

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ШМУЛІЧ ОЛЕСЯ ВАДИМІВНА

УДК: 616 - 021.8 - 053.2 - 074:577.121 (043.3)

**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО ПРОФІЛЮ ТА ГОРМОНАЛЬНОЇ  
РЕГУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

14.01.32 – медична біохімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
М'ясоєдов Валерій Васильович

Харків – 2017

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	12
1.1. Імунні механізми розвитку основних типів алергійних реакцій, їх роль в патогенезі atopічних захворювань .....	12
1.2. Сучасні концепції патогенезу основних нозологічних форм atopічної патології у дітей .....	16
1.3. Особливості метаболізму речовин та їх гуморальної регуляції у дітей з atopічними захворюваннями .....	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	34
2.1. Характеристика матеріалів та напрямків дослідження ...	34
2.2. Біохімічні методи дослідження, використані в роботі ....	39
2.3. Методи статистичного аналізу матеріалу .....	46
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІЛКІВ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ .....	49
3.1. Протеїнограма та вміст білків гострої фази в крові у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	50
3.2. Амінокислотний пул крові у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	60
3.3. Показники залишкового нітрогену крові у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	66
3.4. Взаємозв'язок між показниками білкового обміну у дітей з atopічними захворюваннями .....	68
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЛІПІДІВ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ .	77
4.1. Основні показники вуглеводного обміну у дітей з	

атопічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	78
4.2. Основні показники ліпідного обміну у дітей з атопічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	81
4.3. Показники перекисного окислення ліпідів та особливості фосфоліпідного складу мембран лейкоцитів у дітей з атопічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	83
4.4. Взаємозв'язок між показниками обміну вуглеводів та ліпідів у дітей з атопічними захворюваннями .....	86
РОЗДІЛ 5. СТАН ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ .....	97
5.1. Показники стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей з атопічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	98
5.2. Показники стану гіпофізарно-адренокортикальної системи у дітей з атопічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії .....	100
РОЗДІЛ 6. СТАН МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ У ПЕРІОДИ ЗАГОСТРЕННЯ ТА РЕМІСІЇ .....	106
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ..	117
ВИСНОВКИ .....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ .....	145

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗ	- atopічні захворювання
АД	- atopічний дерматит
БА	- бронхіальна астма
ДК	- дієнові кон'югати
ІЛ	- інтерлейкіни
ІФН	- інтерферон
КЗОЗ	- комунальний заклад охорони здоров'я
ЛФЕА	- лізофосфатидилетаноламін
ЛФХ	- лізофосфатидилхолін
НЕЖК	- неестерифіковані жирні кислоти (вільні жирні кислоти)
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
СМ	- сфінгомієлін
ТБК	- тіобарбітурова кислота
ТТГ	- тиреотропін
T <sub>3</sub>	- трийодтиронін
T <sub>4</sub>	- тироксин
ФЕА	- фосфатидилетаноламін
ФІ	- фосфатидилінозитол
ФНП	- фактор некрозу пухлини
ФС	- фосфатидилсерин
ФХ	- фосфатидилхолін
ЦК	- циркулюючі імунні комплекси

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Вивчення та встановлення загальних закономірностей перебігу процесів обміну речовин та енергії, їх гормональної регуляції та перебудови при патологічних станах, зокрема atopічній патології, залишається одним із центральних завдань медичної біохімії. Актуальність проблеми зумовлена широкою розповсюдженістю atopічних захворювань (АЗ), яка сягає 5-10% серед дитячого та дорослого населення різних країн [10, 11, 15, 25, 45, 252, 251]. В останні роки в США, країнах Європи та Україні реєструють стійку тенденцію до зростання питомої ваги atopічного дерматиту, бронхіальної астми, кропив'янки та набряку Квінке серед неінфекційних захворювань у дітей різного віку [10, 11, 15, 25, 45, 252, 251]. АЗ вирізняються раннім дебютом, тяжким рецидивуючим перебігом, хронізацією процесу, що призводить до зниження соціальної адаптації та ранньої інвалідизації дітей [25, 15, 251].

АЗ розглядають як мультифакторну патологію, яка здебільшого детермінується взаємодією різних чинників навколишнього середовища, спадкової схильності та особливостями функціонального стану імунної системи. Єдність механізмів розвитку atopічного дерматиту, бронхіальної астми, кропив'янки та набряку Квінке дало підставу об'єднати усі ці захворювання назвою «atopічна патологія» [40, 57, 101, 151]. Біохімічні аспекти АЗ здебільшого розглядають з точки зору генетично-детермінованих чи набутих особливостей перебігу імунних процесів, розладів сигнальних систем імунозапальних процесів, генорегуляторних порушень, D-вітамінної недостатності [26; 18; 23; 49; 231; 280; 290; 282].

Незважаючи на значний прогрес в розумінні імунних механізмів формування АЗ, особливості метаболічного патерну та його регуляції у дітей з різними нозологічними формами atopічної патології залишаються дискутабельними. В сучасній літературі бракує інформації щодо змін

білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, процесів перекисного окиснення, особливостей амінокислотного спектру та мікроелементного складу плазми крові у дітей з АЗ у різні періоди захворювання. Відсутність цілісної інформації щодо варіабельності перебігу основних біохімічних процесів, їх гормональної регуляції та особливостей метаболічної адаптації за умов найбільш поширеної atopічної патології (atopічної форми бронхіальної астми, atopічного дерматиту, гострого алергозу) ускладнює розробку персоніфікованих підходів до діагностики, вибору фармакотерапевтичної тактики та моніторингу ефективності лікування дітей з АЗ. Таким чином, вищезазначені проблемні наукові напрямки обумовлюють актуальність дисертаційного дослідження щодо комплексного вивчення основних біохімічних показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів та ендокринної системи у дітей, хворих на АЗ, і дозволяють вирішити нове наукове завдання медичної біохімії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано у Харківському національному медичному університеті в рамках наукової проблеми «Визначення етіологічного спектру алергійних захворювань у дітей залежно від статі та віку номографічним методом» відповідно до загальної програми «Медико - біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0111U001400).

**Мета дослідження:** з'ясувати особливості метаболічного профілю та гормональної регуляції у дітей з atopічними захворюваннями шляхом комплексної оцінки показників білкового, вуглеводного, ліпідного, мікроелементного обміну, рівнів стероїдних, тиреоїдних гормонів та обґрунтувати їх критеріальну значущість у різні періоди захворювання.

#### **Завдання дослідження**

1. Оцінити показники білкового обміну (вміст загального білка, його фракцій, гострофазових білків, амінокислотного пулу крові, складових залишкового нітрогену - сечовини, креатиніну, сечової кислоти) у дітей,

хворих на основні нозологічні форми АЗ (атопічну бронхіальну астму, atopічний дерматит, гострий алергоз) у різні періоди захворювання.

2. Дослідити показники вуглеводного обміну (вміст глюкози, пірувату, лактату, відношення лактат/ піруват в крові) у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

3. Вивчити показники обміну ліпідів (вміст загальних ліпідів, холестерину, неестерифікованих жирних кислот, маркерів перекисного окислення ліпідів в крові, фосфоліпідний спектр мембран лейкоцитів) у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

4. Оцінити особливості гормонального статусу шляхом дослідження вмісту кортикотропіну, тиреотропіну, кортизолу, трийодтироніну та тироксину в крові у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

5. Дослідити вміст олігобіогенних (кальцію, калію, натрію) та мікробіогенних елементів (заліза, цинку, міді) в крові у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії.

6. Встановити особливості метаболічного патерну у дітей з АЗ шляхом вивчення зв'язків між показниками обміну білків, ліпідів, вуглеводів, мінерального обміну, гормонального статусу та обґрунтувати їх критеріальну значущість у періоди загострення та ремісії.

*Об'єкт дослідження* – особливості метаболічного патерну у дітей з АЗ.

*Предмет дослідження* - показники основних видів обміну речовин та гормональної регуляції, їх зв'язок та критеріальна значущість у дітей з АЗ.

*Методи дослідження* – клініко-лабораторні (отримання плазми та сироватки крові), спектрофотометричні, спектрофлюорометричні, хроматографічні (розділення на фракції, визначення вмісту метаболітів), електрофоретичні, імуноферментні, радіоімунні, атомно-абсорбційний та пламенево-фотометричний (визначення біогенних елементів), статистичні, математичне моделювання (кореляційна адаптометрія).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведена комплексна оцінка показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів, рівня кортикостероїдних та тиреоїдних гормонів у дітей, хворих на atopічну форму бронхіальної астми, atopічний дерматит, кропив'янку, поєднаною з набряком Квінке залежно від періоду захворювання, персоніфіковані підходи до моніторингу метаболічних порушень та з'ясована їх значущість як додаткових критеріїв перебігу АЗ у дітей. Доповнені теоретичні поняття щодо плинності біохімічних процесів та їх гормональної регуляції у дітей з АЗ, окреслені критеріальні показники оцінки метаболічного патерну для підвищення ефективності діагностики та контролю перебігу atopічної патології.

Встановлено, що розвиток АЗ у дітей пов'язаний не лише з безпосереднім впливом алергенів на імунну систему, а і опосередкується через порушення основних видів обміну речовин. Вперше засвідчено, що у дітей з АЗ у період загострення та клінічної ремісії спостерігаються зміни показників білкового обміну (з наявністю гіпер- або диспротеїнемії залежно від нозології та періоду захворювання); виявляються характерні зміни амінокислотного спектру плазми крові - зниження рівня гістидину, триптофану та тирозину (в 1,2 - 1,4 разу) в гострий період та підвищення рівня гістидину (в 1,5 разу) у період ремісії; реєструється підвищення рівня сечової кислоти (в 1,4 разу) в крові у різні періоди АЗ.

У дітей з АЗ реєструються зміни вуглеводного та ліпідного обміну з розвитком гіперлактатемії (бронхіальна астма у період ремісії та atopічний дерматит у період загострення), гіпопіруватемії, підвищенням співвідношення лактат/піруват, підвищенням вмісту вільних жирних кислот та зниженням вмісту загальних ліпідів в сироватці крові, що свідчить про пригнічення аеробного окиснення глюкози та активацію ліполітичних процесів. У дітей з АЗ спостерігається активація вільнорадикальних процесів, перерозподіл фосfolіпідного складу мембран лейкоцитів (зі зниженням вмісту фосфатидилетаноламіну та підвищенням вмісту лізофосfolіпідів) у різні



періоди захворювання. Встановлено, що у дітей з АЗ виявляються характерні зміни в функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного ланцюга (з підвищенням вмісту тиреотропіну, тироксину, трийодтироніну в крові) та гіпоталамо-гіпофізарно-адрено-кортикального ланцюга (з підвищенням вмісту кортикотропіну та кортизолу в крові), які поглиблюються у період загострення. Вперше встановлено, що у дітей з АЗ виявляється характерний дисбаланс мікроелементного обміну зі зниженням (у 1,2 -1,25 разу) вмісту заліза, цинку та міді в плазмі крові із посиленням їх дефіциту в період загострення.

**Практичне значення одержаних результатів.** За допомогою методів математичної статистики обґрунтовано критеріальну значущість біохімічних показників для оцінки особливостей метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, мінерального обміну та стану гормональної регуляції у дітей з АЗ. Інтегральна оцінка основних видів обміну речовин дає змогу індивідуалізувати та підвищити ефективність діагностичних, терапевтичних заходів стосовно дітей, хворих на АЗ. На підставі кореляційної адаптометрії встановлені зв'язки між основними показниками обміну білків, вуглеводів та ліпідів у дітей з АЗ у різні періоди захворювання. Показано, що у дітей з АЗ у період загострення та ремісії критеріальне значення мають порушення білкового обміну та посилення гліколітичних процесів. Посилення ліполітичних процесів спостерігається у дітей з усіма дослідженими нозологічними формами АЗ. Дисмікроелементози є більш характерними для atopічного дерматиту та бронхіальної астми.

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну роботу кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету МОЗ України; кафедри підліткової медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України; кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії ДВНЗ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

За участі автора розроблено методичні рекомендації визначення етіологічного спектру алергійних захворювань у дітей залежно від статі та віку номографічним методом (гриф МОЗ України 20.13/87.13 від 01.04.2013 р.), які впроваджені в роботу КЗОЗ «Міська дитяча поліклініка № 2», м. Харків.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто обрано тему, визначено мету, завдання та напрямки досліджень, проведено патентний пошук, огляд та узагальнення сучасних літературних даних за темою дисертації. Сформульовано напрямок досліджень, розроблено програму та методику досліджень. Усі дослідження виконано при безпосередній участі дисертанта. Автором написано всі розділи дисертації, проведено статистичну обробку отриманих даних. Аналіз і узагальнення результатів дослідження та формулювання висновків, практичних рекомендацій проведено спільно з науковим керівником. Біохімічні дослідження проведені за консультативної допомоги к.б.н., доцента кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету Т.В. Горбач.

Автор висловлює вдячність і повагу науковому керівнику, д.мед.н., професору В.В. М'ясоєдову за консультативну та технічну допомогу при виконанні фрагментів дисертаційної роботи. У дисертації використано власні наукові публікації, у тому числі написані у співавторстві. У дисертаційній роботі не використовувалися ідеї або розробки, які належать співавторам публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено на III Республіканській конференції «Респираторные заболевания – от ребенка к взрослому» (Євпаторія, 2006); IX Українському біохімічному з'їзді (Харків, 2006); IV Міжнародному конгресі «Спадкові метаболічні захворювання» (Харків, 2010); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями (Харків, 2012), X Міжнародній науково - практичній конференції «Найновите научни постижения – 2014» (Софія, Болгарія, 2014); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів

«Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2015).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць: 7 статей (4 одноосібних) у наукових фахових виданнях ДАК України, 1 – в науково-практичному журналі МОЗ України (з них 6 включені до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття - у збірці матеріалів конференції іншої держави, 7 тез в матеріалах з'їздів та конференцій.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Останнім часом вчені багатьох країн світу звертають увагу на посилення дії на організм людини несприятливих факторів навколишнього середовища [25, 34, 45, 54, 95, 209]. Стан довкілля займає приблизно 20% серед причин, що визначають рівень захворюваності серед населення [25, 45, 83, 125, 192]. В умовах сучасного життя організм піддається впливу складного набору різних несприятливих факторів, зокрема алергенів. Це призводить до збільшення частоти алергійних реакцій та розвитку алергійних захворювань, що спостерігається і в Україні [113, 177, 213, 249, 252, 258]. За останні роки алергія зайняла провідне місце серед найбільш поширених захворювань, що становить соціальну, економічну та медичну проблему [2, 10, 12, 16, 28, 30, 55, 58, 60, 80, 89, 113, 126, 177, 251]. На 29-му конгресі Європейської академії алергології і клінічної алергології відзначалося, що зростання захворюваності на алергію спостерігається насамперед у дітей. У науковій літературі відображено патогенетичну роль імунних, сигнальних, генорегуляторних процесів, які зумовлюють особливості обміну білків, ліпідів, вуглеводів, гормональної регуляції при АЗ. Представлений огляд літератури присвячений аналізу зв'язків імунозапальних процесів та основних метаболічних процесів у дітей з АЗ та визначенню перспектив подальших досліджень в цьому напрямку.

1.1. Імунні механізми розвитку основних типів алергійних реакцій, їх роль в патогенезі atopічних захворювань

За сучасними уявленнями, алергія – імунopatологічна реакція організму на алергени (речовини антигенної або гаптенної природи), яка

супроводжується структурно-функціональним порушенням власних клітин, тканин, органів та систем організму [187, 189, 191]. АЗ виникають в результаті порушень імунорегуляторних механізмів, тому їх розглядають як імунодефіцитні захворювання. При алергійній патології відзначається недостатність Т-клітинної ланки імунітету (переважно Т-супресорів), що супроводжується істотним зниженням кількості Т-лімфоцитів, іноді має місце зниження В-лімфоцитів [69, 142, 17, 18, 27, 151, 156, 169, 185, 225, 230, 264]. За патогенетичним принципом основних типів алергійних реакцій розрізняють atopічні, цитотоксичні, імунокомплексні та клітинні, які є основними нормальними імунними реакціями в нашому організмі [187, 188, 189, 191]. Тільки їх гіперактивація призводить до самопошкодження клітин, органів та систем [19, 69, 193]. Всі ці типи реакцій мають певні відмінності в механізмах, залежать від характеру алергену, шляхів надходження його в організм, кратності впливу, інтенсивності стану сенсibiliзації, обумовленої первинною відповіддю організму на алерген [194, 200, 202, 205]. На сьогоднішній час термін «алергія» звужують до atopії. Протягом останнього десятиріччя частота atopічних захворювань у дітей зростає більш ніж вдвічі [6, 7, 15, 34, 151, 163, 165, 266].

У літературі виокремлюють наступні стадії у перебігу кожного типу алергійних реакцій: імунологічну (розпізнавання антигену та формування антитіл або імуноцитів); патохімічну (вивільнення медіаторів внаслідок реалізації імунологічної стадії) та патофізіологічну (порушення функціонування тканин, органів та систем).

*Атопічні реакції* (реакції I типу) характеризуються дуже високим коефіцієнтом успадкування (72-78%). Одним із можливих механізмів реалізації, пов'язаної із системою HLA схильності до АЗ, може бути порушення контролю рівня і функціональної активності субпопуляцій Т-лімфоцитів, які беруть участь в імунній відповіді [18, 69, 131, 256, 269, 270, 278, 281]. Показано, що у схильних до atopії людей конституційно переважає функціонування Т-хелперів 2-го типу, що призводить до підвищеної продукції

інтерлейкінів (ІЛ) - ІЛ-4, ІЛ-5 та імуноглобулінів (Ig) E [5, 131, 193, 194, 209, 234, 257, 285, 291]. Доведено, що одним із маркерів схильності до atopічних реакцій є підвищений рівень IgE [29], однак у роботах останніх років доцільним вважають визначення  $\gamma$ -інтерферона (ІФН) як одного з прогностичних маркерів atopії [69, 131, 151].

Для розвитку atopічних реакції необхідна взаємодія антигену з антитілами (IgE). На етапі сенсibiliзації у відповідь на введення алергену починають синтезуватися специфічні антитіла, які фіксуються на мембранах опасистих клітин (тканинних базофілів) та базофілів крові (зв'язування Fc-ділянками з високоафінними рецепторами Fc-фрагменту IgE). Завдяки зв'язування низькоафінних рецепторів (знаходяться на мембранах еозинофілів, лімфоцитів, тромбоцитів, дендритних клітин) з IgE вивільняються медіатори запалення, посилюється експресія цих рецепторів за рахунок дії ІЛ-4.

*Імунологічна стадія* розвитку atopічних реакцій відбувається при повторному надходженні алергену до організму. При цьому алергени взаємодіють зі специфічними IgE, які фіксовані на базофілах. Спостерігається дегрануляція клітин, в результаті чого вивільняється вміст цитоплазматичних гранул. Далі розпочинається *патохімічна стадія* алергійних реакцій, яка складається з ранньої (гострої) і пізньої фаз. Гістамін, гепарин, лейкотрієни, фактори хемотаксису еозинофілів та нейтрофілів беруть участь у розвитку ранньої фази патохімічної реакції. Розвиваються реакції запалення та виникає локальне розширення судин, збільшення їх проникності, що сприяє швидкому надходженню нейтрофілів, макрофагів, комплементу. Через 4-12 годин розвивається пізня фаза, коли до процесу долучаються клітини крові. Еозинофіли, нейтрофіли та макрофаги прилипають до ендотелію судин з послідовною трансендотеліальною міграцією. Розпочинається продукція факторів агресії: протеолітичних факторів, вільних радикалів, тромбоцитаактивуючого фактору, пероксидаз, катіонних білків. Основна функція цих факторів – це захист організму від мікроорганізмів. Алергени

(пил, пилок рослин, лікарські засоби тощо) по суті є інертними структурами, тому вся агресія спрямована на власні тканини та органи [54, 189, 234].

Особливу роль в розвитку atopічних реакцій відіграють еозинофіли, регуляторні клітини, які впливають на стадійність цих реакцій. Ці клітини виділяють специфічні ферменти: гістаміназу, арилсульфатазу В, фосфоліпазу D, що перешкоджає подальшому розвитку реакцій гострої фази. Однак, фактори агресії сприяють розвитку пізньої фази. Еозинофіли виробляють також цитокіни (ІЛ-3, ІЛ-4), які відіграють важливу роль в дозріванні опасистих клітин та синтезі IgE. Продукти Т-хелперів 2-го типу ІЛ-4 переключають плазматичні клітини із синтезу IgM на синтез IgE за умов впливу ІЛ-4 та взаємодії молекул CD40 та CD40L [13, 14, 121, 131].

Т-хелпери 2-го типу виробляють також ІЛ-3, ІЛ-5, які сприяють розвитку і активації еозинофілів, опасистих клітин та ІЛ-10. Т-хелпери 1-го типу продукують  $\gamma$ -ІФН, який пригнічує синтез IgE і сприяє синтезу IgG. Такі цитокіни, як ІЛ-5 і ІЛ-6 також приймають участь у підтримці синтезу IgE.

Таким чином, здійснення atopічних реакцій відбувається за рахунок активації Т-хелперів 2-го типу на тлі підвищення вмісту ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-6. Підвищений рівень IgE спостерігається при АЗ, що дозволяє використовувати його кількісне визначення для діагностики [5, 17, 29, 38, 40, 57, 66].

*Цитотоксичні реакції* реалізуються за допомогою IgM і IgG, які зв'язують бактеріальні токсини, лікарські препарати або компоненти цитолемі клітин [186, 187, 188, 189]. Система комплементу є ефекторним механізмом цього виду реакцій. Специфічні антигени взаємодіють з Fab-фрагментами антитіл. Вільні Fc-фрагменти антитіл активують систему комплементу. Утворені цитотоксичні комплекси руйнують клітину-мішень за механізмом осмотичного лізису. *Імунокомплексні реакції* здійснюються за участю IgG і М, які зв'язують вільні антигени плазми крові. Імунні комплекси призводять до активації тромбоцитів, комплементу, базофілів та нейтрофілів. За рахунок *клітинних реакцій* здійснюється механізм захисту організму від внутрішньоклітинних патогенів. Цей процес реалізується за рахунок Т-

хелперів 1 типу з вивільненням лімфокінів [69, 186, 187, 188, 189]. Імунні комплекси призводять до активації тромбоцитів, комплементу, базофілів та нейтрофілів.

Патогенез бронхіальної астми (БА) складний і включає як імунологічні (реакції I-IV типів), так і неімунологічні механізми. У дітей переважає atopічна форма хвороби (реакції I-II типів), патогенетичну основу якої складають IgE - опосередковані алергійні реакції [3, 9, 10, 28, 32, 151]. Більшість алергійних реакцій у дітей перебігає за першим, рідше - четвертим типом.

## 1.2. Сучасні концепції патогенезу основних нозологічних форм atopічної патології у дітей

*Бронхіальна астма* є одним із найбільш поширених atopічних захворювань, що створює медико-соціальну проблему [14, 22, 34, 40, 57, 63, 69, 83, 93, 94, 201, 219, 246, 248, 272, 273]. За стандартизованими методами оцінки поширеність цього захворювання у дорослих і дітей становить від 1 до 18%. У різних регіонах України БА складає 5-9 % в популяції.

Перші приступи БА виникають у дітей до 5 років (67%). У цьому віці частіше хворіють хлопці (6 % у порівнянні з 3,7% у дівчат), далі різниця у частоті захворювання між дівчатками та хлопцями зменшується. БА частіше спостерігають у мешканців міста (7,1 % у порівнянні з 5,7 % сільських) [13, 14, 15, 151, 236]. У сучасних визначеннях БА - це захворювання, в основі якого лежать зміни в імунній відповіді, сенсibiliзація організму, що сприяє розвитку хронічного алергійного запалення дихальних шляхів, гіперчутливість та гіперреактивність бронхів [13, 14, 15, 21, 94, 151, 152, 200, 210, 212, 237, 244, 275]. Це захворювання характеризується рецидивуючою обструкцією бронхів та пов'язане з розвитком алергійної реакції у слизовій оболонці дихальних шляхів, в якій беруть участь Т-лімфоцити, тучні клітини, еозинофіли, альвеолярні макрофаги [17, 18, 23, 93, 94, 103, 104, 146, 186].



