоціації, $OR > 1$ – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), $OR < 1$ – як негативну асоціацію (знижений ризик патології) таблиця 4.5.

Як показали дослідження з вивчення особливостей розподілу частоти алелів та генотипів у дітей носії алелі A поліморфного маркера Ile50Val гена

IL4RA мають підвищений ризик патології ($OR=2,67$, 95% CI [1,38 – 5,14]), а у разі носійства алелю G- знижений ризик розвитку захворювання ($OR=0,38$, 95% CI [0,19 – 0,72]; модель достовірна при $\chi^2=8,87$, $p=0,003$).

Таблиця 4.5 - Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA з розвитком бронхіальної астми у дітей

Алелі	Хворі на БА, n = 75	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.640	0.400	8.87	0.003	2.67	1.38 – 5.14
Алель G	0.360	0.600			0.38	0.19 – 0.72
Генотип А/А	0.347	0.080	11.96	0.003	6.10	1.33 – 27.93
Генотип А/G	0.587	0.640			0.80	0.31 – 2.04
Генотип G/G	0.067	0.280			0.18	0.05 – 0.65

У свою чергу, вразі носійства гомозиготного генотипу А/А поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA, нами встановлено, що серед хворих на БА, і практично здорових дітей його частота статистично достовірно становила 0,347 та 0,080, відповідно, при цьому визначався значно підвищений ризик патології ($\chi^2=11,96$; $p<0003$; $OR=6,10$; 95% CI [1.33 – 27.93]), а у разі носійства гетерозиготного генотипу А/G, отримані результати свідчать про знижений ризик виникнення БА ($OR=0,80$, 95% CI 0,31–2,04).Слід зазначити, що у дітей у разі носійства генотипу G/G може бути також знижений ризик розвитку даного захворювання ($OR=0,18$, 95% CI 0,05 – 0,65; $\chi^2=11,96\%$; $p=0,003$).

В той же час, аналіз результатів дослідження показав те, що серед популяції дітей домінуючим і маніфестуючим за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA являється алель А та генотип А/А. Зауважимо,що алель А присутня і в генотипі А/G.

В даному разі для аналізу сумарної частота генотипів A/A + A/G у пацієнтів, хворих на БА, та практично здорових дітей (табл. 4.7), нами була використана домінантна модель наслідування бронхіальної астми. Як показали дослідження, така комбінація генотипів серед хворих на БА визначалася в 1,3 рази частіше ніж у практично здорових дітей ($OR=5,44, 95\% CI 1,55-19,18; \chi^2=8,08, p=0,004$).

Таблиця 4.7 - Розподіл частот генотипів у дітей за домінантним поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA

Генотипи	Хворі на БА, n = 75	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A+ AG	0.933	0.720	8.08	0.004	5.44	1.55 – 19.18
Генотип G/G	0.067	0.280			0.18	0.05 – 0.65

Оцінка частот генотипів за рецесивним поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у дітей (табл.4.8), свідчила про знижений ризик патології тому, що рівень рецесивних генотипів A/G + G/G серед практично здорових дітей перевищував в 1,43 рази зазначені генотипи серед хворих на БА ($OR=6.10; 95\% CI [1.33-27.93]; \chi^2=6.61; p=0,01$).

Таблиця 4.8 - Розподіл частот генотипів у дітей за рецесивним поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA

Генотипи	Хворі на БА, n = 75	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A	0.347	0.080	6.61	0.01	6.10	1.33-27.93
Генотип AG+ G/G	0.653	0.920			0.16	0.04-0.75

Оскільки, на попередніх етапах дослідження (Розділ 2) було встановлено, що розподіл хворих на БА, як в загальній так і в окремих вікових групах дітей шкільного віку виявив статистично значимо збільшення захворювання серед хлопчиків у порівнянні з дівчатками більш ніж в 2,5 рази у віці 8-12 років та, особливо, в 13-16 років (в 4,06 рази), вельми важливим було оцінити частоту ризику серед дітей асоціації з бронхіальною астмою за поліморфним маркером Pe50Valгена IL4RA залежно від статі.

В результаті аналізу з'ясувалося, що серед хлопчиків, носіїв алелі G, у групі практично здорових дітей було на 26,34% (в 1,71 рази) більше порівняно з носіями алелі A (табл. 4.9). В той же час серед дівчаток, носіїв алелі A та алелі G, була однаковою (алель A – 50%; алель G – 50%) з переважанням носіїв алелів A серед дівчаток на 13,16% порівняно з хлопчиками ($p < 0,05$).

Таблиця 4.9–Розподіл практично здорових дітей за поліморфізмом rs1805010 Pe50Val гена IL4RA залежно від статі

Стать	Алелі				Генотип					
	A		G		A/A		A/G		G/G	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хлопчики, n=19	7	36,84	12	63,16 **	2	10,52	10	52,64*	7	36,84
Дівчатка, n=6	3	50,00	3	50,00	-	-	6	100	-	-

Примітки:

- * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями генотипів;
- ** - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями алелей.

З іншого боку, оцінка результатів дослідження розподілу практично

здорових дітей за генотипами залежно від статі за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA показала, що частота носіїв гетерозиготного генотипу A/G як серед хлопчиків, так і серед дівчаток було найбільша, причому, серед хлопчиків в 5,0 разів ($p < 0,05$) частіше порівняно з носіями генотипу A/A та в 1,43 рази - порівняно з носіями гомозиготного генотипу G/G.

Крім цього, розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, за алелями та генотипами залежно від статі свідчить про те, що як хлопчиків так і дівчаток, носіїв поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA, було майже однаково (табл. 4.10).

Таблиця 4.10– Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від статі за алелями та генотипами поліморфізму rs1805010 Pe50Val гена IL4RA

Стать	Алелі				Генотип					
	A		G		AA		AG		GG	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Хлопчики, n=58	37	63,79*	21	36,21	19	32,76	35	60,34**	4	6,9
Дівчатка, n=17	12	70,59*	5	29,41	7	41,18	9	52,94**	1	5,88

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями генотипу;
2. ** - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями алелей.

Натомість, при порівнянні між собою носіїв алелей A та G залежно від статі було встановлено, що хлопчиків з алеллю A, хворих на бронхіальну астму, зустрічалось в 1,76 разів більше порівняно з дітьми, носіями алелею G ($p < 0,05$). Дівчатка, носії алелі A, також значно переважали осіб з алеллю G (в 2,4 рази).

Оцінка розподілу у носіїв за генотипами, залежно від статі за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA свідчить про збільшення серед

хлопчиків, носіїв гетерозиготного генотипу A/G в 1,84 рази порівняно з носіями генотипу A/A та в 8,74 рази - з генотипом G/G. Серед дівчаток частота гетерозиготного генотипу A/G становила 52,94% і майже в 1,3 рази зустрічалася частіше порівняно з частотою гомозиготного генотипу A/A та в 9,00 рази –з частотою генотипу G/G ($p < 0,001$).

При аналізі розподілу частот генотипів поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA серед практично здорових хлопчиків та дівчаток встановлено відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга (за рахунок відсутності відповідних гомозиготних генотипів A/A і G/G) у дівчаток.

В результаті порівняльного аналізу асоціацій поліморфного маркераPe50Val гена IL4RA з розвитком бронхіальної астми у дітей, залежно від статі встановлено, що серед хлопчиків відмічається асоціація за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA з розвитком бронхіальної астми (табл. 4.10).

Таблиця 4.11–Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1805010 Pe50Val генаIL4RAз розвитком бронхіальної астми у дітей залежно від статі

Частота алелей та генотипів	Хлопчики		χ^2 p=	OR [95% CI]	Дівчатка		χ^2 p	OR 95% CI
	Хворі на БА, n = 58	Здорові діти, n = 19			Хворі на БА, n = 17	Здорові діти, n = 6		
Алель А	0,629	0,368	7,93; 0,005	2,91; [1,36- 6,22]	0,676	0,500	1,19	2,09; 0,55- 7,99
Алель G	0,371	0,632			0,500	0,500		
Генотип A/A	0,328	0,105	11,72; 0,003	0,34; [0,16- 0,73]	0,412	0,000	4,33; 0,11	
Генотип	0,603	0,526			0,529	1,000		

A/G							
ГенотипG/G	0,069	0,368			0,059	0,000	

Так частота алеля А серед хлопчиків шкільного віку, хворих на БА, була вищою (0,629) ніж у практично здорових ровесників, натомість частота алелі G переважала (0,368) в групі практично здорових дітей ($OR=2,91$; 95% CI [1,36-6,22]; $\chi^2=7,93$; $p=0,005$). Слід зауважити, що гомозиготний генотип G/G зустрічається також частіше (0,368) серед хлопчиків, які мають, відповідно, знижений ризик патології ($OR=0,34$; 95% CI [0,16-0,73]; $\chi^2=11,72$; $p=0,003$). У дівчаток асоціації поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA з розвитком бронхіальної астми нами не встановлено.

Отже, на підставі отриманих даних генотипування за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA у дітей встановлено: по-перше, підвищений ризик захворювання на БА може виникати у носіїв гомозиготного генотипу A/A, оскільки у хворих на БА, він зустрічається в 4,34 рази частіше ($OR=6,10$; 95% CI [1,33 – 27,93]; $\chi^2=11,96$; $p<0003$;) порівняно з практично здоровими дітьми, та переважає в 1,6 рази частоту носіїв алелі А ($OR=2,67$, 95% CI [1,38 – 5,14]). Відповідно, носійство генотипу A/A та алелі А позитивно асоціюється з розвитком БА і може слугувати маркером підвищеного ризику виникнення захворювання ($OR > 1$).

По-друге, при наявності у дітей генотипу G/G та алелі G поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA – знижений ризик асоціації з бронхіальною астмою, на підставі того, що у осіб шкільного віку, хворих на БА, вони зустрічаються рідше - частота генотипу G/G в 4,2 рази ($OR=0,18$, 95% CI 0,05 – 0,65; $\chi^2=11,96$; $p=0,003$), алель G – в 1,6 рази ($OR=0,38$, 95% CI [0,19 – 0,72]), порівняно з практично здоровими дітьми ($\chi^2=8,87$, $p=0,003$).

По – третє, частота алеля А серед хлопчиків шкільного віку, хворих на БА, вища (0,629) ніж у практично здорових ровесників, натомість частота алелі G переважає (0,368) в групі практично здорових дітей ($OR=2,91$; 95% CI [1,36-6,22]; $\chi^2=7,93$; $p=0,005$). Гомозиготний генотип G/G зустрічається

також частіше (0,368) серед хлопчиків, які мають, відповідно, знижений ризик патології ($OR=0,34; 95\%CI [0,16-0,73]; \chi^2= 11,72; p=0,003$). У дівчаток асоціації за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA з розвитком бронхіальної астми нами не встановлено.

4.2 Асоціація розвитку бронхіальної астми у дітей за поліморфізмом Pe50Val гена IL4RA залежно від тяжкості захворювання

З урахуванням задач, поставлених в дисертаційній роботі, на наступному етапі було проведено дослідження з прогнозування ризику розвитку бронхіальної астми у дітей Вінниччини за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA, залежно від тяжкості захворювання та рівня контролю.

Для цього проведений порівняльний аналіз розподілу частот алелей та генотипів за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA, у хворих на БА та у практично здорових дітей.

В таблиці 4.12 наведений розподіл дітей за поліморфним маркером Pe50Val гена IL4RA, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості перебігу захворювання на підставі якого було встановлено, що при інтермітуючому перебігу БА, переважають носії з гетерозиготним генотипом A/G (65,22%), яких було в 1,88 разів більше порівняно з дітьми, носіями гомозиготного генотипу A/A і в 9,78 рази - відносно представників гомозиготного генотипу G/G ($p<0,05$).

Нами встановлено, що кількість дітей з алеллю А при інтермітуючому перебігу перевищувала носіїв алелі G в 1,88 рази ($p<0,05$), а з генотипом A/G поліморфізму rs1805010 Pe50Val гена IL4RA - перевищувала носіїв генотипу A/A в 2,14 рази ($p<0,05$), генотипу G/G – в 14,99 разів ($p<0,05$).

При персистуючій БА носіїв алелі А зустрічалось в 1,74 рази більше порівняно з носіями алелі G. Кількість хворих з генотипом A/G також перевищували, як носіїв генотипу A/A (в 1,53 рази) так і з носіїв генотипу G/G (в 7,25 разів) $p<0,05$.

Таблиця 4.12 - Розподіл дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості перебігу захворювання

Перебіг	Алелі				Генотип					
	A		G		A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Інтермітуюча БА, n= 23	15	65,22*	8	34,68	7	30,43**	15	65,22	1	4,35
Персистуюча БА, n= 52	33	63,46*	19	36,54	19	36,54**	29	55,77	4	7,69
Практично здорові діти, n=25	10	40,00	15	60,00	2	8,00	16	64,00	7	28,00

Примітки:

1. *- $p < 0.05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями алелей, відносно практично здорових дітей;
2. **- $p < 0.05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями генотипів, відносно практично здорових дітей.

Порівняльний аналіз розподілу частот алелей і генотипів у хворих на інтермітуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA (табл. 4.13; табл. 4.14) показав, що генотип A/G з однаковою частотою найбільше зустрічається як серед хворих на інтермітуючу БА (0.652) так і серед практично здорових дітей (0.640) ($OR=1.05$; 95% CI [0.32 – 3.45]; $\chi^2= 7,19$; $p=0,007$).

В той же час, частота гомозиготного генотипу A/A у 3,8 разів відмічалася частіше (0.304) серед хворих на інтермітуючу БА порівняно з групою практично здорових дітей ($OR=5.03$; 95% CI [0.92 – 27.43]; $\chi^2= 7,19$;

$p=0,007$). Зворотньо, частота мутантного гомозиготного генотипу G/G домінувала в 3,64 разів серед практично здорових дітей ніж серед групи контролю ($OR=0.12$; 95% CI [0.01 – 1.04]; $\chi^2= 7,19$; $p=0,007$).

Таблиця 4.13 – Розподіл частот алелей і генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у хворих на інтермітуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	29	20	
Алель	G	17	30	
Генотип	A/A	7 (30,43%)	2 (8%)	9
Генотип	A/G	15 (65,22%)	16 (64%)	31
Генотип	G/G	1 (4,35%)	7 (28%)	8
Загалом генів:		23	25	

Таблиця 4.14 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA з розвитком інтермітуючої бронхіальної астми у дітей

Алелі та генотипи	Хворі на БА, n = 23	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.630	0.400	5.09	0.02	2.56	1.12 – 5.83
Алель G	0.370	0.600			0.39	0.17 – 0.89
Генотип A/A	0.304	0.080	7.19	0.007	5.03	0.92- 27.43
Генотип A/G	0.652	0.640			1.05	0.32 – 3.45
Генотип G/G	0.043	0.280			0.12	0.01 – 1.04

З наведених матеріалів аналізу дослідження частоти алелей А і G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед хворих на БА та практично здорових дітей встановлено переважання частоти алелі А в 1,58 разів серед хворих порівняно з її частотою у практично здорових дітей ($OR=2.56$; 95% CI [1.12 – 5.83], натомість алель G зустрічалася частіше (в 1,62 рази) серед осіб групи контролю порівняно з пацієнтами, хворими на БА ($OR=0,39$; 95% CI [0.17-0.89]; $\chi^2= 5,09$; $p=0,02$).

Аналізуючи відносний ризик захворювання на персистуючу БА, за частотою алелей і генотипів серед хворих та практично здорових дітей за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA (табл.4.15; табл.4.16) встановлена більш висока частота алелі А в вибірці хворих на БА, порівняно з групою контролю (0.644 проти 0.400; $OR=2.72$; 95% CI [1.36-5.44]; $\chi^2= 8.19$; $p=0,004$). Алель G серед практично здорових дітей зустрічалася частіше (0.600) ніж серед хворих на персистуючу БА в 1,66 рази, відповідно діти, носії алелі G, мають достовірно ($\chi^2= 8.19$; $p=0,004$) знижений ризик патології ($OR=0.37$; 95% CI [0.18-0.74]).

Таблиця 4.15 – Розподіл частот алелей і генотипів у хворих на персистуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	67	20	
Алель	G	37	30	
Генотип	A/A	19 (36,54%)	2 (8%)	21
Генотип	A/G	29 (55,77%)	16 (64%)	45
Генотип	G/G	4 (7,69%)	7 (28%)	11
Загалом генів:		52	25	25

Натомість, генотип A/G практично з однаковою частотою зустрічався як серед хворих на персистуючу БА (0.558) так і серед здорових дітей (0.640), ($OR= 0.71$; 95% CI [0.27-1.90]; $p = 0.001$). Статистично достовірно ($\chi^2= 10.11$; $p=0,001$) носії генотипу A/A мали позитивну асоціацію до персистуючого перебігу БА на підставі підвищеної частоти (в 4,45 рази) цього генотипу порівняно з його частотою серед практично здорових дітей ($OR= 6.62$; 95% CI [1.40-31.24]. Слід зазначити, що поширеність генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA була вищою (0.280) серед практично здорових дітей порівняно з хворими на персистуючу БА в 3,64 рази ($\chi^2= 10.11$; $p=0,001$) знижений ризик патології ($OR=0.71$; 95% CI [0.18-0.74].

Таблиця 4.16 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA з розвитком персистуючої бронхіальної астми у дітей

Алелі	Хворі на БА, n = 52	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.644	0.400	8.19	0.004	2.72	1.36-5.44
Алель G	0.356	0.600			0.37	0.18-0.74
Генотип A/A	0.356	0.080	10.11	0.001	6.62	1.40-31.24
Генотип A/G	0.558	0.640			0.71	0.27-1.90
Генотип G/G	0.077	0.280			0.21	0.06-0.72

Тому можна вважати, що носійство генотипу G/G та алелі G у дітей складає негативну асоціацію до персистуючого перебігу захворювання ($OR=0.37$; 95% CI [0.27-1.90]; ($\chi^2= 10.11$; $p=0,001$).

На підставі отриманих результатів дослідження та аналізу частоти генотипів та алелей поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, як у хворих на БА, так і у практично здорових дітей, достовірних відмінностей у

поширеності різних генотипів та алелей гена IL4RA серед хворих з персистою БА різного ступеню тяжкості нами не встановлено (табл. 4.17; 4,18; 4,19).

Таблиця 4.17 - Розподіл дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеню тяжкості захворювання

Ступінь тяжкості	Алелі				Генотип					
	A		G		A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Персистуюча, легка, n=34	21	61,76	13	38,24	12	35,29	19	55,88	3	8,83
Персистуюча середньоважка, n=16	11	68,75	5	31,25	6	37,5	9	56,25	1	6,25
Персистуюча важка, n=2	2	100,0	-	-	1	50,0	1	50,0	-	-
Практично здорові діти, n=25	10	40,00	15	60,00	2	8,00	16	64,00	7	28,00

Примітки:

1. *- $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями алелей, відносно практично здорових дітей;
2. **- $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами дітей, носіями генотипів, відносно практично здорових дітей.

Таблиця 4.18 – Розподіл частот алелей і генотипів у хворих налегкий ступінь персистою бронхіальної астми та практично здорових дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	43	20	

Алель	G	25	30	
Генотип	A/A	12(35,29%)	2 (8%)	14
Генотип	A/G	19(55,88%)	16 (64%)	35
Генотип	G/G	3(8,82%)	7 (28%)	10
Загалом генів:		34	25	

Таблиця 4.19 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA з розвитком легкого ступеня персистоючої бронхіальної астми у дітей

Алелі	Хворі на БА, n = 34	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.632	0.400	6.25	0.01	2.58	1.22-5.46
Алель G	0.368	0.600			0.39	0.18-0.82
Генотип А/А	0.353	0.080	7.81	0.02	6.27	1.26-31.29
Генотип А/Г	0.559	0.640			0.71	0.25-2.06
Генотип G/Г	0.088	0.280			0.25	0.06-1.08

Так, порівняльний аналіз асоціацій поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA з розвитком легкої персистоючої бронхіальної астми серед дітей за алелями та генотипами встановив, що частота алелі А в групі хворих на БА статистично достовірно переважала в 1,58 рази ($OR=2.58$; 95% CI [1.22-5.46] носіїв зазначеної алелі серед практично здорових дітей, а алель G – домінувала серед дітей групи контролю та в 1,63 рази зустрічалася частіше порівняно з дітьми, хворими на БА (модель достовірна при $\chi^2= 6.25$; $p=0,01$). Відповідно, носії алелі А мають позитивну асоціацію з легким ступенем персистоючої БА, в той же час як носії алелі G – свідчать про негативний ризик патології.

Аналіз розподілу частот генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA з розвитком легкої персистоючої бронхіальної астми показав незначне (в 1,14 рази) переважання генотипу A/G серед хворих, порівняно з носіями генотипу A/G серед практично здорових дітей і свідчив про знижений ризик розвитку патології ($OR=0.71$; 95% CI [0.25-2.06]). Носійство генотипу G/G також відмічалось частіше серед практично здорових дітей порівняно з частотою даного генотипу у хворих на легку персистоючу БА і також свідчило про негативну асоціацію з легким ступенем патології ($OR=0.25$; 95% CI [0.06-1.08]). Натомість, дослідження поширеності генотипу A/A серед дітей, як хворих на легку персистоючу БА, так і практично здорових, встановило значне (в 4,41 рази) переважання його серед пацієнтів, хворих на БА ($OR= 6.27$; 95% CI [1.26-31.29]; модель достовірна при $\chi^2= 7,81$; $p=0,02$).

Однак, така закономірність асоціації до легкого ступеня персистоючої БА ідентична частоті генотипів A/A, A/G і G/G та алелей A і G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA загальної групи персистоючого перебігу захворювання. Аналіз асоціації поліморфізму Ile50Val гена IL4RA з розвитком середньоважкого ступеня важкості персистоючої бронхіальної астми серед дітей за частотою алелей та генотипів представлений в таблицях 4.20 та 4.21. Матеріали дослідження вказують також на переважання алелі A серед хворих на середньо важку персистоючу БА порівняно з практично здоровими дітьми в 1,64 рази ($OR= 2,86$; 95% CI [1.14-7.21], а частота алелі G значно перевищує (в 1,74 рази) долю цієї алелі серед дітей групи контролю, жителів, що характеризується як знижений (негативний) ризик розвитку захворювання на середньоважкий ступінь БА ($OR=0.35$; 95% CI [0.14-0.88]; $\chi^2= 5,13$; $p=0,02$).

Таблиця 4.20 – Розподіл частот алелей і генотипів у хворих на середньо важку персистоуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Алелі та генотипи		Хворі на БА, n=16	Практично здорові діти, n=25	Всього
Алель	A	21	20	
Алель	G	11	30	
Генотип	A/A	6 (37,5%)	2 (8%)	8
Генотип	A/G	9 (56,25%)	16 (64%)	25
Генотип	G/G	1(6,25%)	7 (28%)	8
Загалом генів:		16	25	

Таблиця 4.21 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA з розвитком середньоважкого ступеня персистоуючої бронхіальної астми у дітей

Алелі	Хворі на БА, n = 16	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.656	0.400	5.13	0.02	2.86	1.14-7.21
Алель G	0.344	0.600			0.35	0.14-0.88
Генотип A/A	0.375	0.080	6.81	0.03	6.90	1.18-40.27
Генотип A/G	0.563	0.640			0.72	0.20-2.61
Генотип G/G	0.063	0.280			0.17	0.02-1.55

При порівняльному аналізі частот генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA серед дітей, хворих на середньоважкий ступінь персистоючої БА, і практично здорових, встановлено, що частота гомозиготного генотипу A/A вище у хворих на середньоважкий ступінь ніж серед практично здорових осіб в 4,69 рази ($OR= 6.90$; 95% CI [1.18-40.27]; $\chi^2= 5,13$; $p=0,02$). Нами відмічено, що сумарна частота домінантних генотипів A/A+A/G (табл. 4.22) поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA переважала у хворих на середньоважку персистоючу БА (0.938) порівняно з групою практично здорових дітей в 1,3 рази ($OR= 5.83$; 95% CI [0.64-52.88]; $\chi^2= 2.94$; $p=0,09$).