Авторами доведено, що БА слід розглядати як мультифакторіальне полігенне захворювання із поєднаними впливами внутрішніх факторів (що зумовлюють схильність) та зовнішніх (що її реалізують) [13, 14, 15, 91, 151, 99, 280, 282, 283]. БА визначається фенотиповою неоднорідністю і є однією з дискусійних проблем в дитячій алергології [24, 64, 65, 66, 214, 268]. Слід прийняти до уваги сучасний підхід до БА як до патології, яку відносять до хвороб зі спадковою схильністю. Ця хвороба розвивається у дітей, які мають у сімейному анамнезі хворих на АЗ, серед родичів першого ступеня родинності ризик для дитини при хворобі у одного з батьків складає 50 %, при хворобі обох батьків він зростає до 65 %. Тому, наявність у дитини спадкової схильності до алергійних реакцій та захворювань є основним фактором ризику виникнення БА. Визначені гени розташовані на різних хромосомах і є відповідними за розвиток алергії та БА [17, 50, 165, 194, 210, 227, 238, 276, 290]. Генетичні фактори впливають в організмі на продукцію IgE, прозапальних цитокінів, інтерферонів, поліморфізм  $\beta_2$ -адренорецепторів, розвиток бронхіальної гіперреактивності, експресію рецепторів до IgE на імунокомпетентних клітинах. Відомо, що IgE-відповідь пов'язана з маркерами на хромосомах 11q13 і 5q31-33. Усі наведені внутрішні фактори забезпечують схильність до IgE-залежної atopії та гіперреактивності бронхів у відповідь на звичайні специфічні (алергени) або неспецифічні стимули (ендогенні біологічно активні речовини, нейростимулятори, фізичне навантаження, вплив аерополітантів). Бронхіальна гіперреактивність пов'язана з маркерами на хромосомі 5q поряд  $\beta_2$ -адренорецепторного локусу. БА є полігенним захворюванням, декілька генетичних локусів може залучатися до експресії алергічного фенотипу. Поліморфізм цих проявів БА може бути обумовлений мінливістю середових факторів, які діють на індивідуум [13, 15, 45, 151, 282, 283]. Доведено, що при БА типовими є зниження вмісту та функціонального стану Т-лімфоцитів, підвищення В-лімфоцитів, зниження їх функціональної активності, збільшення циркулюючих імунних комплексів (ЦК), зниження природних антитіл, сенсibiliзація клітин, зростання рівня специфічних

антитіл, IgE [13, 15, 17, 69, 94, 104, 105, 151, 259, 261, 266, 270, 281]. Сучасні погляди на багатофакторність патогенезу БА узагальнені на рис. 1.1 [3, 14, 15, 124, 125, 151, 160, 165, 166, 178, 180, 182, 200].

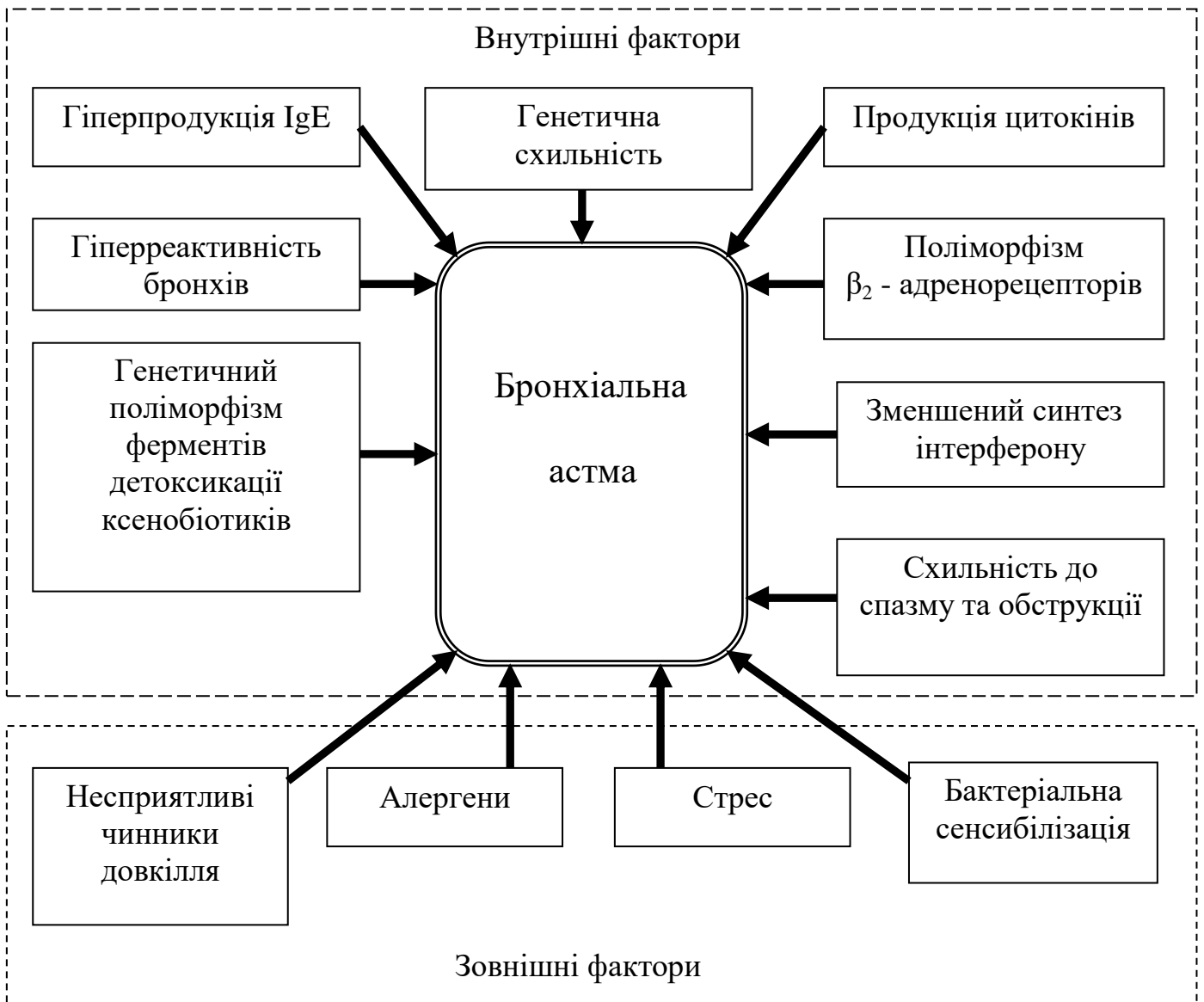


Рис. 1.1. Вплив різноманітних факторів на розвиток бронхіальної астми [3, 14, 15, 124, 125, 151, 165, 166, 178, 180, 182, 200].

БА відносять до АЗ, в основі яких лежать імунологічні механізми [9, 10, 15, 17, 20, 91, 121, 124, 125, 148, 184, 200, 255]. На сучасному етапі БА розглядають як характерний хронічний запальний процес дихальних шляхів, який призводить до розвитку бронхіальної обструкції і гіперреактивності бронхів у відповідь на імунологічні, нейрогенні, фізичні, хімічні стимули [9,

10, 94, 124, 151, 178, 182, 183, 200, 204, 220, 222, 229, 232, 233]. Сучасна концепція патогенезу БА базується на визначенні відомої ролі IgE – опосередкованих алергійних реакцій [118, 119, 120, 164, 168, 183, 194, 200, 207, 210]. Гіперпродукція загального і специфічних IgE є наслідком змін в системі імунорегуляції. Процес диференціювання В-лімфоцитів у IgE-продукуючі клітини індукується алергенами та контролюється Т-лімфоцитами. Під впливом алергенів через низькоафінні IgE-рецептори активуються макрофаги та вивільняються медіатори запалення. Прозапальні медіатори сприяють залучанню до алергійного процесу інших резидентних клітин у легенях та клітинах крові з розвитком запалення слизової оболонки дихальних шляхів, гіперактивності та обструкції бронхів. Взаємодія алергенів з фіксованими на поверхні тучних клітин та базофілах специфічними IgE призводить до їх активації, дегрануляції та секреції медіаторів і прозапальних цитокінів (ІЛ-3, ІЛ-5, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин). Через високоафінні рецептори IgE виникає активація тучних клітин, в результаті чого вивільняються гістамін, лейкотрієни, простагландин D<sub>2</sub>, які викликають бронхоспазм та підтримують синтез Th2- клітин. У хворих на БА підвищена продукція IgE В-лімфоцитами, що є наслідком проліферації та активації Th2 - клону алергенспецифічних Т-лімфоцитів та підвищеної продукції ІЛ-4 та ІЛ-13. Еозинофіли беруть участь у вивільненні факторів росту, специфічних протеїнів, здатних пошкодити епітелій бронхів. Т-лімфоцити сприяють вивільненню ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13, які регулюють продукцію IgE. Підвищення активності Th2-клітин можливо внаслідок зниження регуляторних Т-клітин. Диференціювання CD4<sup>+</sup>-лімфоцита в бік Th2- клітин – пусковий ланцюг у формуванні БА. Цей процес пов'язують також з наявністю TGF-β, який синтезується клітинами слизових оболонок. Тучні клітини продукують ІЛ-4, який сприяє розвитку Th-2 клітин. Гальмування Th-1 клітин супроводжується зниженням продукції γ- ІФН. Зміна співвідношення Th-1/Th-2 клітин проявляється збільшенням продукції ІЛ-4, ІЛ-3, які визначають розвиток IgE – опосередкованих алергійних реакцій. Т-лімфоцити впливають на

В-лімфоцити через взаємодію CD40 В-клітин з CD40 (CD154), Т-клітинами та CD80/CD86, В-клітин з CD28 Т-клітинами [14, 15, 18, 97, 125, 164, 169, 173, 199, 225, 234]. Міжклітинні взаємодії за участю лімфоцитів здійснюються за допомогою інтегринів і рецепторів, які знаходяться на клітинах імунної системи (LFA-1-ICAM-1/2/3 і VCAM-1). Взаємодія Т-хелперів з В-лімфоцитами, активація синтезу ІЛ-4 сприяє переключенню синтезу ІgM на синтез ІgE [13, 15, 69, 281]. Продукцію ІgE підвищують ІЛ-2, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-13.

Роль хронічного запалення у трахеобронхіальному дереві підтверджується багатьма сучасними методами дослідження [4, 21, 23, 83, 94, 98, 151, 210]. У патогенезі БА бере участь велика кількість клітин і клітинних елементів трахеобронхіального дерева: еозинофіли, базофіли, лаброцити (опасисті клітини), Т-лімфоцити, макрофаги [23, 151, 224, 238, 250]. Центральною ланкою патогенезу БА є гіперреактивність бронхів, обумовлена різними факторами (алергенами, несприятливими чинниками навколишнього середовища, ірритантами, інфекцією), що індукують синтез прозапальних цитокінів [19, 62, 94, 101, 110, 132, 160, 210]. В останні роки було показано, що лімфоцити спроможні регулювати реактивність бронхів, викликати бронхіальну гіперреактивність і позаантигенну стимуляцію, не використовувати в якості посередників продукцію ІgE або еозинофільну інфільтрацію. Також, CD4 підтримують продукцію ІgE за рахунок В-лімфоцитів та індукують секрецію ІЛ-5, які є стимуляторами та активаторами еозинофілів [69, 83]. Важливу роль в прогресуванні БА відіграють фактори росту тромбоцитів (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ ), які стимулюють фіброгенез шляхом активації фібробластів і депозиції колагенових волокон у слизовій оболонці бронхів [69, 83], а також інші селективні фактори росту (VEGF, EGF), нейротрофічні фактори, чинники ендотеліальної дисфункції [39, 233, 238, 239, 241, 256].

Причиною розвитку БА у дітей може бути бактеріальна сенсibiliзація. При інфекційно-залежній формі частіше виявляється підвищена чутливість до алергену стафілокока - у 83%, стрептокока – у 63,2%, кишкової палички – у

64,9%, пневмокока - у 53,8% [17, 105, 108, 194, 243, 246, 257, 265, 271, 279]. Пусковими чинниками загострення БА є інфекційні фактори (вірусні захворювання, бактеріальна інфекція верхніх та нижніх дихальних шляхів), впливи іритантів або алергенів (у тому числі й ліків) у масивних дозах на тлі таких неспецифічних умов, як переохолодження, фізичне та емоційне перенавантаження, зміни погоди (вітер, збільшена вологість), магнітні бурі, вагітність [10, 11, 15, 22, 52, 81, 82, 87, 91, 94, 158, 206, 235, 245, 246, 254]. Дані літератури свідчать, що при тривалому запальному процесі при БА морфологічні зміни характеризуються різноманітними незворотними порушеннями структури бронхіального дерева [148, 149, 150, 210]. Сьогодні обговорюється можлива первинність хронічного запалення в бронхіальному дереві, яка обумовлена персистуючим перебігом різних хронічних інфекцій (внутрішньоклітинних) в генезі БА без попередньої atopії [17, 21].

Один з найчастіших проявів atopічної патології у дитячому віці є *атопічний дерматит (АД)*, найбільш поширене й тяжке за клінічним перебігом АЗ [1, 6, 7]. За даними деяких авторів у загальній дерматологічній захворюваності питома вага АД складає до 20%, а у структурі АЗ - від 50 до 75% [26, 33, 39, 53, 55, 61, 80, 101, 123, 127]. В Україні захворюваність на АД серед дитячого населення коливається в межах 3-10% [33, 34, 53, 55, 91].

АД - це хронічне алергійне імунозалежне запалення з генетичною схильністю до atopії та ознаками розвитку вторинного імунодефіцитного стану. Ця хвороба має рецидивуючий перебіг, у 90% дітей АД діагностується протягом перших п'яти років життя. У більшості (70-85%) дітей АД маніфестує у перші 6 місяці життя, лише у 10-15% ця хвороба починається в більш старшому віці, частіше хворіють дівчата [80, 149, 247, 253]. Встановлено, що АД частіше виникає у осіб із спадковою схильністю. Зокрема, обтяженою за алергією була спадковість у 63,3% обстежених з АД, а у дітей з тяжким перебігом - біля 72% [6,7, 26, 27, 55]. Якщо у одного з батьків є АД, БА чи алергійний риніт, то вірогідність розвитку їх у дитини - 50% (якщо хворіють обидва батьки - 80 %). АД має вікові особливості локалізації

та морфології вогнищ запалення, характеризується свербінням шкірних покривів та гіперчутливістю як до специфічних, так і до неспецифічних подразників [6, 7, 53, 55, 56, 59, 61]. Американська академія алергії, астми та імунології розглядає розвиток АД як наслідок складних взаємодій генетичних факторів, забруднення оточуючого середовища, інфекційних агентів, зниження бар'єрної функції шкіри та порушення імунологічної відповіді організму [53]. Іншими причинами виникнення АД є короткочасне грудне вигодовування, штучне вигодовування, токсикоз вагітних, порушення в харчуванні матері під час вагітності та лактації [6, 7, 27, 53, 55].

АД характеризується поліморфізмом клінічних форм ураження шкіри, стадійністю перебігу та розвитком супутніх патологічних змін із боку різних органів та систем організму. Розвиток алергійного запалення при АД пов'язують з порушенням балансу лімфоцитів хелперів Th1/Th2-типа в імунній відповіді [31, 39, 53, 54, 55, 93, 127, 149].

Характерними ознаками АД у дітей є свербіж шкіри (98,3%), початок хвороби до 2 років (96,7%), типова морфологія й локалізація уражень шкіри (93,3%), хронічний рецидивний перебіг (91,6%), підвищений рівень загального Ig E (75%), атопія в анамнезі та в родині (63,3%) [34, 55]. В основі розвитку лежать як специфічні (IgE-залежні), так і неспецифічні механізми. Провокуючими факторами можуть бути харчові алергени (коров'яче молоко, яйця, бульйони, цитрусові, шоколад), інгалянти (побутова хімія, косметика), фізичні, біологічні фактори, стресові. В окремих літературних джерелах виникнення АД пов'язують з дисфункцією гастринового ланцюга регуляції та морфофункціональними порушеннями травного тракту, який є бар'єром для проникнення алергенів у внутрішнє середовище організму [126, 127].

Значна увага приділяється полігенному типу спадкування, характерними рисами якого є імунні порушення на рівні диференціювання субпопуляції T-лімфоцитів із превалюванням Th2 [278]. Процес сенсibiliзації відбувається за участю тучних клітин з вивільненням гістаміна, серотоніна, кінінів та інших біологічно активних речовин, що співпадає з ранньою фазою гіперергічної

реакції, пізня фаза (IgE-залежна) характеризується інфільтрацією Т-лімфоцитами шкіри. Розвиток запального процесу в шкірі у хворих на АД відбувається в присутності дендритів, клітин Лангерганса при постійно високому рівні еозинофілів, цитокінів, кінінів, IgE [31, 61, 101]. Здатність еозинофілів до довготривалого життя і продукції нейротоксинів та ферментів в тканини сприяють хронізації процесу. Це супроводжується сильним свербінням, ушкодженням кератиноцитів та ще більшим вивільненням цитокінів й медіаторів запалення, тобто розвивається «хибне коло». Виявлено, що Т-хелпери типу 2 (CD4+) та ІЛ-9 відіграють важливу патогенетичну роль в розвитку алергійного запалення при АД [269]. Відомо, що після маніфестації проявів АД у дитини можуть виникати такі прояви атопії, як БА, алергійний риніт, алергійний кон'юнктивит, або формується поліорганна алергійна патологія, так званий «атопічний марш» [34, 49, 91, 96, 208].

Аналітичний огляд літератури показав, що визначене значення відіграють психосоматичні розлади [284, 292]. Сильний свербіж, дратівливість, тривожний поверхневий сон, неадекватність реакцій, білий дермографізм – це класичні прояви психосоматичної патології [149]. Доведено, що основним субстратом у психонейроімунній взаємодії є нейропептиди (субстанція Р, кальцитонінподібний пептид), які забезпечують взаємозв'язок між нервовими волокнами, тучними клітинами та судинами. Субстанція Р забезпечує вивільнення гістаміну з тучних клітин шкіри та чинить пряму дію на судини, збільшує їх проникність. Таким чином, є прямий взаємозв'язок між центральними і вегетативними відділами нервової системи. Покращення психоемоційного статусу корелює з позитивною динамікою шкірного процесу. Дослідження показали можливість трансплацентарної передачі антитіл від матері до плоду та його гіперсенсibilізація. Це пояснює розвиток у перші місяці життя алергійних реакцій на молоко матері. У визначеній кількості дітей формується латентна сенсibilізація, яка реалізується у вигляді алергійних реакцій у віці 19-20 років [175]. Деякі автори [33, 34, 277] розрізняють три варіанти розвитку та перебігу захворювання: алергійний

варіант АД з переважанням специфічного IgE – опосередкованого імунного механізму; змішаний варіант АД, де виражені специфічні та неспецифічні механізми; псевдоалергійний варіант з переважанням неспецифічних механізмів. Таким чином, в розвитку АД беруть участь як екзогенні (фізичні, хімічні, біологічні) так і ендogenous (стан нервової системи, ШКТ, спадкова схильність, імунні порушення) фактори.

Серед *А3 кропив'янка* займає друге місце за частотою після БА. Поширеність кропив'янки вивчена недостатньо. В загальній популяції вона складає до 0,5%, а серед дітей – 2,1-6,7%. У 49% пацієнтів кропив'янка співпадає з набряком Квінке [34, 54, 60, 78, 91, 126, 130]. При цьому захворюванні раптово виникають розповсюдженні шкірні висипання у вигляді сверблячих пухирів, які є основними морфологічними елементами кропив'янки. Пухирі мають тимчасовий характер (існують протягом доби). Коли набряк поширюється на слизові оболонки, глибокі шари дерми виникає набряк Квінке (ангіоневротичний набряк). При кропив'янці спостерігається активність адгезійних молекул та змішаний запальний периваскулярний інфільтрат, який складається з нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів, Т - хелперів, тучних клітин. У розвитку цього гострого алергозу головну роль відіграє IgE-залежний механізм. Це захворювання може проходити за цитотоксичним та імунокомплексним типами імунопатологічних реакцій [69, 189]. Механізми розвитку гострого алергозу пов'язані з дегрануляцією тучних клітин шкіри, в разі чого вивільняються гістамін, простагландин D<sub>2</sub>, що активують С-волокна, які секретують пептиди. Критеріями диференційної діагностики atopічної кропив'янки з'являються: антиген – етіологічний фактор (продукти харчування: риба, молоко, яйця, курятина, свинина, морква, мед, цитрусові та інші; лікарські препарати: антибіотики, сульфаніламід, вітаміни групи В; отрута; інфекції; паразитарні захворювання); обов'язкова наявність імунологічної фази; мала доза алергену; встановлюється період сенсibiliзації; підвищення IgE, ЦК, зниження IgA; позитивна проба з алергенами;



ефективність лікування спостерігається після елімінації алергену та специфічної імунотерапії [60, 67, 96, 107, 108, 127, 129, 216, 217].

Сучасна класифікація поділяє кропив'янку за клінічною формою та перебігом. За перебігом хвороби – це гостра (не менш 6 тижнів) та хронічна (більш 6 тижнів) форми. За клінічною формою розділяють спонтанну, фізичну та особливу (аквагенну, холінергічну, контактну) кропив'янку. Доведено, що в крові 40-59% пацієнтів з хронічною формою кропив'янки виявляються антитіла (IgG1, IgG3, IgG4) до  $\alpha$  –ланцюга високоафінного рецептору FcεRI [69]. Ця взаємодія призводить до дегрануляції тучних клітин та базофілів крові. Цьому процесу сприяє активація системи комплементу з вивільненням анафілатоксину C5a. Інтерес викликає частота виявлення у хворих на хронічну кропив'янку аутоантитіл до високоафінних рецепторів IgE (FcεRI). Аутоімунний генез цього гострого алергозу підтверджується при проведенні шкірних тестів з аутосироваткою. За даними більшості авторів, найчастішими причинами розвитку кропив'янки є інфекції – вірусні гепатити, *Helicobacter pylori* – асоційовані гастрити, стафілококові та стрептококові інфекції [137, 139, 140, 169, 180, 188, 193, 226]. Однією з форм кропив'янки є *набряк Квінке*, за природою він може бути атопічним і псевдоатопічним. Патогенез є аналогічним такому у кропив'янки.

Зауважимо, що незважаючи на існування окремих інших чинників АЗ в науковій літературі найбільш повно висвітлюється концепція патогенетичних механізмів різних типів алергійних реакцій. Тому, у проблемі вивчення показників основних видів обміну речовин в організмі дитини під час АЗ вважали за необхідне користуватись вищеописаними науковими підходами.

### 1.3. Особливості метаболізму речовин та їх гуморальної регуляції у дітей з атопічними захворюваннями

У патогенетичних механізмах розвитку АЗ вагому роль виграють імунні, сигнальні, генорегуляторні процеси, що зумовлює визначені особливості

метаболізму у пацієнтів. Ці особливості цікавлять дослідників як критеріальні показники у діагностиці, профілактиці та лікуванні АЗ, бо останнім часом зокрема терапевтичний потенціал метаболічних мішеней при АЗ привертає до себе особливу увагу.

На нашу думку, особливості метаболізму дитини, поряд з імунологічними механізмами, можуть впливати на характер і тяжкість перебігу АЗ. Інтенсивність росту у кожний період розвитку дитини пов'язана із змінами метаболізму. Обмін речовин у дитини до пубертатного періоду та дорослої людини є різним. Так, у дітей переважають анаболічні процеси над катаболічними, що потребує надходження у великій кількості пластичного матеріалу та енергії. Тому, потреба в білках, ліпідах, вуглеводах та біогенних елементах на одиницю маси тіла дитини у 2-3 рази вища, порівняно з дорослими. Більша кількість енергії у дітей йде на пластичні потреби, відносно менша - на забезпечення процесів знешкодження продуктів метаболізму, які є менш удосконаленими у зв'язку з недостатньою активністю окислювальних ферментативних систем. У дітей спостерігається зниження активності ферментів уреогенезу [196]. Важливу роль у регуляції метаболічних процесів відіграють ендокринна та нервова система. В процесі росту відбувається становлення обмінних процесів. У дитячому віці спостерігається лабільність метаболізму, що відображується частішими та більш вираженими порушеннями при різноманітних захворюваннях, зокрема АЗ [12, 14, 15, 27, 33, 52, 61, 112, 116].

Нормальне зростання дитячого організму без достатньої кількості білка є неможливим. У білках містяться незамінні амінокислоти, які необхідні для будівництва тканин та їх самооновлення. У дітей спостерігається позитивний азотистий баланс, їм необхідно приблизно у 6 разів більше амінокислот, ніж дорослому [196]. Вміст амінокислот у крові та тканинах у дітей вищий, ніж у дорослих. Особливо велика потреба у лейцині, фенілаланіні, лізині, валіні, треоніні. У віці до 5 років незамінними амінокислотами є також гістидин та

аргінін. Процеси трансамінування та декарбоксилювання амінокислот з утворенням біогенних амінів у дітей відбуваються більш інтенсивно.

Що стосується протеїнограми крові, то у немовлят більш високий рівень  $\gamma$ -глобулінів та низький  $\alpha$ - та  $\beta$ -глобулінів. У молодшому шкільному віці вміст загального білка та деяких фракцій є нижчим, ніж у дорослих. Практично 95% всього нітрогену містять амінокислоти (вільні та в складі білків), які безпосередньо беруть участь у біосинтезі білків плазми крові, нейромедіаторів, гормонів, ферментів, нуклеотидів, гема, креатину, холіну та інших речовин.

У шкірі за участю амінокислот утворюються різні ферменти, антитіла. Своєрідність обміну білків у дітей виявляється в інших кількісних співвідношеннях продуктів азотистого обміну. Високий рівень анаболічних процесів в організмі дитини визначає затримку нітрогену та позитивний азотистий баланс. Більша частина надлишкових білків використовується на енергетичні потреби, менша частина – призводить до розвитку термінової гіперпротеїнемії, а дезаміновані залишки білків використовуються для синтезу ліпідів та вуглеводів. У дитини частка нітрогену сечовини менша, ніж у дорослого. Також спостерігається більший відсоток нітрогену, який екскретується з сечею у складі амонійних солей, має місце креатинурія [196]. У дітей більш інтенсивний обмін пуринових нуклеотидів, тому з сечею більше виділяється сечової кислоти [196]. Причиною аміноацидурії є недостатність реабсорбції амінокислот у ниркових канальцях. Порушення метаболізму білків, як правило, супроводжуються порушенням інших видів обмінів. Диспротеїнемії супроводжують багато- численні захворювання.

У дітей більш інтенсивно, ніж у дорослих, перебігає вуглеводний обмін. Це пов'язано з підвищеним використанням вуглеводів як енергетичного та пластичного матеріалу. У дітей перших років життя спостерігається превалювання анаеробного гліколізу. Визначається висока активність ферментів гліколізу - альдолази та лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові, яка зберігається на високому рівні до 14 років, що призводить до підвищеного вмісту лактату в крові, м'язовій тканині та сечі. Активність

реакцій гліколізу дозволяє дитячому організму адаптуватися до умов гіпоксії. Рівень АТФ низький через інтенсивне її використання у синтетичних процесах. Характерною особливістю обміну вуглеводів у дитячому віці є високий рівень прямого окиснення глюкози у пентозофосфатному циклі. Обмін вуглеводів вкрай лабільний за рахунок недосконалої системи регуляції.

У дитячому віці обмін ліпідів також характеризується лабільністю за рахунок недостатності регулюючого впливу ЦНС та залоз внутрішньої секреції. Віковими особливостями є підвищена ліполітична активність жирової тканини, швидка мобілізація жирів із жирових депо та їх виснаження. Кількість НЕЖК у крові дітей раннього віку вища, ніж у дітей старшого віку та дорослих. Також у дитячому віці спостерігається відносно менший відсоток ненасичених жирних кислот, збільшена кількість жирних кислот з числом вуглеводних атомів, ніж 16, які відрізняються більш високою швидкістю окислення. В дитячому віці має місце особливість метаболізму кетонових тіл: сповільнення окислення кетонових тіл в тканинах та порушення виділення їх з організму.

У наявній літературі вкрай обмежені дані щодо особливостей перебігу біохімічних процесів у дітей, хворих на АЗ. Серед нечислених є дані про стан білкового обміну у дітей, хворих на АЗ. Порушення у білковому обміні у дітей, хворих на АД, проявляється гіпераміноацидурією у гострий період захворювання та під час клінічної ремісії не спостерігається повної нормалізації в обміні амінокислот [16]. Показані зміни у протеїнограмі крові хворих на БА. Так, в гострий період захворювання зростає вміст в крові  $\alpha_2$  - і  $\gamma$ -глобулінів, гаптоглобуліну, С-реактивного білку та знижується рівень альбумінів [151]. Аналіз наукової літератури дає підставу передбачати, що зміни обміну нітрогену, функціонування печінки (синтез сечовини) у хворих на АД мають патогенетичне значення [12, 33, 39, 53, 61, 65, 158, 165]. Проведені дослідження вмісту сечовини в крові хворих на АД свідчили про її низький рівень. Автори висловлюють думку, що найбільш вірогідними причинами зниження концентрації сечовини можуть бути порушення

функціональної активності печінки. Порушення білоксинтезуючої та детоксикаційної функцій печінки виявлено у 20-44% хворих на АД [127, 163, 194, 240]. Показано, що у хворих з тяжким та середньо тяжким перебігом АЗ виявлялась знижена активність  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ) та підвищений вміст амоніаку в крові (практично у 3,4 раза), у хворих з тяжким перебігом - знижений вміст сечовини та холестерину [123]. Засвідчена пряма залежність між характером клінічного перебігу АД та патологією гепатобіліарної системи [33, 61, 194, 240]. Зниження вмісту сечовини в крові обумовлює порушення осмотичного тиску як внутрішньоклітинно, так і у міжклітинному просторі, призводить до накопичення активних форм кисню, дестабілізації лізосомальних мембран.

У хворих на БА дітей спостерігаються пригнічення активності ферментів циклу Кребса та пов'язаного з цим процесу генерування енергії [154], активація гліколізу, підвищення активності лізосомальних ферментів, порушення в системі окислення жирних кислот і фосфоліпідів [19, 46]. Вказані порушення в обміні речовин можуть бути основою патологічних відхилень у функціонуванні різноманітних клітинних структур, що в свою чергу може поглибити порушення перебігу метаболічних процесів. Ці дані дозволяють розглядати стан метаболізму як один із факторів, який визначає перебіг БА.

В останні роки як при АД, так і при інших АЗ з наявністю атопічного ланцюга в патогенезі інтенсивно досліджується стан клітинних мембран [133, 134, 135]. Запальна реакція, яка розвивається при алергійному процесі, в першу чергу, порушує ліпідний бішар мембран клітин, рецепторний апарат клітин та органел [109, 133, 135]. Цілісність клітинних мембран, а також рецепторів-глікопротеїнів органа-мішені забезпечує оптимальну повноцінну роботу органів та систем. Доведено, що у дітей, хворих на АД, спостерігаються порушення в структурно-функціональному стані плазматичних мембран. В основі лежать зміни ліпідного матриксу мембрани, що відображується на фізико-хімічних властивостях мембранних білків. Однотипність змін молекулярної структури ліпідного бішару мембран

еритроцитів у хворих дітей та їх батьків дозволяє припустити можливість їх успадкування [133, 135, 137]. Автори вказують на суттєву роль структурно-функціональних змін в клітинних мембранах у механізмах розвитку БА. Так, [133, 135, 138] при дослідженні спектру фосфоліпідів, жирних кислот та рівня ПОЛ у мембранах лейкоцитів хворих дітей на atopічну форму БА виявили накопичення легко окислювальних фракцій фосфоліпідів (фосфатидилінозиту, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну), зниження рівня ПОЛ, а також збільшення у міжприступному періоді та зниження у період приступу вмісту в лейкоцитарних мембранах арахідонової кислоти та співвідношення моноенових та полієнових кислот.

Було досліджено стан ПОЛ та систему антиоксидантного захисту (АОЗ) у дітей з АЗ [19, 42, 74, 109]. Виявлено дисбаланс між реакціями ПОЛ і системи АОЗ зі схильністю до значних уражень біологічних мембран клітин та органел у дітей з БА на тлі харчової алергії. У дітей у сироватці крові спостерігали високі рівні продуктів ПОЛ – гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), дієнових кетонів та шифових основ. При утворенні гідроперекисей ліпідів та ДК змінюється проникність клітинних мембран. Автори визначають, що найбільший вплив мають продукти їх подальшого метаболізму - шифові основи фосфоліпідів клітинних мембран. Виявлені особливості функціонування системи АОЗ (гіперактивація каталази в умовах зниження вмісту  $\alpha$ -токоферолу, церулоплазміну, аскорбінової кислоти) свідчать, що в організмі хворої дитини існують мінімальні компенсаторні антиоксидантні можливості. Дослідження метаболічних особливостей лімфоцитів крові дітей, хворих на АЗ, виявило зміни активності НАДФ-залежних дегідрогеназ та підвищення вмісту ключових метаболітів - пірувату та малату [155].

Відомо, що у хворих на БА вільні радикали та перекисні сполуки викликають пошкоджуючий вплив на легеневу тканину. Крім цього, продукти ПОЛ підвищують проникність лізосомальних мембран легеневої тканини, що

призводить до виходу протеолітичних ферментів [151]. Важливим фактором у розвитку АД є порушення шкірного бар'єру.

Патогенетичні роль при БА відіграють різні функціональні порушення залоз внутрішньої секреції [8, 91, 92, 96]. Важливе значення має стан гіпофізарно-наднирникової системи. Доказано, що при БА функціональна активність коркової речовини наднирників суттєво знижується, особливо у період нападів та нормалізація відбувається в період клінічної ремісії [151]. При БА, особливо при її тяжкій формі, описане пригнічення симпатичного відділу і відносну перевагу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, що може свідчити про недостатність кори наднирників [13, 14, 15, 132, 151, 178]. У хворих на БА спостерігали підвищення активності щитоподібної залози за рахунок підвищення продукції тироксину [8, 159, 176]. Гіперфункція щитовидної залози суттєво погіршує перебіг БА і вимагає призначення кортикостероїдних препаратів, особливо коли необхідно проводити оперативне втручання на щитоподібній залозі [151, 204].

За даними деяких авторів, зміни з боку ендокринної системи на початку захворювання виявляються у підвищенні рівня глюкокортикоїдів, адреналіну, норадреналіну в крові на висоті астматичного приступу. У подальшому пригнічується функціонування наднирників, знижується їхня глюкокортикоїдна активність, порушується стероїдогенез. Крім того, підвищується властивість транскортину крові зв'язувати кортизол, знижується чутливість до нього тканин. Також у хворих з БА може спостерігатись гіпофункція паращитовидних залоз [9, 92, 151]. Таким чином, стан ендокринної системи створює своєрідну основу для розвитку алергійного процесу. Про те, автори зауважують, що здебільшого він не є вирішальним та не може усунути алергізуючий стан або бути його причиною.

Декілька дослідників спостерігали зміни вмісту в крові біогенних амінів, зокрема серотоніну, гістаміну у дітей, хворих на АЗ. Підвищення вмісту серотоніну в крові хворих дітей пов'язували з розвитком приступу БА та посиленням секреції кортикотропіну і функціонування наднирників, за

рахунок чого посилювалася секреція кортикостероїдів і катехоламінів. За умов впливу серотоніну звужується просвіт артеріальних та венозних судин малого кола кровообігу і виникає бронхоконстрикторний ефект [12, 14, 91, 151]. Встановлено, що рівень гістаміну в крові хворих на БА в міжприступний період є вищим, ніж у здорових людей і ще більше зростає у гострий період захворювання. У хворих на БА активність гістамінази була вищою та різко знижувалася гістамінопексична здатність сироватки крові порівняно із здоровими особами.

Дисбаланс біогенних елементів та вітамінів в організмі також може визначати активність перебігу імунних реакцій при АЗ [99, 170, 190, 202, 289]. Аналіз наукової літератури свідчить, що порушення функціонування паращитоподібних залоз при БА зумовлює розлади кальцієвого обміну, що показує глибину змін метаболічних процесів. Порушення системи мобілізації кальцію автори пов'язують з бронхіальною гіперреактивністю. Відомо, що іони кальцію беруть участь у звільненні з опасистих клітин медіаторів алергічної реакції, різко підвищують секрецію слизу і скорочення гладких м'язів бронхів. У хворих на БА спостерігається значна втрата внутрішньоклітинного магнію та збільшення його вмісту в сироватці крові [151]. Так, у хворих на БА визначали гіпокаліємію та гіпокальціємію у порівнянні з контролем на тлі незмінного вмісту натрію, хлору та фосфору [151]. Інші автори встановили у хворих гіперкальціємію. Високий вміст іонів кальцію блокує натрієво-кальцієву помпу, яка зможе знову вступити в дію у випадку усунення надлишку кальцію. Вважають, що пошкодження мембран призводить до руйнування бар'єру проникнення для кальцію. В останні роки активно досліджується роль вітамінів D, C, E в механізмах розвитку та контролю перебігу БА та інших АЗ [170, 231, 260, 287, 289]. Зниження імунної реактивності та розвиток імунопатологічних процесів також пов'язують із дефіцитом біогенних елементів [99, 151, 287, 288]. Особлива роль відводиться цинку та міді, які є складовими ферментних систем, впливають на епітелізацію і регенерацію багатьох клітин [287, 288].



У результаті проведеного огляду виявлено, що в доступній науковій літературі вкрай обмежені дані щодо особливостей метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів та їх ендокринної регуляції у дітей з atopічною патологією. Важливість цих досліджень диктується необхідністю обґрунтування особливостей метаболізму як критеріальних показників у профілактики, діагностиці та лікуванні АЗ. У більшості проведених дослідженнях основний акцент зосереджений на імунну ланку патогенезу. Частіше відображується стан клітинної та гуморальної ланок імунного захисту та роль імунних процесів в розвитку основних нозологічних форм atopічних захворювань. Однак, особливості метаболізму дитини можуть суттєво модифікувати характер та тяжкість перебігу АЗ і тому потребують окремого комплексного вивчення.

#### **Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. М'ясоєдов В.В. Використання номографічного методу в етіологічній розшифровці алергійних захворювань у дітей / М'ясоєдов В.В., Адарюкова Л.М., **Шмуліч О.В.** // Здоровье ребенка. – 2011. – №1. – С. 94-97.
2. Старусева В.В. Особенности донозологической диагностики аллергических заболеваний у детей / Старусева В.В., Шмулич В.К., **Шмулич О.В.** // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями», 14-15 травня 2015 р., Харків. – Харків, 2015. – С. 105.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Характеристика матеріалів та напрямків дослідження

Рандомізація пацієнтів та збір матеріалу для біохімічних досліджень проведені на базі алергологічного та імунологічного центрів КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків упродовж 2005-2014 р.р.

У дослідження було включено 183 дитини з atopічними захворюваннями (АЗ), з яких 122 (66,7%) дитини з atopічною формою бронхіальної астми, 36 (19,7%) - з atopічними дерматитом та 25 (13,7%) дітей – з гострим алергозом (кропив'янкою поєднаною з набряком Квінке). Клініко-лабораторні дослідження у дітей з АЗ проводились у гострий період та період клінічної ремісії.

Діагноз atopічної бронхіальної астми (БА) встановлювався згідно Наказів МОЗ України №767 від 27.12.2005 р. та № 868 від 08 жовтня 2013 року [113, 136]. В дослідження залучались пацієнти з середньо важким персистуючим перебігом захворювання, контрольованою та частково контрольованою БА. Діагноз atopічного дерматиту (АД) встановлювався згідно Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. [136]. У дослідження залучались пацієнти із АД з середньою важкістю загострення згідно критеріям індексу SCORAD (від 35 до 60). До дослідження також залучено дані 25 дітей з гострим алергозом - кропив'янкою та ангіоневротичним набряком Квінке (які мають однакові патофізіологічні механізми і відрізняються поширеністю патологічного процесу у дермі та підшкірній основі), діагноз встановлювався згідно Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. [136].

Критерії залучення у дослідження були наступними - вік 3-18 років, верифікований діагноз atopічної форми бронхіальної астми, atopічного дерматиту, кропив'янки, згода батьків на участь в дослідженні.

Критерії незалучення у дослідження – важкі та декомпенсовані стани, прийом системних глюкокортикостероїдів, гельмінтози, онкопатологія, ендокринна патологія.

Батьки всіх дітей, включених у дослідження, були інформовані щодо мети та завдань обстежень і дали письмову інформовану згоду. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації з прав людини (1964 р.) з доповненнями Конвенції Ради Європи «Про права людини у біомедицині» (1996 р.) та 53-ю Генеральною асамблеєю ВМА, Вашингтон (2002), законів України (вимог і норм ICH GCP 2008 р.).

Протоколи дослідження схвалені на засіданні комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол № 3 від 2 березня 2016 р.).

Групи були сформовані згідно віку, статі, тривалості та тяжкості захворювання (табл. 2.1). За віком діти були розділені таким чином: 3-8 років (21,3%), 9-12 років (42%) та 13-18 років (36,7%).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за нозологічними формами, статтю та віком (n)

Нозологічні форми	Вік (років)						Кількість хворих	
	3-8		9-12		13-18			
	х	д	х	д	х	д	х	д
Бронхіальна астма, n=122	18	5	34	14	32	19	84	38
Атопічний дерматит, n=36	7	7	7	9	1	5	15	21
Кропивянка, n=25	2	-	6	7	4	6	12	13
Всього	27	12	47	30	37	30	183	

Серед хворих на БА переважають хлопчики у всіх вікових групах. Найбільша кількість хворих дітей реєструється в групі пубертатного віку (41,8%). Кількість дітей, хворих на БА, помітно збільшується у

препубертатному та пубертатному періоді – 9-12 та 13-18 років та складає 99 дітей (81,1%).

Номографічним методом визначено етіологічний спектр алергійних захворювань у дітей від статі та віку. При БА у хлопчиків 3-8 років в етіологічному спектрі домінуючою була харчова і пилоквова алергія (++++). З 9 до 12 років дещо зростала чутливість до епідермальних (+++) і побутових алергенів (+++), а до харчових і пилкових алергенів кількість позитивних реакцій зменшувалася (+) у цьому віковому періоді. У 13-18 років зростала чутливість до всіх груп алергенів (+++). Провідну роль відігравали харчові та пилкові алергени в етіологічному спектрі БА у дівчаток у віці 4-8 та 13-18 років та спостерігалось помітне зменшення їх значення у дітей 9-12 років. Інтермітуючий перебіг БА зареєстровано у 24 дітей (19,6 %), а персистуючий – у 98 хворих (80,4%). БА I ступеня діагностовано у 49 дітей (40,2%), II ступеня - у 56 дітей (45,9%) та III ступеня – у 17 дітей (13,9%). Супутні захворювання: аденоїдні вегетації I-II ст. - у 3 дітей, хронічний декомпенсований та компенсований тонзиліт - у 4 та 10 дітей відповідно, алергійний риніт у стадії загострення та ремісії – у 12 та 13 дітей відповідно, АД – у 6 дітей та дискінезія жовчно-вивідних шляхів – у 5 дітей. Частота приступів бронхоспазму: кожний день – у 14 дітей, 1-2 рази на тиждень – у 19 дітей, 2-3 рази на тиждень – у 9 дітей, 1 раз на місяць – у 18 дітей, 2-3 рази на місяць – у 15 осіб, 3-4 рази на рік – у 14 дітей, 4-6 рази на рік – у 13, 6-8 рази на рік – у 14 дітей, 1-2 рази на рік – у 6 дітей, хворих на БА. В тяжкому стані потрапили у лікарню 48 дітей, середньої тяжкості – 74 дитини. Більшість дітей (78,2%) знаходились на штучному та змішаному вигодовуванні за даними анамнезу.

Серед хворих на АД більша кількість дітей реєструвалася в віковій групі – 9-12 років (44,5%). В групу ввійшли діти, які хворіють від 2 до 10 років. АД мав рецидивуючий перебіг у 33% дітей. Хворіли частіше дівчатка – 9 проти 7 хлопців. Вікова динаміка за нозологічними формами свідчить про превалювання хворих на АД у віці до 12 років та зменшення їх кількості у пубертатному періоді. Так, кількість хворих на АД у віці до 13 років склала 30

дітей (83,3%). При АД відмічалася полівалентна алергія. В загостренні АД у хлопчиків 4-8 років провідну роль відігравали харчові алергени (+++), значущість яких зменшувалась (++) у віці 9-12 років і зростала до 13-18 років (+++). Пилкові алергени спричиняли загострення АД у віці 4-8 років (++) та 13-18 років (++) у 9-12 років чутливість була слабкою. При АД у дівчаток 3-8 років найбільш виражена чутливість відзначалась до харчових (+++) та пилоквих (++) алергенів, яка з віком прогресивно зменшувалась (+). У дівчаток у всіх вікових групах відзначалась низька чутливість до епідермальних та побутових алергенів (+). Частіше зустрічалась розвинута форма захворювання (63,5%), обмежена форма спостерігалась у 31,5% дітей. Супутні захворювання: алергійний риніт – у 14 дітей, аденоїдні вегетації I-II ст. – у 5 дітей, компенсований тонзиліт – у 7 дітей, дискінезія жовчно-вивідних шляхів – у 8 дітей. Загальний стан дітей в момент обстеження був середньої тяжкості з видимими признаками алергійного запалення на фоні ліхеніфікацій, трофічних порушень. Спостерігалась гіперемія та набряк шкіри, мікроевізуляція зі створенням кірки. Діагностовано ериматозно – сквамозну форму АД. З анамнезу життя відомо, що мав місце високий індекс по вітряній віспі - 60%.

Третю групу складала 25 дітей. Серед хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке переважають особи шкільного віку - 9-12 та 13-18 років. Кількість хворих також збільшується серед дітей старшого віку – 23 дитини (92%). Таким чином, у віковому аспекті даній групі хворих переважали діти препубертатного та пубертатного віку.

У віці 9-12 років зростала роль харчових тригерів у розвитку гострого алергозу, кропив'янки та зменшувалось значення пилкового компоненту. До 13-18 років збільшувалась чутливість до пилоквих алергенів (+++), зменшувалась до харчових (+), та дещо зменшувалась до побутових та епідермальних. У дівчаток 4-8 років до набряку Квінке частіше приводило споживання харчових продуктів (+++), до яких у них визначалась спотворена чутливість, менш виражена реакція на побутові й епідермальні алергени (++) та найменша (+) – на пилкові. У дівчаток 9-12 років етіологічне превалювання харчових

факторів зберігалось, але в меншій мірі (+++), також зменшувалась інтенсивність позитивних реакцій на побутові та пилкові алергени (+). У старшій віковій групі домінували пилкові алергени (+++), дещо збільшувалась чутливість до харчових (++) . Супутні захворювання: хронічний декомпенсований тонзиліт – у 5 дітей, алергійний риніт – у 9 дітей, гострий риносинусит – у 2 дітей, аденоїдні вегетації I - II ст.– у 2 дітей. Тривалість захворювання – від 1-2 діб до 3 тижнів. В анамнезі переважали захворювання органів дихання: ОРЗ, бронхіт – у 16 дітей, пневмонія – у 5 дітей та вітряна віспа – у 14 дітей. Стан при надходженні у стаціонар було тяжким у 4 дітей, середньої тяжкості – у 11 дітей та задовільний – у 10 дітей. Захворювання характеризувалось появленням уртикарної екзантеми, яке супроводжувалося свербінням, ефемерністю висипу, набряком губ, повік, вух. Дослідження проводилось у період виразних клінічних проявів гострого алергозу та у період клінічної ремісії. Було виявлено, що у 60,3% дітей мала місце спадкова обтяженість по алергійним захворюванням.