Натомість, частота гетерозиготного генотипу A/G – була дещо вищою (в 1,14 рази) у практично здорових дітей, ніж серед хворих на середньоважкий ступінь персистоючої БА ($OR= 0.72$; 95% CI [0.20-2.61]).

Слід зауважити, що і носії мутантного гомозиготного генотипу G/G також визначалися з більшою частотою серед практично здорових, ніж серед хворих ($OR=0.17$; 95% CI [0.02-1.55]; $\chi^2= 6,81$; $p=0,03$), сумарна частота рецесивних генотипів A/G+G/G (табл. 4.23) поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA переважала у практично здорових дітей (0.920) порівняно з хворими на середньо важку персистоючу БА ($OR= 0.14$; 95% CI [0.02-0.85]; $\chi^2= 5.41$; $p=0,02$).

Таблиця 4.22 - Домінантна модель наслідування середньоважкого ступеня персистоючої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 16	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A+A/G	0.938	0.720	2.94	0.09	5.83	0.64-52.88
Генотип G/G	0.063	0.280			0.17	0.02-1.56

Таблиця 4.23 - Рецесивна модель наслідування середньоважкої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 16	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип А/А	0.375	0.080	5.41	0.02	6.90	1.18-40.27
Генотип А/Г+Г/Г	0.625	0.920			0.14	0.02-0.85

В результаті дослідження було встановлено, що частота алелі А в групі хворих на БА достовірно переважала в 1,58 рази ($OR=2.58$; 95% CI [1.22-5.46]) носіїв зазначеної алелі серед практично здорових дітей, а алель G – домінувала серед дітей групи контролю та в 1,63 рази зустрічалася частіше порівняно з дітьми, хворими на БА (модель достовірна при $\chi^2= 6.25$; $p=0,01$). Відповідно, носії алелі А мають позитивну асоціацію з легким ступенем персистуючої БА, в той же час як носії алелі G – свідчать про негативний ризик патології.

Водночас, слід зазначити, що порівняльний аналіз міжалельних (алелі А і G) та між генотипових (генотипи А/А, А/Г та G/Г) показників, залежно від ступеню тяжкості перебігу захворювання відповідав результатам аналізу загальної групи дітей, хворих на персистуючу БА (табл. 4,10). Частота алелі А поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA при легкому ступені тяжкості БА була на 23,52%, при середньоважкому - на 37,5% вищою порівняно з алелею G ($p<0,05$). Порівняння ж відмінностей частоти алелі А між групами хворих залежно від ступенів тяжкості перебігу патології та практично здоровими дітьми свідчить про переважання зазначеної алелі при легкому ступені – на 21,76%, середньоважкому – на 28,75% у дітей, які страждають на алергічну БА ($p<0,05$).

4.3 Асоціація розвитку бронхіальної астми дітей за поліморфізмом rs1805010 Pe50Val гена IL4RA залежно від рівня контролю

В подальшому були вивчені асоціації з бронхіальною астмою у дітей за поліморфізмом rs1805010 Pe50Val гена IL4RA, залежно від рівня контролю захворювання. Розподіл дітей за алелями А, G та генотипами А/А, А/Г, G/G поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA серед хворих на контрольовану БА, і практично здорових дітей представлений в таблицях 4.24; 4.25 та 4.26.

Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що серед хворих на контрольовану БА частота алелі А становила 0.640 та зустрічалася частіше в 1,6 рази порівняно з частотою носіїв цієї алелі серед практично здорових дітей ($OR=2.67$; 95% CI [1.19-5.99]; $\chi^2= 5,77$; $p=0,02$). Натомість, частота носіїв алелі G поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA серед практично здорових дітей в 1,67 рази перевищувала носіїв з контрольованою бронхіальною астмою ($OR=0,38$; 95% CI [0,17-0,84]; $\chi^2= 5,77$; $p=0,02$).

Таблиця 4.24 - Розподіл дітей за алелями та генотипами поліморфізму rs1805010 Pe50Val гена IL4RA залежно від рівня контролю захворювання серед хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей

Рівень БА	Алелі				Генотип					
	А		G		А/А		А/Г		G/G	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Контрольований, n=25	16	64,00*	9	36,00	8	32,00	16	64,00**	1	4,00
Частково- контрольований, n=20	13	63,00*	7	37,00	7	35,00	11	55,00**	2	10,00
Неконтрольовані, n=30	20	65,00*	10	35,00	11	37,00	17	57,00**	2	6,00

Практично здорові діти, n=25	10	40,00	15	60,00	2	8,00	16	64,00	7	28,00
------------------------------	----	-------	----	-------	---	------	----	-------	---	-------

Примітки:

1. *- $p < 0,01$ – різниця достовірна між групами, носіями алелей;
2. **- $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами, носіями генотипів.

Таблиця 4.25 – Розподіл частоти алелей і генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, залежно від рівня контролю захворювання серед хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей (контрольована БА)

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	32	20	
Алель	G	18	30	
Генотип	A/A	8 (32%)	2 (8%)	10
Генотип	A/G	16 (64%)	16 (64%)	32
Генотип	G/G	1(4%)	7 (28%)	8
Загалом генів:		25	25	

Таблиця 4.26 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA з контрольованим рівнем бронхіальної астми у дітей

Алелі	Хворі на БА, n = 25	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.640	0.400	5.77	0.02	2.67	1.19-5.99
Алель G	0.360	0.600			0.38	0.17-0.84
Генотип A/A	0.320	0.080	8.10	0.02	5.41	1.02-28.79
Генотип A/G	0.640	0.640			1.00	0.32-3.17
Генотип G/G	0.040	0.280			0.11	0.01-0.95

Дослідження результатів розподілу генотипів A/A, A/G, G/G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед хворих на контрольовану БА, і практично здорових дітей, дають підстави зробити заключення про те, що частота гомозиготного генотипу A/A домінувала серед хворих на контрольований перебіг захворювання та була в 4,0 рази вищою порівняно з носіями генотипу A/A серед дітей групи контролю ($OR=5,41$; 95% CI [1,02-28,79]).

Аналіз розподілу частоти генотипу G/G свідчить про переважання її серед практично здорових дітей в 7,0 разів порівняно з носіями мутантного генотипу G/G порівняно з хворими на контрольовану БА ($OR=0,11$; 95% CI [0,01-0,95]).

Частота генотипу A/G серед хворих на контрольовану БА була однаковою порівняно з носіями данного генотипу серед практично здорових дітей (відповідно: 0,640 та 0,640; $OR = 1.00$; 95% CI [0,32-3,17]). Вище наведена модель наслідування з контрольованою БА достовірна при $\chi^2 = 8,10$; $p = 0,02$).

Ураховуючи переважання частоти алелі А серед носіїв у хворих на контрольовану БА та присутність цієї алелі серед носіїв генотип A/A і A/G, нами проведений порівняльний аналіз розподілу сумарної зазначеної частоти генотипів у хворих на контрольовану БА та серед практично здорових дітей (табл. 4.27).

Таблиця 4.27 - Домінантна модель наслідування контрольованої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 25	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A+A/G	0.960	0.720	5.36	0.02	9.33	1.05-82.78
Генотип G/G	0.040	0.280			0.11	0.01-0.95

Результати аналізу домінантної моделі наслідування контрольованої бронхіальної астми за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA достовірно показали, що у разі носійства гомозиготного генотипу A/A, або гетерозиготного генотипу A/G та алелі A, у дітей відмічається підвищений ризик наслідування контрольованої БА ($OR= 9,33$; $95\%CI [1.05-82,78]$; $\chi^2= 5,36$; $p=0,02$). В той же час, у разі наявності алелі G, гомозиготного генотипу G/G або A/G (табл.4.28) – знижений ризик наслідування контрольованого перебігу захворювання за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA ($OR= 0,18$; $95\%CI [0,01-0,95]$; $\chi^2= 4,50$; $p=0,03$).

Таблиця 4.28 - Рецесивна модель наслідування контрольованої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 25	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A	0.320	0.080	4.50	0.03	5.41	1.02-28-79
Генотип A/G+G/G	0.680	0.920			0.18	0.01-0.95

На підставі розподілу частоти алелей і генотипів поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед хворих на частково-контрольовану бронхіальну астму та практично здорових дітей (табл. 4.29; 4.30) була встановлена закономірність, яка характеризує, знову таки, домінування алелі A в 1,65 рази ($OR= 2.50$; $95\%CI [1.06-5.87]$; $\chi^2=4.50$; $p=0,03$) і генотипу A/A в 4,38 рази ($OR= 6.19$; $95\%CI [1.12-34.321]$; $\chi^2=5.63$; $p=0,02$) серед пацієнтів порівняно з дітьми, носіями алелі A та гомозиготного генотипу A/A, групи контролю.

Таблиця 4.29 – Розподіл частоти алелей і генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA серед хворих на частково контрольовану бронхіальну астму та практично здорових дітей

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	25	20	
Алель	G	15	30	
Генотип	A/A	7(35%)	2 (8%)	
Генотип	A/G	11(55%)	16 (64%)	
Генотип	G/G	2(10%)	7 (28%)	
Загалом генів:		20	25	

Таблиця 4.30 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA з частково контрольованою бронхіальною астмою у дітей

Алелі	Хворі на БА, n = 20	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.625	0.400	4.50	0.03	2.50	1.06-5.87
Алель G	0.375	0.600			0.40	0.17-0.94
Генотип A/A	0.350	0.080	5.63	0.02	6.19	1.12-34.32
Генотип A/G	0.550	0.640			0.69	0.21-2.29
Генотип G/G	0.100	0.280			0.29	0.05-1.57

Результати такого твердження чітко прослідковуються при аналізі домінантної моделі наслідування частково контрольованої бронхіальної астми за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у дітей (табл.4.31).

Таблиця 4.31 - Домінантна модель наслідування частково контрольованої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 20	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI

Генотип А/А+А/Г	0.900	0.720	2.25	0.13	3.50	0.64-19.20
Генотип G/G	0.100	0.280			0.29	0.05-1.57

Водночас, частота алелі G була вищою у практично здорових дітей в 1,6 рази порівняно з хворими на частково контрольовану БА ($OR= 0.40$; $95\%CI [0.17-0.94]$; $\chi^2=4.50$; $p=0,03$). Серед практично здорових дітей з більшою частотою визначався і гамозиготний генотип G/G, який перевищував частоту зазначеного генотипу у хворих в 2,8 рази ($OR= 0.29$; $95\%CI [0.05-1.57]$; $\chi^2=5.63$; $p=0,02$). Частота гетерозиготного генотипу А/Г практично однаково була виявлена як серед хворих так і практично здорових дітей.

Відповідно, на підставі проведеного аналізу розподілу частоти алелі G і генотипів G/G за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на частково контрольовану БА та практично здорових дітей, можна зробити висновок, що носії алелі G, генотипу G/G мають негативну асоціацію з частково контрольованою БА ($OR < 1$). Наведені результати аналізу рецесивної моделі наслідування частково-контрольованої бронхіальної астми за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у дітей, представлені в таблиці 4.32, на наш погляд, переконливо вказують на знижений ризик патології ($OR= 0.16$; $95\%CI [0.03-0.89]$; $\chi^2=5.06$; $p=0,02$).

Таблиця 4.32 - Рецесивна модель наслідування частково-контрольованої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 20	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип А/А	0.350	0.080	5.06	0.02	6.19	1.12-34.32
Генотип А/Г+G/G	0.650	0.920			0.16	0.03-0.89

Порівняльний аналіз розподілу частот алелей і генотипів поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед хворих на неконтрольовану бронхіальну астму та практично здорових дітей наведений в таблицях 4.33 та 4.34.

Таблиця 4.33 –Розподіл частоти алелей і генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA серед хворих на неконтрольовану бронхіальну астму та практично здорових дітей

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	39	20	
Алель	G	21	30	
Генотип	A/A	11(36.66%)	2 (8%)	13
Генотип	A/G	17(56.67%)	16 (64%)	33
Генотип	G/G	2(6.67%)	7 (28%)	9
Загалом генів:		30	25	

Таблиця 4.34 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val генаIL4RA з неконтрольованим рівнем бронхіальної астми у дітей

Алелі	Хворі на БА, n = 30	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.650	0.400	6.85	0.009	2.79	1.28-6.05
Алель G	0.350	0.600			0.36	0.17-0.78
Генотип A/A	0.367	0.080	8.64	0.003	6.66	1.31-33.80
Генотип A/G	0.567	0.640			0.74	0.25-2.19
Генотип G/G	0.067	0.280			0.18	0.03-0.98

Матеріали дослідження вказують на те, що доля дітей з генотипом А/А серед хворих на неконтрольовану БА визначається частіше в 4,59 рази, ніж в групі контролю ($OR= 6.66$; 95%CI [1.31-33.80]). Генотип G/G поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA значно частіше (в 4,12 рази) визначався серед здорових дітей, порівняно з частотою у хворих на неконтрольовану БА ($OR= 0.18$; 95%CI [0,032-0,98], а гетерозиготний генотип А/G - незначно (в 1,13 рази) також частіше був серед осіб групи контролю ($OR= 0.74$; 95%CI [0.25-2.19]; $\chi^2=8.64$; $p=0,003$).

Аналіз розподілу частоти алелей А і G поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA показав підвищену частоту алелі А серед хворих шкільного віку на неконтрольовану БА порівняно з дітьми групи контролю в 1,66 рази ($OR= 2.79$; 95%CI [1.28-6.05]). Натомість, частота алелі G у практично здорових дітей – переважала частоту носіїв цієї алелі серед хворих на неконтрольовану БА в 1,71 рази ($OR= 0.36$; 95%CI [0.17-0.78]; $\chi^2=6.85$; $p=0.009$).

Відповідно, домінуючим генотипом поліморфного маркера Pe50Val гена IL4RA серед дітей являється генотип А/А і алель А (табл. 4.35), сукупна частота яких у хворих на неконтрольований перебіг БА, становить 0.933 порівняно з сукупною частотою наведених генотипів та алелей у дітей групи контролю, де вона складає 0.720 ($OR=5.44$; 95% CI[1.02-29.19]; $\chi^2=4.53$; $p=0.03$).

Таблиця 4.35 - Домінантна модель наслідування неконтрольованої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Pe50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 30	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип А/А+А/G	0.933	0.720	4.53	0.03	5.44	1.02-29.19
Генотип G/G	0.067	0.280			0.18	0.03-0.98

Результати дослідження встановили, що серед хворих на неконтрольовану БА, алель G та генотип G/G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед дітей, з достовірною різницею, зустрічалися рідше порівняно з групою контролю (табл. 4.36) ($OR=0.15$; 95% CI [0.03-0.76]; $\chi^2=6.21$; $p=0.01$).

Таблиця 4.36 - Рецесивна модель наслідування неконтрольованої бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей

Генотипи	Хворі на БА, n = 30	Практично здорові діти, n = 25	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A	0.367	0.080	6.21	0.01	6.66	1.31-33.80
Генотип A/G+G/G	0.633	0.920			0.15	0.03-0.76

Отже, отримані результати розподілу частоти генотипів A/A, A/G, G/G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед хворих на БА, з різним рівнем контролю, і практично здорових дітей, дають підстави зробити заключення про те, що частота гомозиготного генотипу A/A домінувала серед хворих як при контрольованому, частково контрольованому та неконтрольованому перебігу патології порівняно з групою практично здорових дітей: при контрольованому рівні захворювання вона становила 0.320, при частково-контрольованому - 0.350, неконтрольованому - 0.367 та не мала достовірних відмінностей між досліджуваними групами за рівнем контролю БА. Відповідно, діти, носії генотипу A/A і алелі A поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA, мають тенденцію до позитивної асоціації з БА, оскільки дані алелі та генотипи перевищують частоту генотипу A/A серед дітей групи контролю (0,080) більш ніж в 4.0 рази ($OR > 1$), однак не впливають на характер перебігу патології за рівнем контролю.

Резюме

На підставі проведеного аналізу отриманих даних генотипування за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей встановлено, що підвищений ризик розвитку захворювання на БА може виникати у носіїв гомозиготного генотипу A/A, оскільки у хворих на БА, вони зустрічається в 4,34 рази частіше (OR=6,10; 95% CI [1.33 – 27.93]; порівняно з практично здоровими дітьми ($\chi^2=11,96$; $p<0,003$).

Негативна асоціація з бронхіальною астмою у дітей спостерігається в разі носійства гомозиготного мутантного генотипу G/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, на підставі того, що у осіб шкільного віку вони зустрічаються рідше в 4,2 рази (OR=0,18, 95% CI [0,05 – 0,65]; $\chi^2=11,96$ %; $p=0,003$) порівняно з практично здоровими дітьми.

Поліморфізм rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей шкільного віку не асоціюється з тяжкістю перебігу БА, а має лише тенденцію асоціації даного маркера до розвитку захворювання. Частота гомозиготного генотипу A/A у 3,8 разів відмічалася частіше (0.304) серед хворих на інтермітуючу БА (OR=5.03; 95% CI [0.92 – 27.43]; $\chi^2= 7,19$; $p=0,007$) та в 4,45 рази - при персистуючому характері перебігу захворювання (0.356; OR=6.62; 95% CI [1.40-31.24]; $\chi^2=10.11$; $p=0,001$) порівняно з практично здоровими дітьми.

Частота гомозиготного генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA домінує також серед хворих, як при контрольованому, частково контрольованому та неконтрольованому рівні захворювання: при контрольованому рівні захворювання вона становила 0.320, при частково-контрольованому – 0.350, неконтрольованому - 0.367 та не мала достовірних відмінностей між досліджуваними групами за рівнем контролю БА.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Дудник В.М., Куцак О.В. (2018). Особливості поширеності поліморфізму Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей шкільного віку Вінниччини. *Journal of Education. Health and Sport*, 2017 7(5);943-934.

2. Дудник В.М., Куцак О.В. Поширеність генотипів та алелей поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей Вінниччини. Збірник матеріалів XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених ВНМУ «Перший крок в науку - 2018», 2018; 273-274.

3. Дудник В.М., Куцак О.В. (2018). Розподіл частот алелей та генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей, залежно від статі. Матеріали Харківської науково-практичної конференції «Проблеми сьогодення в педіатрії», 11-12.

4. Дудник В.М., Куцак О.В. (2018). Поширеність генотипів та алелей поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості перебігу захворювання. *Journal of Education. Health and Sport*, 7(6); 1145-1159.

5. Дудник В.М., Куцак О.В. (2018). Доповідь молодих вчених на тему: «Розподіл частот генотипів та алелей за поліморфізмом Ile50 Val гена IL4RA у дітей, хворих на бронхіальну астму». XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених ВНМУ «Перший крок в науку - 2018».

РОЗДІЛ 5

ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ -4, – 6, ЯДЕРНО-ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРУ NF-κB У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ rs1805010 Ile50Val ГЕНА IL4RA, ТЯЖКОСТІ ТА КОНТРОЛЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

Багаточисельні дослідження поліморфних варіантів генів цитокінів, свідчать про те, що їх роль у розвитку БА у дітей залишається не до кінця з'ясованою, а характер перебігу патології багато у чому залежить від багаточисельних тригерних чинників [151].

На підставі раніше отриманих нами результатів дослідження з визначення вмісту ЯТФ NF-κB в сироватці крові, хворих на БА, та практично здорових дітей, було зроблено висновок, що основна функція ЯТФ NF-κB, являється швидке включення протизапальних генів у незалежності від тяжкості перебігу БА та рівня контролю [56,61,67,70,71,78], лише з тією різницею, що при персистуючому перебігу БА експресія ЯТФ NF-κB вища і він в більшій мірі активізує інші білки, які, в свою чергу, можуть активізувати експресію самого ЯТФ NF-κB.

Окрім того, при порівнянні показників рівнів інтерлейкінів залежно від тяжкості перебігу захворювання встановлено, що вміст зазначених цитокінів у сироватці крові був високим порівняно з групою практично здорових дітей, як при інтермітуючій, так і персистуючій БА, причому більша гіперпродукція інтерлейкінів визначалася у дітей із персистуючим перебігом захворювання. Відповідно, посилена продукція інтерлейкінів при персистуючому перебігу захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при БА у дітей, а отримані результати дають підстави розглядати рівні інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у сироватці крові, як маркери активності запального процесу та тяжкості перебігу патології.

Тому, наступною частиною нашої роботи стало дослідження зі

з'ясування відмінностей вмісту інтерлейкінів в сироватці крові у дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості перебігу та рівня контролю захворювання за індивідуальними генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. Проведене дослідження у дітей, які мешкають на території Вінниччини, виконано вперше та, на нашу думку, дозволить зробити певні рекомендації, щодо генотипування хворих на БА на наявність неблагоприємних генотипів і алелей досліджуваного гену для об'єктивізації прогнозу перебігу БА та більш ефективній тактиці лікування захворювання.

5.1 Вміст інтерлейкінів - 4, – 6 та ядерно-транскрипційного фактору (NF-кВ) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Результати дослідження рівня цитокіну інтерлейкіну – 6 (табл. 5.1) в сироватці крові у дітей, хворих на БА, показали, що доля його вмісту у носіїв мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA була в 1,7 рази вища порівняно з аналогічними показниками у носіїв генотипу A/A та в 1,4 – порівняно з рівнем ІЛ – 6 у носіїв генотипу A/G ($p < 0,05$).

Така закономірність з великою вірогідністю свідчать про тенденцію до підвищеного рівня інтерлейкіну – 6 у дітей, хворих на бронхіальну астму - носіїв генотипу G/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.

Натомість, аналіз отриманих результатів дослідження вмісту інтерлейкіну - 4, інтерлейкіну-6 та ЯТФ NF-кВ у хворих на БА за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA встановив, що рівень інтерлейкіну – 4 у хворих на БА, носіїв генотипу A/A, був у 1,9 рази вищим порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,05$), вміст інтерлейкіну – 6 перевищував показники у дітей групи контролю в 1,7 рази ($p < 0,05$), а ЯТФ NF-кВ – в 2,3 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1 – Вміст інтерлейкіну - 4, інтерлейкіну-6 та ядерно – транскрипційного фактору NF-kB у дітей, хворих на бронхіальну астму, за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Показники	Носії генотипу A/A		Носії генотипу A/G		Носії генотипу G/G	
	Хворі на БА, n=26	Здорові діти, n=2	Хворі на БА, n=44	Здорові діти, n=16	Хворі на БА, n=5	Здорові діти, n=7
Інтерлейкін-4 пг/мл	4,98 ±0,27*	2,6 ±1,20	4,33 ±0,21*	2,75 ±0,18	5,22 ±0,85*	2,35 ±0,25
Інтерлейкін- 6пг/мл	4,63 ±0,32**	2,70 ±0,50	5,59* ±0,28**	3,18 ±0,26	7,62* ±0,58**	2,81 ±0,28
NF-kB пг/мл	7,34 ±0,43*	3,25 ±0,65	6,64 ±0,35*	3,82 ±0,30	7,36 ±1,12*	3,43 ±0,35

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами хворих дітей та практично здорових дітей;
2. ** - $p < 0,05$ – різниця достовірна між групами хворих дітей та носіями генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA.

Слід зауважити, що при дослідженні вмісту цитокінів у носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA нами також отримані результати, які свідчать про підвищені рівні зазначених інтерлейкінів. Так, інтерлейкін – 4 в 1,6 рази перевищував рівень однойменного інтерлейкіну у практично здорових дітей; інтерлейкін– 6 – в 1,8 рази; рівень ЯТФ NF-kB, у хворих на БА, був вищим в 2,3 рази та становив $7,34 \pm 0,43$ пг/мл ($p < 0,05$).