В якості контрольної групи було обстежено 20 практично здорових дітей віком від 3 до 18 років без вказівок на обтяженість індивідуального та сімейного алергологічного анамнезу, у яких не реєструвалося гострих респіраторних захворювань упродовж останніх трьох місяців.

Для досягнення мети та вирішення завдань дослідження опрацьовано програму, якою передбачено кілька етапів і вивчення проблеми на різних рівнях складності.

*На першому етапі* – вивчали особливості білкового обміну у дітей, хворих на atopічні захворювання шляхом вивчення: 1) протеїнограми крові за вмістом загальних білків, альбуміну,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  - глобулінів; 2) білків гострої фази за вмістом церулоплазміну та гаптоглобіну; 3) амінокислотного пулу крові за вмістом аланіну, серину, глутамату, аспартату, треоніну, аргініну, глутаміну, аспарагіну, метіоніну, лейцину, ізолейцину, триптофану, фенілаланіну, тирозину, валіну, гістидину; цистеїну; 4) основних показників залишкового азоту в крові за вмістом сечовини, сечової кислоти, креатиніну.

*На другому етапі* – досліджували особливості метаболізму вуглеводів шляхом вивчення: вмісту глюкози крові; концентрації пірувату та лактату.

*На третьому етапі* – досліджували особливості метаболізму ліпідів шляхом вивчення: 1) вмісту загальних ліпідів, холестеролу, неестерифікованих жирних кислот; 2) стану вільнорадикального перекисного окислення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів; 3) фосфоліпідного складу лімфоцитів крові.

*На четвертому етапі* – досліджували стан гуморальної регуляції метаболізму основних видів речовин шляхом вивчення гормонів: 1) гіпофізарно-тиреоїдної системи за вмістом у крові гормону аденогіпофізу тиреотропіну та гормонів щитоподібної залози: трийодтироніну та тироксину; 2) гіпофізарно-адренкортикальної системи за вмістом в крові гормону аденогіпофізу кортикотропіну та гормону коркової речовини наднирників – кортизолу.

*На п'ятому етапі* – дослідження стану мінерального обміну у дітей, хворих на atopічні захворювання, шляхом визначення: вмісту макро- та олігобіогенних елементів; вмісту мікробіогенних елементів.

*Шостий етап* полягав у вивченні взаємозв'язків та критеріального значення всіх метаболічних показників, що досліджувались в роботі.

## 2.2. Біохімічні методи дослідження, використані в роботі

Біохімічні дослідження проведені на базі клініко-діагностичної лабораторії та лабораторно-діагностичного центру КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1» та Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (завідувач – Іваненко Т.О.). Для визначення особливостей протікання метаболічних процесів та їх ендокринної регуляції в організмі дітей з АЗ досліджували цільну кров, сироватку та плазму крові, лейкоцити (лімфоцити).

Для одержання *сироватки* пробірки з кров'ю термостатували протягом 20 хвилин з наступним центрифугуванням протягом 10 хвилин при 1500 об/хв.

[70, 71]. Плазму отримували шляхом центрифугування гепаринізованої крові протягом 20 хвилин при 3000 об/хв. [70, 71].

Лейкоцити відділяли від еритроцитів відстоюванням гепаринізованої цільної крові з желатином. Отриманий лейкозавис наносили на фікол-верографіновий градієнт з щільністю  $1,078 \text{ кг/см}^3$  та центрифугували протягом 55 хвилин при 400 g. Лімфоцити виділяли у градієнті щільності фікол-верографін, після чого їх декілька разів промивали охолодженим трис-НСІ буфером (рН 7,4) [197, 198].

Визначення основних показників білкового обміну. Вміст загального білка у сироватці крові визначали біуретовим методом (за утворенням комплексних сполук міді з білками в лужному середовищі) за набором «Загальний білок» (Філісіт-Діагностика, Україна). Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при  $\lambda=540-560 \text{ нм}$  у діапазоні 0-1 од., кювета- 10 мм. В якості стандарту використовували розчин ліофілізованого альбуміну із концентрацією (100 г/л). Достовірність результатів контролювали за допомогою контрольних сироваток «Биоконт С» (РФ).

Вміст альбуміну в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за допомогою експрес-наборів («Sigma», США). Принцип методу базується на вимірюванні інтенсивності поглинання комплексу альбуміну з бромкрезоловим зеленим при 628 нм.

Відсотковий вміст білкових фракцій сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за допомогою набору реактивів «Білкові фракції» (Філісіт-Діагностика, Україна). Принцип методу заснований на тому, що фосфатні розчини визначеної концентрації осаджують різні білкові фракції сироватки крові з утворенням дуже дрібної суспензії. За ступенем каламутності розчинів робили висновок про співвідношення білків у сироватці крові. Вимірювали оптичну щільність розчинів на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 640 (620-700) нм в діапазоні (0-1,0) од. опт. щільності та довжині оптичного шляху 10 мм. Достовірність одержаних результатів



контролювали за допомогою контрольних сироваток «КлиниТест-ЭФ П КОНТРОЛЬ» (РФ).

Вміст *амінокислот*: треоніну, серину, проліну, гліцину, аланіну, валіну, цистеїну, метіоніну, глутаміну, тирозину, фенілаланіну, лейцину, ізолейцину, лізину, гістидину, аргініну, глутаміну, метіоніну, глутамінової та аспарагіннової кислот у плазмі крові визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному аналізаторі типу ААА-339 (Чехія). Для проведення калібрувальних тестів, а також кількісної оцінки хроматограм використовували стандартні розчини амінокислот у наборі реактивів до автоматичного аналізатора амінокислот виробництва Lachema (Чехія).

Вміст *сечовини* в сироватці крові визначали діацетилмонооксимним методом за набором «Сечовина-Д» (Філіст-Діагностика, Україна). Принцип методу заснований на тому, що сечовина утворює з діацетилмонооксимом у присутності іонів заліза (III) та тіосемікарбазиду комплекс червоного кольору, за інтенсивністю забарвлення якого визначали її концентрацію. Оптичну щільність визначали спектрофотометрично на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 -560 нм в діапазоні 0-1,0 од. Довжина оптичного шляху - 10 мм. Достовірність одержаних результатів контролювали за допомогою контрольних сироваток «Биоконт С» (РФ).

Вміст *креатиніну* у сироватці крові визначали за кольовою реакцією Яффе спектрофотометричним методом за набором «Креатинін» (Філіст-Діагностика, Україна). Принцип методу заснований на тому, що пікринова кислота взаємодіє у лужному середовищі з креатиніном з утворенням продукту червоного кольору. Визначали вміст креатиніну після її депротейнування розчином трихлороцтової кислоти. Оптичну щільність визначали спектрофотометрично на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 500 -560 нм в діапазоні 0-1,0 од. Довжина оптичного шляху складала 10 мм. Достовірність одержаних результатів контролювали за допомогою сироваток «Биоконт С» (РФ).

Вміст *сечової кислоти* у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за реакцією з фосфорно-вольфрамовим реактивом за допомогою набору Філісіт-Діагностика (Україна). Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 670 нм. Довжина оптичного шляху складала 10 мм. Достовірність одержаних результатів контролювали за допомогою сироваток «Биоконт С» (РФ).

Визначення вмісту *гаптоглобіну* в сироватці крові проводили за методом що базується на осадженні ріванолом комплексу гемоглобін-гаптоглобін [70, 71]. Надлишок гемоглобіну після осадження ріванолом визначали фотоколориметрично. У центрифужну пробірку вносили 0,3 мл води, 0,2 мл розчину гемоглобіну (5 г/л) та 0,5 мл сироватки крові. У контрольну пробірку вносили крім перелічених вище речовин ще 0,2 мл води замість гемоглобіну. Вміст пробірок ретельно перемішували, через 10 хвилин додавали по 2 мл розчину ріванолу (3 г/л), перемішували та залишали на 5 хвилин при кімнатній температурі. Проби центрифугували 10 хвилин при 3000 об/хв. Супернатант зливали в 2 чисті пробірки, додавали по 0,2 мл 10% розчину сульфату амонію для просвітлення рідини та залишали при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. У пробірку вносили 2,8 мл води, 0,2 мл розчину гемоглобіну та 0,2 мл розчину сульфату амонію. Вимірювали екстинкцію всіх проб проти дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм.

Вміст *церулоплазміну* (КФ 1.10.3.2) в сироватці крові визначали за швидкістю окислення парафенілендіаміну [70, 71]. Розчин парафенілендіаміну (0,5%) готували безпосередньо перед використанням. Проби інкубували протягом однієї години у сухоповітряному термостаті при 37°C. Колориметрували при довжині хвилі 530 нм.

Визначення основних показників стану ендокринної системи. Вміст тиреотропіну, трийодтироніну, тетраїодтироніну, кортизолу, кортикотропіну в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем «Тироид ИФА-ТТГ», «ТироидИФА-трийодтиронин», «ТироидИФА-тетрайодтиронин», «Стероид ИФА-кортизол-

01» (Алкор Био, РФ), «DSL-10-5100 Active АСТН Elisa» (США) та імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus. Концентрацію гормонів у пробах розраховували на основі калібрувальних кривих.

Визначення основних показників обміну вуглеводів. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом з використанням наборів реактивів фірми «Lachema» (Чехія). Принцип методу: глюкоза окислюється під дією глюкозооксидази киснем повітря з утворенням гідрогену пероксиду, який в присутності фенолу з 4-аміноантипірином формує забарвлену сполуку. Колориметрували при довжині хвилі 490-540 нм.

Концентрацію молочної кислоти в сироватці крові визначали за Баркером і Саммерсоном [70, 71]. Метод ґрунтується на здатності молочної кислоти при нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою перетворюватися на оцтовий альдегід, який з п-гідроксидифенілом утворює забарвлену (фіолетову) сполуку. Вміст визначали колориметрично на ФЕК при зеленому світлофільтрі у кюветі із товщиною шару 10 мм.

Вміст пірвиноградної кислоти в крові визначали ензимним методом. Піруват за умов впливу лактатдегідрогенази (ЛДГ) відновлюється у лактат. При цьому окислюється НАДН( $H^+$ ), що сприяє зміні оптичної щільності суміші в ультрафіолетовій області. По зміні оптичної щільності реакційної суміші при довжині хвилі 340 нм свідчили про зменшення НАДН( $H^+$ ) та концентрацію пірувату [70, 71].

Визначення основних показників обміну ліпідів. Концентрацію загальних ліпідів сироватки крові визначали сульфофосфованіліновим методом за допомогою наборів реактивів фірми «Lachema» (Чехія). Метод визначення загальних ліпідів ґрунтується на здатності продуктів розпаду ненасичених ліпідів утворювати з фосфатованіліновим реактивом забарвлену сполуку. Інтенсивність забарвлення розчину пропорційна вмісту загальних ліпідів у сироватці крові. Фотометрували при довжині хвилі 500-560 нм у кюветі з товщиною шару 5 мм.

Дослідження *неестерифікованих жирних кислот* (НЕЖК) в сироватці крові проводили у присутності ацил-КоА-синтетази, яка вступає в реакцію з АТФ та коензимом А (КоА) з утворенням ацил-КоА та АМФ за набором реактивів «NEFA» (Randox, Велика Британія). За умов впливу пероксидази перекис водню та продукти проміжної реакції розщеплюються до розчину пурпурного кольору та води. Для контролю якості використовували сироватки з нормальним, зниженим та підвищеним вмістом неестерифікованих жирних кислот. Вміст НЕЖК у сироватці крові розраховували з використанням калібрувальної кривої для кожного набору реагентів.

*Холестерин* визначали за ферментативним методом за набором (Ольвекс, РФ). Холестерин окислюється під дією холестериноксидази, в результаті чого формується холестенон та перекис водню. Фотометрували при довжині хвилі 240 нм у кюветі з товщиною шару 1 мм.

Вміст *дієнових кон'югатів* (ДК) визначали спектрофотометричним методом [72]. До 0,2 мл крові, що містила 1 мг/мл ЕДТА як інгібітор вільнорадикального окислення, додавали 4 мл суміші гептан-ізопропанол (1:1) і струшували протягом 10-15 хвилин. Потім до пробірки додавали 1 мл розчину HCl з рН 2,0 та 2 мл гептану, інтенсивно струшували. Після відстоювання і розшарування суміші через 20-30 хвилин відбирали гептановий шар, в якому вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм. Як контроль використовували 0,2 мл води. Обробку контрольної проби проводили аналогічно дослідній. Кількість ДК розраховували, виходячи з коефіцієнту молярної екстинкції  $\epsilon=2,2 \cdot 10^5$  моль<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>.

Вміст *ТБК-активних продуктів* у крові оцінювали за методом, що базується на реакції між МДА і тіобарбітуровою кислотою (ТБК), яка за умов високої температури та кислого середовища відбувається з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм [179]. Для досліду брали 1,2 мл крові, додавали 1 мл трис-HCl буферу, 1,2 мл 30% трихлороцтової кислоти, 1,2 мл 0,75% ТБК та 0,12 мл 5М HCl. Закривали пробірки кришечками із фольги, ставили у кип'ячу

водяну баню на 15 хвилин, охолоджували, центрифугували при 1000-1500 об/хв. Протягом 10 хвилин вимірювали оптичну щільність. Кількість ТБК-активних продуктів розраховували за молярним коефіцієнтом екстинкції ( $\epsilon=1,56 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ ).

Виділення *мембран лімфоцитів* проводили за методом, що базується на розділенні в двохфазній системі декстран-поліетиленгліколь. Для цього змішували та струшували 100 мл 30% декстрану, 70 мл 24% поліетиленгліколю (6000), 100 мл дистильованої води та 50 мл 50мМ фосфатного буфера (рН 7,8). Суміш залишали на 24 години при 4°C, потім відбирали верхню фазу (№ 1) та нижню (№ 2). Лімфоцити руйнували трьохкратним заморожуванням - розморожуванням та обробкою 0,2% тритоном X-100. До пробірки вносили 1 мл відібраної фази № 2 та на неї послідовно нашаровували фазу № 1 та 1 мл зруйнованих лімфоцитів. Центрифугували при 3000 об/хв. протягом 30 хвилин. Кільце мембран лімфоцитів знімали після центрифугування з розділу фаз.

Для вивчення *фосфоліпідного складу мембранної фракції* екстракцію ліпідів проводили за методом М. Кейтса [73]. Для розділення індивідуальних фосфоліпідів на фракції використовували метод двохмірної мікротонкошарової хроматографії. Ідентифікацію фосфоліпідів проводили за стандартними розчинами і за допомогою специфічних реакцій. Кількісний вміст фосфоліпідів у ліпідних екстрактах оцінювали за вмістом неорганічного фосфору, який визначали за допомогою молібденового реагенту [229].

*Визначення вмісту біогенних елементів у крові.* Вміст біогенних елементів у крові визначали атомно-абсорбційним методом, що полягає у визначенні поглинання світла атомами елемента, який визначається, що знаходиться в газовому стані. Випаровування елемента здійснювали у полум'ї газового пальника. Наявність й кількість елемента визначалося за ступенем поглинання ним світла з певною довжиною хвилі. Для визначення кожного біогенного елемента використовували окрему лампу з катодом, виготовленим саме з цього елемента. Визначення вмісту біогенних елементів у крові дітей,

хворих на алергійні захворювання, проводили на спектрофотометрі “Сатурн-3”. Результати порівнювали з еталонними зразками. Визначали вміст таких елементів: мідь, цинк, залізо, магній, кальцій, калій, натрій у крові.

Кваліфікація реактивів. В роботі використані стандартні набори реактивів «Загальний білок», «Білкові фракції», «Сечовина-Д», «Креатинін», «Сечова кислота» (Філісіт-Діагностика, Україна); «Загальні ліпіди», «Глюкоза» (Lachema, Чехія); «NEFA» (Randox, Велика Британія); «Холестерин» (Ольвекс, РФ); «Тироид ИФА-ТТГ», «ТироидИФА-трийодтиронин», «ТироидИФА-тетрайодтиронин», «Стероид ИФА-кортизол-01» (Алкор Био, РФ); «DSL-10-5100 Active АСТН Elisa» (США); «Биоконт С» (РФ); альбумін, НАДН, тритон X-100 (Sigma, США); парафенілендіамін та інші реактиви були вітчизняного виробництва категорії х.ч.

### 2.3. Методи статистичного аналізу матеріалу

Математичну обробку отриманого цифрового матеріалу здійснювали стандартними методами варіаційної статистики [145, 211] за допомогою комп'ютерного пакета для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 6.0. Первинне статистичне опрацювання кількісних експериментальних даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу, застосовуючи критерії Ліліфора або Шапіро-Вілка [145, 211]. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками - середнім значенням досліджуваного показника ( $M$ ) та середньоквадратичною похибкою ( $m$ ). Для опису тенденцій змін концентрацій показників розраховували також відсоткові співвідношення. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували  $t$ -критерій Стьюдента. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$  [211].

Проводили кореляційний аналіз, який передбачає аналіз залежностей між змінними та кількісною оцінкою цього зв'язку. У роботі використовували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена, що обумовлено тим, що не завжди закон розподілення змінних відповідає відповідному нормальному закону - критерій Шапіро-Уїлка, а кількість спостережень в деяких випадках менш 30 [79]. Прийняття значущості коефіцієнта кореляції Спірмена проходило при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

В роботі був застосований метод кореляційної адаптометрії, який відноситься до методів математичного моделювання і дозволяє оцінити зміни метаболізму в організмі хворої дитини за ступенем взаємозв'язку основних показників [141]. Метод кореляційної адаптометрії був використаний для визначення залежностей між показниками, які характеризують обмін білків, а саме загальний білок, глобулінові фракції, креатинін та сечова кислота у групах хворих дітей з різними нозологічними формами АЗ у період загострення та період клінічної ремісії. Аналіз парної кореляції проведено для всіх змінних показників. Визначали кількість достовірних кореляційних зв'язків у загальній кількості розглянутих коефіцієнтів кореляції та ступінь виразності цих зв'язків. Ступінь зв'язку параметрів визначали за допомогою ваги кореляційного графа (G), який розраховували як суму відповідних модулів коефіцієнтів парної кореляції [141].

Застосування перерахованих вище методів сприяло накопиченню фактичного матеріалу, який в сукупності з наявними літературними даними дозволив вирішити поставлені мету та завдання щодо визначення показників основних видів обміну та стан гормональної регуляції у дітей з АЗ.

### **Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. М'ясоєдов В.В. Використання номографічного методу в етіологічній розшифровці алергійних захворювань у дітей / М'ясоєдов В.В., Адарюкова Л.М., Шмуліч О.В. // Здоровье ребенка. – 2011. – №1. – С. 94-97.

2. Шмуліч В.К. Специфічна діагностика атопічного дерматиту у дітей методом скарифікації / Шмуліч В.К., Самсоненко В.І., **Шмуліч О.В.**, Старусева В.В. // *Annals of Mechnicov institute*. – 2012. – №4. – С.165-169.
3. **Shmulich O. V.** Comparative assessment of the significance of domestic aeroallergens in the etiology of acute allergosis, urticaria in children / O. V. Shmulich // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2016. – №1 (70). – С. 36-41.
4. Старусева В.В. Особенности донозологической диагностики аллергических заболеваний у детей / Старусева В.В., Шмуліч В.К., **Шмуліч О.В.** // *Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями», 14-15 травня 2015 р., Харків. – Харків, 2015. – С. 105.*



### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІЛКІВ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Серед багаточисельних біохімічних процесів, що відбуваються в організмі людини, центральне місце посідає обмін білків. Як відомо, саме білки виконують найважливіші функції (каталітичну, структурну, регуляторну, транспортну, когенетичну, специфічну, сигнальну, захисну, механічну, пластичну), з якими тісно пов'язані майже всі фізіологічні процеси. Білки забезпечують підтримку гомеостазу в цілісному організмі, оскільки залучені до підтримки сталості кислотно-лужної рівноваги в біологічних рідинах та клітинах, підтримки онкотичного тиску крові, регуляції розподілу води в організмі, процесів гемокоагуляції та фібринолізу [196]. Білкову природу мають антитіла та імуноглобуліни, що забезпечують перебіг імунних реакцій організму. Порушення обміну білків є причиною розвитку великої кількості патологічних станів, в тому числі і atopічної патології [51, 68, 75, 167]. Білковий склад крові у здорових людей відносно постійний, а зміни кількісного та якісного співвідношення білків крові (тобто диспротеїнемія) вказують на наявність патологічного процесу в організмі [187, 188, 196]. Слід відзначити, що в дитячому організмі в нормі переважають анаболічні процеси над катаболічними, більша лабільність метаболізму, значно вищі потреби у білках, більш інтенсивні процеси трансамінування та декарбоксилювання амінокислот, натомість нижча активність ферментів уреогенезу [196].

На нашу думку, комплексна оцінка проявів патологічних порушень обміну білків, клініко-біохімічних змін амінокислотного пулу та вмісту низькомолекулярних азотвмісних метаболітів на всіх етапах розвитку різних нозологічних форм atopічної патології у дітей дозволить окреслити найбільш значущі зміни білкового патерну та виявити потенційні метаболічні мішені для патогенетичної корекції АЗ.

### 3.1. Протеїнограма крові та вміст білків гострої фази у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

На першому етапі ми провели порівняльне дослідження вмісту загального білка та білкових фракцій у дітей з основними нозологічними формами АЗ (БА, АД, гострим алергозом – кропив'янкою поєднаною з набряком Квінке). Потреба визначення цих показників у дітей обумовлена важливими фізіологічними функціями, які відіграють основні білкові фракції (альбуміни,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  – глобуліни). Відомо, що порушення білкового обміну в організмі можуть бути зумовлені низкою чинників, починаючи з порушення аліментарного надходження білків, їх перетравлювання у ШКТ, розладми трансмембранного транспорту амінокислот, процесів дезамінування, декарбоксілювання амінокислот, синтезу простих і складних білків, кінцевих етапів обміну білків, виведення кінцевих метаболітів обміну білків.

Результати наших досліджень показали (рис. 3.1), що у практично здорових дітей контрольної групи вміст загального білка в сироватці крові коливався від 60,1 до 65,8 г/л (95% ДІ) і в середньому становив 63,1 г/л. Аналіз вмісту загального білка в сироватці крові у дітей з АЗ залежно від нозологічної форми не виявив достовірних відмінностей порівняно з показником у практично здорових дітей контрольної групи і практично відповідав референтному інтервалу загального білка у дітей відповідного віку. В загальній групі дітей з АЗ вміст загального білка коливався від 61,8 до 87,5 г/л (95% ДІ) без достовірних відмінностей щодо періодів загострення та ремісії. Аналіз рівня загального білка у групах дітей, хворих на основні нозологічні форми АЗ, виявив певні відмінності, хоча вони і не сягали межі вірогідності. З'ясовано, що у пацієнтів з АД та БА вміст загального білка виявляв тенденцію до зростання у період ремісії (на 20-36%,  $p=0,1$ ), що можливо зумовлено змінами біосинтетичних та катаболічних процесів, розладами гормональної регуляції чи гіперпродукцією білків імунної системи. Тому на

наступному етапі ми більш детально оцінили вміст основних білкових фракцій у дітей з АЗ.