Особливу увагу привертала результати аналізу рівнів інтерлейкінів- 4 та інтерлейкіну - 6, а також ЯТФ NF - kB у хворих на БА, які проживають на території Подільського регіону України, носіїв мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, у зв'язку зі значним (більш ніж у 2 рази) переважанням їх вмісту порівняно з практично здоровими дітьми: інтерлейкіну – 4 - в 2,2 рази, інтерлейкіну – 6 – в 2,7 рази, ЯТФNF - kB – в 2,

2 рази ($p < 0,05$).

Ураховуючи те, що ЯТФ NF-кВ шляхом транслокації в ядро клітини, з'єднуючись з відповідними приймаючими елементами, регулює продукцію прозапальних генів [61,70,71], включаючи і інтерлейкін – 6, а також протизапальних генів (інтерлейкін – 4), нами встановлено, що його вміст у порівнянні з інтерлейкіном – 6, у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу А/А поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, хоч і був підвищеним в 1,6 рази ($p < 0,05$), однак не мав статистичних взаємозв'язків за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена ($r = 0,343$; $p > 0,05$), а з інтерлейкіном - 4 - в 1,5 рази ($p < 0,05$) та був за характером кореляційного зв'язку прямим сильним ($r = 0,560$; $p < 0,05$).

В той же час, особливістю рівнів зазначених інтерлейкінів у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу А/Г поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, було те, що вміст ЯТФ NF-кВ підвищувався до $6,64 \pm 0,35$ пг/мл та переважав показники інтерлейкіна – 6 в 1,2 рази ($p < 0,05$), мав прямі середньої сили кореляційні взаємозв'язки ($r = 0,613$; $p < 0,05$), а інтерлейкіну – 4 – в 1,5 рази ($p < 0,001$). При цьому визначався прямий сильний взаємозв'язок ($r = 0,896$; $p < 0,05$).

Відмінностей між рівнями ЯТФ NF-кВ, інтерлейкіном-4 та інтерлейкіном - 6, у хворих на БА, які проживають на території Подільського регіону України, носіями мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами не встановлено ($p > 0,05$).

Отже, на підставі отриманих результатів дослідження можна припустити, що ядерно-нуклеарний фактор NF-кВ шляхом транслокації в ядро клітини, регулює продукцію прозапальних генів (інтерлейкін-6), та протизапальних (інтерлейкін – 4) у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу А/А поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, оскільки його вміст у порівнянні з інтерлейкіном – 6 був підвищеним в 1,6 рази ($p < 0,05$), а у порівнянні з інтерлейкіном - 4 - в 1,5 рази ($p < 0,05$) і був за характером кореляційного зв'язку прямим сильним ($r = 0,560$; $p < 0,05$).

У носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA вміст ЯТФ NF- κ B підвищувався до $6,64 \pm 0,35$ пг/мл та переважав показники інтерлейкіну - 6 в 1,2 рази ($p < 0,05$), мав прямі середньої сили кореляційні взаємозв'язки ($r = 0,613$; $p < 0,05$), а інтерлейкіна-4 – в 1,5 рази ($p < 0,001$). При цьому за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена визначався прямий сильний взаємозв'язок ($r = 0,896$; $p < 0,05$).

Відмінностей між рівнями ядерно-нуклеарного фактору NF- κ B, інтерлейкіном- 4 та інтерлейкіном - 6, у дітей, хворих на БА, носіями мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами не встановлено ($p > 0,05$).

5.2 Вміст інтерлейкінів - 4, - 6 та ядерно-транскрипційного фактору (NF- κ B) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA та тяжкості захворювання

В подальшому було заплановано проведення аналізу показників вмісту інтерлейкінів - 4 і інтерлейкіну - 6, а також ЯТФ NF- κ B з метою визначення їх впливу на тяжкість перебігу БА у дітей за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA (табл. 5.2). Важливо було дослідити, чи залежать рівні даних цитокінів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA від тяжкості перебігу БА у дітей?

В процесі дослідження виявлено, що при інтермітуючому перебігу захворювання рівні інтерлейкінів- 4, інтерлейкіну - 6 та ЯТФ NF - κ B також підвищувалися незалежно від носійства генотипів A/A, A/G та G/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA та були практично однаковими і не мали статистично значимої різниці ($p > 0,05$).

Таблиця 5.2 - Вміст інтерлейкіну - 6, інтерлейкіну-4 та ядерно – транскрипційного фактору NF-κB, у дітей, хворих на бронхіальну астму, за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості перебігу захворювання

Перебіг БА	Цитоки ни	Носії генотипів		
		A/A	A/G	G/G
		M±m	M±m	M±m
Інтермі- туючий, n= 23	ІЛ-4	4,23±0,42	4,20±0,33*	3,80**
	ІЛ-6	4,59±0,66*	5,80±0,35	8,50**
	NF κB	6,99±0,77	6,09±0,43	5,40**
Персис- туючий , n= 52	ІЛ-4	5,25±0,32	4,40±0,28**	5,58±0,99*
	ІЛ-6	4,65±0,38*	5,48±0,39	7,40±0,69***
	NF κB	7,47±0,53	6,93±0,47	7,85±1,30*
Практично здорові діти, n=25	ІЛ-4	2,6±1,20	2,75±0,18	2,35±0,25
	ІЛ-6	2,70±0,50	3,18±0,26	2,81±0,28
	NF- κB,	3,25±0,65	3,82±0,30	3,43±0,35

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
2. ** - $p < 0,01$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
3. *** - $p < 0,001$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;

Порівняльний аналіз вмісту даних цитокінів при інтермітуючому перебігу БА та рівнями зазначених цитокінів у практично здорових дітей, засвідчив підвищення показників - інтерлейкіну – 4: у носіїв генотипу A/A –

в 1,6 рази ($p>0,05$), генотипу A/G – в 1,5 рази ($p<0,01$), генотипу G/G в 1,6 рази ($p<0,001$); інтерлейкіну - 6: у носіїв генотипу A/A - в 1,7 рази ($p>0,05$), A/G – в 1,8 рази ($p<0,001$), G/G – в 3,0 рази ($p<0,001$); ядерно-нуклеарного фактору NF-кВ: у представників генотипу A/A – в 2, 2 рази ($p<0,01$), носіїв генотипу A/G – в 1, 6 рази ($p<0,01$), G/G – в 1,6 рази ($p<0,01$).

Рівні ЯТФ NF - кВ у дітей, хворих на інтермітуючу БА, за генотипами A/A, A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, відносно вмісту інтерлейкіну – 4 були збільшеними: у носіїв генотипу A/A в 1,7 рази ($p<0,05$), генотипу A/G – в 1,5 ($p<0,05$), а мутантного генотипу G/G – також в 1,5 рази ($p<0,05$).

Результати аналізу отриманих показників вмісту інтерлейкіну–4, інтерлейкіну – 6, та ЯТФ NF - кВ при персистуючому характері перебігу БА у дітей за генотипами поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, виявив те, що при персистуючому перебігу патології, на відміну від інтермітуючої БА, спостерігався підвищений рівень інтерлейкіну – 6 лише у носіїв мутантного генотипу G/G, який в 1,6 рази ($p<0,01$) переважав вміст в сироватці крові однойменного інтерлейкіну у носіїв гомозиготного генотипу A/A в 1,6 рази та в 1,4 рази – у носіїв гетерозиготного генотипу A/G ($p<0,05$).

Оцінюючи, вміст інтерлейкіну – 4 при персистуючому перебігу БА за гомозиготним генотипом A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, була встановлена лише незначна тенденція до підвищення його рівня, яка не мала статистично значимих відмінностей порівняно з рівнем інтерлейкіну – 4 у хворих на інтермітуючий перебіг захворювання ($p>0,05$).

Разом з тим, аналіз вмісту інтерлейкіну – 6 за генотипом A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у хворих на персистуючий перебіг захворювання, показав підвищення його рівня ($4,65\pm 0,38$ пг/мл) порівняно з показниками ІЛ – 6 при інтермітуючій БА ($p<0,001$).

Відмінностей у рівнях ЯТФ NF - кВ, у дітей залежно від тяжкості перебігу патології за генотипом A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA встановлено не було ($p>0,05$).

В той же час, характер показників рівнів інтерлейкіну – 4 і ЯТФ NF - κB не відрізнявся один від одного та не мали достовірних відмінностей за генотипами A/A, A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA ($p > 0,05$).

При вивченні впливу на регуляторні механізми хронічного запального процесу низької інтенсивності, які відбуваються при БА ЯТФ NF-κB, залежно від тяжкості захворювання у дітей за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA було доведено, що його вміст у носіїв генотипу A/A при персистуючому перебігу захворювання перевищував показники рівнів інтерлейкіну – 4 в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз між вмістом в сироватці крові інтерлейкіну – 4 і інтерлейкіну – 6, а також ЯТФ NF – κB за генотипом A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості перебігу БА, та практично здоровими дітьми, показав підвищені їх рівні при персистуючій бронхіальній астмі. Так рівень ІЛ – 4 був підвищеним у 2,0 рази, однак, достовірних відмінностей не мав ($p > 0,05$). Вміст ЯТФ NF-κB був підвищеним у 2,3 рази порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

Водночас, у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами встановлені прямі сильні кореляційні взаємозв'язки між вмістом в сироватці крові ЯТФ NF – κB, рівнями інтерлейкіну–4 ($r = 0,818; p < 0,05$) та інтерлейкіну – 6 ($r = 0,772; p < 0,05$). В прямому сильному поєднанні знаходилися також інтерлейкіни – 4 і 6 ($r = 0,729; p < 0,05$).

За отриманими результатами дослідження можна припустити, що при персистуючому перебігу захворювання в організмі дитини включаються механізми відповіді на специфічний для бронхіальної астми запальний процес шляхом підвищення вмісту зазначених генетичних чинників, які знаходяться у тісному регуляторному взаємозв'язку, порушення якого може привести до ускладнених наслідків (персистуючої БА).

У дітей, хворих на БА, носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010

Ile50Val гена IL4RA, при персистуючому перебігу захворювання відмічені підвищені рівні цитокінів інтерлейкіну – 4 в 2,4 рази ($p < 0,05$), інтерлейкіну – 6 – в 2,6 рази ($p < 0,001$), ЯТФ NF–кВ – в 2,8 рази ($p < 0,05$) порівняно з вмістом даних цитокінів у практично здорових дітей.

При з'ясуванні впливу ЯТФ NF – кВ на регуляцію вивільнення інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, при персистуючому перебігу захворювання нами не встановлений його вплив на вміст у сироватці крові, як у відношенні до рівнів інтерлейкіну – 4, так і до інтерлейкіну – 6 ($p > 0,05$).

Виходячи із наведених результатів дослідження впливу показників вмісту інтерлейкінів – 4 і інтерлейкіну - 6, а також ЯТФ NF–кВ на характер тяжкості перебігу БА у дітей за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, можна зробити наступні висновки:

При інтермітуючому перебігу захворювання рівні інтерлейкінів- 4, інтерлейкіну – 6 та ЯТФ NF – кВ, підвищуються незалежно від носійства генотипів A/A, A/G чи G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, є практично однакові та не мають достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз вмісту даних цитокінів при інтермітуючому перебігу БА та їх рівнями у практично здорових дітей, засвідчив підвищення інтерлейкіну – 4: у носіїв генотипу A/A – в 1,6 рази ($p > 0,05$), генотипу A/G – в 1,5 рази ($p < 0,01$), генотипу G/G в 1,6 рази ($p < 0,001$); інтерлейкіну - 6: у носіїв генотипу A/A - в 1,7 рази ($p > 0,05$), A/G – в 1,8 рази ($p < 0,001$), G/G – в 3,0 рази ($p < 0,001$); ядроно – транскрипційного фактору NF - кВ: у представників генотипу A/A – в 2,2рази ($p < 0,01$), носіїв генотипу A/G – в 1,6 рази ($p < 0,01$), G/G – в 1,6 рази ($p < 0,01$).

Рівні ЯТФ NF - кВ у дітей, які проживають на території Подільського регіону України, хворих на інтермітуючу БА, за генотипами A/A, A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, порівняно з вмістом інтерлейкіну – 4 були збільшеними: у носіїв генотипу A/A в 1,7 рази ($p < 0,05$), генотипу A/G – в 1,5 ($p < 0,05$), мутантного генотипу G/G – в 1,5 рази ($p < 0,05$).

При персистуючій бронхіальній астмі рівень ІЛ – 4 був підвищеним у 2,0 рази, однак, статистичних відмінностей не мав ($p>0,05$). Вміст ЯТФ NF- κ B був підвищеним у 2,3 рази порівняно з практично здоровими дітьми ($p<0,001$).

У дітей, хворих на БА, носіїв генотипу G/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, при персистуючому перебігу захворювання визначався підвищений рівень цитокінів: інтерлейкіну – 4 в 2,4 рази ($p<0,05$), інтерлейкіну – 6 – в 2,6 рази ($p<0,001$), ЯТФ NF – κ B – в 2,8 рази ($p<0,05$) порівняно з вмістом даних цитокінів у практично здорових дітей.

При персистуючому перебігу захворювання у носіїв генотипу G/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA не встановлено переважання його вмісту порівняно з інтерлейкіном – 4 та інтерлейкіном – 6 ($p>0,05$).

5.3 Вміст інтерлейкінів - 4, – 6 та ядерно-транскрипційного фактору (NF- κ B) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA та рівня контролю захворювання

При аналізі сироваткового вмісту цитокінів, які характеризують активність БА у дітей, нами виявлені їх значні відмінності з різними рівнями контролю захворювання.

Згідно отриманих результатів дослідження особливостей вмісту цитокінів у сироватці крові дітей, хворих на БА, за гомозиготним генотипом A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, наведених в таблиці 5.3, рівень інтерлейкіну – 4 був оцінений найвищим у пацієнтів з частково контрольованим перебігом захворювання.

Так, його вміст в сироватці крові становив $6,10\pm 0,47$ пг/мл та в 1,2 рази перевищував вміст інтерлейкіну-4 у дітей при повному контролі БА і в 1,4 рази – при неконтрольованому перебігу захворювання. Разом з тим аналіз рівнів інтерлейкіну – 4 порівняно з вмістом даного цитокіну у практично

здорових дітей, показав значну його активацію незалежно від рівня контролю БА. У носіїв генотипу А/А при контрольованому перебігу патології, він був вищим у 1,9 рази ($p < 0,05$), при частковоконтрольованому - в 2,4 рази ($p < 0,05$), при неконтрольованому перебігу БА вміст інтерлейкіну – 4 також був підвищеним, однак, статистично значимої різниці не мав ($p > 0,05$).

Таблиця 5.3 - Вміст інтерлейкіну - 6, інтерлейкіну-4 та ядерно – транскрипційного фактору NF - κB у дітей, хворих на бронхіальну астму за генотипами поліморфного маркера ІІе50Val гена ІІ4RА, залежно від рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	Цито-кіни	Носії генотипів		
		А/А	А/Г	Г/Г
Контрольований, n=25	ІІ-4	4,91±0,38*	4,29±0,40**	3,80***
	ІІ-6	4,66±0,75	5,83±0,59**	8,50***
	NF κB	7,19±0,31***	7,22±0,87**	5,40
Частково контрольований, n= 20	ІІ-4	6,10±0,47*	4,28±0,41*	5,55±1,75
	ІІ-6	5,21±0,44**	5,37±0,54**	7,35±1,15**
	NF κB	9,53±0,91***	6,40±0,54**	7,75±2,35
Неконтрольований, n=30	ІІ-4	4,32±0,40	4,06±0,34*	5,60±1,70
	ІІ-6	4,00±0,46	5,37±0,46**	7,45±1,25**
	NF κB	6,03±0,53*	6,29±0,53**	7,95±2,15
Практично здорові діти, n=25	ІІ-4	2,6±1,20	2,75±0,18	2,35±0,25
	ІІ-6	2,70±0,50	3,18±0,26	2,81±0,28
	NF κB	3,25±0,65	3,82±0,30	3,43±0,35

Примітки:

1. *- $p < 0,05$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
2. **- $p < 0,01$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
3. ***- $p < 0,001$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;

дітьми;

Слід зазначити також, що рівні інтерлейкіну – 6 практично з однаковим підвищеним вмістом спостерігалися у носіїв генотипу A/A за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, як при контрольованому, частковоконтрольованому та неконтрольованому перебігу БА. Будь-яких достовірних відмінностей нами не встановлено. Натомість, порівняльний аналіз вмісту інтерлейкіну – 6, залежно від рівня контролю патології, встановив підвищений вміст (в 1,9 рази; $p < 0,01$) цього цитокіну лише у хворих, які мали частково контрольований перебіг порівняно з практично здоровими дітьми.

Водночас, сироватковий вміст ЯТФ NF – kB у носіїв генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, також домінував у дітей, хворих на частково-контрольований рівень, був високим порівняно з практично здоровими дітьми у 2,9 рази ($p < 0,001$), порівняно з вмістом у дітей з контрольованою БА – в 1,3 рази ($p < 0,05$), неконтрольованим перебігом – в 1,5 рази ($p < 0,05$). Перевищували також, у порівнянні з практично здоровими дітьми, показники вмісту ЯТФ NF - kB у дітей з повним контролем захворювання (в 2,2 рази; $p < 0,001$) так і з неконтрольованим перебігом БА (в 1,7 рази; $p < 0,05$).

У носіїв генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA при аналізі перебігу БА за рівнями контролю статистично доведена певна закономірність підвищених рівнів ЯТФ NF – kB порівняно з цитокінами: інтерлейкіном – 4 та інтерлейкіном – 6. При контрольованому перебігу захворювання вміст ЯТФ NF – kB перевищував показники інтерлейкіну – 4 в 1,5 рази ($p < 0,05$), частково контрольованому – в 1,6 рази ($p < 0,05$), неконтрольованому – в 1,4 рази ($p < 0,05$). Сироватковий вміст ЯТФ NF – kB, порівняно з інтерлейкіном – 6, також з достовірною різницею підвищувався. При контрольованому перебігу БА – в 1,5 рази ($p < 0,05$), частково контрольованому – в 1,8 ($p < 0,05$), неконтрольованому – в 1,5 рази ($p < 0,05$).

Нами показано, що рівень інтерлейкіну – 4 генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA був підвищеним та зустрічався з практично однаковим вмістом, як у дітей з контрольованим ($4,29 \pm 0,40$ пг/мл), частково контрольованим ($4,28 \pm 0,41$ пг/мл), а також з неконтрольованим перебігом БА ($4,06 \pm 0,34$ пг/мл) ($p > 0,05$). Аналіз вмісту інтерлейкіну – 6, залежно від рівня контролю БА, показав також підвищений його вміст у носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, незалежно від контрольованості захворювання, однак статистичної різниці між групами порівняння не мав ($p > 0,05$).

Високими залишалися показники ЯТФ NF – кВ, які також не мали статистичної різниці між рівнями контролю даної патології ($p > 0,05$).

Досліджуючи, паралелі показників вмісту ЯТФ NF – кВ та рівнів інтерлейкіну-6 генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, були встановлені наступні результати: при повному контролі захворювання ЯТФ NF – кВ перевищував рівні інтерлейкіну -6, перевищував він і показники вмісту при частково-контрольованому та неконтрольованому рівнях БА, однак не мав статистичної різниці між досліджуваними групами порівняння ($p > 0,05$).

Аналізуючи, результати дослідження вмісту цитокінів у хворих, носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA порівняно з практично здоровими дітьми, встановлені статистично значимі підвищені рівні інтерлейкіну – 4 (в 1,6 рази; $p < 0,01$), інтерлейкіну - 6 (в 1,8 рази; $p < 0,01$) та ЯТФ NF-кВ (в 1,9 рази; $p < 0,01$) при контрольованому рівні захворювання. Вміст інтерлейкіну – 4 у дітей, хворих на частково-контрольовану БА, свідчив про зростання його рівня в 1,6 рази ($4,28 \pm 0,41$ пг/мл; $p < 0,05$), а у хворих на неконтрольований перебіг хвороби – в 1,5 рази ($4,06 \pm 0,34$ пг/мл; $p < 0,05$).

Результати дослідження інтерлейкіну – 6, залежно від рівня контролю захворювання, встановили, що при частково-контрольованому перебігу хвороби його рівень перевищував в 1,7 рази ($5,37 \pm 0,54$ пг/мл; $p < 0,01$) показники вмісту у практично здорових дітей. Рівень ЯТФ NF-кВ у хворих,

носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA порівняно з практично здоровими дітьми, також засвідчив його активізацію та становив $6,40 \pm 0,54$ пг/мл ($p < 0,01$).

Сироватковий вміст ЯТФ NF – κB генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA порівняно з інтерлейкіном – 6 також достовірно підвищувався. При контрольованому перебігу БА – в 1,5 рази ($p < 0,05$), частково-контрольованому – в 1,8 ($p < 0,05$), неконтрольованому – в 1,5 рази ($p < 0,05$), що може вказувати на значну регулюючу функцію ЯТФ NF – κB на запальний процес в легенях, незалежно від рівня контролю захворювання.

У носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA рівні інтерлейкіну – 4, інтерлейкіну – 6 та ЯТФ NF – κB були підвищеними незалежно від контрольованості БА та мали практично однаковий вміст як при контрольованому, частково-контрольованому та неконтрольованому перебігу захворювання ($p > 0,05$).

Разом з тим, порівняльний аналіз з вмістом зазначених цитокінів у практично здорових дітей, продемонстрував підвищений їх рівень: при контрольованому перебігу (генотип G/G визначався лише у одного хворого), - інтерлейкіну – 4 - в 1,6 рази ($3,80$ пг/мл; $p < 0,001$), інтерлейкіну - 6 – в 3,0 рази ($8,50$ пг/мл; $p < 0,001$). Натомість, вміст ЯТФ NF – κB генотипу G/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на контрольовану БА, достовірної різниці не мав ($p > 0,05$).

Наведені результати оцінки показників рівнів сироваткових інтерлейкінів при частково-контрольованому перебігу захворювання, характеризувалися відсутністю достовірної різниці за генотипом G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA між вмістом інтерлейкіну – 4 у хворих на БА та практично здоровими дітьми ($p > 0,05$). Зворотньо, інтерлейкін – 6 значно активізувався та перевищував рівні зазначеного цитокіну в 2,7 рази і становив $7,35 \pm 1,15$ пг/мл ($p < 0,01$). Ядерно-транскрипційний фактору NF – κB був також підвищеним, однак статистично

достовірної різниці не мав ($p > 0,05$).

Отже, на рівень контролю БА у дітей, носіїв генотипів поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, суттєвий вплив має активність ЯТФ NF- κ B, вміст якого в сироватці крові перевищує показники рівнів інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у носіїв генотипу A/A так і генотипу A/G ($p < 0,05$), незалежно від рівня контролю захворювання, який, в свою чергу, посилює продукцію інтерлейкіну – 4, вміст якого також не залежить від рівня контролю захворювання.

5.4 Показники функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Завданням нашого наступного етапу роботи було дослідити особливості змін показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на БА, залежно від характеру перебігу захворювання за наявності різних генотипів поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. На наш погляд, такий підхід може надати певні нові уявлення про індивідуальні особливості захворювання, прогнозувати виникнення та характер перебігу даного захворювання.

Наведені в таблиці 5.4 дані характеризують функцію зовнішнього дихання у дітей з різними генотипами за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. Аналіз спірометричних показників ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекса Тіффно та ПОШВ показав прогнозстично низькі значення порівняно з даними, отриманими у практично здорових дітей, незалежно від носійства різних генотипів за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.

Разом з тим, порівняльний аналіз між показниками ФЗД хворих на БА, та практично здоровими дітьми, визначив різні їх відхилення, залежно від генотипів A/A, A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, які характеризували лише тенденційні зміни результатів досліджень ФЗД.

Найбільші відмінності від належних величин ФЗД спостерігалися у носіїв генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA: ЖЕЛ- на 16,2%; ФЖЕЛ – на 23,23%; ОФВ₁ – на 31,3%; індекса Тіффно – на 14,4%; ПОШВ – на 9,9%, однак не мали статистично достовірної різниці ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4–Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA

Показники	Носії генотипів					
	A/A		A/G		G/G	
	Хворі на БА, n=26	Здорові діти, n=2	Хворі на БА, n=44	Здорові діти, n=16	Хворі на БА, n=5	Здорові діти, n=7
ЖЕЛ, %	76,31± 1,96***	91,00± 1,00	77,89± 1,23***	91,38± 0,48	74,80± 1,20***	91,00± 0,58
ФЖЕЛ, %	74,69± 1,70***	94,50± 0,50	76,68± 1,29***	95,38± 0,43	72,20± 1,83***	95,43± 0,57
ОФВ ₁ , %	66,77± 1,97***	91,50± 2,50	67,73± 1,66***	91,19± 0,38	59,80± 3,34***	91,14± 1,01
Індекс Тіффно, %	88,54± 2,04*	96,80± 2,10	88,02± 1,34***	95,73± 0,35	81,10± 3,36**	95,50± 0,73
ПОШВ, %	74,08± 0,99*	83,00± 2,00	74,50± 0,99***	83,50± 0,68	72,40± 1,21***	82,29± 0,89

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
2. ** - $p < 0,01$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
3. *** - $p < 0,001$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми.

Слід зауважити, що ОФВ₁ та індекс Тіффно, являються одним із головних діагностичних критеріїв БА і хронічних обструктивних

захворювань легень [63,67,70,98], які дають змогу контролювати трахеобронхіальну прохідність.

Результати аналізу ОФВ₁, отриманих у дітей, носіїв генотипу А/А за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, показали помірного ступеня важкості обструктивні порушення за рахунок уповільнення форсованого видиху на 24,7% ($66,77 \pm 1,97$ %; $p < 0,001$). У носіїв генотипу А/Г - ОФВ₁ був сповільненим в 1,4 рази порівняно з належними величинами ($p < 0,001$). В той же час, у дітей, носіїв генотипу Г/Г, хворих на БА, даний показник перевищував належні величини на 31,3 % та носив, відповідно, середнього ступеня важкості обструктивні порушення за показниками ОФВ₁ ($59,80 \pm 3,34$ %; $p < 0,001$).

За результатами нашого дослідження з вивчення спірометричних показників ФЗД, форсована ЖЕЛ була дещо меншою порівняно з ЖЕЛ та фактично однаково повторювала її показники ($p > 0,05$). У носіїв генотипу А/А поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, ФЖЕЛ становила $74,69 \pm 1,70$ % та була меншою на 19,8% порівняно з належними величинами ($94,50 \pm 0,50$ %; $p < 0,001$). У носіїв генотипу А/Г сповільнення форсованого видиху в 1,2 рази було меншим порівняно з належними величинами у практично здорових дітей (відповідно, $76,68 \pm 1,29$ % та $95,38 \pm 0,43$ %; $p < 0,001$). Разом з тим, у носіїв генотипу Г/Г функція зовнішнього дихання характеризувалася порушенням вентиляції легень за рахунок зниження ФЖЕЛ на 23,23% порівняно з належними величинами ($p < 0,001$).

Слід зазначити, що більш надійною ознакою характеру бронхообструктивного синдрому є зниження індекса Тіффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), оскільки абсолютна величина ОФВ₁, може зменшуватися і при рестриктивних розладах зі сторони дихальної системи за рахунок пропорційного зменшення усіх показників ФЗД, включаючи ОФВ₁ та ФЖЕЛ [60,63]. У пацієнтів, носіїв генотипів А/А, А/Г та Г/Г за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, як наводилося раніше, показники ФЗД не різнилися між собою залежно від наявності різних генотипів. Однак, при

аналізі показників індекса Тіффно у хворих на БА та отриманих результатів дослідження у практично здорових дітей, нами встановлена достовірна різниця порушення ФЗД за рахунок знижених показників ОФВ₁: у носіїв генотипу A/A – на 8,3 % ($p < 0,05$); генотипу A/G – на 7,7% ($p < 0,001$); генотипу G/G -14,4% ($p < 0,01$).

Аналіз показників ПОШВ у хворих на БА, залежно від генотипів поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, показав характерне зниження ПОШВ, як у носіїв генотипу A/A, A/G так і G/G практично з однаковим відхиленням від величин, отриманих при дослідженні у практично здорових дітей: у носіїв генотипу A/A – на 8,9% ($p < 0,05$); A/G – на 9,0% ($p < 0,001$); генотипу G/G – на 9,9% ($p < 0,001$).

Підсумовуючи, отримані результати дослідження особливостей функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, носіїв поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, за параметрами легеневої ємності і швидкісних показників спірометрії можна зазначити, що показники ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекс Тіффно та ПОШВ, чітко показали прогностично низькі значення порівняно з даними, отриманими у практично здорових дітей, незалежно від носійства різних генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA ($p < 0,05$), які переконливо характеризували, зокрема, ступінь обструкції внутрішньо легневих повітроносних шляхів.

За результатами спірограметрії ОФВ₁ у дітей, носіїв генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, визначаються помірного ступеня важкості обструктивні порушення за рахунок уповільнення форсованого видиху, який на 24,7% нижчий від показників групи контролю ($66,77 \pm 1,97\%$; $p < 0,001$). У носіїв генотипу A/G - в 1,4 рази меншим порівняно з належними величинами ($p < 0,001$). У дітей з генотипом G/G показник ОФВ₁ був сповільненим порівняно з практично здоровими дітьми на 31,3 % та носив середнього ступеня важкості обструктивні порушення ($59,80 \pm 3,34\%$; $p < 0,001$).

В послідуєчому, з метою оцінки впливу внутрішніх генетичних

чинників на особливості перебігу БА у дітей, стало дослідження ФЗД за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, залежно від тяжкості захворювання (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 - Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості перебігу захворювання

Перебіг БА	Носії генотипів	Показники функції зовнішнього дихання				
		ЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, %	ОФВ1,%	Індекс Тіффно,%	ПОШВ,%
Інтермітуючий, n= 23	A/A, n=7	85,28 ±4,29	81,29 ±4,14*	76,14 ±3,47**	94,07 ±3,48	77,86 ±2,03
	A/G, n=15	85,07 ±2,12*	84,47 ±1,95***	78,80 ±2,15***	93,37 ±1,30	81,73 ±1,27
	G/G, n=1	75,00***	78,00***	73,00***	93,50*	77,00***
Персисуючий, n= 52	A/A, n=19	73,00 ±1,67***	72,26 ±0,47***	63,32 ±1,84***	86,50 ±2,36*	86,50 ±2,36
	A/G, n= 29	74,17 ±0,96***	72,65 ±1,09***	62,00 ±1,33***	85,26 ±1,72***	70,76 ±0,63***
	G/G, n=4	74,75 ±1,55***	70,75 ±1,44***	56,50 ±0,65***	78,00 ±1,65***	71,25 ±0,48***
Практично здорові діти, n=25	A/A, n=2	91,00 ±1,00	94,50 ±0,50	91,50 ±2,50	96,80 ±2,10	83,00 ±2,00
	A/G, n=16	91,38 ±0,48	95,38 ±0,43	91,19 ±0,38	95,73 ±0,35	83,50 ±0,68
	G/G, n=7	91,00 ±0,58	95,43 ±0,57	91,14 ±1,01	95,50 ±0,73	82,29 ±0,89

Примітки:

1. *- $p < 0,05$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
2. **- $p < 0,01$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
3. ***- $p < 0,001$ – різниця достовірна між хворими та практично

здоровими дітьми.

Так, нами встановлено, що у носіїв генотипу A/A при інтермітуючому перебігу патології визначалося зниження показників ФЗД лише при форсованій ЖЕЛ (на 13,2%; $p < 0,05$) та ОФВ₁ (на 15,4%; $p < 0,01$), що характеризувало опір повітроносних шляхів на рівні великих бронхів, порівняно з результатами дослідження у практично здорових дітей.

Водночас, у хворих на БА, з наявністю генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, були виявлені знижені показники ЖЕЛ на 6,3% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ та ОФВ₁ носили високу статистично достовірну різницю ($p < 0,001$), сповільненого видиху, порівняно, як з належними величинами так і результатами дослідження спірометрії, отриманих нами у практично здорових дітей.

В той же час, у носіїв мутантного генотипу G/G функція зовнішнього дихання знижувалася за всіма її параметрами: ЖЕЛ на 16,0% ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – на 17,4% ($p < 0,001$), ОФВ₁ - на 18,1% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 2,0% ($p < 0,05$) та ПОШВ – на 5,29% ($p < 0,001$).

Ми простежили характер змін показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму, порівняно з практично здоровими дітьми за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. В результаті дослідження встановлено, що у носіїв генотипу A/A за всіма параметрами ФЗД відбувалося зниження показників: ЖЕЛ - на 18,0% ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – на 22,2% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 28,2% ($p < 0,001$), індекса Тіффно – на 10,3% ($p < 0,001$). При аналізі ПОШВ достовірних відмінностей нами не отримано ($p > 0,05$).

Характерною особливістю оцінки ФЗД у дітей, носіїв генотипу A/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, було те, що показник легеневої ємності ЖЕЛ становив $74,17 \pm 0,96\%$ та був нижчим порівняно з одноіменним генотипом при інтермітуючому перебігу БА на 10,9% ($p < 0,05$).

Форсована ЖЕЛ виявилась зниженою у порівнянні з показниками контрольної групи на 22,7% ($p < 0,001$), а відносно величин ФЖЕЛ у пацієнтів, хворих на інтермітуючу БА, – на 11,8% ($p < 0,001$). Поряд з цим ОФВ₁ також значно знижувався (на 29,2%) та залишався на рівні 62,00%, порівняно з відносними показниками ОФВ₁, встановлених у практично здорових дітей ($p < 0,001$). Слід зауважити те, що при персистуючому перебігу БА ОФВ₁ також знижувався, порівняно з відносними величинами ОФВ₁ при інтермітуючому перебігу захворювання, на 16,8% ($p < 0,001$). Індекс Тіффно у носіїв генотипу A/G за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA був нижчим на 17,5% ($p < 0,001$), порівняно з практично здоровими дітьми і на 8,1% ($p < 0,01$) - відносно показників при інтермітуючому перебігу хвороби. Піковий об'єм швидкості видиху, який характеризував зміни зі сторони центральних дихальних шляхів та силу видиху [184, 217, 235], за рахунок експіраторних м'язів, був також зниженим, як порівняно з параметрами даного показника у практично здорових дітей (на 12,7%; $p < 0,001$), так і з аналогічним ПОШВ при інтермітуючій БА (на 11,0%; $p < 0,001$).

При вивченні спірометричних показників ФЗД при персистуючій БА у хворих за генотипом G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами встановлені вірогідні відмінності знижених величин досліджуваних параметрів ФЗД порівняно з практично здоровими дітьми: ЖЕЛ – на 16,3% ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – на 24,7% ($p < 0,001$), ОФВ₁ - на 34,6% ($p < 0,001$), ПОШВ – на 112,0 ($p < 0,001$). Характер порушення ФЗД при персистуючій БА перевищував зміни зі сторони зовнішнього дихання у дітей, хворих на інтермітуючий перебіг захворювання, особливо ФЖЕЛ та ОФВ₁, які були знижені на 7,3 % ($p < 0,001$) та 16,5% ($p < 0,001$), відповідно. Різниця індекса Тіффно становила 15,5%, а ПОШВ – 5,8% ($p < 0,001$).

Отже, результати нашого дослідження можуть свідчити про наявність, навіть при інтермітуючому перебігу захворювання, суттєвих патологічних зрушень зі сторони ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекса Тіффно та ПОШВ, які свідчать про зниження прохідності бронхолегеневої системи та переважно

прослідковуються саме у носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA та поглиблюються при персистуючій БА. Відповідно, при БА залежно від важкості перебігу захворювання, високі достовірно знижені показники ФЗД виникають у разі носійства мутантного гомозиготного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.

Наступним завданням дослідження стало визначення показників ФЗД у хворих на БА за рівнем контролю захворювання за генотипами A/A, A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 - Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від рівня контролю захворювання

Перебіг БА	Носії генотипів	Показники функції зовнішнього дихання				
		ЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	Індекс Тіффно, %	ПОШВ, %
1	2	3	4	5	6	7
Контрольований, n=25	A/A, n=8	76,50 ±2,74**	77,25 ±2,48 ***	68,62 ±3,51 ***	87,50 ±3,58*	75,75 ±1,58*
	A/G, n=16	83,56 ±2,19**	83,81 ±1,95 ***	77,56 ±1,81 ***	92,77 ±1,20	79,31 ±1,37*
	G/G, n=1	75,00 ***	78,00 ***	73,00 ***	93,50*	77,00***
Частково контрольований, n= 20	A/A, n=7	77,57 ±4,69*	72,14 ±3,20 ***	66,86 ±3,83 ***	92,93 ±5,16	72,71 ±1,08**
	A/G, n=11	74,09 ±1,42 ***	72,82 ±0,84 ***	61,18 ±2,28***	83,45 ±2,93**	71,64 ±1,68***
	G/G, n=2	74,00 ±1,00 ***	71,50 ±1,50 ***	55,50 ±0,50***	76,65 ±3,35***	71,50 ±0,50***

Неконтрольований, n=30	A/A, n=11	75,36± 3,21 **	74,45± 3,03 ***	65,36± 3,21***	86,50± 2,48*	73,73± 1,92*
	A/G, n=17	75,00± 1,58 ***	72,47± 1,79 ***	62,71± 2,26***	86,52± 2,33**	71,82± 1,37***

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5	6	7
	G/G, n=2	75,50± 3,50 **	70,00± 3,00 ***	57,50± 0,50***	79,35± 1,25***	71,00± 1,00***
Практично здорові діти, n=25	A/A, n=2	91,00 ±1,00	94,50 ±0,50	91,50 ±2,50	96,80 ±2,10	83,00 ±2,00
	A/G, n=16	91,38 ±0,48	95,38 ±0,43	91,19 ±0,38	95,73 ±0,35	83,50 ±0,68
	G/G, n=7	91,00 ±0,58	95,43 ±0,57	91,14 ±1,01	95,50 ±0,73	82,29 ±0,89

Примітки:

1. *- $p < 0,05$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
2. ** - $p < 0,01$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми;
3. *** - $p < 0,001$ – різниця достовірна між хворими та практично здоровими дітьми.

При аналізі показників ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекса Тіффно та ПОШВ у дітей, хворих на БА, встановлена вірогідна різниця величин ФЗД між показниками спірометрії у хворих на БА та практично здоровими дітьми (рис. 5.0): при повному рівні контролю захворювання за генотипом А/А ЖЕЛ була знижена на 14,5% ($p < 0,01$), ФЖЕЛ – на 14,5% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 22,9% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 9,3% ($p < 0,05$), ПОШВ – на 7,3% ($p < 0,05$). За генотипом А/Г за таким же рівнем контролю досліджувані

параметри ФЗД також порушувалися: ЖЕЛ знижувалася на 7,8% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ – на 11,6% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 13,6 % ($p < 0,001$), індекс Тіффно – достовірних відмінностей не мав ($p > 0,05$), ПОШВ – на 4,2% ($p < 0,05$). У носіїв генотипу G/G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA зазначені величини ФЗД у порівнянні з практично здоровими дітьми відрізнялися на 7,8% (ЖЕЛ), форсована ЖЕЛ – на 17,4 % ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 18,1% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – лише на 2,0% ($p < 0,05$), ПОШВ – на 5,3 % ($p < 0,001$).

Слід зауважити також, що при аналізі представлених результатів дослідження показників ФЗД у хворих на частково-контрольований перебіг БА, незалежно за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, порівняно з практично здоровими дітьми, відмічено зниження прохідності бронхолегеневої системи за усіма параметрами функції зовнішнього дихання.

За генотипом A/A ЖЕЛ була знижена на 13,4% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ – на 22,4% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 24,6% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – статистично різниці не мав, а ПОШВ була знижена на 10,3% ($p < 0,01$).

Відповідно, у носіїв генотипу A/G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA при частковому контролі захворювання ЖЕЛ становила $74,09 \pm 1,42\%$ та була знижена порівняно з практично здоровими дітьми на 17,3% ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – на 22,6% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 30,0% ($p < 0,001$), індекс Тіффно був знижений на 12,3% ($p < 0,01$), ПОШВ – на 11,9% ($p < 0,001$).

Натомість, у хворих, носіїв генотипу G/G, величини ФЗД були зниженими на 17,0% (ЖЕЛ), форсована ЖЕЛ – на 23,9% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 35,6% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 18,9% ($p < 0,001$), ПОШВ – на 10,8% ($p < 0,001$).

Водночас, неконтрольований рівень БА у дітей за генотипом A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA відрізнявся ФЗД від практично здорових дітей наступними результатами: ЖЕЛ була знижена на 15,6% ($p < 0,01$), ФЖЕЛ – на 20,1% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 26,1% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 10,3% ($p < 0,05$), ПОШВ становила $73,73 \pm 1,92$ ($p < 0,05$) і була

зниженою порівняно з ПОШВ у практично здорових дітей на 9,3% ($p < 0,05$).

ЖЕЛ у хворих з неконтрольованим рівнем захворювання за генотипом A/G, порівняно з практично здоровими дітьми, з високою достовірною різницею ($p < 0,001$) була знижена на 16,4%, при дослідженні ФЖЕЛ – також визначалися більш низькі (на 23,0%; $p < 0,001$) показники ніж у практично здорових дітей. Відповідно, ОФВ₁ був нижчим на 28,5% ($p < 0,001$), а індекс Тіффно - на 9,2% ($p < 0,01$). Значення ПОШВ на 11,7% ($p < 0,001$) відрізнялося від показників ФЗД у практично здорових дітей за генотипу A/G.

Проте, при аналізі показників спірометрії у носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA при неконтрольованому рівні бронхіальної астми ЖЕЛ знижувалася на 15,5% ($p < 0,01$), ФЖЕЛ - на 25,4% ($p < 0,001$), ОФВ₁ – на 33,6 % ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 16,2% ($p < 0,001$), ПОШВ – на 11,3 % ($p < 0,001$).

Ми спрямовано провели аналіз параметрів ФЗД у дітей за різними генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA порівняно з величинами ФЗД, отриманих у практично здорових дітей і встановили, що за рівнями контролю не існує статистично достовірної різниці ЖЕЛ залежно від носійства генотипів, вона знижувалася, як при контрольованому, так і при частково-контрольованому, а також і при неконтрольованому рівні БА ($p > 0,05$).

Отримані результати показників ФЗД у носіїв генотипу A/G свідчать про достовірно значимо знижені величини ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекса Тіффно та ПОШВ ($p < 0,001$) при частково-контрольованому та неконтрольованому рівні БА у дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. Статистично достовірно зниженими вони спостерігалися також у носіїв гомозиготного мутантного генотипу G/G ($p < 0,001$). Натомість, для контрольованого перебігу захворювання характерним було достовірно ($p < 0,001$) знижене переважання величин ФЗД у носіїв генотипу A/A порівняно з хворими на БА, носіями генотипів A/G та G/G за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA. Для неконтрольованого та частково-контрольованого

рівня захворювання характерним є наявність у дітей алелі G, яка присутня, як у гетерозиготному генотипі A/G так і в мутантному гомозиготному генотипі G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, та яка може негативно впливати на рівень контролю БА.

Резюме

Отже, на підставі отриманих нами результатів дослідження з визначення впливу внутрішніх факторів на перебіг бронхіальної астми у дітей за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA було встановлено, що ядерно-транскрипційний фактор NF-кВ шляхом транслокації в ядро клітини, регулює експресію генів (інтерлейкін-6), та (інтерлейкін - 4) у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, оскільки його вміст у порівнянні з інтерлейкіном - 6 був підвищеним в 1,6 рази ($p < 0,05$), а у порівнянні з інтерлейкіном - 4 - в 1,5 рази ($p < 0,05$) та за характером кореляційного зв'язку був прямим сильним ($r = 0,560$; $p < 0,05$).

У носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA вміст ЯТФ NF - кВ підвищувався до $6,64 \pm 0,35$ пг/мл та переважав показники інтерлейкіну - 6 в 1,2 рази ($p < 0,05$), мав прямі середньої сили кореляційні взаємозв'язки ($r = 0,613$; $p < 0,05$), а інтерлейкіна-4 - в 1,5 рази ($p < 0,001$). При цьому за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена визначався прямий сильний взаємозв'язок ($r = 0,896$; $p < 0,05$).

Відмінностей між рівнями ЯТФ NF-кВ, інтерлейкіном - 4 та інтерлейкіном - 6, у хворих на БА, носіями мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами не встановлено ($p > 0,05$).

При інтермітуючому перебігу захворювання рівні інтерлейкіну - 4, інтерлейкіну - 6 та ЯТФ NF - кВ підвищуються незалежно від носійства генотипів A/A, A/G чи G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, та є практично однаковими та не мають достовірно значимих відмінностей

($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз вмісту даних цитокінів при інтермітуючому перебігу БА та їх рівнями у практично здорових дітей, засвідчив підвищення інтерлейкіну – 4: у носіїв генотипу A/A – в 1,6 рази ($p > 0,05$), генотипу A/G – в 1,5 рази ($p < 0,01$), генотипу G/G в 1,6 рази ($p < 0,001$); інтерлейкіну - 6: у носіїв генотипу A/A - в 1,7 рази ($p > 0,05$), A/G – в 1,8 рази ($p < 0,001$), G/G – в 3,0 рази ($p < 0,001$); ЯТФ NF - κB: у представників генотипу A/A – в 2,2 рази ($p < 0,01$), носіїв генотипу A/G – в 1,6 рази ($p < 0,01$), G/G – в 1,6 рази ($p < 0,01$).

Рівні ЯТФ NF - κB у дітей, хворих на інтермітуючу БА, за генотипами A/A, A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, порівняно з вмістом інтерлейкіну – 4 були збільшеними: у носіїв генотипу A/A в 1,7 рази ($p < 0,05$), генотипу A/G – в 1,5 ($p < 0,05$), мутантного генотипу G/G – в 1,5 рази ($p < 0,05$).

При персистуючій бронхіальній астмі рівень ІЛ – 4 був підвищеним у 2,0 рази, однак, статистичних відмінностей не мав ($p > 0,05$). Вміст ЯТФ NF-κB був підвищеним у 2,3 рази порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

У дітей, хворих на БА, носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, при персистуючому перебігу захворювання визначався рівень цитокінів: інтерлейкіну – 4 в 2,4 рази ($p < 0,05$), інтерлейкіну – 6 – в 2,6 рази ($p < 0,001$), ЯТФ NF – κB – в 2,8 рази ($p < 0,05$), порівняно з вмістом даних цитокінів у практично здорових дітей.

Приперсистуючому перебігу захворювання у носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA його не встановлено переважання його вмісту порівняно з інтерлейкіном – 4 та інтерлейкіном – 6 ($p > 0,05$).

На рівень контролю БА у дітей, носіїв генотипів поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, суттєвий вплив має активність ЯТФ NF-κB, вміст якого в сироватці крові перевищує показники рівнів інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у носіїв генотипу A/A, так і генотипу A/G ($p < 0,05$),

незалежно від рівня контролю захворювання, який, в свою чергу, посилює продукцію інтерлейкіну – 4, вміст якого також не залежить від рівня контролю захворювання.