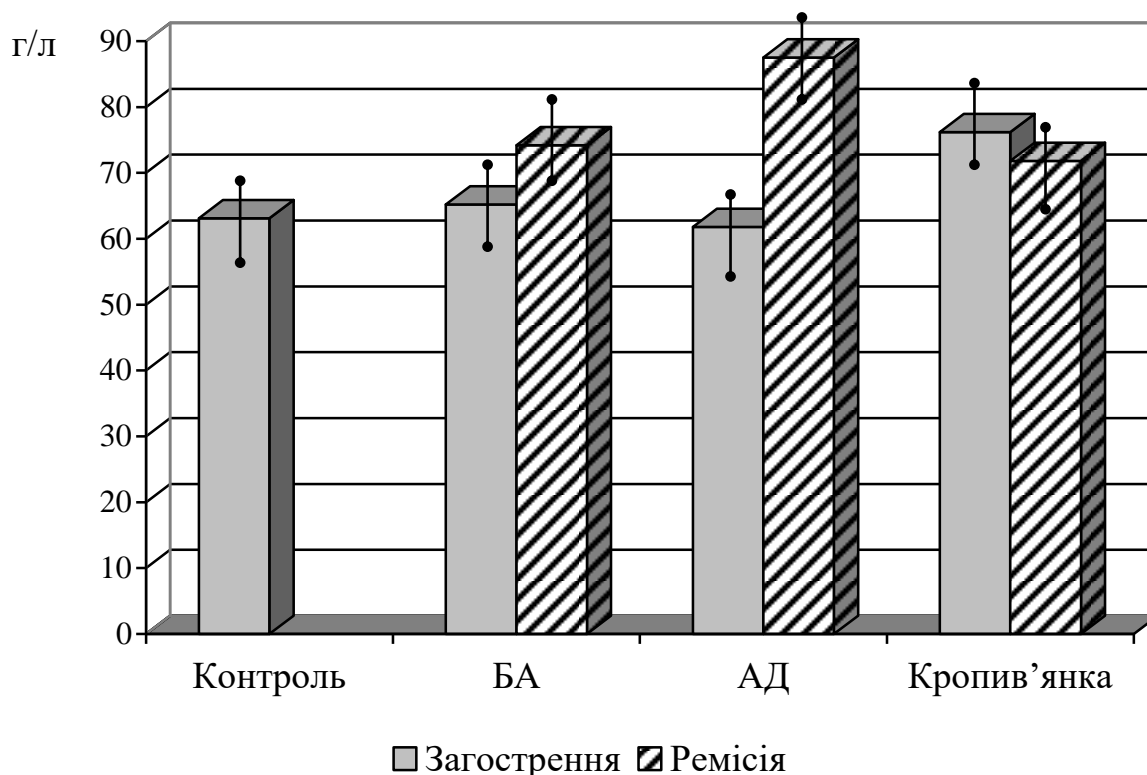


Рис.3.1. Вміст загального білка в плазмі крові здорових дітей та дітей з АЗ залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ ).

Концентрація альбуміну в плазмі – це достатньо чутливий індикатор забезпеченості організму поживними речовинами. Альбуміни виконують транспортну функцію: зв'язують і переносять вільні жирні кислоти, жовчні пігменти, стероїдні гормони, іони металів, кальцію, лікарські засоби. Альбуміни підтримують онкотичний тиск крові, а також беруть участь у регуляції розподілу води між кров'ю і міжклітинним простором. Альбумін забезпечує утримання води плазмою, що може відігравати важливе значення при розвитку кропив'янки. Тому далі було проведено дослідження вмісту альбуміну у дітей з АЗ у різні періоди захворювання.

Результати наших досліджень виявили певні відмінності у рівні альбумінемії у дітей, хворих на БА, АД та кропив'янку, поєднану з набряком

Квінке (табл. 3.1, рис. 3.2). Найсуттєвіші зміни вмісту альбуміну спостерігались у хворих на АД: цей показник знижувався в період загострення на 18,7%, а у період ремісії збільшувався на 45,6% порівняно з періодом загострення ( $p < 0,05$ ). Отже, у дітей з АД в період ремісії вміст альбуміну був достовірно вищим на 18,4% у порівнянні з показником у здорових дітей.

Таблиця 3.1

Вміст альбуміну в крові дітей з АЗ у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Альбумін, г/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	34,1±1,73
	ремісія	36,7±1,32
Атопічний дерматит, n=36	загострення	30,9±2,80*
	ремісія	45,1±1,32*
Кропив'янка, n=25	загострення	41,4±3,13
	ремісія	36,5±3,87
Контрольна група, n=20		38,0±2,43

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

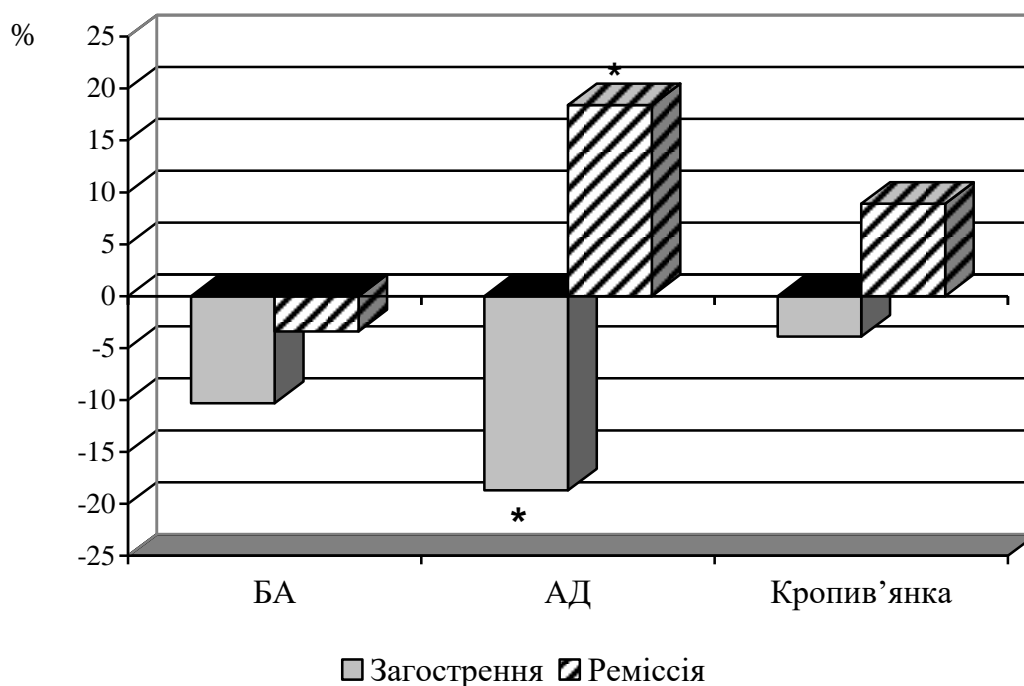


Рис. 3.2. Динаміка вмісту альбуміну в плазмі крові у дітей з АЗ залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ ). Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

У дітей, хворих на БА, вміст альбуміну в сироватці крові у період загострення виявляв слабку тенденцію до зниження (в межах 10%), а у період ремісії практично не відрізнявся від такого в контрольній групі. У дітей з гострим алергозом (кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке) також не реєструвалось статично значимих змін вмісту альбуміну у гострому періоді та у періоді клінічної ремісії. Таким чином, в цілому у дітей з АЗ не виявляється значних коливань рівня фракції альбумінів в сироватці крові у різні періоди спостереження. Тому далі ми проаналізували вміст глобулінових фракцій в сироватці крові у дітей з АЗ.

Як відомо, до глобулінів належить велика група білків, що розділяються на такі основні фракції як  $\alpha_1$ - ,  $\alpha_2$ - ,  $\beta$ - ,  $\gamma$ - глобуліни [90, 162]. Фракція  $\alpha_1$ -глобулінів складається з  $\alpha_1$ -глікопротеїну,  $\alpha_1$ -антитрипсину, тироксинзв'язувального глобуліну, ЛПВЩ, протромбіну, транскортину і, відповідно, забезпечує транспорт ліпідів, гормонів щитоподібної залози, кортикостероїдів, прогестерону. Фракція  $\alpha_2$ -глобулінів включає поліфункціональні білки (церулоплазмін, антитромбін III, гаптоглобін,  $\alpha_2$ -макроглобулін, ретинолзв'язувальний білок, вітамін D-зв'язувальний білок), які активно залучають у розвиток імунних та гострих запальних процесів. Фракція  $\beta$ -глобулінів представлена ЛПНЩ, фібриногеном, трансферинном, транскобаламіном, С-реактивним білком, гемопексином та низкою інших білків, що забезпечують транспорт холестеролу, заліза, вітаміну  $B_{12}$ , статевих гормонів, беруть участь в імунних реакціях та гемокоагуляції. Фракція  $\gamma$  - глобулінів головним чином представлена імуноглобулінами (переважно класів G та M), які синтезуються В-лімфоцитами, і забезпечують гуморальний імунітет. При реакції системи імунітету, коли відбувається продукція антитіл та аутоантитіл, реєструється збільшення  $\gamma$ -глобулінової фракції. В той час, як при зниженні напруженості гуморального імунітету спостерігається зменшення фракції  $\gamma$ -глобулінів (здебільшого за рахунок зменшення вмісту імуноглобулінів класу G).

Всі вказані складові білкових фракцій крові в тій, чи іншій мірі залучаються до патологічного процесу при АЗ, однак у дітей варіабельність їх змін у періоди загострення та ремісії при різних нозологічних формах остаточно не з'ясована.

Аналіз фракційного складу глобулінів у дітей з АЗ виявив характерні особливості залежно від нозології та періоду захворювання. Зауважимо, що у дітей групи контролю середні значення відсоткового вмісту фракції  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ - глобулінів були наступними 2,90; 6,20; 7,11; 8,91% і відповідали нормативним показникам дітей відповідного віку.

У дітей, хворих на БА, виявлялись вірогідні відхилення вмісту глобулінових фракцій в крові як у період загострення, так і у період ремісії (табл. 3.2, рис. 3.3) Період загострення захворювання характеризувався тенденцією до підвищення фракцій  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - глобулінів - їх вміст у дітей, хворих на БА, в середньому був на 17,2; 17,7; 15,5% вищим, ніж у практично здорових дітей. Однак, найбільш суттєвим у цей період захворювання було підвищення вмісту  $\gamma$ -глобулінів (на 32,5%).

Натомість, у період клінічної ремісії в крові дітей, хворих на БА, спостерігали істотне збільшення практично всіх фракцій глобулінів: вміст  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - глобулінів був вищим на 34,5%, 25,8% та 22,8%, ніж у практично здорових дітей контрольної групи. При цьому, найбільш виразним було збільшення вмісту  $\gamma$ -глобулінів – вміст цієї фракції в крові дітей у період ремісії БА був вірогідно вищим на 43,1% порівняно із таким у період загострення та на 86,5% вищим порівняно зі здоровими дітьми.

Підсумовуючі зміни вмісту всіх білкових фракцій, у крові дітей, хворих на БА, можна відзначити формування вираженої диспротеїнемії як у період загострення, так і у період ремісії. Формування диспротеїнемії у дітей з БА здійснюється переважно за рахунок зростання рівнів всіх глобулінових фракцій крові, однак більш стійкими є зміни вмісту фракції  $\gamma$  –глобулінів. Також у період загострення диспротеїнемія поглиблюється за рахунок формування слабкої гіпоальбумінемії, яка не спостерігається у період ремісії.

Відсотковий вміст фракцій глобулінів в сироватці крові дітей з АЗ у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Глобуліни, %			
		$\alpha_1$ -	$\alpha_2$ -	$\beta$ -	$\gamma$ -
Бронхіальна астма, n=122	загострення	3,41±0,53	7,30±0,68	8,24±0,78	11,8±0,91*
	ремісія	3,93±0,31*	7,81±0,40*	8,61±0,60*	16,6±1,43*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	3,41±0,65	7,25±0,97	8,12±0,97	12,2±2,2*
	ремісія	5,20±0,41*	8,71±0,52*	11,2±0,81*	23,6±3,02*
Кропив'янка, n=25	загострення	3,52±0,51	7,90±0,83*	8,68±0,99	14,6±1,81*
	ремісія	4,23±0,50*	6,34±0,76	9,41±1,02*	14,8±2,51*
Контрольна група, n=20		2,90±0,32	6,20±0,52	7,11±0,63	8,91±0,72

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.



Рис. 3.3. Динаміка вмісту фракцій глобулінів в крові у дітей, хворих на БА, залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ ). Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Аналіз фракційного складу глобулінів у дітей, хворих на АД, також виявив характерні особливості залежно від періоду захворювання (див. табл. 3.2, рис. 3.4). У період загострення захворювання спостерігалось достовірно збільшувався рівень  $\gamma$ -глобулінів (на 37,1%) у порівнянні зі здоровими дітьми. В той же час, У дітей з АД сироваткові рівні  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -глобулінів були невірогідно вищими (на 17,2, 16,1 та 14,3%), ніж відповідні показники в контрольній групі. Натомість, у періоді клінічної ремісії в крові дітей, хворих на АД, спостерігалось достовірне зростання всіх глобулінових фракцій: рівень  $\alpha_1$ -глобулінів був вищим на 79,3%,  $\alpha_2$ -глобулінів – на 40,3%,  $\beta$ -глобулінів – на 57,1%, ніж у практично здорових дітей. У дітей з АД найбільш виразним у періоді клінічної ремісії були зміни вмісту фракції  $\gamma$ -глобулінів – цей показник був достовірно вищим на 165,2% у порівнянні з контролем та вищим на 93,4% у порівнянні з таким у період загострення захворювання ( $p < 0,05$ ).

Узагальнюючи зміни вмісту всіх білкових фракцій крові у дітей, хворих на АД, слід відзначити наявність диспротеїнемії у різні періоди захворювання. При цьому, диспротеїнемія у дітей з АД у періоді загострення здебільшого формується за рахунок розвитку гіпоальбумінемії у поєднанні з помірною гіпер- $\gamma$ -глобулінемією. В той же час, у періоді ремісії АД диспротеїнемія характеризується підвищенням рівня альбумінів, помірним зростанням рівнів  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -глобулінів та значною гіпер- $\gamma$ -глобулінемією.

У дітей з гострим алергозом у різні періоди реєструвалось вірогідне збільшення вмісту окремих глобулінових фракцій (див. табл. 6.2, рис. 3.5). Порівняно зі здоровими особами у дітей з кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке, у періоді загострення сироваткові рівні  $\alpha_2$ -глобулінів та  $\gamma$ -глобулінів були достовірно вищими на 27,4 та 64,2 %. У періоді клінічної ремісії у таких дітей спостерігалось вірогідне збільшення рівнів  $\alpha_1$ -глобулінів (на 44,8 %),  $\beta$ -глобулінів (на 34,2 %) та  $\gamma$ -глобулінів (на 66,2 %) порівняно з контрольною групою. В цілому, диспротеїнемія у дітей з кропив'янкою характеризувалась помірною гіперглобулінемією і не була пов'язана зі змінами вмісту фракції альбумінів у різні періоди захворювання.



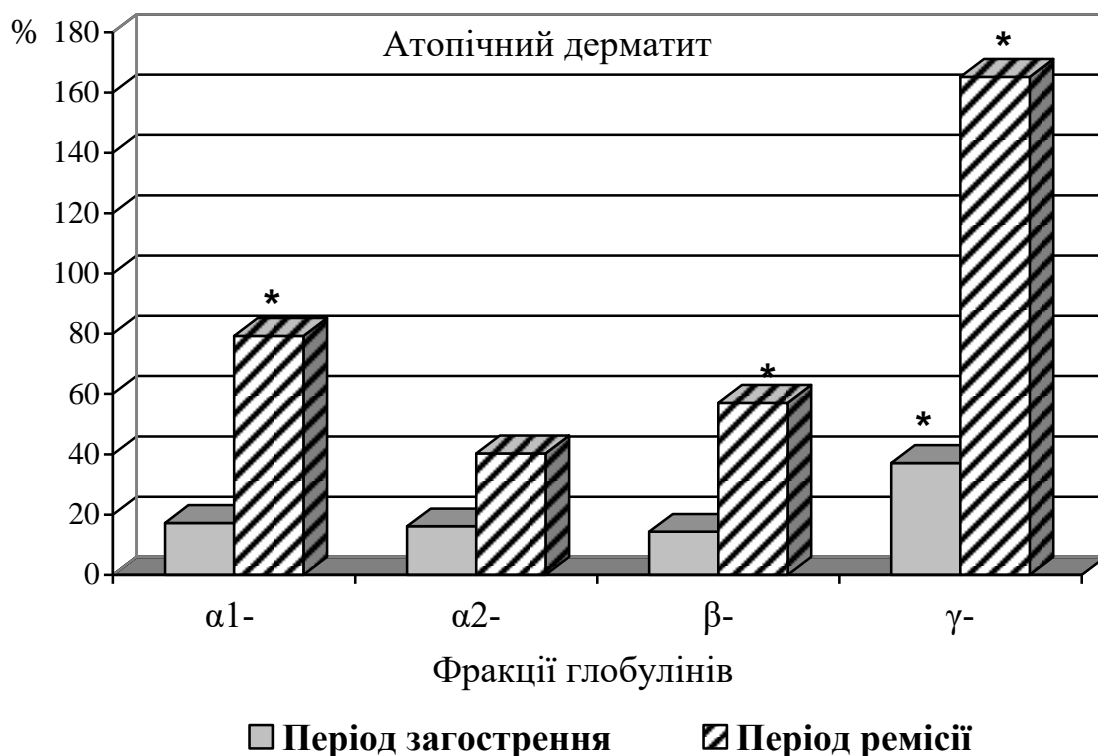


Рис. 3.4. Динаміка вмісту фракцій глобулінів в крові у дітей, хворих на АД, залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ ). Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

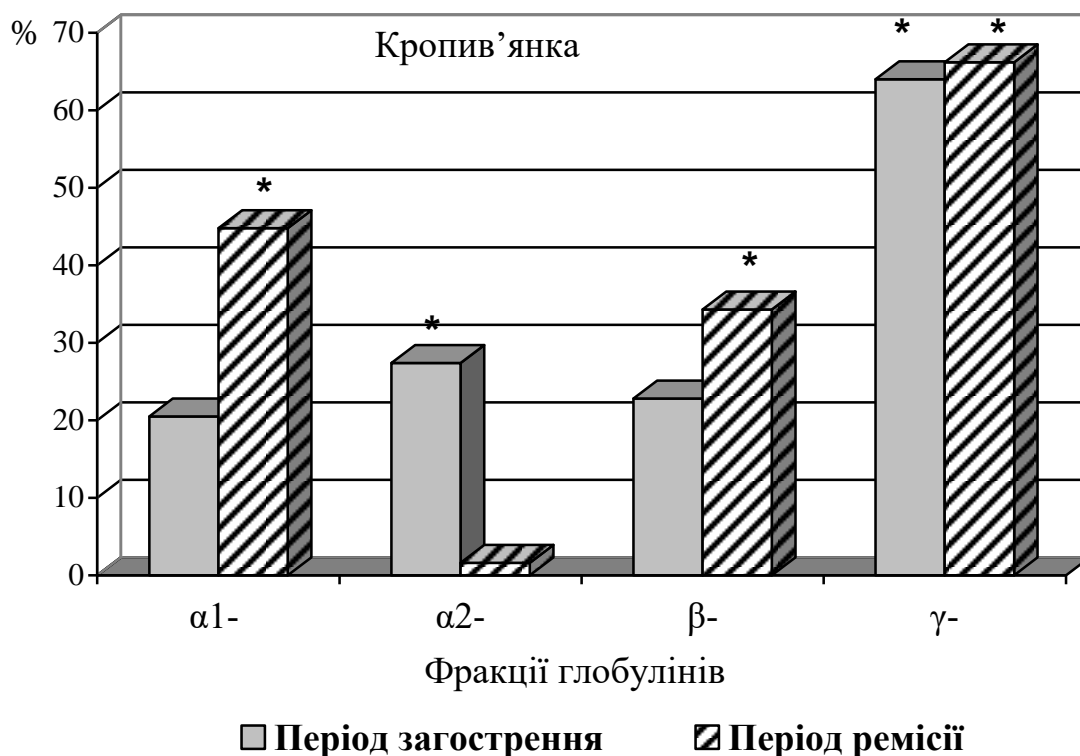


Рис. 3.5. Динаміка вмісту фракцій глобулінів в плазмі крові у дітей, хворих на кропив'янку ( $M \pm m$ ). Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Серед індивідуальних представників фракції глобулінів, крім  $\gamma$ -глобулінів, провідну роль у розвитку імунозапального процесу відграють гострофазові білки. Їх синтез у гепатоцитах активується на початку розвитку запального процесу (у гостру фазу) за принципом індукцибельної системи генної регуляції [69]. Індукторами синтезу білків гострої фази виступають чисельні імунні цитокіни, що продукуються макрофагами (ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ). Збільшення вмісту білків гострої фази в крові здебільшого відображає інтенсивність стресорних і запальних процесів в організмі [61, 90, 144]. Однак, окремі представники гострофазових білків залучені до регуляції багатьох метаболічних процесів у зв'язку з їх причетністю до обміну біологічно-активних речовин та біогенних елементів (наприклад, заліза та міді). До них належать церулоплазмін та гаптоглобін - компоненти фракції  $\alpha_2$ -глобулінів. Церулоплазмін містить до 90% міді та транспортує її з печінки до органів та тканин, а також виконує функції ферооксидази і бере участь в обміні заліза. Гаптоглобін зв'язує вільний гемоглобін в циркуляторному руслі і запобігає втратам заліза, а також бере участь у транспортуванні вітаміну В<sub>12</sub>. Тому, на наступному етапі, ми провели порівняльну оцінку вмісту церулоплазміну та гаптоглобіну в сироватці крові у дітей з АЗ у різні періоди захворювання.

Результати наших досліджень показали, що при всіх нозологічних формах АЗ спостерігалось підвищення вмісту церулоплазміну та гаптоглобіну як у період загострення, так і у період клінічної ремісії (табл. 3.3). Так якщо, у дітей контрольної групи рівні церулоплазміну коливались у межах 0,20-0,27 г/л (95 % ДІ), а гаптоглобіну – у межах 1,1-1,9 г/л (95 % ДІ), то у дітей з АЗ рівні цих гострофазових білків в середньому були вищими в 1,4 – 1,9 разу залежно від нозологічної форми та періоду захворювання.

У дітей, хворих на БА, у період загострення захворювання вміст церулоплазміну та гаптоглобіну був вірогідно вищим на 56,2 та 40,5 %, ніж у практично здорових дітей. Крім того, у період клінічної ремісії вміст церулоплазміну та гаптоглобіну в сироватці крові залишався достовірно вищим на 64,3% та 58,8%, відповідно, порівняно з таким в контрольній групі.

Зауважимо, що найбільш суттєве збільшення вмісту білків гострої фази в крові спостерігалось у дітей, хворих на АД. Так, у період загострення захворювання вміст церулоплазміну та гаптоглобіну був достовірно вищим на 68,1 та 36,2%, відповідно, ніж у практично здорових дітей. Виявилось, що у період клінічної ремісії вміст цих гострофазових білків у збільшувався на 96,3 та 69,4% для церулоплазміну та гаптоглобіну, відповідно.

За умов кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке, найбільш виразні зміни вмісту церулоплазміну та гаптоглобіну реєструвались у гострому періоді захворювання. Ці показники збільшувалися на 52,3% та 65,2% відповідно для церулоплазміну та гаптоглобіну. У періоді клінічної ремісії захворювання рівень цих білків в сироватці крові був вищим на 28,0 та 26,7% відносно показників контрольної групи.