При інтермітуючому перебігу захворювання визначаються суттєві патологічні порушення зі сторони ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекса Тіффно та ПОШВ, які свідчать про зниження прохідності бронхолегеневої системи та переважно прослідковуються у носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA та поглиблюються при персистуючій БА. Відповідно, при БА, залежно від тяжкості перебігу захворювання, високі статистично значимо зниження показників ФЗД виникають у разі носійства мутантного рецесивного гомозиготного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.

Отримані результати показників ФЗД у носіїв генотипу A/G свідчать про статистично значимі знижені величини ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекса Тіффно та ПОШВ ($p < 0,001$) при частково контрольованому та неконтрольованому рівні БА у дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. Статистично достовірно зниженими вони спостерігалися і у носіїв гомозиготного мутантного генотипу G/G ($p < 0,001$). Для контрольованого перебігу захворювання характерним було достовірно ($p < 0,001$) знижене переважання величин ФЗД у носіїв генотипу A/A, порівняно з хворими на БА, носіями генотипів A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. Для неконтрольованого та частково контрольованого рівня захворювання характерним є наявність у дітей алелі G, яка присутня як у гетерозиготному генотипі A/G, так і в мутантному гомозиготному генотипі G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, яка може негативно впливати на рівень контролю БА.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За міжнародними даними ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), бронхіальна астма, не являється самостійною патологією, а скоріше сукупністю складних, окремих нозологій або фенотипів, кожний з яких визначається унікальною взаємодією генетичних та екологічних факторів [114,121].

Ураховуючи різноманіття алергічних компонентів, які можуть бути зовнішніми чинниками загострення БА та які характерні для певних територіальних регіонів [6,7,9,15,20], а також те, що у віковій групі 0–6 років у Вінницькій області зареєстровано найвищі показники БА, які перевищили середньостатистичні дані поширеності та захворюваності по Україні в 3,0 та 3,5 рази. Найвищі показники захворюваності на БА у віковій групі 7–14 років (0,7–0,64 на 1000 дитячого населення), поширеності — серед дітей віком 15–17 років (9,22–8,66 на 1000 дитячого населення) у Дніпропетровській, Вінницькій, Запорізькій, Харківській областях та м. Києві [68,69,75, 230], нами уточнені дані щодо етіологічних чинників, характерних саме для дітей Вінниччини, що провокують загострення персистуючої та інтермітуючої БА в залежності від віку з урахуванням того, що регіон у переважній більшості є сільськогосподарським. Подібний підхід, на наш погляд, може дати можливість на регіональному рівні проводити цільові профілактичні заходи запобігання, як виникнення так і попередження ускладнень загострення хвороби [1,6,9,11].

Не дивлячись на багаточисельність досліджень поліморфізмів генів цитокінів, залишається не до кінця з'ясованим їх значення у формуванні клінічних проявів атопічної БА у дітей [54,74, 223, 185]. Тому і було проведено дослідження з вивчення особливостей активності бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у хворих на алергічну бронхіальну астму та у практично здорових дітей,

оскільки саме він являється геном рецепторів цитокінів та медіаторів запалення.

Гени рецепторів цитокінів наділені надзвичайно високою ступеню поліморфізму [27,36, 18,19]. Згідно бази даних HuGENet, за результатами генетичних досліджень, описані дані з вивчення 1026 генів, пов'язаних з розвитком БА, в тому числі наукові роботи з вивчення генів цитокінів, одним із яких є поліморфізм rs1805010 Ile50Val гена IL4RA [15,17,19, 193,212,217].

Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових ефективних лікарських препаратів, освіченість хворих і лікарів, створення спеціальних програм ВООЗ, до теперішнього часу не вдається взяти під контроль захворюваність на БА. За даними епідеміологічних досліджень, рівень поширеності БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дітей — від 5 до 10%. Питома вага БА від усієї патології органів дихання становить від 0,6 до 2%. Особливу значимість проблемі БА в дітей надає положення, згідно з яким, рецидивні хвороби органів дихання в дітей є початком хронічної бронхолегеневої патології дорослого періоду життя [6,9, 166].

При аналізі літературних даних звертає на себе увагу той факт, що навіть при доволі вивченому механізмі патогенеза БА виникають дискусійні питання. В світі зараз ведуться пошуки генів, мутантні форми яких визначають розвиток атопії, що повинні у формуванні подібних ситуацій. Пізнання генетичних механізмів виникнення БА, безсумнівно, веде до нового розуміння природи захворювання і дозволить просунутися вперед на шляху її попередження і підвищення ефективності терапії [22,24,27].

У зв'язку з цим метою дослідження стало підвищення ефективності діагностики бронхіальної астми у дітей на підставі визначення сироваткових рівнів ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4,6.

Для цього були вивчені частота та структура БА, проведений клініко-лабораторний та статистичний аналіз результатів лікування та спостереження за 316 дітьми, хворими на бронхіальну астму.

Слід зазначити, що на стаціонарному лікуванні найменше знаходилося пацієнтів вікової групи 17-18 років. Натомість, статистично достовірно ($p < 0,05$) найбільша кількість хворих на БА припадала на віковий період 8 -12 років з переважанням захворювання серед хлопчиків порівняно з дівчатками. Загалом бронхіальна астма переважала у хлопчиків порівняно з дівчатками на 49,27% ($p < 0,001$).

Результати аналізу матеріалів дослідження свідчить також про те, що в клініці переважно знаходилися пацієнти з персистуючою БА (253 дітей; 80,06%), інтермітуюча – становила 19,94% (63 пацієнти). Подібний розподіл хворих на БА можна аргументувати тяжкістю перебігу БА, яка потребувала лікування в умовах стаціонару.

Характерною особливістю було те, що персистуюча БА зустрічалася у хлопчиків у вікових групах 8 – 12 років в 3,1 разів, а у віці 13 – 16 років – в 3,8 разів частіше порівняно з такими ж віковими періодами у дівчаток. В той же час, для інтермітуючого перебігу БА у віковій групі 8 – 12 років характерним було домінування захворювання у дівчаток порівняно з хлопчиками.

Нами встановлено, що у обстежених дітей, хворих на БА, ступінь загострення захворювання напряму залежало від рівня контролю БА. Розподіл пацієнтів за рівнем контролю перебігу персистуючої БА у залежності від віку та статі свідчить про те, що на стаціонарному лікуванні в клініці у переважній більшості знаходилися діти з неконтрольованою БА (141 – 55,73%), причому переважали хлопчики у вікових групах від 6-ти до 16-ти років, найбільше (63 – 24,9%) у віці 8-12 років. Частково контрольована персистуюча БА зустрічалася у 68 дітей (26,87%): 49 -19,36% хлопчиків та 19 дівчаток (7,51%). З приводу контрольованої БА лікування отримувало 44 пацієнта (17,4%) – хлопчиків 33 (13,05%), дівчаток – 11 (4,35%).

Таким чином, серед хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні переважали хлопчики з неконтрольованим рівнем БА.

Практично у всіх дітей (293 – 92,6%) нами виявлена успадкована

схильність до atopічних захворювань і лише у 23 хворих (7,4%) в анамнезі не було встановлено факторів, які б свідчили про генетично обумовлений розвиток алергічних захворювань.

Отримані результати дослідження показали, що у 253 пацієнтів з персистуючою БА переважали побутові алергени серед інших неінфекційних чинників, які становили 40,93% (149 випадків) та переважали у хлопчиків (94 – 28,82%) лише у групі 6 – 7 років. Для загострень інтермітуючої БА характерним було переважання знову таки побутових алергенів у групі пацієнтів 8-12 (9 дітей -16,98%) та 13 – 16 років (11 дітей -20,76%).

Отже, в результаті проведеного ретроспективного та проспективного клініко-статистичного аналізу результатів лікування та спостереження за 316 хворими на БА, нами уточнені фактори ризику розвитку захворювання у дітей, що дало можливість формувати групи пацієнтів, схильних до різних ступенів, періодів, рівня контролю БА в залежності від віку та статі.

Дотепер, патогенетичні механізми посиленого гемопоезу при БА в повній мірі не вивчені, а роль у цьому цитокінів, білків, які синтезуються лімфоцитами та являються регуляторами проліферації і диференціювання таких гемопоетичних клітин та клітин імунної системи [103,106] у дітей при БА в літературних джерелах ми не зустріли.

Слід також відмітити, що вельми важливим для прогнозування виникнення БА та ранньої діагностики захворювання, являється вивчення фізіологічних показників периферичної крові. При дослідженні основних клінічних показників периферичної крові загальної групи пацієнтів, хворих на БА, нами встановлено підвищення вмісту еритроцитів порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,01$), а також рівнів гемоглобіну ($p < 0,05$). Аналіз результатів дослідження гематокриту засвідчив її згущення ($35,33 \pm 0,05\%$; $p < 0,001$), яке призводить до виникнення гіпоксичного стану в організмі та розвитку дихальної недостатності.

Нами також проведений аналіз основних показників периферичної крові у дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості захворювання. Для

інтермітуючого та персистоуючого перебігу БА встановлені характерні підвищені показники крові ($p < 0.001$).

Разом з тим, при частково-контрольованому та неконтрольованому рівні хвороби, вміст гемоглобіну перевищував результати досліджень гемоглобіну порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$). При цьому SaO_2 була знижена на 1,94% при контрольованій, на 2,05% - при частково-контрольованій та на 3,69% - неконтрольованій бронхіальній астмі ($p < 0,001$).

Вірогідніше за все, збільшення кількості еритроцитів і рівнів гемоглобіну в крові дітей, хворих на БА, слід розцінювати як компенсаторний механізм посиленого гемопоезу на тривалу гіпоксію тканин в результаті хронічної дихальної недостатності, в меншій мірі при інтермітуючій БА та в більшій – при персистоуючому перебігу захворювання.

Останнє десятиліття в сучасній науці характеризується визнанням провідної ролі хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) у розвитку багатьох хронічних захворювань внутрішніх органів, включаючи також і хронічні обструктивні хвороби легень, а одним із важливих досягнень молекулярної біології є відкриття транскрипційної регуляції генів, які приймають участь в запальних процесах [132, 181, 194]. Дані літературних джерел вказують на те, що пригнічення ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B може, як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки даний фактор призводить до експресії ряду молекул, сприяючи виживанню клітин [91,92,94]. До теперішнього часу роль багатьох факторів ідентифікована, однак вклад деяких елементів даних транскрипційних факторів у розвитку і перебігу БА в достатній мірі не вивчені, особливо у дітей.

Саме тому, нами визначений вміст ЯТФ NF- κ B в сироватці крові у дітей та проведена оцінка його змін залежно від ступеню тяжкості та рівня контролю захворювання з метою визначення його ролі в патогенезі алергічної БА, формуванні клінічних особливостей перебігу захворювання. При аналізі отриманих результатів дослідження відзначалась достовірно

значима різниця між вмістом ЯТФ NF-кВ в сироватці крові у хворих на БА відносно рівнів нуклеарного фактору практично здорових дітей. Так, у загальній групі пацієнтів, хворих на БА, рівень ЯТФ NF-кВ в периферичній крові становив $7,15 \pm 0,25$ пг/мл та був у 1,95 рази вищим ніж у практично здорових дітей - $3,66$ пг/мл ($p < 0,001$).

Аналіз рівнів ЯТФ NF-кВ в сироватці крові при інтермітуючому та персистуючому перебігу БА, встановив, що вміст ЯТФ NF-кВ при інтермітуючій БА був у 1,86, а при персистуючій – у 2,05 рази вищим порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

В результаті дослідження вмісту ЯТФ NF-кВ в сироватці крові у хворих на БА, залежно від рівня контролю захворювання, були встановлені у 2,4 рази вищі його значення у пацієнтів, хворих на контрольовану БА, відносно показників практично здорових дітей ($p < 0,001$).

Отже, на підставі отриманих результатів дослідження з визначення вмісту ЯТФ NF-кВ в сироватці крові дітей, хворих на БА, та практично здорових дітей, можна припустити, що основна функція ЯТФ NF-кВ являється швидке включення протизапальних генів в незалежності від тяжкості перебігу БА та рівня контролю, лише з тією різницею, що при персистуючому перебігу БА експресія ЯТФ NF-кВ вища і він в більшій мірі активізує інші білки, які, в свою чергу, можуть активізувати експресію самого ЯТФ NF-кВ.

Відповідно, виходячи з матеріалів проведеного дослідження щодо участі в патогенетичних механізмах розвитку алергічної БА, можна припустити, ядерно-транскрипційний фактор NF-кВ являється пусковим чинником в цитокиновій регуляції ІЛ-4 та ІЛ-6, оскільки кожний із них може бути, як про-, так і протизапальним інтерлейкіном [161], які опосередковано (або напряму) впливають на холінергічні нерви, призводячи до гіперреактивності дихальних шляхів в результаті чого порушується функція бронхоальвеолярного лаважу. Можна також припустити, що цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-6), стимулює також і експресію фібробластів, основною функцією яких є

синтез та секреція білків, що призводить до гіперпродукції білків з послідуною обтурацією бронхолегеневої системи. В свою чергу при взаємодії компонентів міжклітинної речовини (гранулоцити, макрофаги, опасисті клітини, еозинофіли, В-клітини), відбувається процес проліферації за участю експресії гена рецептора цитокінів та медіаторів запалення (IL4RA), що може бути характерною складовою процесу саме при патогенезі алергічної БА.

Як відомо, в основі розвитку запалення та його хронічного перебігу при різних захворюваннях лежить дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами, а порушення їх регуляції може бути характерною ознакою як певного захворювання так і його фенотипічного прояву [47,125].

Дані літературних джерел свідчать про те, що проведена значна кількість досліджень із вивчення цитокінів при запальних захворюваннях легенів присвячена вивченню даної проблеми у дорослих [7, 8, 10, 12]. У той же час у сучасній літературі викладені лише фрагментарні дослідження патогенетичної ролі та терапевтичної ефективності системи цитокінів при бронхіальній астмі у дітей [2, 5, 9, 11],

Тому визначення ролі цитокінів у розвитку БА у дітей має важливе значення, адже поглиблене вивчення імунопатогенезу БА дозволить покращити якість діагностики, визначити ступінь активності запального процесу та прогноз перебігу даного захворювання.

Саме з метою вивчення ролі цитокінів у формуванні клінічних особливостей бронхіальної астми у дітей, нами вивчалися сироваткові рівні цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-6), найбільш задіяних в алергічний запальний процес [47].

В цілому у дітей, хворих на БА, відмічався високий рівень інтерлейкінів в сироватці крові. Так, ІЛ-6 був підвищений у 1,89 рази та становив $5,74 \pm 0,21$ пг/мл, ІЛ-4 – у 1,81 рази порівняно з показниками практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

При порівнянні показників рівня інтерлейкінів залежно від тяжкості

перебігу захворювання виявлено, що вміст зазначених цитокінів у сироватці крові в дітей був високим порівняно з групою практично здорових дітей, як при інтермітуючій, так і персистуючій БА, причому висока гіперпродукція інтерлейкінів визначалася у дітей із персистуючим перебігом захворювання ($p < 0,001$). Відповідно, можна враховувати, що посилена продукція інтерлейкінів при персистуючому перебігу захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при бронхіальній астмі у дітей. Отримані результати дають підстави розглядати рівні інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у сироватці крові, як маркери активності запального процесу та тяжкості перебігу хвороби.

Не дивлячись, на багаточисельність досліджень поліморфізмів генів цитокінів, залишається не до кінця з'ясованим їх значення у формуванні клінічних проявів алергічної БА у дітей. Тому нами було сплановано дослідження з вивчення особливостей активності бронхіальної астми за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у хворих на алергічну бронхіальну астму та у практично здорових дітей, оскільки саме він являється геном рецепторів цитокінів та медіаторів запалення [114,116,123].

В зв'язку з вище наведеним, на першому етапі дослідження важливим було оцінити поширеність генотипів та алелей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у практично здорових дітей та хворих на БА з метою визначення частоти ризику розвитку БА у дітей. Адже відомо, що внесок різних генів у формування генетичної схильності до патологій суттєво різниться в різних популяціях, в той час, як обчислення генетичного ризику для пацієнта вимагає наявності інформації про розподіл частот алелей і генотипів для популяції, якій він належить, що ускладнює використання даних, отриманих для інших популяцій. Таким чином, необхідність проведення аналогічних досліджень для кожної популяції не викликає сумнівів [237, 168, 36]. Слід зазначити, що подібне дослідження серед дітей, які проживають на території Вінниччини проводилося вперше.

Представлені результати дослідження свідчать про те, що в групі

практично здорових дітей з генотипом A/G зустрічалося найбільше і їх кількість переважала носіїв генотипу A/A в 8 разів, а генотипу G/G – в 2,29 рази ($p < 0,05$).

При вивченні особливостей розподілу хворих на БА та практично здорових дітей за алелями поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA встановлено, що пацієнтів, хворих на БА з генотипом A/G, також виявлено в 1,69 рази більше, порівняно з кількістю хворих з генотипом A/A, та в 8,8 рази – з генотипом G/G ($p < 0,05$).

Крім цього, порівняльний аналіз між пацієнтами та практично здоровими дітьми за частотою генотипів та алелей гена IL4RA, поліморфізму rs1805010 Ile50Val, встановив, що дітей з генотипом A/A серед хворих на БА зустрічалося в 4,34 рази ($p < 0,05$) більше, а з генотипом G/G – в 4,2 рази ($p < 0,05$) менше, порівняно з практично здоровими дітьми, при цьому у групі хворих дітей на БА, в 1,6 рази частіше, ніж у практично здорових дітей, виявлені носії алелі A ($p < 0,05$).

Як показали дослідження з вивчення особливостей розподілу частоти алелів та генотипів у дітей, носії алелі A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA мають підвищений ризик патології ($OR = 2,67$, 95% CI [1,38 – 5,14]), а у разі носійства алелю G- знижений ризик розвитку захворювання ($OR = 0,38$, 95% CI [0,19 – 0,72]; модель достовірна при $\chi^2 = 8,87$, $p = 0,003$).

У свою чергу, в разі носійства гомозиготного генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами встановлено, що серед хворих на БА, та практично здорових дітей його частота статистично достовірно становила 0,347 та 0,080, відповідно, при цьому визначався значно підвищений ризик патології ($\chi^2 = 11,96$; $p < 0,003$; $OR = 6,10$; 95% CI [1,33 – 27,93]), а у разі носійства гетерозиготного генотипу A/G, отримані результати свідчать про знижений ризик виникнення БА ($OR = 0,80$, 95% CI 0,31–2,04). Слід зазначити, що у дітей, в разі носійства генотипу G/G може бути також знижений ризик розвитку даного захворювання ($OR = 0,18$, 95% CI 0,05 – 0,65; $\chi^2 = 11,96\%$; $p = 0,003$).

Оцінка частоти генотипів за рецесивним поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей свідчила про знижений ризик захворювання тому, що рівень рецесивних генотипів A/G + G/G серед практично здорових дітей перевищував в 1,43 рази зазначені генотипи серед хворих на БА ($OR=6.10$; 95% CI [1.33–27.93]; $\chi^2=6.61$; $p=0,01$).

Відповідно, носійство генотипу A/A та алелі A позитивно асоціюється з розвитком БА і може слугувати маркером підвищеного ризику виникнення захворювання ($OR > 1$).

При наявності у дітей генотипу G/G та алелі G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA – знижений ризик асоціації з БА, на підставі того, що у осіб шкільного віку, хворих на БА, вони зустрічаються рідше - частота генотипу G/G в 4,2 рази ($OR=0,18$, 95% CI 0,05 – 0,65; $\chi^2=11,96\%$; $p=0,003$), алель G – в 1,6 рази ($OR=0,38$, 95% CI [0,19 – 0,72], порівняно з практично здоровими дітьми ($\chi^2=8,87$, $p=0,003$).

З урахуванням задач, поставлених в дисертаційній роботі, на наступному етапі було проведено дослідження з прогнозування ризику розвитку БА у дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.

Було встановлено, що при інтермітуючому перебігу БА, переважають носії з гетерозиготним генотипом A/G (65,22%), яких було в 1,88 разів більше порівняно з дітьми, носіями гомозиготного генотипу A/A і в 9,78 рази - відносно представників гомозиготного генотипу G/G ($p<0,05$).

Нами встановлено, що кількість дітей з алеллю A при інтермітуючому перебігу перевищувала носіїв алелі G в 1,88 рази ($p< 0,05$), а з генотипом A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4R- перевищувала носіїв генотипу A/A в 2,14 рази ($p<0.05$), генотипу G/G – в 14,99 разів ($p<0.05$).

При персистуючій БА носіїв алелі A зустрічалося в 1,74 рази більше порівняно з носіями алелі G. Кількість хворих з генотипом A/G також перевищували, як носіїв генотипу A/A (в 1,53 рази) так і з носіїв генотипу G/G (в 7,25 разів) $p< 0,05$.

Порівняльний аналіз розподілу частот алелей і генотипів у хворих на інтермітуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA показав, що генотип A/G з однаковою частотою найбільше зустрічається, як серед хворих на інтермітуючу БА (0.652), так і серед практично здорових дітей (0.640) ($OR=1.05$; 95% CI [0.32 – 3.45]; $\chi^2=7,19$; $p=0,007$).

В той же час, частота гомозиготного генотипу A/A у 3,8 разів відмічалася частіше (0.304) серед хворих на інтермітуючу БА порівняно з групою практично здорових дітей ($OR=5.03$; 95% CI [0.92 – 27.43]; $\chi^2=7,19$; $p=0,007$). Зворотньо, частота мутантного гомозиготного генотипу G/G домінувала в 3,64 разів серед практично здорових дітей ніж серед групи контролю ($OR=0.12$; 95% CI [0.01 – 1.04]; $\chi^2=7,19$; $p=0,007$).

Натомість, генотип A/G практично з однаковою частотою зустрічався як серед хворих на персистуючу БА (0.558) так і серед здорових дітей (0.640), ($OR=0.71$; 95% CI [0.27-1.90]; $p=0,001$). Статистично достовірно ($\chi^2=10.11$; $p=0,001$) носії генотипу A/A мали позитивну асоціацію до персистуючого перебігу БА на підставі підвищеної частоти (в 4,45 рази) цього генотипу порівняно з його частотою серед практично здорових дітей Вінниччини ($OR=6.62$; 95% CI [1.40-31.24]). Слід зазначити, що поширеність генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA була вищою (0.280) серед практично здорових дітей порівняно з хворими на персистуючу БА в 3,64 рази ($\chi^2=10.11$; $p=0,001$) знижений ризик патології ($OR=0.71$; 95% CI [0.18-0.74]).

Тому можна вважати, що носійство генотипу G/G та алелі G у дітей складає негативну асоціацію до персистуючого перебігу захворювання ($OR=0.37$; 95% CI [0.27-1.90]; $\chi^2=10.11$; $p=0,001$).

В результаті досліджені асоціації з БА у дітей за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, залежно від рівня контролю захворювання, нами отримані результати розподілу частоти генотипів A/A, A/G, G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA серед хворих на БА, з різним

рівнем контролю, та практично здоровими дітьми, дають підстави зробити заключення про те, що частота гомозиготного генотипу A/A домінувала серед хворих як при контрольованому, частково-контрольованому та неконтрольованому рівні патології порівняно з групою практично здорових дітей. Відповідно, діти, носії поліморфного маркера rs1805010 Ile50Val гена IL4RA з генотипом A/A і алелі A, мають тенденцію до позитивної асоціації з БА, оскільки дані алелі та генотипи перевищують частоту генотипу A/A серед дітей групи контролю (0,080) більш ніж в 4.0 рази (OR > 1), однак не впливають на характер перебігу патології за рівнем контролю.

Дане молекулярно-генетичне дослідження на території Вінниччини виконано вперше та на нашу думку, дозволить зробити певні прогнозування та рекомендації щодо генотипування хворих на БА, на визначення нормальних та мутантних генотипів і алелей досліджуваного гену для об'єктивізації прогнозу перебігу БА та більш ефективній тактиці лікування захворювання.

Результати дослідження рівня інтерлейкіну – 6 в сироватці крові у дітей, хворих на БА, показали, що доля його вмісту у носіїв мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA була в 1,7 рази вища порівняно з аналогічними показниками у носіїв генотипу A/A та в 1,4 – порівняно з рівнем ІЛ – 6 у носіїв генотипу A/G ($p < 0,05$).

Така закономірність з великою вірогідністю свідчить про тенденцію до підвищеного рівня інтерлейкіну – 6 у дітей, які проживають на території Вінниччини, носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, хворих на алергічну бронхіальну астму.

Натомість, аналіз отриманих результатів дослідження вмісту інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 та ЯТФ NF-kB у дітей, хворих на БА за поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA встановив, що рівень інтерлейкіну – 4 у хворих на БА, носіїв генотипу A/A, був у 1,9 рази вищим порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,05$), вміст інтерлейкіну – 6 перевищував показники у дітей групи контролю в 1,7 рази ($p < 0,05$), а ядерно

– транскрипційного фактору NF-kB – в 2,3 рази ($p < 0,05$).

Слід зауважити, що при дослідження вмісту цитокінів у носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA нами також отримані результати, які свідчать про підвищені рівні зазначених інтерлейкінів. Так, інтерлейкін – 4 в 1,6 рази перевищував рівень однойменного інтерлейкіну у практично здорових дітей; інтерлейкін– 6 – в 1,8 рази; рівень ЯТФ NF-kB, у хворих на БА, був вищим в 2,3 рази та становив $7,34 \pm 0,43$ пг/мл ($p < 0,05$).

Особливу увагу привертала результати аналізу рівнів інтерлейкінів- 4 та інтерлейкіну - 6, а також ЯТФ NF - kB у хворих на БА, носіїв мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, в зв'язку зі значним (більш ніж у 2 рази) переважанням їх вмісту порівняно з практично здоровими дітьми.

Враховуючи те, що ЯТФ NF-kB шляхом транслокації в ядро клітини, з'єднуючись з відповідними приймаючими елементами, регулює продукцію прозапальних генів, включаючи і інтерлейкін – 6, а також протизапальних генів (інтерлейкін – 4), нами встановлено, що його вміст у порівнянні з інтерлейкіном – 6, у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу A/A, хоч і був підвищеним в 1,6 рази ($p < 0,05$), однак не мав достовірних взаємозв'язків за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена ($r = 0,343$; $p > 0,05$), а з інтерлейкіном - 4 - в 1,5 рази ($p < 0,05$) і був за характером кореляційного зв'язку- прямим сильним ($r = 0,560$; $p < 0,05$).

В той же час, особливістю рівнів зазначених інтерлейкінів у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу A/G, було те, що вміст ЯТФ NF – kB підвищувався до $6,64 \pm 0,35$ пг/мл та переважав показники інтерлейкіну – 6 в 1,2 рази ($p < 0,05$), мав прямі середньої сили кореляційні взаємозв'язки ($r = 0,613$; $p < 0,05$), а інтерлейкіну – 4 – в 1,5 рази ($p < 0,001$). При цьому визначався прямий сильний взаємозв'язок ($r = 0,896$; $p < 0,05$).

Відмінностей між рівнями ЯТФ NF-kB, інтерлейкіном-4 та інтерлейкіном - 6, у хворих на БА, носіями мутантного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами не встановлено ($p > 0,05$).

В подальшому було заплановано проведення аналізу показників вмісту інтерлейкінів – 4, інтерлейкіну - 6, а також ЯТФ NF – kB з метою визначення їх впливу на тяжкість перебігу БА у дітей, які проживають на території Вінниччини, за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. Важливо було дослідити, чи залежать рівні даних цитокінів від тяжкості перебігу БА?

Як показали, результати аналізу отриманих показників вмісту інтерлейкіну– 4, інтерлейкіну – 6, та ЯТФ NF - kB при персистуючому характері перебігу БА у дітей, які проживають на території Подільського регіону України, за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, виявив те, що при персистуючому перебігу патології, на відміну від інтермітуючої БА, спостерігався підвищений рівень інтерлейкіну – 6 лише у носіїв мутантного генотипу G/G, який в 1,6 рази ($p < 0,01$) переважав вміст в сироватці крові однойменного інтерлейкіну у носіїв гомозиготного генотипу A/A в 1,6 рази і в 1,4 рази – у носіїв гетерозиготного генотипу A/G ($p < 0,05$).

Оцінюючи вміст інтерлейкіну – 4 при персистуючому перебігу БА за гомозиготним генотипом A/A, була встановлена асоціація до підвищення його рівня, яка не мала достовірних відмінностей порівняно з рівнем інтерлейкіну – 4 у хворих на інтермітуючий перебіг захворювання ($p > 0,05$).

Разом з тим, аналіз вмісту інтерлейкіну – 6 за генотипом A/A у хворих на персистуючий перебіг захворювання, показав підвищення його рівня ($4,65 \pm 0,38$ пг/мл) порівняно з показниками ІЛ – 6 при інтермітуючій БА ($p < 0,001$).

Відмінностей у рівнях ЯТФ NF - kB, у дітей залежно від тяжкості перебігу патології за генотипом A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA встановлено не було ($p > 0,05$).

В той же час, характер показників рівнів прозапального інтерлейкіну –4 та ЯТФ NF - kB не відрізнявся один від одного, а також не мали статистично значимих відмінностей за генотипами A/A, A/G та G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA ($p > 0,05$).

При вивченні впливу на регуляторні механізми хронічного запального процесу низької інтенсивності, які відбуваються при БА, ЯТФ NF- κ B залежно від тяжкості захворювання за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA було встановлено, що його вміст у носіїв генотипу A/A при персистуючому перебігу патології перевищував показники рівнів інтерлейкіну – 4 в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз між вмістом в сироватці крові інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6, а також ЯТФ NF – κ B за генотипом A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості перебігу БА, та практично здоровими дітьми, показав підвищені їх рівні при персистуючій БА. Так рівень ІЛ – 4 був підвищеним у 2,0 рази, однак, достовірних відмінностей не мав ($p > 0,05$). Вміст ядерно – транскрипційного фактору NF – κ B був підвищеним у 2,3 рази порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

Водночас, у дітей, хворих на БА, носіїв генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, нами встановлені прямі сильні кореляційні взаємозв'язки між вмістом в сироватці крові ЯТФ NF – κ B, рівнями інтерлейкіну – 4 ($r = 0,818$; $p < 0,05$) та інтерлейкіну – 6 ($r = 0,772$; $p < 0,05$). В прямому сильному поєднанні знаходилися також про та протизапальні інтерлейкіни – 4 і 6 ($r = 0,729$; $p < 0,05$).

За отриманими результатами дослідження можна припустити, що при персистуючому перебігу захворювання в організмі дитини включаються механізми відповіді на специфічний для БА запальний процес шляхом підвищення вмісту зазначених генетичних чинників, які знаходяться у тісному регуляторному взаємозв'язку, порушення якого може привести до тяжких наслідків (персистуючої БА).

При аналізі сироваткового вмісту цитокінів, які характеризують активність БА у дітей, нами виявлені їх значні відмінності з різними рівнями контролю захворювання. Так, за гомозиготним генотипом A/A, рівень інтерлейкіну – 4 був оцінений найвищим у пацієнтів з частково

контрольованим перебігом захворювання і становив $6,10 \pm 0,47$ пг/мл та в 1,2 рази перевищував вміст інтерлейкіну-4 у дітей при контрольованій БА і в 1,4 рази – при неконтрольованому перебігу захворювання. Разом з тим аналіз рівнів інтерлейкіну – 4 порівняно з вмістом даного цитокіну у практично здорових дітей, показав значну його активацію незалежно від рівня контролю БА. У носіїв генотипу А/А при контрольованому перебігу патології, він був вищим у 1,9 рази ($p < 0,05$), при частково-контрольованому - в 2,4 рази ($p < 0,05$), при неконтрольованому перебігу БА вміст інтерлейкіну – 4 також був підвищеним, однак, достовірної різниці не мав ($p > 0,05$).

Натомість, порівняльний аналіз вмісту інтерлейкіну - 6 залежно від рівня контролю патології, встановив підвищений вміст (в 1,9 рази; $p < 0,01$) цього цитокіну лише у хворих, які мали частково-контрольований перебіг порівняно з практично здоровими дітьми.

Водночас, сироватковий вміст ЯТФ NF – κ B у носіїв генотипу А/А поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, також домінував у дітей, хворих на частково-контрольований перебіг, був високим порівняно з практично здоровими дітьми у 2,9 рази ($p < 0,001$), порівняно з вмістом у дітей з контрольованою БА – в 1,3 рази ($p < 0,05$), неконтрольованим перебігом – в 1,5 рази ($p < 0,05$). Перевищували також, у порівнянні з практично здоровими дітьми, показники вмісту ЯТФ NF - κ B у дітей з контрольованим рівнем захворювання (в 2,2 рази; $p < 0,001$) так і з неконтрольованим перебігом БА (в 1,7 рази; $p < 0,05$).

Отже, на ступінь контролю БА у дітей, які проживають на території Вінниччини, носіїв генотипів поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, суттєвий вплив має активність ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B, вміст якого в сироватці крові перевищує показники рівнів інтерлейкіну – 4 та інтерлейкіну – 6 у носіїв генотипу А/А так і генотипу А/Г ($p < 0,05$) незалежно від рівня контролю захворювання, який, в свою чергу, посилює продукцію інтерлейкіну – 4, вміст якого також не залежить від рівня контролю захворювання.

При дослідженні особливостей змін показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на БА, залежно від характеру перебігу захворювання за наявності різних генотипів поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. На наш погляд, такий підхід може надати певні нові уявлення про індивідуальні особливості захворювання, прогнозувати виникнення та характер перебігу цієї патології.

Підсумовуючи, отримані результати дослідження особливостей ФЗД у дітей шкільного віку, хворих на БА, носіїв поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, за параметрами легеневої ємності і швидкісних показників спірометрії можна зазначити, нами встановлено, що показники ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, індекс Тіффно та ПОШВ чітко показали прогнозовано низькі значення порівняно з даними, отриманими у практично здорових дітей, незалежно від носійства різних генотипів поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA ($p < 0,05$), які переконливо характеризували, зокрема, ступінь обструкції внутрішньолегеневих повітряносних шляхів.

При дослідженні ФЗД за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості захворювання, нами встановлено, що у носіїв генотипу A/A при інтермітуючому перебігу патології визначалося зниження показників ФЗД лише при форсованій ЖЕЛ (на 13,2%; $p < 0,05$) та ОФВ1 (на 15,4%; $p < 0,01$), що характеризувало опір повітроносних шляхів на рівні великих бронхів, порівняно з результатами дослідження у практично здорових дітей.

Водночас, у хворих на БА, з наявністю генотипу A/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, були виявлені знижені показники ЖЕЛ на 6,3% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ та ОФВ1 носили високу статистично достовірну різницю ($p < 0,001$) сповільненого видиху порівняно, як з належними величинами так і результатами дослідження спірометрії, отриманих нами у практично здорових дітей.

В той же час, у носіїв мутантного генотипу G/G функція зовнішнього дихання знижувалася за всіма її параметрами: ЖЕЛ на 16,0% ($p < 0,001$),

ФЖЕЛ – на 17,4% ($p < 0,001$), ОФВ1 - на 18,1% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 2,0% ($p < 0,05$) та ПОШВ – на 5,29% ($p < 0,001$).

Ми простежили характер змін показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму, порівняно з практично здоровими дітьми за генотипами поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA. В результаті дослідження встановлено, що у носіїв генотипу A/A за всіма параметрами ФЗД відбувалося зниження показників: ЖЕЛ - на 18,0% ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – на 22,2% ($p < 0,001$), ОФВ1 – на 28,2% ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 10,3% ($p < 0,001$).

Характерною особливістю оцінки ФЗД у дітей, носіїв генотипу A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, було те, що показник легеневої ємності ЖЕЛ становив $74,17 \pm 0,96\%$ і був нижчим порівняно з одноіменним генотипом при інтермітуючому перебігу БА на 10,9% ($p < 0,05$). Форсована ЖЕЛ виявилась зниженою у порівнянні з показниками контрольної групи на 22,7% ($p < 0,001$), а відносно величин ФЖЕЛ у пацієнтів, хворих на інтермітуючу БА – на 11,8% ($p < 0,001$).

Отже, результати нашого дослідження можуть свідчити про наявність, навіть при інтермітуючому перебігу захворювання, суттєвих патологічних порушень зі сторони ФЖЕЛ, ОФВ1, індекса Тіффно та ПОШВ, які свідчать про зниження прохідності бронхолегеневої системи та переважно прослідковуються саме у носіїв генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA і поглиблюються при персистуючій БА. Відповідно, при БА залежно від важкості перебігу захворювання, високі достовірно знижені показники ФЗД виникають у разі носійства мутантного рецесивного гомозиготного генотипу G/G поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA.

Таким чином, проведені дослідження при БА у дітей, дозволили отримати ряд принципово нових даних, які дають можливість розширити уявлення про етіологію, патогенез, генетичні аспекти захворювання та дає можливість підвищення ефективності діагностики бронхіальної астми у дітей шкільного віку на підставі визначення сироваткових рівнів ядерно-

транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4,6.

ВИСНОВКИ

1. Бронхіальна астма (БА) є мультифакторіальним захворюванням, яке обумовлено спадковою схильністю, реалізація котрої відбувається під впливом факторів зовнішнього середовища. Незважаючи на сучасні методи діагностики та лікування, поширеність БА зростає в багатьох країнах від 1% до 18%, а серед дитячого населення - 5-10%. Проте й досі залишаються не з'ясованими питання досягнення контролю над захворюваннями та ролі ЯТФ NF-κB в патогенетичних механізмах розвитку алергічної БА, що й обумовлює актуальність проведеного дослідження.

2. Основними тригерними чинниками, які найчастіше призводять до загострення БА, є полівалентна сенсibilізація з переважанням побутових алергенів при персистуючому та інтермітуючому перебігу БА (40,93%; $p < 0,05$). Спектр сенсibilізації ширший серед хлопчиків порівняно з дівчатками у 2,5 рази у віці 8-12 років та у 4,1 рази в пубертатному періоді ($p < 0,05$).

3. У дітей, хворих на бронхіальну астму, посилення експресії ядерно-транскрипційного фактору NF-κB в сироватці крові, залежить від тяжкості та рівня контролю захворювання. При інтермітуючому перебігу його вміст становить $6,44 \pm 0,37$ пг/мл, при персистуючому - $7,51 \pm 0,31$ пг/мл. Високі рівні ядерно-транскрипційного фактору NF-κB характерні для контрольованого ($8,79 \pm 0,72$ пг/мл) та частково-контрольованого рівня персистуючої БА ($7,63 \pm 0,68$ пг/мл) порівняно з неконтрольованим перебігом захворювання ($6,41 \pm 0,41$ пг/мл; $p < 0,001$).

4. Підвищений ризик розвитку алергічної БА у дітей визначається у носіїв гомозиготного генотипу A/A поліморфізму rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, оскільки у хворих на БА він зустрічається в 4,34 рази частіше, ніж у практично здорових дітей (OR= 6,10; 95% CI [1.33–27.93]; $\chi^2=11,96$; $p < 0,003$). Негативна асоціація відзначена у разі носійства

гомозиготного мутантного генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, який зустрічається значно (у 4,2 рази) рідше ($OR=0,18$, 95% CI [0,05–0,65]; $\chi^2=11,96\%$; $p = 0,003$), аніж у практично здорових дітей.

5. Поліморфізм rs1805010 Ile50Val гена IL4RA у дітей шкільного віку, які проживають на території Вінниччини, не впливає на тяжкість перебігу БА. Частота гомозиготного генотипу A/A відзначалася у 3,8 разів частіше серед хворих на інтермітуючий перебіг БА ($OR=5.03$; 95% CI [0.92–27.43]; $\chi^2=7,19$; $p = 0,007$) та в 4,45 рази - при персистуючому перебігу патології ($OR=6.62$; 95% CI [1.40-31.24]; $\chi^2=10.11$; $p = 0,001$) порівняно з практично здоровими дітьми.

6. За поліморфізмом rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, у дітей шкільного віку, хворих на БА, за величинами параметрів функції зовнішнього дихання (ФЗД), визначаються прогностично низькі їх значення порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$). ОФВ1 у дітей з генотипом A/A поліморфізму Ile50Val гена IL4RA визначаються помірні обструктивні порушення за рахунок уповільнення форсованого видиху, який на 24,7% нижчий від рівня показників практично здорових дітей ($66,77 \pm 1,97 \%$; $p < 0,001$). У носіїв мутантного генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA функція зовнішнього дихання знижується за всіма параметрами: ЖЄЛ на 16,0 % ($p < 0,001$), ФЖЄЛ – на 17,4 % ($p < 0,001$), ОФВ1 - на 18,1 % ($p < 0,001$), індекс Тіффно – на 2,0 % ($p < 0,05$) і ПОШВ – на 5,29 % ($p < 0,001$).

7. Вміст інтерлейкіну - 4,6 та ядерно-транскрипційного фактору NF – κ B в сироватці крові носіїв гомозиготних та гетерозиготних генотипів A/A, A/G, G/G поліморфного маркера rs1805010 Ile50Val гена IL4RA, залежить від рівня контролю захворювання (в 1,3 рази вищий порівняно з контрольованим, в 1,5 рази – з неконтрольованим та в 2 рази порівняно з показниками практично здорових дітей ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практичній діяльності лікаря педіатра доцільно врахувати визначення сироваткового вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF-κB, рівень якого залежить від перебігу, тяжкості та контролю БА, що важливо для діагностики та коректного призначення покрокового підходу до базисної фармакотерапії.

2. У разі підвищення вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та довготривалого неконтрольованого перебігу БА, слід вирішити питання про перегляд базисної терапії.

3. Хворим на алергічну бронхіальну астму, доцільно проводити молекулярно-генетичне дослідження (ПЛР) за поліморфізмом rs 1805010 Ile50Val гена IL4RA для встановлення групи ризику, перебігу захворювання, ступеня тяжкості та рівня контролю хвороби.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін, Ю. Г., Лапшин, В. Ф., Уманець, Т. Р., Задорожна, Т. Д., Пустовалова, О. І., & Наконечна, А. А. (2015). Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом. *Журнал Національної академії медичних наук України*, (21, № 1), 108-114.
2. Аллахвердиева, Л. И., & Гумбатова, У. М. (2013). Иммунные нарушения при вирусиндуцированной бронхиальной астме у детей. *Иммунология*, 34(4).
3. Аліфанова, С. В. (2013). Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, (3), 4-7.
4. Антипкін, Ю. Г. (2013). Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я України*, (3), 14.
5. Алексєєва, Н. П. (2015). Лікування бронхіальної астми у дітей: ефективність, безпека та якість життя. *Медицина сьогодні і завтра*, (2), 66-70.
6. Антипкін, Ю. Г., Чумаченко, Н. Г., Уманець, Т. Р., & Лапшин, В. Ф. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і педіатрія*, (1), 95-99.
7. Антипкін Ю. Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., & Бережний В.В.. (2013). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Бронхіальна астма у дітей. №868, 54.
8. Антипкін, Ю. Г., Майданник В.Г.(2016). Актуальні проблеми педіатрії та шляхи удосконалення педіатричної служби в Україні. *Современная педиатрия*,(2),73-77.
9. Антипкін Ю. Г., Уманець Т. Р., Лапшин В. Ф., & Чумаченко Н. Г. (2016). Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. *Современная педиатрия*,(2),73-77.

10. Антіпкін, Ю. Г., Уманець, Т. Р., Лапшин, В. Ф., Наконечна, А. А., Матвєєва, С. Ю., & Пустовалова, О. І. (2014). Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні. *Астма та алергія*, (4), 60-65.
11. Антипкін, Ю. Г., Лапшин, В. Ф., Уманець, Т. Р., Задорожна, Т. Д., Пустовалова, О. І., & Наконечна, А. А. (2015). Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом. *Журнал Національної академії медичних наук України*, (21, № 1), 108-114.
12. Антипкін, Ю. Г., Лапшин, В. Ф., Уманець, Т. Р., Бережний, В. В., Беш, Л. В., Белебезьєв, Г. І., ... & Майданник, В. Г. (2011). Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей. *Перинатологія і педиатрія*, (1), 45.
13. Балаболкин, И. И. (2012). Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 91(3).
14. Балаболкин, И. И. (2015). Возможности терапевтического контроля аллергических болезней у детей на современном этапе. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 94(4).
15. Банадига, Н. В., & Волошин, С. Б. (2016). Роль фенотипових та генотипових ознак у перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*, (4), 62-66.
16. Банадига, Н. В., & Рогальський, І. О. (2011). Вирішені та невирішені питання бронхіальної астми у дітей. *Вісник наукових досліджень*, (3 (64)), 20-22.
17. Банадига, Н. В., & Волошин, С. Б. (2016). Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*, (2), 100-104.
18. Банадига, Н. В., & Рогальський, І. О. (2011). Індивідуальність підходів та етапність лікування бронхіальної астми у дітей. *Буковинський медичний вісник*, 15(4), 60.

19. Банадига Н.В., & Волошин, С. Б. (2017). Клініко – генетичні паралелі перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*, (4), 72 -76.
20. Банадига Н.В., Волошин С.Б. (2017). Клініко-генетичні паралелі перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*, (4(84)), 72-77.
21. Безруков Л. О., Колоскова, О. К., & Гарас, М. Н. (2013). Лабільність бронхів у дітей, хворих на атопічну та неатопічну бронхіальну астму. *Буковинський медичний вісник*, (17, № 2), 21-24.
22. Белозеров Ю. М., Агапитов, Л. И., Мизерницький, Ю. Л., & Цыпленкова, С. Э. (2013). Прогнозирование формирования легочной гипертензии у детей с тяжелой бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 58(4), 61-64.
23. Бекетова, Г. В., & Горячева, І. П. (2016). Сучасні підходи до ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей дошкільного віку. *Здоров'я України*, (8), 8-9.
24. Беш Л.В. Вивчення ефективності застосування покрокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою [Текст]/ Л. В. Беш, В. О. Боднарчук // *Здоровье ребенка*. – 2010. – № 3. – С.8-13.
25. Беш Л. В. (2014). Нове в діагностиці і терапії бронхіальної астми у дітей: практичний підхід до трактування найсучасніших вітчизняних та міжнародних узгоджувальних документів. *Здоров'я України.—2014, лютий, тематичний номер*, 16-17.
26. Беш, О. М., & Радченко, О. М. (2014). Алергенспецифічна імунотерапія та її місце в лікуванні бронхіальної астми: сучасний стан проблеми. *Експериментальна клінічна фізіологія і біохімія*, (3), 77-85.
27. Беш, Л. В. (2013). Особливості перебігу і лікування бронхіальної астми у підлітків. *ICON (International Consensus on Pediatric Asthma)*, 4, 8-9.
28. Besh, O. M. (2015). Аналіз результатів комплексного моніторингу ефективності лікування бронхіальної астми. *Буковинський медичний вісник*, (19), 1-73.