Таблиця 3.3

Вміст білків гострої фази в сироватці крові дітей з АЗ у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Церулоплазмін, г/л	Гаптоглобін, г/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	0,39±0,05*	2,53±0,29*
	ремісія	0,41±0,04*	2,86±0,31*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	0,42±0,03*	2,45±0,26*
	ремісія	0,49±0,06*	3,05±0,27*
Кропив'янка, n=25	загострення	0,38±0,04*	2,97±0,35*
	ремісія	0,32±0,02*	2,28±0,15*
Контроль, n=20		0,25±0,01	1,80±0,20

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю

Узагальнюючі результати щодо дослідження вмісту білків крові у дітей з АЗ в динаміці можна зауважити, що в усі періоди захворювання спостерігалась диспротеїнемія із певними особливостями щодо нозологічних форм. Найбільших змін зазнав вміст представників глобулінової фракції, насамперед  $\gamma$ -глобулінів та білків гострої фази – церулоплазміну та гаптоглобіну, в той час як вміст альбумінів виявився менш варіабельним. Така картина змін білкового

спектру може бути зумовлена імунною складовою патогенезу atopічної патології, в тому числі накопиченням в крові імуноглобулінів Е як представників  $\gamma$ -глобулінової фракції [5, 27, 29, 76, 77], але не виключаються й метаболічні чинники розвитку диспротеїнемії у дітей з АЗ.

3.2. Амінокислотний пул крові у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

Формування диспротеїнемії у дітей з АЗ може бути супряжено з варіабельністю амінокислотного пулу крові. Як відомо, в органах, тканинах та крові постійно знаходиться невелика кількість вільних амінокислот, частина яких є екзогенного походження. Після всмоктування амінокислоти через порталну систему потрапляють в печінку, яка є головним органом обміну амінокислот в організмі. Друга частина амінокислот утворюється за рахунок розпаду тканинних білків за дії катепсинів та убіквітин-протеосомної системи деградації білків. Зазвичай, кількість вільних амінокислот в плазмі крові невелика, так як вони швидко вилучаються клітинами різних тканин та використовуються для утворення білків та інших нітрогенвмісних речовин. Вільні амінокислоти активно використовуються для синтезу пептидів, білків (ферментів, гормонів білково-пептидної природи), пуринових і піримідинових нуклеотидів, порфіринів, креатину, холіну, тауріну. В процесі проміжного обміну в реакціях декарбоксилювання з окремих амінокислот утворюються біогенні аміни (триптамін, серотонін, гістамін, катехоламіни) [196], залучені в патогенез АЗ. Виникає питання щодо особливостей амінокислотного пулу у дітей з АЗ залежно від нозологічної форми та періоду захворювання.

Результати дослідження амінокислотного пулу сироватки крові (із визначенням рівнів всіх протеїногенних амінокислот) у дітей з АЗ засвідчили значну варіабельність окремих показників у різні періоди захворювання. Найбільш значні зміни вмісту амінокислот (переважно гетероциклічних та сірковмісних) спостерігались у дітей з АД (табл. 3.4).

У період загострення захворювання у дітей, хворих на АД, в плазмі крові реєструвався достовірно нижчий вміст гістидину (на 42,8%), триптофану (на 27,2%), тирозину (на 22,5%), цистеїну (на 27,4%) та метіоніну (на 25,1%), ніж у практично здорових дітей. Також, у період загострення АД у дітей виявлявся вірогідно вищий вміст проліну (на 25,5%) та глутамату (на 31,7%) в плазмі крові відносно показників контрольної групи.

У період ремісії захворювання реєструвались достовірно вищі рівні гістидину (на 50%) та нижчі рівні тирозину (на 18%), цистеїну (на 25%) та метіоніну (на 21,2%), ніж у практично здорових дітей. Також у період загострення спостерігалась слабка тенденція до підвищення рівня аргініну та аспарагіну, в той час як рівні аланіну, гліцину, лейцину, ізолейцину, аспартату, глутаміну, валіну, серину, фенілаланіну, треоніну не виявляли суттєвих відмінностей щодо показників групи контролю у різні періоди захворювання.

Як відомо, гістидин, триптофан слугують субстратами в синтезі медіаторів алергії та запалення (триптаміну, серотонін, гістаміну), тирозин є попередником тиреоїдних гормонів та катехоламінів, що може зумовлювати більш інтенсивне залучення вказаних циклічних амінокислот у процеси до проміжного обміну на тлі загострення atopічної патології. Зміни вмісту гістидину та триптофану можуть бути пов'язані з утворенням таких біогенних амінів, як гістамін, серотонін, що приймають безпосередню участь в розвитку алергійних реакцій та запальних процесів в організмі.

Очевидно, за умов загострення АД підвищується потреба у донорі метильних груп метіоніні, який використовується в реакціях метилування при синтезі нейромедіаторів (адреналіну, ацетилхоліну) та мембранних фосфоліпідів, тоді як цистеїн залучений до тіол-дисульфідного обміну та антиоксидантного захисту, є попередником глутатіону та потужним відновником, входить до складу білків сполучної тканини. Підвищення вмісту проліну та глутамату у період загострення АД може свідчити про посилення катаболізму білків сполучної тканини, у яких реєструється досить високий вміст цих замісних амінокислот. Виникає питання в якій мірі змінюється вміст

протеїногенних амінокислот в плазмі крові у дітей з іншими АЗ залежно від періоду захворювання.

Таблиця 3.4

Вміст вільних амінокислот в плазмі крові дітей, хворих на АД, у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група, n=20	Атопічний дерматит, n=36	
		Період загострення	Період ремісії
Аланін, ммоль/л	0,45±0,05	0,49±0,05	0,52±0,06
Гліцин, ммоль/л	0,43±0,04	0,48±0,05	0,50±0,06
Гістидин, ммоль/л	0,14±0,02	0,08±0,003*	0,21±0,02*
Лейцин, ммоль/л	0,19±0,02	0,22±0,04	0,23±0,03
Ізолейцин, мкмоль/л	0,15±0,02	0,13±0,02	0,18±0,02
Аргінін, ммоль/л	0,14±0,02	0,19±0,03	0,12±0,04
Пролін, мкмоль/л	78,4±8,30	99,2±8,75*	64,2±7,45
Аспарат, ммоль/л	0,03±0,004	0,02±0,04	0,03±0,002
Аспарагін, мкмоль/л	67,8±7,50	74,6±8,30	73,5±8,42
Глутамін, ммоль/л	0,54±0,06	0,57±0,06	0,60±0,07
Глутамат, мкмоль/л	58,1±6,20	76,5±8,15*	63,4±7,10
Валін, мкмоль/л	187±19,6	206±21,5	192±21,2
Триптофан, мкмоль/л	59,3±6,20	43,2±5,14*	63,4±7,10
Серин, ммоль/л	0,135±0,02	0,14±0,02	0,13±0,03
Тирозин, мкмоль/л	85,7±7,40	66,5±5,64*	70,1±5,85*
Цистеїн, мкмоль/л	95,2±9,35	69,1±7,24*	71,5±8,30*
Лізін, ммоль/л	0,21±0,02	0,25±0,03	0,24±0,03
Метіонін, мкмоль/л	31,2±2,40	23,4±2,30*	24,6±2,15*
Фенілаланін, ммоль/л	0,12±0,01	0,15±0,02	0,14±0,03
Треонін, ммоль/л	0,17±0,02	0,16±0,02	0,17±0,03

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

Дослідження складових амінокислотного пулу плазми крові дітей, хворих на БА, засвідчило подібні, але менш виразні зміни рівнів циклічних та сірковмісних амінокислот (табл. 3.5). Так, у період загострення у дітей, хворих на БА, в плазмі крові спостерігалось достовірне зниження вмісту триптофану (на 32,3%), тирозину (на 19,1%), гістидину (на 35,7%), зниження рівня цистеїну (на 15,4%) та підвищення рівня глутамату (на 9,1%) на рівні тенденції порівняно з показниками групи контролю. У період ремісії захворювання реєструвались достовірне підвищення рівня гістидину на 35,7% порівняно з групою контролю та на 111% порівняно із станом при загостренні ( $p < 0,05$ ).

У період ремісії у дітей, хворих на БА, спостерігалась тенденція до нормалізації рівнів тирозину та триптофану в плазмі крові. Не залежно від періоду захворювання, у дітей, хворих на БА, не виявлялось суттєвих відхилень рівнів аланіну, аргініну, аспарагіну, гліцину, лейцину, ізолейцину, аспартату, глутаміну, валіну, серину, проліну, фенілаланіну, треоніну в плазмі крові по відношенню до показників групи контролю.

Аналіз амінокислотного пулу плазми крові дітей, хворих кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, також виявив варіабельність вмісту його компонентів (табл. 3.6). Так, у період загострення в плазмі крові спостерігалось достовірне зниження вмісту гістидину (на 42,9%), триптофану (на 33,9%), тирозину (на 20,4%) порівняно з показниками групи контролю.

На відміну від дітей, хворих на АД та БА, у дітей з кропив'янкою у гострому періоді не реєструвалось значимих змін або чітких тенденцій до зміни рівнів глутамату та сірковмісних амінокислот (цистеїну, метіоніну). У період ремісії захворювання реєструвались достовірне підвищення рівня гістидину на 112,5% порівняно із станом при загостренні ( $p < 0,05$ ), нормалізувались рівні тирозину та триптофану.

У дітей, хворих кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, не виявлялось суттєвих відхилень рівнів аланіну, аргініну, аспарагіну, гліцину, лейцину, ізолейцину, аспартату, глутаміну, валіну, серину, проліну, фенілаланіну,

треоніну в плазмі крові у різні періоди захворювання по відношенню до показників групи контролю.

Таблиця 3.5

Вміст вільних амінокислот в плазмі крові дітей, хворих на БА, у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група, n=20	Бронхіальна астма, n=122	
		Період загострення	Період ремісії
Аланін, ммоль/л	0,45±0,05	0,53±0,06	0,47±0,05
Гліцин, ммоль/л	0,43±0,04	0,44±0,05	0,34±0,04
Гістидин, ммоль/л	0,14±0,02	0,09±0,005*	0,19±0,01*
Лейцин, ммоль/л	0,19±0,02	0,17±0,02	0,22±0,03
Ізолейцин, мкмоль/л	0,15±0,02	0,14±0,02	0,13±0,02
Аргінін, ммоль/л	0,14±0,02	0,15±0,02	0,12±0,03
Пролін, мкмоль/л	78,4±8,30	87,1±7,30	78,1±8,80
Аспарат, ммоль/л	0,03±0,004	0,04±0,003	0,03±0,002
Аспарагін, мкмоль/л	67,8±7,50	69,4±7,60	73,2±7,60
Глутамін, ммоль/л	0,54±0,06	0,57±0,06	0,60±0,07
Глутамат, мкмоль/л	58,1±6,20	63,4±7,50	59,2±6,86
Валін, мкмоль/л	187±19,6	194±21,6	176±16,3
Триптофан, мкмоль/л	59,3±6,20	40,1±5,34*	49,4±5,13
Серин, ммоль/л	0,135±0,02	0,13±0,01	0,13±0,02
Тирозин, мкмоль/л	85,7±7,40	69,3±6,20*	72,4±6,70
Цистеїн, мкмоль/л	95,2±9,35	80,5±6,53	82,3±7,80
Лізін, ммоль/л	0,21±0,02	0,22±0,03	0,19±0,02
Метіонін, мкмоль/л	31,2±2,40	29,4±2,80	30,6±3,40
Фенілаланін, ммоль/л	0,12±0,01	0,13±0,02	0,15±0,02
Треонін, ммоль/л	0,17±0,02	0,15±0,02	0,16±0,02

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.



Таблиця 3.6

Вміст вільних амінокислот в плазмі дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у різні періоди захворювання (M±m)

Показник	Контрольна група, n=20	Кропив'янка, n =25	
		Період загострення	Період ремісії
Аланін, ммоль/л	0,45±0,05	0,59±0,06	0,57±0,06
Гліцин, ммоль/л	0,43±0,04	0,50±0,06	0,43±0,05
Гістидин, ммоль/л	0,14±0,02	0,08±0,003*	0,17±0,02
Лейцин, ммоль/л	0,19±0,02	0,25±0,04	0,20±0,03
Ізолейцин, мкмоль/л	0,15±0,02	0,12±0,02	0,13±0,03
Аргінін, ммоль/л	0,14±0,02	0,13±0,03	0,14±0,04
Пролін, мкмоль/л	78,4±8,30	83,8±9,21	72,6±8,64
Аспарат, ммоль/л	0,03±0,004	0,02±0,04	0,03±0,002
Аспарагін, мкмоль/л	67,8±7,50	70,5±6,80	75,3±8,92
Глутамін, ммоль/л	0,54±0,06	0,47±0,05	0,63±0,08
Глутамат, мкмоль/л	58,1±6,20	65,3±7,14	70,6±6,90
Валін, мкмоль/л	187±19,6	180±14,7	192±20,8
Триптофан, мкмоль/л	59,3±6,20	39,1±4,35*	54,8±5,38
Серин, ммоль/л	0,135±0,02	0,145±0,02	0,14±0,02
Тирозин, мкмоль/л	85,7±7,40	68,2±6,42*	73,5±7,90
Цистеїн, мкмоль/л	95,2±9,35	88,9±9,32	95,7±8,10
Лізін, ммоль/л	0,21±0,02	0,24±0,03	0,27±0,03
Метіонін, мкмоль/л	31,2±2,40	28,6±3,62	34,3±3,63
Фенілаланін, ммоль/л	0,12±0,01	0,15±0,02	0,14±0,03
Треонін, ммоль/л	0,17±0,02	0,16±0,02	0,17±0,03

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю

Таким чином, у період загострення в крові дітей, хворих на АД, знижується вміст гістидину, триптофану, тирозину, цистеїну та метіоніну, підвищується вмісту проліну та глутамату. У період ремісії цього захворювання на фоні підвищення гістидину спостерігається зменшення

тирозину, цистеїну та метіоніну. У період загострення захворювання в крові дітей, хворих на БА, та дітей із кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке, визначається зниження вмісту триптофану, гістидину та тирозину, в той час як вміст сірковмісних амінокислот, проліну та глутамату змінюється на рівні тенденцій. Вміст решти протеїногенних амінокислот в плазмі крові дітей з АЗ залишається найбільш стабільним у періоди загострення / ремісії.

3.3. Показники залишкового нітрогену крові у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

На наступному етапі була проведена порівняльна оцінка варіабельності кінцевих продуктів білкового обміну (сечовини, креатиніну, сечової кислоти) у дітей з АЗ. Ці показники в залежності від періоду захворювання відображені у табл. 3.7.

Результати наших досліджень засвідчили, що найбільш стабільним показником у дітей з АЗ (не залежно від нозологічної форми) у період загострення та період ремісії виявився рівень сечовини, який не виявляв достовірних відмінностей щодо контрольної групи. В той же час, у дітей з АЗ виявились статистично значимі відхилення у рівні креатиніну в крові. У дітей, хворих на БА, у період загострення спостерігали зменшення вмісту креатиніну у сироватці крові порівняно з цим показником у здорових дітей на 24,1%, а в період ремісії – його рівень підвищувався на 57,8%. У крові дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у період загострення визначали суттєве перевищення вмісту креатиніну на 87% та зниження цього показника на 23,4% у період ремісії порівняно з аналогічним показником у крові здорових дітей. Натомість, у крові дітей, хворих на АД, у період загострення та період клінічної ремісії не визначали істотних змін рівня креатиніну.

Таким чином, вміст креатиніну в плазмі крові дітей з atopічною патологією не мав однозначної специфічної тенденції до змін для усіх досліджуваних нозологічних форм atopічної патології. Це, з одного боку,

свідчить про те, що зміни цього показника не є патогномонічними для алергозів. З другого боку, наявність змін визначеного показника примушують уважно придивитися до змін метаболічних процесів в організмі дітей щодо прийняття рішень для корекції метаболічних зсувів обміну білків, а також прогнозування перебігу алергійних захворювань.

У всіх дітей з АЗ спостерігалась гіперурикемія. Так, у дітей, хворих на АД, у період загострення вміст сечової кислоти перевищував цей показник у здорових дітей на 70,2%, а у період ремісії був підвищеним на 63,1%. У дітей, хворих на БА, перевищення вмісту сечової кислоти протягом хвороби було менш суттєвим, ніж за АД. У період загострення БА вміст сечової кислоти був на 40,3% вищим за аналогічні показники у здорових дітей, а у період ремісії – на 44,7% порівняно з вмістом сечової кислоти у здорових дітей. Ще менші відмінності вмісту сечової кислоти у сироватці крові спостерігалися у дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у порівнянні зі здоровими особами. У період загострення захворювання підвищення вмісту цього метаболіту становило 26,4%, а у період клінічної ремісії – 21,3%.

Таблиця 3.7

Вміст показників залишкового нітрогену в сироватці крові дітей з АЗ у різні періоди захворювання (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечова кислота, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	5,36±0,60	37,8±4,23*	0,49±0,05*
	ремісія	4,95±0,54	78,6±8,31*	0,50±0,04*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	4,42±0,52	54,1±6,43	0,59±0,06*
	ремісія	3,96±0,47	48,3±5,37	0,57±0,54*
Кропив'янка, n=25	загострення	5,13±0,50	93,1±8,35*	0,44±0,03*
	ремісія	5,03±0,58	38,3±4,80*	0,42±0,03*
Контрольна група, n=20		4,60±0,55	49,8±5,25	0,35±0,04

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

Таким чином, результати дослідження свідчать про залучення окремих складових азотистого обміну до патологічного процесу алергійного характеру.

#### 3.4. Взаємозв'язок між показниками білкового обміну у дітей з atopічними захворюваннями

З метою дослідження критеріальної значимості порушень білкового обміну за різних АЗ в періоди ремісії та загострення використовували метод кореляційної адаптометрії [141]. При цьому визначали кількість достовірних кореляційних зв'язків у загальній кількості розглянутих коефіцієнтів кореляції та ступінь виразності цих зв'язків. Ступінь зв'язку параметрів визначали за допомогою ваги кореляційного графа (G), який розраховували як суму відповідних модулів коефіцієнтів парної кореляції.

Результати кореляційної адаптометрії показників білкового обміну у дітей, хворих на БА у період загострення наведені в табл. 3.8 та рис. 3.6. Встановлено, що за даного патологічного стану вірогідні кореляції виникали між рівнем в сироватці крові  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -глобулінів, а також  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів. При цьому найбільш сильні по модулю кореляції реєструвались між вмістом  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -глобулінів. За цих умов величина кореляційного графу становила  $G=1,27$ .

Результати кореляційної адаптометрії показників білкового обміну у дітей, хворих на БА у період ремісії наведені в табл. 3.9 та рис. 3.7. Виявилось, що в періоді ремісії залишались вірогідні кореляції між рівнем в сироватці крові  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -глобулінів, зникали достовірні кореляції між рівнем  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів та виникали вірогідні зв'язки між рівнем  $\alpha_1$ - та  $\gamma$ -глобулінів, а також сечової кислоти та загального білку. За цих умов величина кореляційного графу становила  $G=1,65$ , вона є більшою, ніж у хворих на БА у період загострення, що може свідчити про збільшення критеріальної значимості порушень білкового обміну в період ремісії БА.

Рангові кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на БА,  
період загострення

Змінні	Загальний білок	Глобуліни				Креатинін	Сечова кислота
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
Загальний білок	1,000	-0,237	0,002	0,043	0,345	0,173	0,309
$\alpha_1$ -глобуліни	-0,237	1,000	0,743*	0,225	0,275	-0,221	-0,103
$\alpha_2$ -глобуліни	0,002	0,743*	1,000	0,525*	0,308	-0,227	0,191
$\beta$ -глобуліни	0,043	0,225	0,525*	1,000	0,350	-0,240	0,156
$\gamma$ -глобуліни	0,345	0,275	0,308	0,350	1,000	-0,021	0,285
Креатинін	0,173	-0,221	-0,227	-0,240	-0,021	1,000	-0,245
Сечова кислота	0,309	-0,103	0,191	0,156	0,285	-0,245	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

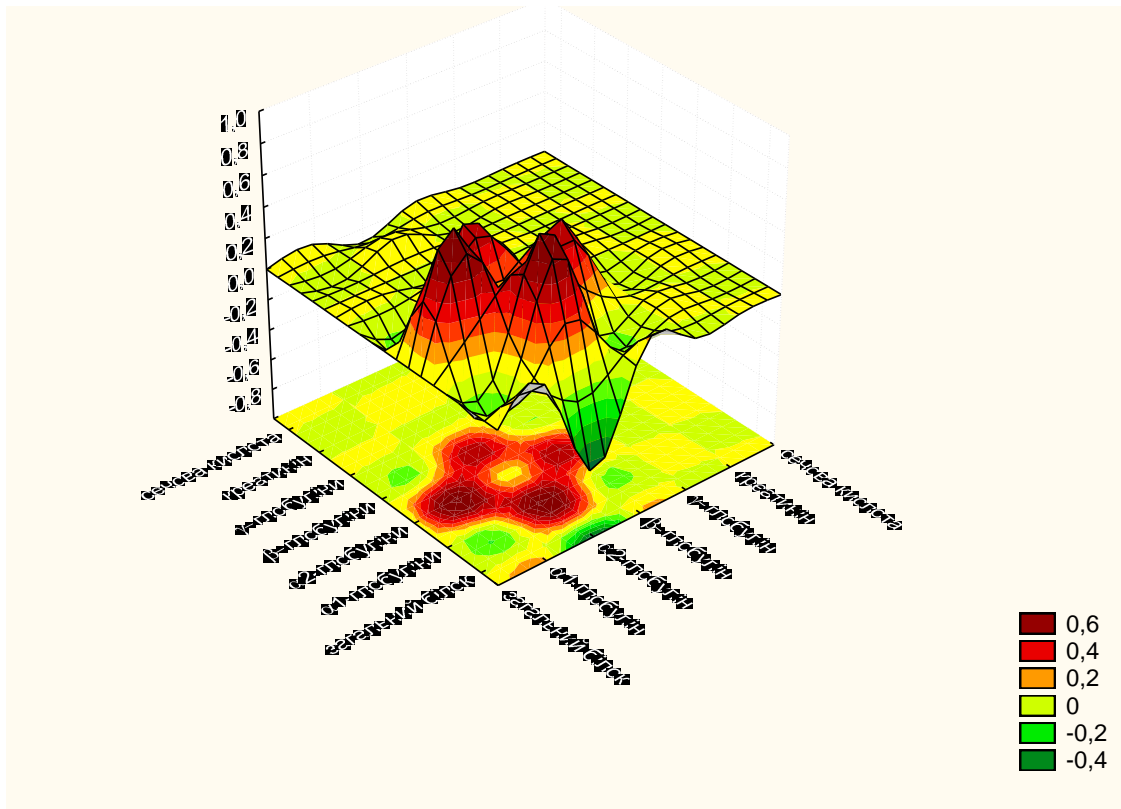


Рис. 3.6. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на БА (період загострення).

Таблиця 3.9

Рангові кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на БА, період ремісії

Змінні	Загальний білок	Глобуліни				Креатинін	Сечова кислота
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
Загальний білок	1,000	-0,055	0,075	0,147	0,165	0,028	-0,543*
$\alpha_1$ -глобуліни	-0,055	1,000	0,699*	0,060	0,410*	-0,137	-0,002
$\alpha_2$ -глобуліни	0,075	0,699*	1,000	0,042	0,250	-0,102	0,171
$\beta$ -глобуліни	0,147	0,060	0,042	1,000	0,360	-0,169	-0,198
$\gamma$ -глобуліни	0,165	0,410*	0,250	0,360	1,000	0,006	-0,083
Креатинін	0,028	-0,137	-0,102	-0,169	0,006	1,000	0,126
Сечова кислота	-0,543*	-0,002	0,171	-0,198	-0,083	0,126	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

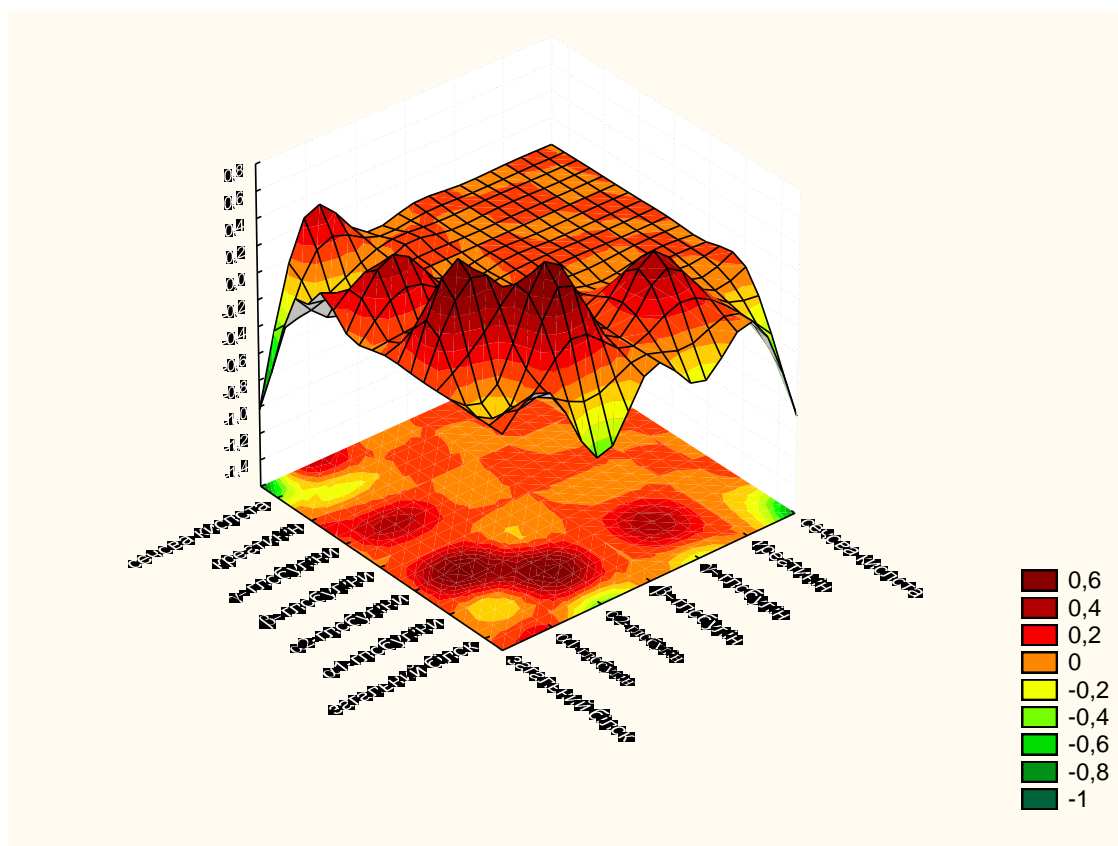


Рис. 3.7. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на БА (період ремісії)

У гострому періоді кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке, достовірних кореляцій між показниками білкового обміну не виявлено. В той же час в період ремісії виникали вірогідні кореляції (табл. 3.10 та рис. 3.8). Виявилось, що в періоді ремісії виникали вірогідні кореляції між рівнем в сироватці крові  $\beta$ - та  $\gamma$ -глобулінів,  $\alpha_2$ - та  $\beta$ -глобулінів, а також загальним білком та  $\gamma$ -глобулінів. За цих умов величина кореляційного графу становила  $G=2,30$  і була значно більшою ніж у дітей, хворих на БА. Отримані дані засвідчують про те, що за умов кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке, в період ремісії порушення білкового обміну мають більшу критеріальну значимість, ніж за умов БА.

Результати кореляційної адаптометрії показників білкового обміну у дітей, хворих на АД у період загострення наведені в табл. 3.11 та рис. 3.9. Встановлено, що за даного патологічного стану вірогідні кореляції виникали між рівнем в сироватці крові  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -глобулінів,  $\alpha_1$ -глобулінів та сечової кислоти, а також  $\alpha_2$ -глобулінів та сечової кислоти. При цьому найбільш сильні по модулю кореляції реєструвались між вмістом  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -глобулінів. За цих умов величина кореляційного графу становила  $G=1,93$  і була більшою, ніж за умов БА, що свідчить про більшу критеріальну значущість порушень метаболізму білків у хворих на АД в період загострення.

Результати кореляційної адаптометрії показників білкового обміну у дітей, хворих на АД у період ремісії наведені в табл. 3.12 та рис. 3.10. Виявилось, що в періоді ремісії виникали вірогідні зв'язки між рівнем в сироватці крові сечової кислоти та загального білку, залишалися вірогідні кореляції між рівнем  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -глобулінів. За цих умов зникали достовірні кореляції між рівнем  $\alpha_1$ -глобулінів та сечової кислоти, а також  $\alpha_2$ -глобулінів та сечової кислоти. Величина кореляційного графу становила  $G=1,43$  і була меншою, ніж в період загострення. Отримані дані свідчать, що в період ремісії АД критеріальна значимість порушень метаболізму білків значно менша, ніж в гострий період.

Рангові кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, період ремісії

Змінні	Загальний білок	Глобуліни				Креатинін	Сечова кислота
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
Загальний білок	1,000	-0,402	0,418	0,596	0,762*	0,158	-0,287
$\alpha_1$ -глобуліни	-0,402	1,000	0,116	0,196	0,084	0,336	0,387
$\alpha_2$ -глобуліни	0,418	0,116	1,000	0,851*	0,335	0,122	-0,183
$\beta$ -глобуліни	0,596	0,196	0,851*	1,000	0,685*	0,436	0,058
$\gamma$ -глобуліни	0,762*	0,084	0,335	0,685*	1,000	0,366	-0,173
Креатинін	0,158	0,336	0,122	0,436	0,366	1,000	0,446
Сечова кислота	-0,287	0,387	-0,183	0,058	-0,173	0,446	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

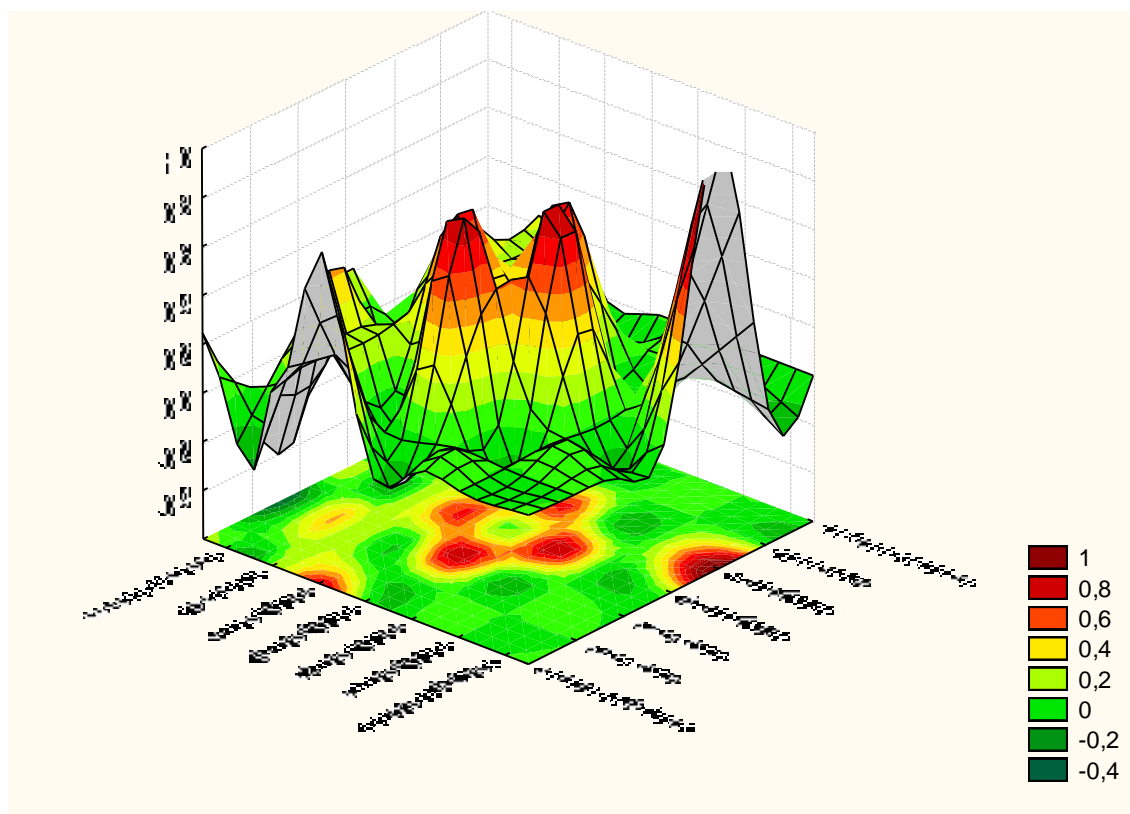


Рис. 3.8. Коefіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на кропив'янку (ремісія)



Рангові кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на АД, період загострення

Змінні	Загальний білок	Глобуліни				Креатинін	Сечова кислота
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
Загальний білок	1,000	-0,429	-0,280	0,348	-0,267	-0,364	-0,251
$\alpha_1$ -глобуліни	-0,429	1,000	0,753*	0,118	0,382	-0,188	0,627*
$\alpha_2$ -глобуліни	-0,280	0,753*	1,000	0,345	0,256	-0,420	0,545*
$\beta$ -глобуліни	0,348	0,118	0,345	1,000	-0,027	-0,252	0,059
$\gamma$ -глобуліни	-0,267	0,382	0,256	-0,027	1,000	0,146	-0,059
Креатинін	-0,364	-0,188	-0,420	-0,252	0,146	1,000	-0,299
Сечова кислота	-0,251	0,627*	0,545*	0,059	-0,059	-0,299	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

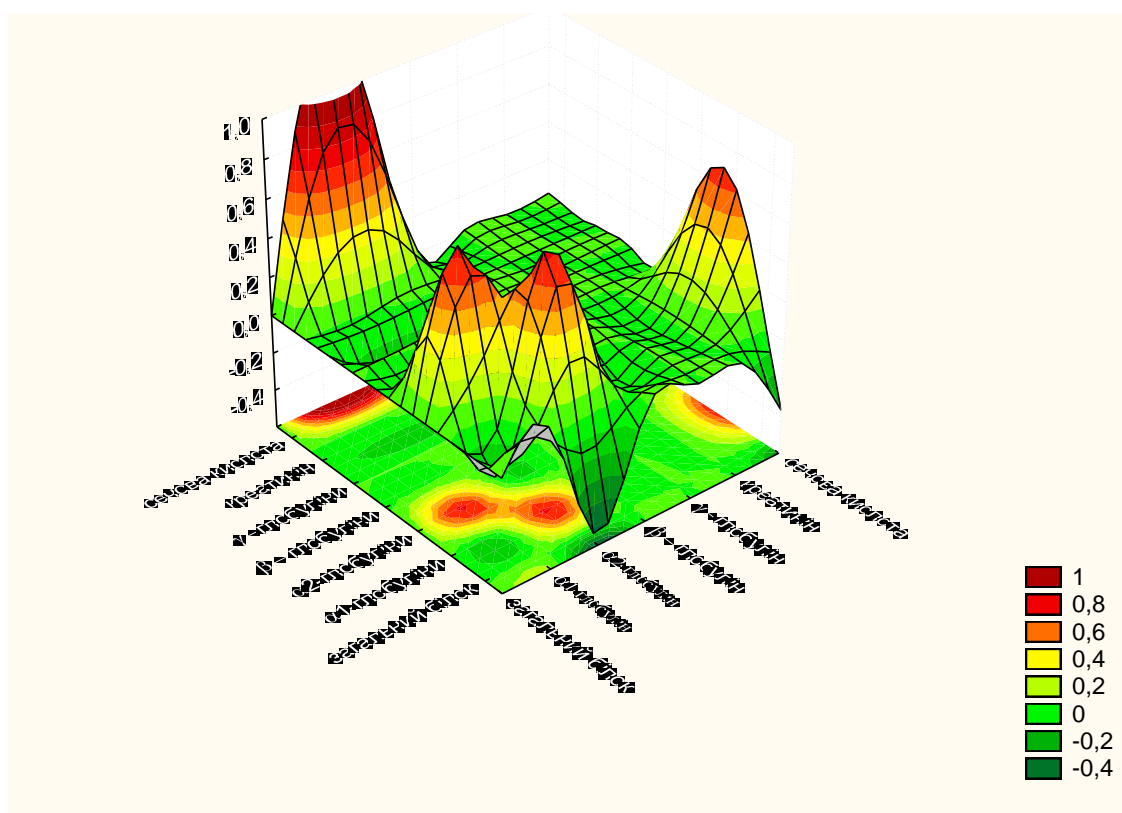


Рис. 3.9. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на АД, період загострення

Рангові кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на АД, період ремісії

Змінні	Загальний білок	Глобуліни				Креатинін	Сечова кислота
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
Загальний білок	1,000	0,319	0,279	0,299	0,046	0,256	0,739*
$\alpha_1$ -глобуліни	0,319	1,000	0,687*	0,218	-0,014	-0,161	0,183
$\alpha_2$ -глобуліни	0,279	0,687*	1,000	0,199	-0,224	0,140	-0,074
$\beta$ -глобуліни	0,299	0,218	0,199	1,000	0,575	0,375	0,193
$\gamma$ -глобуліни	0,046	-0,014	-0,224	0,575	1,000	0,140	-0,011
Креатинін	0,256	-0,161	0,140	0,375	0,140	1,000	-0,053
Сечова кислота	0,739*	0,183	-0,074	0,193	-0,011	-0,053	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

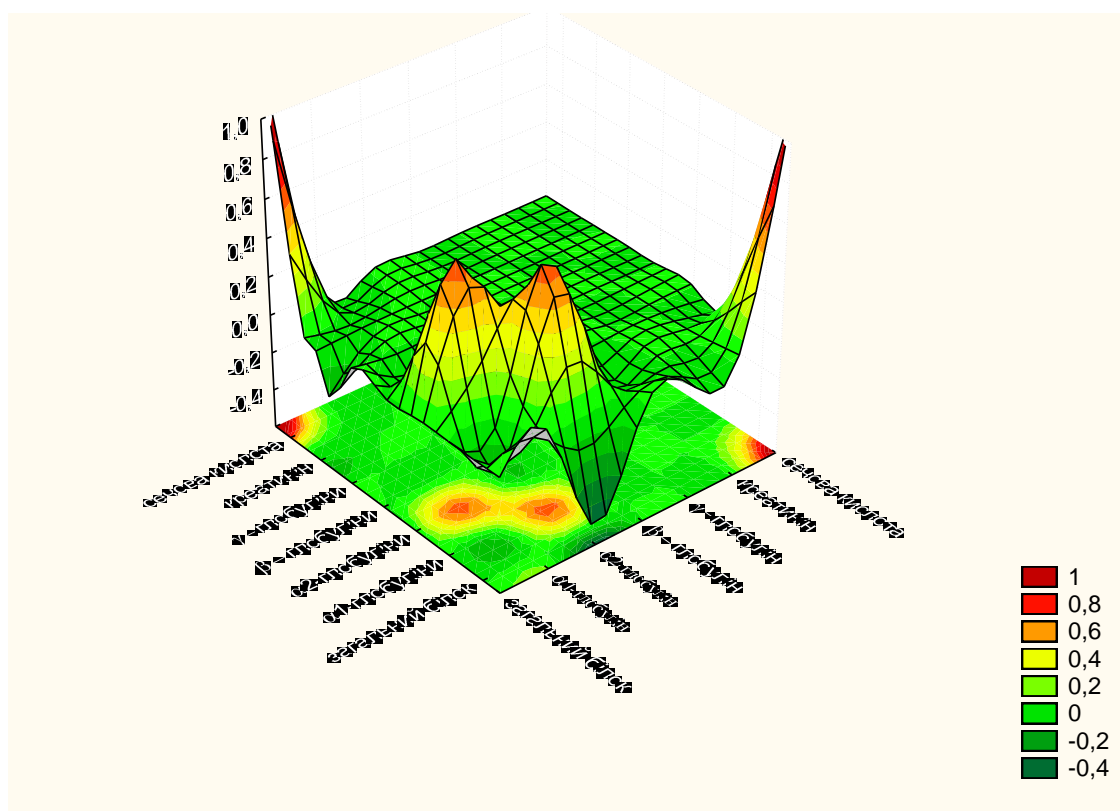


Рис. 3.10. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена для показників білкового обміну у дітей, хворих на АД, період ремісії

Таким чином, у дітей з АЗ відмічаються порушення метаболізму білків, які проявляються диспротеїнемією, посиленням синтезу білків гострої фази запалення, гіперурикемією та змінами амінокислотного пулу крові. Вказані зміни метаболічного профілю реєструються в гострому періоді захворювання і поглиблюються в період клінічної ремісії. За результатами кореляційної адаптометрії встановлено, що найбільш суттєві зміни білкового метаболізму реєструються у пацієнтів з АД в період загострення та кропив'янкою в період ремісії. Враховуючи те, що порушення метаболізму білків завжди супряжені з розладами іншим біохімічних процесів, на наступних етапах була проведена комплексна оцінка показників обміну вуглеводів та ліпідів у дітей з atopічною патологією.

#### **Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. **Шмуліч О. В.** Оцінка показників білкового обміну у дітей, хворих на бронхіальну астму за допомогою кореляційної адаптометрії / **О. В. Шмуліч** // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2, №4. – С. 193-196.
2. **Шмуліч О. В.** Амінокислотний пул крові дітей, хворих на алергійні захворювання / **О. В. Шмуліч** // Анналі Мечніковського інституту. – 2014. – №1. – С. 57- 60.
3. Особенности клинико-лабораторной диагностики atopического дерматита у детей раннего возраста / Шмулич В. К., Урываева М. К., Самсоненко В. И., Дзикевич Л. А., Дудулад Н. М., Страусева В. В., **Шмулич О.В.**, Прокопенко К.А., Старусева В. В. // Медицина сьогодні та завтра. – 2015. – №1. – С. 63-65.
4. **Шмулич О. В.** Метаболический профиль детей с аллергическими заболеваниями / **Шмулич О. В.**, Мясоедов В. В. // Материали ІІІ-ї Республіканської науково-практичної конференції з міжнародним участієм «Респіраторні захворювання і алергія – от ребенка к взрослому»

посвященной 75-летию Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, 11-12 мая 2006 г., Евпатория. – Евпатория, 2006. – С.7-8.

5. **Шмуліч О. В.** Основні показники залишкового нітрогену крові дітей з atopічною патологією / **О. В. Шмуліч** // Збірка Матеріали X Міжнародна научна практична конференція «Найновите научни постижения - 2014», 15-25 март, 2014, София. Том 24. Лекарство. - С. 41-45.
6. Клинико-иммунологические аспекты atopического дерматита у детей раннего возраста / Шмулич В. К., **Шмулич О. В.**, Гайдамака Л. Н., Улько Н. В., Рожко П. А., Ащеулов А. М. // Матеріали IV Міжнародного конгресу «Спадкові метаболічні захворювання», 29 листопада – 1 грудня 2010 р., Харків. Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2010. – С.162.

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЛІПІДІВ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Результати попереднього розділу засвідчили, що у дітей з АЗ виявляються порушення обміну білків, протеїногенних амінокислот та низькомолекулярних азотовмісних речовин, залучених до регуляції чисельних біохімічних процесів. В умовах диспротеїнемії, підвищення рівнів гострофазових білків, дисбалансу пулу гетероциклічних та сірковмісних амінокислот в плазмі крові можуть створюватись умови для порушення перебігу реакцій метаболізму вуглеводів та ліпідів, біосинтезу глікопротеїнів, фосфоліпідів, ліпопротеїнів тощо. Вуглеводи як антигенні детермінанти, медіатори запалення, носії протизапальних властивостей, структурні компоненти клітинних мембран та екстрацелюлярного матриксу приймають участь у локальних патологічних процесах, зокрема алергійних. В клініко-лабораторній практиці найбільш досліджуваним показником стану вуглеводного обміну слугує вміст глюкози в крові. Сталість рівня глюкози в крові підтримується завдяки процесам глікогенолізу та глюконеогенезу, що найбільш активно відбуваються у гепатоцитах та контролюються за допомогою нейрогуморальних механізмів.

Обмін вуглеводів тісно пов'язаний з обміном ліпідів, які відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі та регуляції фізіологічних функцій. Так, жирні кислоти є джерелом енергії для метаболічних процесів, а холестерин і фосфоліпіди – важливими компонентами клітинних мембран. Холестерин, крім того, є попередником в синтезі вітаміну D та стероїдних гормонів. В клініко-лабораторній практиці стан ліпідного обміну оцінюють шляхом визначення в крові вмісту загальних ліпідів, холестерину, ліпопротеїнів, неестерифікованих жирних кислот. Також важливим показниками стану клітинних мембран та активності процесів

вільнорадикального окислення виступають ліпідні деривати (ТБК-активні продукти, дієнові кон'югати). В окремих роботах у дітей з АЗ відмічали посилення процесів ПОЛ, порушення системи антиоксидантного захисту, порушення ліпідного обміну [19, 42, 74, 109]. Тому доцільно було провести комплексну оцінку основних показників вуглеводного та ліпідного обмінів, біохімічного стану мембран імунокомпетентних клітин, окреслити найбільш значущі зміни вуглеводного та ліпідного патернів у дітей за різних нозологічних форм atopічної патології та виявити потенційні метаболічні мішені для патогенетичної корекції АЗ.

#### 4.1. Основні показники вуглеводного обміну у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

До найбільш важливих у діагностичному відношенні показників вуглеводного обміну відносять базальний рівень глюкози в крові та вміст її метаболітів - піровиноградної і молочної кислот (пірувату та лактату). Піруват є одним з центральних метаболітів вуглеводного обміну та основних субстратів гліюконеогенезу. У разі розщеплення вуглеводів піруват може перетворюватися різними шляхами. За дії піруватдегідрогенази (аеробні умови) піруват декарбоксілюється з утворенням ацетил-КоА, який метаболізується у циклі Кребса. При анаеробних умовах піруват за дії лактатдегідрогенази та НАДН ( $H^+$ ) може перетворюватись в лактат. Утилізація пірувату залежить від ступеню оксигенації тканин і, відповідно, за гіпоксії відбувається підвищення продукції лактату. Ресинтез глюкози з лактату є важливим механізмом видалення цього інтермедіату з кровотоку після тривалої гіпоксії. Чинники, що викликають підвищення вмісту лактату в крові, як правило, призводять й до збільшення концентрації пірувату, тому вказані показники доцільно визначати одночасно. Вважається, що співвідношення лактат / піруват досить чутливо відображає баланс анаеробних та аеробних процесів в організмі.

Саме тому вказані показники були обрані нами для виявлення розладів вуглеводного обміну у дітей з АЗ. Вміст глюкози, пірувату та лактату у сироватці крові визначали натще (після 8-годинного нічного голодування), а також розраховували співвідношення лактат / піруват (табл. 4.1). Слід відмітити, що дослідження вмісту глюкози в сироватці крові дітей з АЗ не виявило достовірних відмінностей в жодній групі (як у період загострення, так і період ремісії) відносно групи здорових дітей. Очевидно, у дітей з АЗ біохімічні механізми контролю глікемії не зазнають критичних порушень.

Дослідження вмісту метаболітів глюкози - пірувату і лактату в сироватці крові у дітей з АЗ виявило достовірні зміни залежно від нозологічної форми та періоду захворювання. Зауважимо, що у здорових дітей групи контролю рівень пірувату в середньому становив 0,082 ммоль/л, а рівень лактату – 1,47 ммоль/л, що узгоджується з даними літератури [71]. Встановлено, що у дітей, хворих на АД, у період загострення не реєструвалось суттєвих змін вмісту пірувату в крові, однак виявлялось підвищення вмісту лактату (на 20,1%) порівняно з показниками в групі контролю. Зміни рівнів вказаних метаболітів за еуглікемії можуть свідчити про інтенсифікацію анаеробного шляху перетворення глюкози та сповільнення утилізації лактату в глюконеогенезі. У період ремісії у дітей з АД реєструвався достовірно нижчий (на 16%) вміст пірувату у сироватці крові, але вміст лактату наближався до норми.