29. Besh, O. M. (2015). Аналіз результатів комплексного моніторингу ефективності лікування бронхіальної астми. *Буковинський медичний вісник*, 19(1 (73)), 18-22.
30. Беш Л.В. (2016) Оцінка прихильності пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, до лікування – важлива складова терапевтичного процесу. *Алергія у дитини*. (2), 20-22.
31. Беш, Л. В. (2013). Особливості перебігу і лікування бронхіальної астми у підлітків. *ICON (International Consensus on Pediatric Asthma)*, 4, 8-9.
32. Besh, L. V., & Matsyura, O. I. (2018). Modern aspects of the choice of mucosactive cough therapy in pediatric practice. *CHILDS HEALTH*, 13(6), 565-569.
33. Беш, Л. В. (2013). Бронхіальна астма у дітей. *Здоровье ребенка*, (8), 43.
34. Булгакова, В. А., & Балаболкин, И. И. (2013). Фармакотерапия обострений бронхиальной астмы у детей. *Практика педиатра*, (3), 10-15.
35. Боярчук О.Р. (2016)
36. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. & Е.П. Павлик. (2017). Вопросы генетики аллергических заболеваний у детей. *Дитячий лікар* (7-8), 5-8
37. Вишнева, Е. А., Намазова-Баранова, Л. С., Алексеева, А. А., Ефендиева, К. Е., Левина, Ю. Г., Вознесенская, Н. И., ... & Промислова Е. А. (2013). Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*, 10(4).
38. Вишнева, Е. А., Намазова-Баранова, Л. С., Алексеева, А. А., Эфендиева, К. Е., Левина, Ю. Г., Вознесенская, Н. И., ... & Промыслова, Е. А. (2013). Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*, 10(4), 60-72
39. Геппе, Н. А. (2013). Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 91(3).
40. Геппе, Н. А. (2013). Бронхиальная астма у детей: вопросы дефиниций и тактики ведения. *Фарматека*, (1), 97-10.

41. Горбась, В. А., Горбась, В. А., Сміян, О. І., & Сміян, А. І. (2015). Роль прозапального (ІЛ-8) та протизапального (ІЛ-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. *Педіатрія. Неонатологія*, (20), 74-77.
42. Головач, И. Ю. (2013). Ядерный фактор κВ (NF-κВ) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний. *Рациональная фармакотерапия*, 24(3), 46.
43. Давиденко, Е. В. (2013). Риск развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с обструктивным бронхитом. *Експериментальна і клінічна медицина*, (4), с.89-94.
44. Дехтяр В.Б.(2013). Залежність анамнестичної характеристики дітей, хворих на бронхіальну астму, щодо розвитку у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Галицький лікарський вісник*, (1), с.27-30.
45. Дудник, В. М., Хромих, К. В., & Федчишен, О. П. (2016). Особливості клінічного перебігу різних форм бронхіальної астми у дітей. *Буковинський медичний вісник*, (20, № 4), 74-77.
46. Дудник, В. М., & Хромих, К. В. (2015). Вазорегуляторна функція судинного ендотелію у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. (8(2-3)), 22-29.
47. Dudnyk, V. M., Zaichko, N. V., & Fedchyshen, O. P. (2017). Активність антимікробних пептидів и 25-гідроксиколекальциферола у дітей с бронхіальної астмою. *Перинатологія и педиатрія*, (1 (69)), 121-125.
48. Друмова, Н. С., Питлик-Ященко, М. О., Сажин, С. І., Питлик-Ященко, М. А., & Сажин, С. І. (2013). Диференційний вибір опитувальника з визначення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції "Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого" (3)*, 24-26.
49. Ємець О.В.(2016). Взаємозв'язок між одонуклеотидними поліморфізмами генів лізосомного та протеасомного протеолізу та їх вплив на ефективність лікування бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я ребенка*. (6), 7-13.

50. Ємець, О. В. (2016). Значення однонуклеотидного поліморфізму rs4769628 гена РОМР у розвитку atopічних захворювань у дітей. *Здоров'є ребенка*, (4), 7-12
51. Зайцева О.В.(2015). Новые подходы в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой, часто болеющих острыми респираторными инфекциями. *Вестник Ферона*. (2), 22-25.
52. Зайцева, О. В., & Муртазаева, О. А. (2012). Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 10(6), 148-156.
53. Іванова Л.А. (2012). Лабільність бронхів за тяжкої бронхіальної астми в дітей. *Буковинський медичний вісник*.(4), 35-37.
54. Іванова, Л. А. (2015). Поліморфізм генів глутатіон-S-трансферази Т1, М1 та неспецифічна гіперсприйнятливості бронхів при еозинофільній бронхіальній астмі у дітей. *Астма та алергія*, (2), 42-46.
55. Іванова, Л. А., & Гарас, М. Н. (2015). Оцінка ефективності базисної терапії тяжкої бронхіальної астми у дітей із делеційним поліморфізмом генів другої фази трансформації ксенобіотиків (GSTT1 GSTM1). *Астма та алергія*, (3), 56-60.
56. Іванова, Л. А. (2012). Показники гіперсприйнятливості бронхів при різних фенотипах бронхіальної астми в дітей. *Буковинський медичний вісник*, 14(4), 35-37.
57. Каладзе, Н. Н., Бабак, М. Л., & Самойлов, А. Н. (2013). Ефективність застосування кромонів в терапії Бронхіальної астми (по даним експеримента). *Современная педиатрия*, (6), 10-13.
58. Карунас, А. С. (2012). Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний. *Автореферат*, 47.
59. Кайдашев, И. П. (2013). NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал*, (3 (35)).

60. Калмыкова, А. С., Такушинова, Ф. М., & Кулешова, О. К. (2013). Особенности спирографии детей с бронхиальной астмой на фоне недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. *Современные проблемы науки и образования*. (4), 66-76.
61. Козлов, В. А. (2018). Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Журнал Цитокины и воспаление*, (1), 20-22
62. Ковальский, Я., Козеровский, А., & Радван, Л. (2013). Оценка функции лёгких при заболеваниях дыхательной системы. *Монография*, 428.
63. Колоскова, О. К., Белашова, О. В., & Макарова, О. В. (2013). Діагностична цінність результатів анамнестичного дослідження у верифікації фенотипу бронхіальної астми раннього початку в дитячому віці. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, (3), 31-34.
64. Колоскова, Е. К., & Белоус, Т. М. (2015). Эффективность базисного противовоспалительного лечения бронхиальной астмы у детей при сопутствующем аллергическом рините. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (3), 58-63.
65. Колоскова О.К.(2013). Показники клінічної ефективності бактеріального імуномодулятора в профілактиці гострих інфекцій дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму дітей. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2 (ч.1), с.38-42
66. Колоскова, О. К., & Буринюк-Глов'як, Х. П. (2016). Зміни сироваткового вмісту окремих гормонів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання. *Буковинський медичний вісник*, 20(1 (77)).
67. Колоскова, О. К., & Іванова, Л. А. (2012). Фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку. *Перинатологія і педіатрія*, (3), 96-98.
68. Колоскова, О. К., Повзун, А. М., & Мислицька, Г. О. (2014). Чи відображує запальний паттерн крові клінічні та імунологічні особливості перебігу

- бронхіальної астми в дітей? *Клінічна та експериментальна патологія*, (13, № 3), 98-103.
69. Колоскова, О. К., & Шахова, О. О. (2015). Особливості підтримання контролю бронхіальної астми у підлітків у періоді клінічного благополуччя. *Современная педиатрия*, (7), 76-79.
70. Колоскова, О. К., Тарнавська, С. І., & Лобанова, Т. О. (2017). Особливості запальної відповіді у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. *Астма та алергія*, (1), 23-26.
71. Koloskova, O. K., & Bilyk, G. A. (2015). Результати кластерного аналізу в прогнозуванні ремоделінгу дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму школярів. *Клінічна та експериментальна патологія*, 14(4).
72. Клекот, О.О., & Яковлева, О.О. (2015). Сучасні проблеми наукового обґрунтування патогенетичних особливостей розвитку бронхіальної астми у дитячому віці. *Рациональная фармакотерапия*. (3), 15-19.
73. Крючко, Т. О., Ткаченко, О. Я., & Вовк, Ю. О. (2013). Місце антилейкотриєнових препаратів в лікуванні бронхіальної астми у дітей. *Дитячий лікар* (5(26)), 35-38.
74. Крючко, Т. А., Вовк, Ю. А., & Ткаченко, О. Я. (2013). Особенности манифестации и клинического течения атопической бронхиальной астмы у детей с генетическим полиморфизмом Toll-подобного рецептора-4. *Перинатология и педиатрия*, (4), 76-76.
75. Крючко, Т. О., Вовк, Ю. О., & Ткаченко, О. Я. (2013). Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей із обтяженим генетичним анамнезом. *Здоров'я України. Педіатрія*. (4), 41-49.
76. Класифікація бронхіальної астми у дітей. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей// Реєстр медико-технологічних документів. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_868BA_dor_dit/2013_868_ukpmd_VA_dity.pdf.
77. Кривоустов С.П. (2017). Патогенетичне значення блокаторів H1-рецепторів при поширених захворюваннях у дітей. *Здоров'я України*.(5), 11-18.

78. Костроміна, В. П., Речкіна, О. О., Ярощук, Л. Б., Стриж, В. О., Мельник, К. О., & Дорошенкова, А. С. (2013). Особливості перебігу бронхіальної астми залежно від віку дитини та давності захворювання. *Астма та алергія*, (4), 11-15.
79. Лаврова, Т. Е., & Макарова, С. Г. (2015). Возможности индукции оральной толерантности как ответ на эпидемию аллергии. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 94(4).
80. Лебеденко, А. А., & Семерник, О. Е. (2014). Нейрогуморальные аспекты обострения бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*, (5), 36-39.
81. Левенець, С. С. (2012). Епідеміологічні особливості у дітей з бронхіальною астмою. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*, (5), 21-23.
82. Левенець, С. С., Косовська Т.М., & Волянська Л.А. (2013). Медико-соціальні аспекти захворювання бронхіальною астмою у дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. (1), с. 63-65.
83. Литвинець, Л. Я. (2013). Оцінка імунологічних порушень в генезі бронхіальної астми різного ступеня контрольованості у дітей. *Галицький лікарський вісник*, (19, число 4), 44-47.
84. Литвинець, Л. Я., & Синовєрська, О. Б. (2013). Роль порушень цитокінового статусу у формуванні варіанту перебігу бронхіальної астми у дітей. *Архів клінічної медицини*, (2), 54-56.
85. Литвинець Л.Я.(2013). Взаємозв'язок між різними фенотипами та ступенем контрольованості бронхіальної астми у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 73(4) с.87-88.
86. Литвинець Л.Я. (2016). Бронхиальная астма у детей: аспекты течения и профилактики. *Современная педиатрия*, (3 (75)), 90-93.
87. Литвинець Л.Я., Литвинець - Голутяк, У.Я., & Пастух О. В. О.(2013). Порушення імунного статусу у дітей із бронхіальною астмою. *Імунологія та алергологія*, (1), с. 80-81.

88. Литвинець Л.Я. & Синовєрська, О. Б. (2013). Імунологічні аспекти бронхіальної астми у дітей Прикарпаття. *Современная педиатрия*. (4).с.221.
89. Литвинець Л.Я. & Синовєрська, О. Б. (2013). Бронхіальна астма у дітей: епідеміологія, сучасні погляди на етіологію та патогенез. *Галицький лікарський вісник*. 18(1).с.150-155.
- 90.Литвинець Л.Я. & Синовєрська, О. Б. (2013). Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики бронхіальної астми у дітей. *Архів клінічної медицини*, (1), с.4-8.
91. Литвинець, Л. Я., & Синовєрська, О. Б. (2013). Роль порушень цитокінового статусу у формуванні варіанту перебігу бронхіальної астми у дітей. *Архів клінічної медицини*, (2), 54-56.
- 92.Литвинець, Л. Я., Синовєрська, О. Б., & Гнатейко О. З.(2013). Вклад генів детоксикації ксенобіотиків у формуванні фенотипових особливостей бронхіальної астми у дітей Прикарпаття. *Современная педиатрия*, (6), 130-133.
- 93.Лисенко, С. А., & Кіркїлевський, С. І. (2013). Зміни вмісту прозапальних цитокінів у крові хворих на рак легені під впливом спеціального лікування. *Клиническая онкология*, (4), 9-11.
- 94.Литвинець, Л. Я., Синовєрська, О. Б., Гнатейко, О. З., & Виштак, Н. В. (2013). Молекулярно-генетичні основи і стратегія аналізу бронхіальної астми в дітей. *Здоровье ребенка*, (7), 85-89.
95. Майданник, В. Г., Сміян, О. І., Січненко, П. І., & Горбась, В. А. (2017). Бронхіальна астма у дітей. *Навчальний посібник* 11-147.
- 96.Майданник В.Г., Фофанова О.В., & Юрцева А.П. (2016). Перспективи розвитку молекулярної алергодіагностики для підвищення безпеки та ефективності алергенспецифічної імунотерапії при бронхіальній астмі у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*, (1), с. 60-61.

97. Марусик У.І.(2016). Особливості клітинної ланки імунної відповіді школярів, хворих на бронхіальну астму раннього початку, залежно від ацетилярного поліморфізму. *Дитячий лікар*.(1),55-57.
98. Марусик У.І., Безрукова О.П.(2016). Особливості клітинної ланки імунної відповіді школярів, хворих на бронхіальну астму пізнього початку, залежно від ацетилярного поліморфізму. *Здоров'я ребенка*. (2), 79-82
99. Микалюк, Л. В. (2013). Фармакогенетические аспекты дезобструктивной терапии приступов бронхиальной астмы у школьников. *Здоров'я ребенка*, (2 (45)), 43-47
100. Мельник, К. О. (2014). Механізми розвитку та найбільш вагомі фактори ризику бронхіальної астми у дітей. *Інфекційні хвороби*, (2), 81-85.
101. Новосад, Д. І., Бичкова, Н. Г., Прохорова, М. П., & Хайтович, М. В. (2016). Імунний статус дітей, хворих на бронхіальну астму, при персистенції *chlamydia pneumoniae*. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, (1), 53-58.
102. Новик, Г. А., & Халева, Е. Г. (2015). Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Роль и место антилейкотриеновых препаратов. *Лечащий врач*, (12).
103. Недельська, С. М., & Таран, Н. М. (2014). Клініко-імунологічні особливості алергенспецифічної імунотерапії бронхіальної астми в дітей. *Здоров'я ребенка*, (7), 33-36.
104. Недельська, С. Н., & Ярцева, Д. А. (2013). Контроль бронхіальної астми у дітей: определение и возможности достижения. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, (9-10), 48-49.
105. Недельська, С. М., Перцов, В. И., & Бессікало, Т. Г. (2012). Алергія на тарганів: міф чи реальність?. *Запорожский медицинский журнал*, (11, № 5), 40-42.
106. Недельская, С. Н., & Ярцева, Д. А. (2013). Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика. *Здоров'я ребенка*, (2 (45)), 108-112.

107. Ненашева, Н. М. (2014). Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*, (2), 2-12.
108. Новик, Г. А., & Халева, Е. Г. (2015). Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Роль и место антилейкотриеновых препаратов. *Лечащий врач*, (12).
109. Охотнікова, О. М. (2017). Помилки надання невідкладної допомоги та інтенсивної терапії дітям з бронхіальною астмою. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*, (2(99)), 6-17.
110. Охотнікова, О. М., Гладуш, Ю. І., & Бондаренко, Л. В. (2015). Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії. *Дитячий лікар*, 8(45), 14-26.
111. Охотнікова, О. М., Поночевна, О. В., & Кваченюк, О. Г. (2017). Впадок ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому у дитини: труднощі диференціальної діагностики. *Ліки України*, (5(211)), 27-33
112. Охотникова, Е. Н. (2013). Современные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей в свете последнего международного консенсуса ICON и обновленного украинского протокола. *Здоров'я України*, (2), 25-36.
113. Охотнікова, О. М. (2011). Профілактика алергії у дітей: сучасні можливості та перспективи. *Дитячий лікар*, (2), 9.
114. Охотникова, Е. Н. (2013). Патогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей и современные возможности неотложной терапии. *Астма та алергія*, (2), 52-61.
115. Охотникова, Е. Н. (2014). Проблемные вопросы step down терапии бронхиальной астмы у детей. *Астма та алергія*, (1), 42-51.
116. Охотнікова, О. М. & Яковлева, Н. Ю., (2017). Генетичні аспекти алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, (2), 61-66
117. Охотнікова О. М. (2013). Бронхіальна астма у дітей. *МЛ. №1 (77)*, с. 41-51.

118. Охотнікова, О. М., & Шарікадзе, О. В. (2015). Бронхіальна астма та алергічний риніт у дітей до 6 років: особливості терапії коморбідної патології. *Современная педиатрия*. (8(72)), 11-116.
119. Охотникова, Е. Н. (2009). Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Современная педиатрия*, (2), 32-32.
120. Охотнікова, О. М. (2017). Помилки надання невідкладної допомоги та інтенсивної терапії дітям з бронхіальною астмою. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*.(2), 6-17.
121. Охотнікова, О. М. (2013). Механизмы формирования и особенности течения аллергического марша у детей. *Здоров'я України*, (1) с. 17-18.
122. Охотникова, Е. Н. (2014). Проблемные вопросы step down терапии бронхиальной астмы у детей. *Астма та алергія*, (1), 42-51.
123. Охотнікова О.М., & Яковлева Н.Ю. (2017). Генетичні аспекти алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2 (99); 61-66.3
124. Охотнікова, О. М. (2016). Ефективність застосування протизапального препарату антилейкотрієнової дії—монтелукасту натрію як засобу контролюючої терапії бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей. *Здоровье ребенка*, (4), 19-28.
125. Огородова Л.М., & Бердникова Н.Г., Фрейдин М.Б., Цой А.Н.(2013). Генетика бронхиальной астмы. *Атмосфера*, 2(22), С.75-79.
126. Огнев, В. А. (2015). Эпидемиология астмы и аллергии у детей. По материалам международной программы по изучению астмы и аллергии у детей (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*).336.
127. Пузырева, В. П. (2012). Генетика бронхолегочных заболеваний: монография/Под ред. ВП Пузырева, ЛМ Огородовой (гл. ред. серии АГ Чучалин). М.: Холдинг «Атмосфера».
128. Поляков В.В.(2013). Взаємовідношення цитокінового профілю крові,конденсату повітря,що видихається,та вентиляційної функції легенів у

- дітей із бронхіальною астмою і рецидивуючим обструктивним бронхітом. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 75(3), 21-24.
129. Петров, В. И., Шишиморов, И. Н., Магницкая, О. В., & Толкачев, Б. Е. (2016). Персонализована медицина: еволюція методології і проблеми практичного впровадження. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, (1 (57)), 3-12.
130. Радченко, О. М., & Слаба, О. Р. (2013). Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму. *Львівський клінічний вісник*, (1), 20.
131. Радченко, О. М. (2017). Ефективність алерген-специфічної імунотерапії у лікуванні хворих на бронхіальну астму. (Doctoral dissertation), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
132. Расин, М. С., & Кайдашев, И. П. (2014). Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы). *Український медичний часопис*, (1), 17-21.
133. Регеда, М. С., Регеда, М. М., Фурдичко, Л. О., Колішецька, М. А., & Мироненко, С. І. (2012). Бронхіальна астма. *Львів*, 136 с.
134. Ревякина, В. А. (2014). Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология*, (1), 83-87.
135. Сависько, А. А., & Лебеденко, А. А. (2013). Диагностика и наблюдение за детьми с бронхиальной астмой за 10-летний период. *Детские инфекции*, 10(1).
136. Сажин С.І. (2013). Діагностична цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Клінічна та експериментальна патологія*. 9(1), с.65-68.
137. Сажин, С. І. (2012). Роль протизапальної терапії в досягненні контролю бронхіальної астми в дітей (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 14(1), 53.

138. Сажин, С. І. (2012). Чи доцільно використовувати бронхопровокаційні тести у дітей для діагностики контрольованого перебігу бронхіальної астми? *Галицький лікарський вісник*, (3), с.96-98.
139. Сажин, С. І. (2012). Окремі клінічні чиники ризику втрати контролю над бронхіальною астмою в дітей за різних режимів зменшення базисної терапії. *Буковинський медичний вісник*, 15(1), 57.
140. Сажин, С. І. (2012). Клінічна ефективність базисного лікування бронхіальної астми в дітей шкільного віку з фенотипом пізнього початку захворювання. *Буковинський медичний вісник*, (3(16)),86-90.
141. Скачкова М.А., Никитина О. В., Чайникова, И. Н., Карпова, Е. Г., Абубакирова А. В., & Тарасенко, Н. Ф. (2015). Курение как фактор риска формирования заболеваний органов дыхания у детей и подростков. *Оренбургский медицинский вестник*, 3(2), 35-38.
142. Сем'янчук В.Б.(2016). Використання антилейкотрієнових препаратів у дітей,хворих на бронхіальну астму. *Галицький лікарський вісник*.(23(1)), 84-87.
143. Сем'янчук В.Б.(2016). Ефективність антилейкотрієнових препаратів під час базової терапії бронхіальної астми у дітей. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*,(2),17-20.
144. Сем'янчук, В. Б. (2016). Ефективність небулайзерного методу доставки ліків у процесі терапії бронхіальної астми у дітей. *Дитячий лікар*, (4), 72-74.
145. Симбирцев, А. С. (2014). Цитокины—новая система регуляции защитных реакций организма. *Журнал «Цитокины и воспаление*, (1), 9-17.
146. Симбирцев, А. С., & Демьянов А. В., Котов, А. Ю., (2018). Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Журнал 'Цитокины и воспаление*, 2003(3).
147. Серебренникова, С. Н., & Семинский, И. Ж. (2018). Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 81(6).
148. Сміян, О. І., Сміян, А. І., Курганська, В. О., Курганская, В. А.,

- Мошич, О. П., & Товчигречко, С. М. (2012). Стан гуморальної та клітинної ланок імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання. *Вісник Сумського державного університету*, (1), 111-117.
149. Стриж, В. О. (2016). Визначення ризику середньотяжкої та тяжкої бронхіальної астми у дітей. *Перинатологія і педіатрія*, (2), 112-115.
150. Стриж, В. О., Речкіна, О. О., Горовенко, Н. Г., Костроміна, В. П., & Россоха, З. І. (2016). Аналіз поліморфізму генів ферментів детоксикації другої фази та судинного тонуусу у дітей з бронхіальною астмою різного ступеня тяжкості. *Український медичний вісник*, (4), 57-60.
151. Смирнова, О. В., & Выхристенко, Л. Р. (2013). Роль кліток системи імунітету в патогенезі бронхіальної астми. *Медицинские новости*, (5).
152. Ткаченко, О. Я. (2013). Актуальність вивчення показника якості життя в дітей з алергічними захворюваннями. *Здоров'я ребенка*, (8), 151-155.
153. Ткачова, Т. М., & Охотнікова, О. М. (2017). Основи інгаляційної терапії. Пристрої, що доставляють лікарські засоби в дихальні шляхи. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*, (2(99)), 18-31.
154. Тяжка, О. В., & Сельська, З. В. (2014). Особливості клінічного перебігу алергічних захворювань у дітей при застосуванні у комплексній терапії вітаміну Д. *Современная педиатрія*, (3), 83-85.
155. Тяжка, О. В., & Савенко, Ю. О. (2014). Прогнозування особливостей клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрія*, (7), 120-123.
156. Уманець, Т. Р., & Лапшин, В. Ф. (2014). Нові стратегічні напрямки в лікуванні бронхіальної астми у дітей: роль антагоністів лейкотрієнів. *Дитячий лікар*, (3-4), 32-33.
157. Уманець, Т. Р. (2012). Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку. *Астма та алергія*, (1), 18-22.
158. Уманець Т.Р. & Лапшин, В. Ф. (2013). Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я України*. 12-13.

159. Федорців, О. Є., Левенець, С. С., & Косовська, Т. М. (2013). Клінічні та соціальні особливості захворювання на бронхіальну астму в дітей. *Вісник наукових досліджень*, (4 (69)), 120-121.
160. Fedortsiv, O. E., Vasylieva, N. A., & Voloshyn, S. V. (2014). Функція зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 67-88.
161. Хайтович, М. В. (2015). Фармакогенетика бронхіальної астми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, (3), 17-27.
162. Хайтович, М. В. (2015). Персоналізована медицина: сучасний стан та перспективи. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, (2), 6-11.
163. Хоха, Р. Н., & Парамонова, Н. С. (2014). Распространенность эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у детей 6-7 лет. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, (3 (47)).
164. Чернышева, О. Е. (2014). Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка*, (5 (56)), 84-89.
165. Чернышева, О. Е. (2014). Маркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях. *Здоровье ребенка*, (7 (58)), 80-84.
166. Чумаченко, Н. Г. (2016). Клініко-анамнестичні особливості бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого регіону. *Перинатологія і педіатрія*, (3), 98.
167. Чернишова, О. Є. (2016). Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики бронхіальної астми на тлі персистуючих інфекцій у дітей. *Здоровье ребенка*, (8), 26-34.
168. Яковлева, Н. Ю., & Охотнікова, О. М. (2017). Генетичні аспекти алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, (2), 61-66.
169. Яшина, Л. О. (2018). Бронхіальна астма — актуальна проблема

- сьогодення. *Український пульмонологічний журнал*, №(3), 19-23.
170. Яблонь, О. С., & Мазулов, О. В. (2015). Перинатальні фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, (5, (4)), 42-47.
171. Яблонь О.С., Н.В. Заїчко, О.В.Мазулов, З.І.Россоха & О.Ф. Попова (2017). Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей. *Современная педиатрия*. (4), 74-84.
172. Ярощук, Л. Б. (2015). Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. *Астма та алергія*, (2), 47-52.
173. Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., ... & Chanez, P. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 380(9842), 651-659
174. Cosmi, L., Liotta, F., Maggi, E., Romagnani, S., & Annunziato, F. (2013). Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*, 66(8), 989-998.
175. Wang, P., Wang, X., Yang, X., Liu, Z., Wu, M., & Li, G. (2013). Budesonide suppresses pulmonary antibacterial host defense by down-regulating cathelicidin-related antimicrobial peptide in allergic inflammation mice and in lung epithelial cells. *BMC immunology*, 14(1), 71-80.
176. Xystrakis, E., Kusumakar, S., Boswell, S., Peek, E., Urry, Z., Richards, D. F., ... & Robinson, D. S. (2013). Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *The Journal of clinical investigation*, 116(1), 146-155.
177. Sana, T. G., Hachani, A., Bucior, I., Soscia, C., Garvis, S., Termine, E., ... & Bleves, S. (2013). The second type VI secretion system of *Pseudomonas aeruginosa* strain PAO1 is regulated by quorum sensing and Fur and modulates internalization in epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 287(32), 27095-27105
178. Kuri, T., Smed Sörensen, A., Thomas, S., Karlsson Hedestam, G. B., Normark, S., Henriques-Normark, B., ... & Plant, L. (2013). Influenza A

- virus-mediated priming enhances cytokine secretion by human dendritic cells infected with *S treptococcus pneumoniae*. *Cellular microbiology*, 15(8), 1385-1400.
179. Denner, D. R., Sangwan, N., Becker, J. B., Hogarth, D. K., Oldham, J., Castillo, J., ... & White, S. R. (2016). Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(5), 1398-1405
180. Ripabelli, G., Tamburro, M., Sammarco, M. L., de Laurentiis, G., & Bianco, A. (2013). Asthma prevalence and risk factors among children and adolescents living around an industrial area: a cross-sectional study. *BMC public health*, 13(1), 1038.
181. Pedersen, S. E., Hurd, S. S., Lemanske Jr, R. F., Becker, A., Zar, H. J., Sly, P. D., ... & Bateman, E. D. (2017). Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric pulmonology*, 46(1), 1-17.
182. Marri, P. R., Stern, D. A., Wright, A. L., Billheimer, D., & Martinez, F. D. (2013). Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(2), 346-352.
183. Baines, K. J., Wright, T. K., Simpson, J. L., McDonald, V. M., Wood, L. G., Parsons, K. S., ... & Gibson, P. G. (2015). Airway β -defensin-1 protein is elevated in COPD and severe asthma. *Mediators of inflammation*, 2015.
184. Brusselle, G., & Bracke, K. (2014). Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(Supplement 5), S322-S328.
185. Fahy, J. V. (2015). Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 57-65.
186. Huang, Y. J., Nariya, S., Harris, J. M., Lynch, S. V., Choy, D. F., Arron, J. R., & Boushey, H. (2015). The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *Journal of Allergy and*

- Clinical Immunology*, 136(4), 874-884.
187. Sharma, S., Poon, A., Himes, B. E., Lasky-Su, J., Sordillo, J. E., Belanger, K., ... & Gold, D. R. (2013). Association of variants in innate immune genes with asthma and eczema. *Pediatric Allergy and Immunology*, 23(4), 315-323.
188. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., ... & Boulet, L. P. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European respiratory journal*, 43(2), 343-373.
189. Polesello, V., Zupin, L., Di Lenarda, R., Biasotto, M., Ottaviani, G., Gobbo, M., ... & Segat, L. (2015). Impact of DEFB1 gene regulatory polymorphisms on hBD-1 salivary concentration. *Archives of oral biology*, 60(7), 1054-1058.
190. Baines, K. J., Pavord, I. D., & Gibson, P. G. (2014). The role of biomarkers in the management of airways disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(11), 1264-1268.
191. Leung, J. M., & Sin, D. D. (2013). Biomarkers in airway diseases. *Canadian respiratory journal*, 20(3), 180-182.
192. Fu, J. J., McDonald, V. M., Baines, K. J., & Gibson, P. G. (2015). Airway IL-1 β and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD. *Chest*, 148(3), 618-629.
193. Baines, K. J., Fu, J. J., McDonald, V. M., & Gibson, P. G. (2017). Airway gene expression of IL-1 pathway mediators predicts exacerbation risk in obstructive airway disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 12, 541.
194. Chung, K. F., & Wenzel, S. (2014). International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *European Respiratory Journal*, 44(5), 1378-1379.
195. Pierson, T., Learmonth-Pierson, S., Pinto, D., & van Hoek, M. L. (2013). Cigarette smoke extract induces differential expression levels of beta-defensin peptides in human alveolar epithelial cells. *Tobacco induced diseases*, 11(1), 10.

196. Yao, T. C., Du, G., Han, L., Sun, Y., Hu, D., Yang, J. J., ... & Loisel, D. A. (2014). Genome-wide association study of lung function phenotypes in a founder population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*(1), 248-255.
197. Hekking, P. P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *135*(4), 896-902.
198. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., ... & Chanez, P. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, *371*(13), 1198-1207.
199. Lommatzsch, M., & Virchow, C. J. (2014). Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, *111*(50), 847.
200. Cusanovich, D. A., Billstrand, C., Zhou, X., Chavarria, C., De Leon, S., Michelini, K., ... & Gilad, Y. (2013). The combination of a genome-wide association study of lymphocyte count and analysis of gene expression data reveals novel asthma candidate genes. *Human molecular genetics*, *21*(9), 2111-2123.
201. Agusti, A., Bel, E., Thomas, M., Vogelmeier, C., Brusselle, G., Holgate, S., ... & Beasley, R. (2016). Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *European Respiratory Journal*, *47*(2), 410-419.
202. Thijs, W., Janssen, K., van Schadewijk, A. M., Papapoulos, S. E., le Cessie, S., Middeldorp, S., ... & Hiemstra, P. S. (2015). Nasal levels of antimicrobial peptides in allergic asthma patients and healthy controls: differences and effect of a short 1, 25 (OH) 2 vitamin D3 treatment. *PloS one*, *10*(11), e0140986.
203. Jia, G., Erickson, R. W., Choy, D. F., Mosesova, S., Wu, L. C., Solberg, O. D., ... & Bradding, P. (2012). Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *130*(3), 647-654.
204. . Rohde, G., Message, S. D., Haas, J. J., Kebabze, T., Parker, H.,

Laza-Stanca, V., ... & Edwards, M. R. (2014). CXC chemokines and antimicrobial peptides in rhinovirus-induced experimental asthma exacerbations. *Clinical & Experimental Allergy*, *44*(7), 930-939.

205 Zuyderduyn, S., Ninaber, D. K., Schrupf, J. A., van Sterkenburg, M. A., Verhoosel, R. M., Prins, F. A., ... & Hiemstra, P. S. (2011). IL-4 and IL-13 exposure during mucociliary differentiation of bronchial epithelial cells increases antimicrobial activity and expression of antimicrobial peptides. *Respiratory research*, *12*(1), 59-65.

206. Lee, N., You, S., Shin, M. S., Lee, W. W., Kang, K. S., Kim, S. H., ... & Dela Cruz, C. S. (2014). IL-6 receptor α defines effector memory CD8⁺ T cells producing Th2 cytokines and expanding in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *190*(12), 1383-1394.

207. Navarini, A. A., French, L. E., & Hofbauer, G. F. (2013). Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *128*(5), 1128-1130.

208. Cusanovich, D. A. (2013). *Integrative genomics approaches to understanding the role of gene regulation in human evolution, disease, and cellular networks: A triptych*. The University of Chicago.

209. Livne, O. E., Han, L., Alkorta-Aranburu, G., Wentworth-Sheilds, W., Abney, M., Ober, C., & Nicolae, D. L. (2015). PRIMAL: fast and accurate pedigree-based imputation from sequence data in a founder population. *PLoS computational biology*, *11*(3), e1004139.

210. Sasayama, D., Hori, H., Nakamura, S., Miyata, R., Teraishi, T., Hattori, K., ... & Kunugi, H. (2013). Identification of single nucleotide polymorphisms regulating peripheral blood mRNA expression with genome-wide significance: an eQTL study in the Japanese population. *PLoS One*, *8*(1), e54967.

211. Mehta, D., Heim, K., Herder, C., Carstensen, M., Eckstein, G., Schurmann, C., ... & Illig, T. (2013). Impact of common regulatory single-nucleotide variants on gene expression profiles in whole blood. *European Journal of Human Genetics*, *21*(1), 48.

212. Yao, T. C., Du, G., Han, L., Sun, Y., Hu, D., Yang, J. J., ... & Loisel, D. A. (2014). Genome-wide association study of lung function phenotypes in a founder population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*(1), 248-255.
213. Cusanovich, D. A., Caliskan, M., Billstrand, C., Michelini, K., Chavarria, C., De Leon, S., ... & Lang, R. M. (2016). Integrated analyses of gene expression and genetic association studies in a founder population. *Human molecular genetics*, *25*(10), 2104-2112.
214. Levy, M. L. (2013). Treatment of mild persistent asthma in children. *The Lancet*, *377*(9779), 1743-1753.
215. Sanchez-Ramon, S., Eguiluz-Gracia, I., Rodriguez-Mazariego, M. E., Paravisini, A., Zubeldia-Ortuno, J. M., Gil-Herrera, J., ... & Suárez-Fernández, R. (2013). Sequential combined therapy with omalizumab and rituximab: a new approach to severe atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, *23*(3), 190-6.
216. Trejo Bittar, H. E., Yousem, S. A., & Wenzel, S. E. (2015). Pathobiology of severe asthma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *10*, 511-545.
215. Papadopoulos, N. G., Arakawa, H., Carlsen, K. H., Custovic, A., Gern, J., Lemanske, R., ... & Zar, H. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*, *67*(8), 976-997.
217. Hamasaki, Y., Kohno, Y., Ebisawa, M., Kondo, N., Nishima, S., Nishimuta, T., & Morikawa, A. (2014). Japanese guideline for childhood asthma 2014. *Allergology International*, *63*(3), 335-356.
218. Jutel, M., Agache, I., Bonini, S., Burks, A. W., Calderon, M., Canonica, W., ... & Kleine-Tebbe, J. (2015). International consensus on allergy immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *136*(3), 556-568.
219. Idzerda, R.L., March C. J., Mosley B., Lyman S.D., Bos T.V., Gimpel S.D., Din W.S., Grabstein K.H., Widmer M. B., Park L.S., Cosman D., M.P. Beckmann (2012). Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. - *J. Exp. Med.* *171*, 861–873.

220. Zarcone, M. C., Duistermaat, E., Alblas, M. J., van Schadewijk, A., Ninaber, D. K., Clarijs, V., ... & Kooter, I. M. (2018). Effect of diesel exhaust generated by a city bus engine on stress responses and innate immunity in primary bronchial epithelial cell cultures. *Toxicology in Vitro*, *48*, 221-231.

221. Dudnyk, V. M., & Khromykh, E. V. (2014). Influence of the endothelial dysfunction on the ability to control allergic asthma in children. *BOOK REVIEW*, *24*.

222. Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2013). NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes & development*, *26*(3), 203-234.

223. Hinz, M., Arslan, S. Ç., & Scheidereit, C. (2013). It takes two to tango: I κ Bs, the multifunctional partners of NF- κ B. *Immunological reviews*, *246*(1), 59-76.

224. Miyamoto, N., Senjyu, H., Tanaka, T., Asai, M., Yanagita, Y., Yano, Y., ... & Kozu, R. (2014). Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and dyspnea in air pollution-related respiratory disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*, *232*(1), 1-8.

225. 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. (2010). Ile50Val variant of IL4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. - *Nature Genetics* *19*, 119 – 120.

226. Yu, S., Kim, H. Y., Chang, Y. J., De Kruff, R. H., & Umetsu, D. T. (2014). Innate lymphoid cells and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*(4), 943-950.

227. Noguchi, E., Shibasaki, M., Arinami, T., Takeda, K., Yokouchi, Y., Kobayashi, K., ... & Hamaguchi, H. (2013). No association between atopy/asthma and the IL50Val polymorphism of IL-4 receptor. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *160*(1), 342-345.

228. Shirakawa, T., Deichmann, K. A., Izuhara, K., Mao, X. Q., Adra, C. N., & Hopkin, J. M. (2013). Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunology today*, *21*(2), 60-64.

229. Chandarana, N., & Bogutska, N. K. (2017). Gender-specific differences of bronchial asthma phenotypes in children depending on puberty status. *Буковинський медичний вісник* (3),3-7.
230. Dudnyk, V. M., & Kutsak, O. V. (2017). Features prevalence of polymorphism Ile50Val gene IL4RA in patients with bronchial asthma and healthy children school age Vinnichina. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(5), 934-943.
231. Leung J. M., Sin D. D. Biomarkers in airway diseases. *Canadian Respiratory Journal*. 2013. vol. 20, no. 3. P.180-182.
232. Turkalj, M., & Erceg, D. (2013). Terapijski pristup astmi u djece. *Medicus*, 22(1_Astma), 49-56.
233. Dudnyk, V. M., & Kutsak, O. V. (2017). The period of the Ile50Val IL4RA4 microelectronic marker in children with patients with bronchial asthma depending on the determination of diseases. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(6), 1145-1159.
234. Global Asthma Network Global asthma report 2014. Global burden of disease due to asthma.<http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php> accessed July 29, 2015.
235. Chung, K. F., & Adcock, I. M. (2013). How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(Supplement), S109-S117.
236. Accordini, S., Corsico, A. G., Braggion, M., Gerbase, M. W., Gislason, D., Gulsvik, A., ... & Pin, I. (2013). The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *International archives of allergy and immunology*, 160(1), 93-101.
237. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., ... & Boulet, L. P. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European respiratory journal*, 43(2), 343-373.
238. Hekking, P. P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy,

- M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), 896-902.
239. Boulet, L. P., FitzGerald, J. M., & Reddel, H. K. (2015). The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Current opinion in pulmonary medicine*, 21(1), 1-7.
240. Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2014). Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(3), 499-507.
241. Reddel, H. K., Bateman, E. D., Becker, A., Boulet, L. P., Cruz, A. A., Drazen, J. M., ... & Lemanske, R. F. (2015). A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *European Respiratory Journal*, 46(3), 622-639.
242. Erle, D. J., & Sheppard, D. (2014). The cell biology of asthma. *J Cell Biol*, 205(5), 621-631.

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації:

1. Дудник В.М., Куцак О.В. Оцінка анамнестичних факторів розвитку бронхіальної астми у дітей шкільного віку//Актуальні питання діагностики та лікування алергічних і неалергічних захворювань респіраторної системи у дітей: матеріали наук. – практ. конф. з міжнар. участю (м. Чернівці, 2016р.). Чернівці, 2015.С.37-39.
2. Дудник В.М., Куцак О.В., Хромих К.В. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі//Вісник Морфології. 2017.№.2 Т.(23).С.263-266.
3. Куцак О.В. Характеристика функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму, жителів Вінницького регіону.//Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук: мат. наук. – практ. конф. з міжнар. участю (м. Одеса, 2017р.). Одеса, 2017. С. 86-88.
4. Дудник В.М., Куцак О.В. Генетичні та анамнестичні особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку Вінницького регіону.// Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення : мат. наук.-практ. конференції з міжнар. участю (м. Київ,2017р.).Київ, 2017. С. 44-46.
5. Дудник В.М., Куцак О.В. Преморбідний фон розвитку бронхіальної астми та функція зовнішнього дихання у дітей.//Biomedical and Biothotical Anthropological. 2017. № 29.С.111-115.
6. Дудник В.М., Куцак О.В. Структура супутньої патології серед дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму.// Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук: мат. наук. - практ. конф. з між нар. участю (м. Дніпро, 2018р.). Дніпро,2018. С.60-61.
7. Дудник В.М., Куцак О.В. Сучасні погляди на базисне лікування

- бронхіальної астми у дітей шкільного віку. // Медична симуляція – погляд у майбутнє: мат. наук. – практ. конф. з міжнар. участю (м. Вінниця, 2018р.). Вінниця, 2017. С.9-12.
8. Куцак О.В. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей при різних показниках периферичної крові.//Вісник Вінницького національного медичного університету.2017.№.2 Т.21. С.491-495.
 9. Дудник В.М., Куцак О.В. Патогенетичні особливості контролю atopічної бронхіальної астми у дітей шкільного віку та прогнозування відповіді на базисну терапію.// Перший крок в науку -2017: мат. XIII наукової конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (м. Вінниця, 2017р.). Вінниця, 2017. С.272-273.
 10. Дудник В.М., Куцак О.В. Вміст інтерлейкінів – 4 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.//Перинатологія та Педіатрія.2018. №2(74).С.79-83.
 11. Дудник В.М., Куцак О.В. Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF-κВ в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Сучасна Педіатрія. 2018. №3(91).С.8-11.
 12. Dudnyk V.M. Features prevalence of polymorphism Ile50Val gene IL4RA in patients with bronchial asthma and healthy children school age Vinnichina. /V.M. Dudnyk, O.V. Kutsak.//Journal of Education. Health and Sport, - 2017- № 7(5). p. 943-934.
 13. Dudnyk V.M. The period of the Ile50Val IL4RA polymorphic marker in children with patients with bronchial asthma depending on the determination of diseases. /V.M.Dudnyk, O.V.Kutsak. // Journal of Education. Health and Sport, -2017 - 7(6), p. 1145-1159.
 14. Дудник В.М., Куцак О.В. Поширеність генотипів та алелей поліморфного маркера Ile50Val генаIL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей Вінниччини.// Перший крок в науку – 2018:

мат. XIV наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю (м. Вінниця, 2018р.). Вінниця, 2018.С.273-274.

15. Дудник В.М., Куцак О.В. Розподіл частот алелей та генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей, залежно від статі.// Проблеми сьогодення в педіатрії: мат. III наук.- практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України. (Харків, 2018р.). Харків, 2018. С.11-12.

Додаток Б

Апробація результатів дисертації:

- XVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті В.М. Сідельникова, м.Львів, 2016 року;
- науково-практичній конференції із міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», м. Вінниця, 11-12 травня, 2017 року;
- Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених ВНМУ «Перший крок в науку», Вінниця, 6-7 квітня, 2018 року.

Додаток Б1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості поширеності поліморфізму Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей шкільного віку Вінниччини.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова. Кафедра педіатрії №2. м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Джерело інформації: стаття (додається). Особливості поширеності поліморфізму Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей шкільного віку Вінниччини. Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences, 2017 7(5): 934 -943.

Базова установа, яка проводить впровадження: _____

Борки / підприємство «Вісник»

Результати застосування методу за період з 03.18 по 05. 2018р.

Кількість спостережень 15

Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Результати наукових молекулярно – генетичних досліджень (ПЛР) впроваджені в лікувально-діагностичний процес дозволять ранній діагностиці, визначення перебігу, ступеню важкості, рівня контролю захворювання та призначення відповідного лікування.

Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: *Поліщук Тетяна Володимирівна*

Дата 26.04.18

[Handwritten signature]

Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ
«Дніпропетровська
СМРКА №1 ДОР»

«16»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова. Кафедра педіатрії №2. м. Вінниця, вул.. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Джерело інформації: стаття (додається). В.М.Дудник, О.В.Куцак, К.В.Хромих. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі». Вісник Морфології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2017), 2(23); 263-266.

Базова установа, яка проводить впровадження: КЗ «Дніпропетровська обласна лікарня №1 ДОР»

Результати застосування методу за період з 05.03.18 - 28.04.2018р.

Кількість спостережень 10

Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у лікувально-діагностичному процесі дозволяє своєчасно призначити відповідне лікування та попередити ускладнення atopічної бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: Зам. головного лікаря

Дата 16.04.18 С.І.Кривацька О.О.

Додаток БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Лілія Миколаївна КЗ УІМСО
 «*10.04.18*» 2018 р.
Лілія Миколаївна КЗ УІМСО

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова. Кафедра педіатрії №2. м. Вінниця, вул.. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Джерело інформації: стаття (додається). В.М.Дудник, О.В.Куцак, К.В.Хромих. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі». Вісник Морфології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2017), 2(23); 263-266.

Базова установа, яка проводить впровадження: _____

Лілія Миколаївна КЗ УІМСО

Результати застосування методу за період з *10.04.18 - 20.04* 2018р.

Кількість спостережень *15*

Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у лікувально-діагностичному процесі дозволяє своєчасно призначити відповідне лікування та попередити ускладнення atopічної бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

Зауваження, пропозиції: не вносилися

Відповідальний за впровадження: _____

Дата *10.04.2018*



Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Сидоренко Г.С.

« 17 » _____ 2018 р.

Україна

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова. Кафедра педіатрії №2. м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Джерело інформації: стаття (додається). В.М.Дудник, О.В.Куцак, К.В.Хромих. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від важкості захворювання, віку та статі». Вісник Морфології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2017), 2(23); 263-266.

*107 Юрчишівська
ФП*

Базова установа, яка проводить впровадження:

Результати застосування методу за період з 02.01.18 - 12.04.2018р.

Кількість спостережень 10.

Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у лікувально-діагностичному процесі дозволяє своєчасно призначити відповідне лікування та попередити ускладнення атопічної бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

Зауваження, пропозиції: не вносилися. *Використані дані*

Відповідальний за впровадження: *Сидоренко Г.С.*

Дата 12.04.18

Сидоренко Г.С.

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з лікувальної роботи
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І.Пирогова
проф., д.мед.н. Погорілий В.В.



2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості поширеності поліморфізму Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей шкільного віку Вінниччини.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова. Кафедра педіатрії №2. м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Джерело інформації: стаття (додається). Особливості поширеності поліморфізму Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей шкільного віку Вінниччини. Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences, 2017 7(5): 934 -943.

Базова установа, яка проводить впровадження: _____

ВМЦУ імені М.І.Пирогова

Результати застосування методу за період з 01.03.18 по 05. 2018р.

Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Роль наукових молекулярно – генетичних досліджень (ПЛР) включено до методичних розробок та матеріалів тематичних лекцій кафедри педіатрії №1, пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми, впровадженні в лікувально-діагностичний процес дослідження дозволять ранній діагностиці, визначення перебігу, ступеню важкості, рівня контролю захворювання та прогнозування відповіді на лікування.

Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: _____

Дата 26.04.18

А. доц. Андрієвич 77