У дітей, хворих на БА, вміст пірувату й лактату у період загострення не відрізнявся від такого у здорових осіб. Для періоду клінічної ремісії характерним було зменшення на 14,2% вмісту пірувату та збільшення на 23,4% вмісту лактату. У дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у період загострення захворювання та період клінічної ремісії спостерігали наступні зміни метаболітів глюкози в сироватці крові: достовірне зменшення вмісту пірувату (на 26,2% та 14,1%, відповідно) та збільшення вмісту лактату (на 16,3%) на рівні тенденції у період загострення порівняно з показниками у здорових осіб.

Чутливим маркером дисбалансу обміну вуглеводів у дітей з АЗ виявилось співвідношення лактат / піруват (рис. 4.1). У практично здорових дітей групи контролю цей показник в середньому становив 18/1. У дітей, хворих на АД, відношення лактат / піруват складало 22/1 без суттєвих відмінностей у періоди загострення та клінічної ремісії. У дітей, хворих на БА, в період загострення показник лактат / піруват становив 17/1, а у періоді ремісії зростав до 25/1, що було вірогідно вищим, ніж в групі контролю. У дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у гострому періоді відношення лактат / піруват становило 28/1, а у періоді клінічної ремісії - 20/1, що також є вищим за показники контрольної групи.

Таким чином, період клінічної ремісії БА характеризувалися зниженням вмісту пірувату, зростанням вмісту лактату та збільшенням співвідношення лактат/піруват (в 1,38 разу). В гострому періоді кропив'янки відмічалось зниження вмісту пірувату (в 1,34 разу), підвищення вмісту лактату та відношення лактат/піруват (в 1,16 та 1,56 разу). У дітей, хворих на АД, незалежно від періоду захворювання відношення лактат/ піруват було вищим (в 1,22 разу), ніж у здорових дітей.

Таблиця 4.1

Вміст глюкози, пірувату та лактату в крові у дітей з АЗ у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Глюкоза, ммоль/л	Піруват, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	4,85±0,51	0,087±0,012	1,44±0,05
	ремісії	5,10±0,43	0,071±0,003*	1,80±0,08*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	5,42±0,51	0,079±0,006	1,76±0,10*
	ремісії	4,95±0,21	0,069±0,003*	1,50±0,07
Кропив'янка, n=25	загострення	4,49±0,49	0,061±0,006*	1,71±0,23
	ремісії	4,64±0,36	0,071±0,004*	1,42±0,15
Контрольна група, n=20		4,83±0,40	0,082±0,005	1,47±0,12

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.



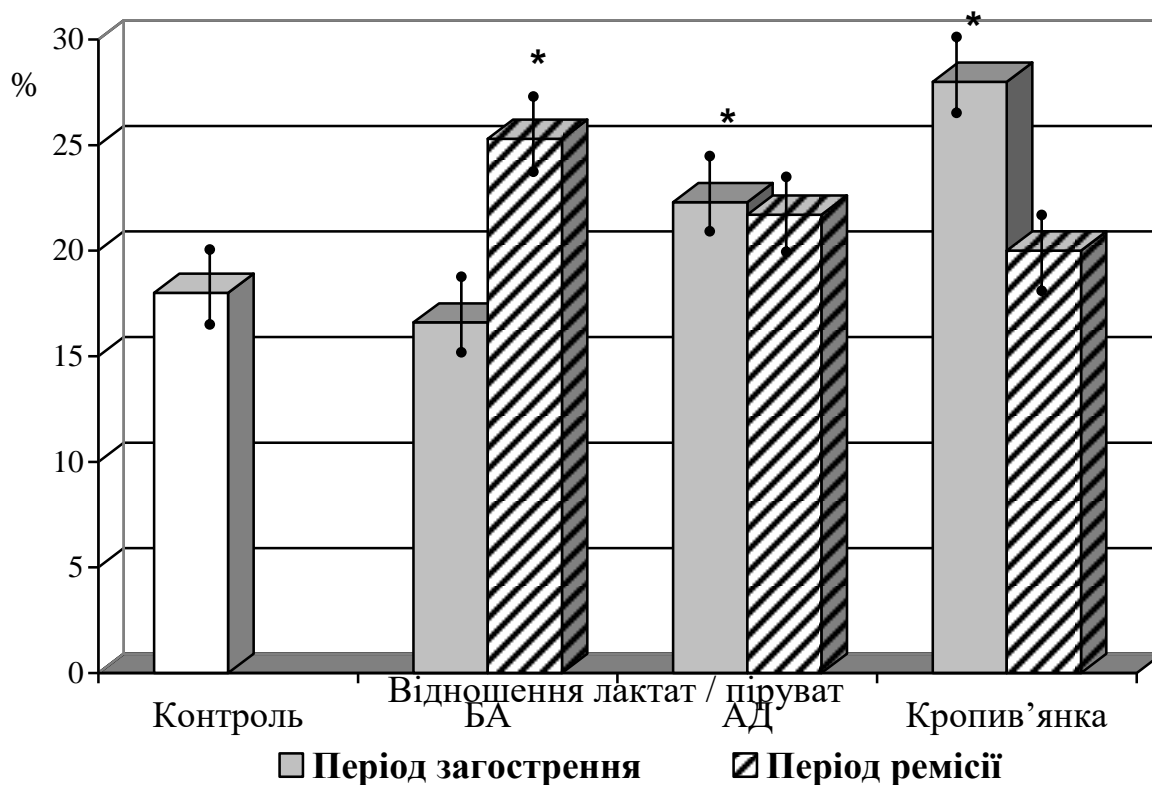


Рис. 4.1. Співвідношення лактат/піруват в крові у дітей з АЗ у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ ). Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

Варіабельність рівнів ключових проміжних метаболітів обміну вуглеводів свідчить про формування змін енергозабезпечення тканин у дітей з АЗ. Порухення обміну вуглеводів завжди пов'язані зі змінами ліпідного обміну, тому ми вважали за доцільне далі показники цього метаболічного патену на наступному етапі.

#### 4.2. Основні показники обміну ліпідів у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

Відповідно до завдань дослідження у дітей, хворих на АЗ, для інтегральної оцінки стану ліпідного обміну визначали вміст загальних ліпідів, загального холестерину, вільних жирних кислоти у сироватці крові натще, після 8-годинного нічного голодування. Результати дослідження вмісту загальних ліпідів у сироватці крові дітей з АЗ представлені в табл. 4.2.

У дітей, хворих на АД, у періоді загострення вміст загальних ліпідів був на 16,3% меншим, ніж у практично здорових дітей. Період клінічної ремісії також характеризувався зменшенням цього показника на 18,1%. Подібну ж картину спостерігали й у хворих на БА. У період загострення БА значення цього показника були нижчими на 16,3%, а у період клінічної ремісії – на 18,2%, відповідно. У дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, не виявляли достовірних відмінностей за вмістом загальних ліпідів у сироватці крові по відношенню до показників у практично здорових дітей. При дослідженні вмісту загального холестерину в сироватці крові достовірних відмінностей у дітей, хворих на АД, та дітей, хворих на БА, порівняно зі здоровими дітьми виявлено не було. Лише у дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у періоді загострення реєструвались більш високі рівні показника (на 25,1%), ніж у здорових дітей. У періоді клінічної ремісії рівень холестерину у дітей із гострим алергозом відповідав такому у практично здорових дітей.

Таблиця 4.2

Вміст ліпідів в сироватці крові у дітей з АЗ у різні періоди захворювання  
( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Загальні ліпіди, г/л	Загальний холестерин, ммоль/л	Вільні жирні кислоти, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	4,46±0,23*	5,01±0,26	0,65±0,03*
	ремісії	4,34±0,29*	5,09±0,31	0,73±0,02*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	4,49±0,27*	4,88±0,35	0,70±0,02*
	ремісії	4,36±0,23*	5,08±0,26	0,78±0,02*
Кропив'янка, n=25	загострення	5,53±0,32	5,66±0,35*	0,69±0,04*
	ремісії	5,72±0,31	4,35±0,23	0,75±0,03*
Контрольна група, n=20		5,32±0,47	4,53±0,35	0,43±0,03

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю

Дослідження вмісту вільних неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) показало, що в усіх групах дітей з АЗ в сироватці крові їх вміст є вищим, ніж у практично здорових дітей. У дітей, хворих на АД, у період загострення і період клінічної ремісії спостерігалось збільшення вмісту НЕЖК на 63,2% та 82,8% відповідно. Цей показник також збільшувався відповідно на 51,2% та 71% у дітей, хворих на БА, як у період загострення захворювання, так і у період клінічної ремісії. При кропив'янці, яка поєднана з набряком Квінке, вміст вільних жирних кислот в крові збільшувався на 60,3% у період загострення та на 75,1% у період клінічної ремісії. Слід відзначити, що НЕЖК складають невелику частину (5-10%) від загального пулу жирних кислот, які входять до складу тригліцеридів, фосфоліпідів, стероїдів. Основна частина НЕЖК надходить до крові з жирових депо, де вони вивільняються з триацилгліцеролів в процесі ліполізу. У печінці НЕЖК беруть участь у синтезі триацилгліцеролів, фосфоліпідів, ефірів жирних кислот, кетонових тіл або у процесі  $\beta$ -окислення виступають висококалорійними енергетичними субстратами під час різних процесів, що потребують великих затрат енергії. Динаміка вмісту НЕЖК у крові відображає активність мобілізації жиру з жирових депо в організмі. Отже, одночасне зниження вмісту загальних ліпідів та зростання рівня НЕЖК в сироватці крові у дітей, хворих на АЗ, може свідчити про посилення ліполітичних процесів.

4.3. Показники перекисного окислення ліпідів та особливості фосфоліпідного складу мембран лейкоцитів у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

Перекисне окислення – це вільно радикальний ланцюговий процес, який призводить до утворення пероксидів. Його субстратом є поліненасичені жирні кислоти, які входять до складу фосфоліпідів біологічних мембран. Пошкодження клітинних мембран не виникає доки зберігається рівновага між утворенням та елімінацією вільних радикалів. При деяких захворюваннях, дії

шкідливих факторів довкілля можуть порушуватися функції мітохондрій з припиненням утворення молекул води і накопиченням проміжних вільнорадикальних форм кисню. А також при цьому пригнічується функціонування антиоксидантних систем, що нейтралізують вільні радикали [19, 46, 109, 133, 134]. Надмірна активація процесів ПОЛ може призвести до накопичення в тканинах таких продуктів, як ліпоперекиси, радикали жирних кислот, кетони, альдегіди, кетокислоти. На стадії утворення вільних радикалів у молекулах поліненасичених жирних кислот виникає система спряжених подвійних зв'язків. Утворені сполуки називають дієновими кон'югатами (ДК). Вторинними продуктами ПОЛ є малоновий діальдегід (МДА) – ТБК - активні продукти. Це, у свою чергу, викликає пошкодження, зміну проникності клітинних мембран, окисну модифікацію білків, біологічно активних речовин.

Результати досліджень показали, що у крові дітей з АЗ достовірно підвищувався вміст ДК і ТБК-активних продуктів у різні періоди захворювання (табл. 4.3). У обстежених дітей з БА у періоди загострення та клінічної ремісії виявлено підвищення в сироватці крові продуктів ПОЛ: вмісту ДК на 35,6% та 22,1%, ТБК-активних продуктів – на 50% та 42% відповідно порівняно з контролем.

Таблиця 4.3

Вміст дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів у крові дітей з АЗ (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Дієнові кон'югати, мкмоль/л	ТБК-активні продукти, мкмоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	11,4±0,95*	5,15±0,32*
	ремісії	10,3±0,85*	4,87±0,41*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	10,8±1,13*	5,39±0,38*
	ремісії	11,3±0,84*	5,08±0,42*
Кропив'янка, n=25	загострення	12,7±1,35*	6,31±0,55*
	ремісії	10,7±0,95*	5,53±0,49*
Контрольна група, n=20		8,45±0,75	3,43±0,23

Примітки: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю

У дітей, хворих на АД, у період загострення вміст ДК та ТБК-активних продуктів збільшувався на 28,5 та 57%, а в період клінічної ремісії – на 33,7 та 48%. У дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, було виявлено суттєве збільшення (на 50 та 72,3%) вмісту ДК та ТБК-активних продуктів у період загострення. У періоді клінічної ремісії вміст ТБК-активних продуктів та ДК залишався вищим (на 32 та 26,6%), ніж в групі контролю.

Отримані результати дозволяють зробити висновок щодо підвищення в активності процесів ПОЛ, що у свою чергу може призводити до порушення бар'єрних функцій мембран. Тому, доцільно було дослідити біохімічні показники стану клітинних мембран імунокомпетентних клітин шляхом визначення їх фосфоліпідного складу. У дітей, хворих на АЗ, досліджували наступні фосфоліпідні фракції мембран лейкоцитів: фосфатидилетаноламін (ФЕА), фосфатидилхолін (ФХ), сфінгомієлін (СМ), фосфатидилсерин (ФС) та лізофосфатидилхолін (ЛФХ). Зауважимо, що суттєвих змін вмісту загальних фосфоліпідів у мембранах лейкоцитів дітей з АЗ не виявляли. Цей показник у здорових дітей становив  $0,77 \pm 0,06$  ммоль/г білка, а у дітей з АЗ (без суттєвих міжгрупових відмінностей) –  $0,76 \pm 0,07$  ммоль/г білка ( $p > 0,5$ ), відповідно.

Результати дослідження фосфоліпідного спектру в лейкоцитарних мембранах практично здорових дітей та дітей з atopічною патологією наведені в табл. 4.4. У дітей, хворих на БА, у періоди загострення та клінічної ремісії спостерігали зменшення у лейкоцитарних мембранах відсоткового вмісту ФЕА на 17,9% та 21%, ФС на 21,2% та 26,3% та збільшенням ЛФХ на 58,8% та 52,9%, відповідно, порівняно з контролем. У дітей, хворих на АД, у період загострення захворювання та період клінічної ремісії також визначали ФЕА на 17% на фоні збільшення ЛФХ на 38,2 та 53% відповідно у порівнянні з цими показниками у здорових осіб. У лейкоцитарних мембранах дітей, хворих на кропив'янку, підвищувався відсоток ЛФХ на 44% у період загострення та на 29,4% у період клінічної ремісії на фоні зменшення ФЕА на 15,8% (у період клінічної ремісії) порівняно зі здоровими дітьми. Вміст ФХ, СМ та ФС у

мембранах практично не змінювався й відповідав показникам в групі контролю.

Таблиця 4.4

Фосфоліпідний спектр мембран лейкоцитів у дітей з АЗ залежно від періоду захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Фракції фосфоліпідів, %				
		ФЕА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
Бронхіальна астма, n=122	загострення	19,2±1,5*	49,5±1,4	15,0±1,2	9,9±1,1	5,4±0,5*
	ремісія	18,5±1,2*	48,3±2,9	16,3±1,7	10,7±0,7	5,2±0,5*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	19,3±1,1*	48,6±3,6	15,4±1,4	11,0±1,2	4,7±0,3*
	ремісія	19,4±1,5*	47,5±1,3	16,1±1,7	10,8±0,8	5,2±0,6*
Кропив'янка, n=25	загострення	20,3±1,8*	49,8±2,8	13,8±1,8	10,2±0,9	4,9±0,5*
	ремісія	19,7±1,7*	49,6±1,7	15,6±1,7	9,7±1,0	4,4±0,7*
Контроль, n=20		23,4±2,1	46,3±2,5	14,1±1,3	11,8±0,9	3,4±0,2

Примітки: 1. вміст індивідуальних фосфоліпідів виражений у % від кількості загальних фосфоліпідів (100%);

2. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

Таким чином, у дітей з АЗ в усіх групах реєструється достовірне підвищення частки лізоформ фосфоліпідів (ЛФХ) та зниження частки ФЕА у мембранах лейкоцитів. У цілому, виявлені зміни можуть бути причиною дестабілізації мембран імунокомпетентних клітин, порушення активності мембранозв'язаних ферментних і рецепторних комплексів у результаті інтенсифікації процесів ПОЛ у дітей з атопічною патологією.

4.4. Взаємозв'язок між показниками обміну вуглеводів та ліпідів у дітей з атопічними захворюваннями

Для визначення критеріальної значущості показників, які характеризують метаболізм вуглеводів та ліпідів, у групах з різними нозологічними формами АЗ у період загострення та період клінічної ремісії

був використаний метод кореляційної адаптометрії. Аналіз парної кореляції проведено для всіх змінних показників обміну вуглеводів (глюкоза, піруват, лактат, співвідношення лактат/піруват) та обміну ліпідів (загальні ліпіди, холестерин, НЕЖК). Визначали кількість достовірних кореляційних зв'язків у загальній кількості розглянутих коефіцієнтів кореляції, ступінь зв'язку параметрів оцінювали за допомогою ваги кореляційного графа (G).

Результати кореляційної адаптометрії показників вуглеводного та ліпідного обміну у дітей, хворих на БА у період загострення наведені в табл. 4.5 та рис. 4.3. Встановлено, що за даного патологічного стану вірогідні кореляції реєструвались між вмістом в сироватці крові глюкози та лактату, глюкози та відношення лактат / піруват, холестерину та пірувату. При цьому найбільш сильні по модулю кореляції реєструвались між відношенням лактат / піруват та сироватковим рівнем пірувату і лактату, відповідно. За цих умов критеріальну значущість має вага показників вуглеводного обміну і з величиною кореляційного графа  $G=1,87$ , яка перевищує над вагою показників ліпідного обміну  $G=0,1875$ .

Результати кореляційної адаптометрії показників обміну вуглеводів та ліпідів у дітей, хворих на БА, у період ремісії наведені в табл. 4.6 та рис. 4.4.

Виявилось, що в періоді ремісії залишались вірогідні кореляції між рівнем в сироватці крові глюкози та відношенням лактат / піруват, а також між відношенням лактат / піруват та сироватковим рівнем пірувату і лактату. З'являлись достовірні кореляції між рівнями НЕЖК та пірувату, відношенням лактат / піруват та рівнем НЕЖК, рівнем пірувату та НЕЖК, зникали достовірні кореляції між рівнем холестерину та пірувату. За цих умов величина кореляційного графу показників вуглеводного обміну становила  $G=2,29$ , вона є більшою, ніж у хворих на БА у період загострення, що може свідчити про збільшення критеріальної значимості порушень вуглеводного обміну в період ремісії БА. В той же час, вага показників ліпідного обміну у період клінічної ремісії була незначною  $G=0,187$ , аналогічно такій у період загострення захворювання.

Рангові кореляції Спірмена показників вуглеводного та ліпідного обмінів у дітей, хворих на БА, період загострення

Змінні	глюкоза	лактат / піруват	піруват	лактат	загальні ліпіди	холестерин	НЕЖК
глюкоза	1,000	0,341	-0,026	0,445*	-0,163	0,260	-0,054
лактат / піруват	0,341	1,000	-0,628*	0,797*	0,025	0,067	0,103
піруват	-0,026	-0,628*	1,000	-0,092	-0,167	0,375*	-0,323
лактат	0,445*	0,797*	-0,092	1,000	-0,037	0,295	-0,115
загальні ліпіди	-0,163	0,025	-0,167	-0,037	1,000	0,006	0,217
холестерин	0,260	0,067	0,375*	0,295	0,006	1,000	0,116
НЕЖК	-0,054	0,103	-0,323	-0,115	0,217	0,116	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

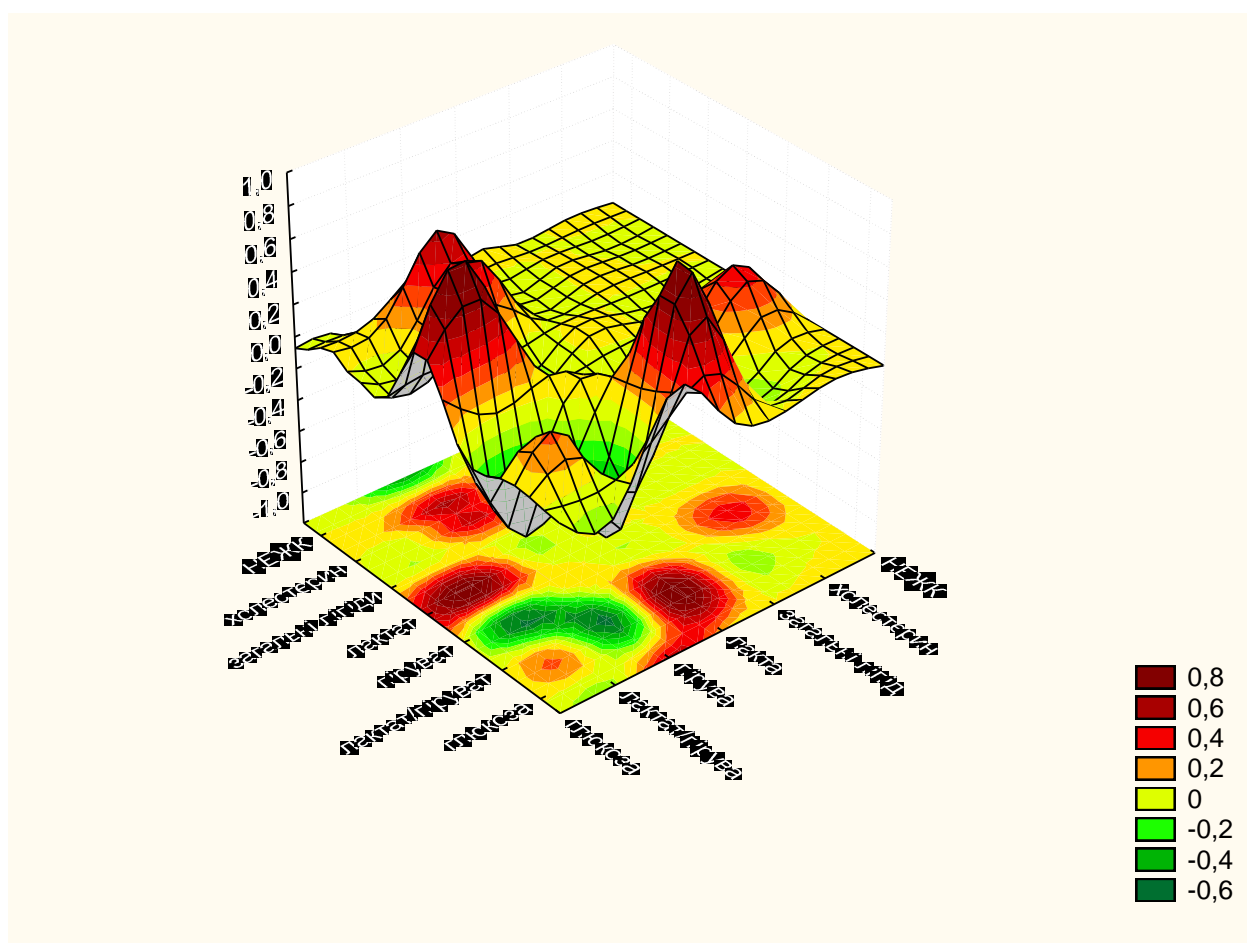


Рис. 4.3 Коефіцієнти парної непараметричної кореляції показників вуглеводного та ліпідного обмінів у дітей, хворих на БА (період загострення).



Рангові кореляції Спірмена показників вуглеводного та ліпідного обмінів у дітей, хворих на БА, період ремісії

Змінні	глюкоза	лактат/ піруват	піруват	лактат	загальні ліпіди	холестерин	НЕЖК
глюкоза	1,000	0,377*	-0,248	0,152	-0,081	0,104	-0,272
лактат / піруват	0,377*	1,000	-0,658*	0,599*	-0,174	0,311	-0,469*
піруват	-0,248	-0,658*	1,000	0,127	0,047	-0,046	0,456*
лактат	0,152	0,599*	0,127	1,000	-0,203	0,405*	-0,134
загальні ліпіди	-0,081	-0,174	0,047	-0,203	1,000	0,212	0,311
холесте- рин	0,104	0,311	-0,046	0,405*	0,212	1,000	0,045
НЕЖК	-0,272	-0,469*	0,456*	-0,134	0,311	0,045	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

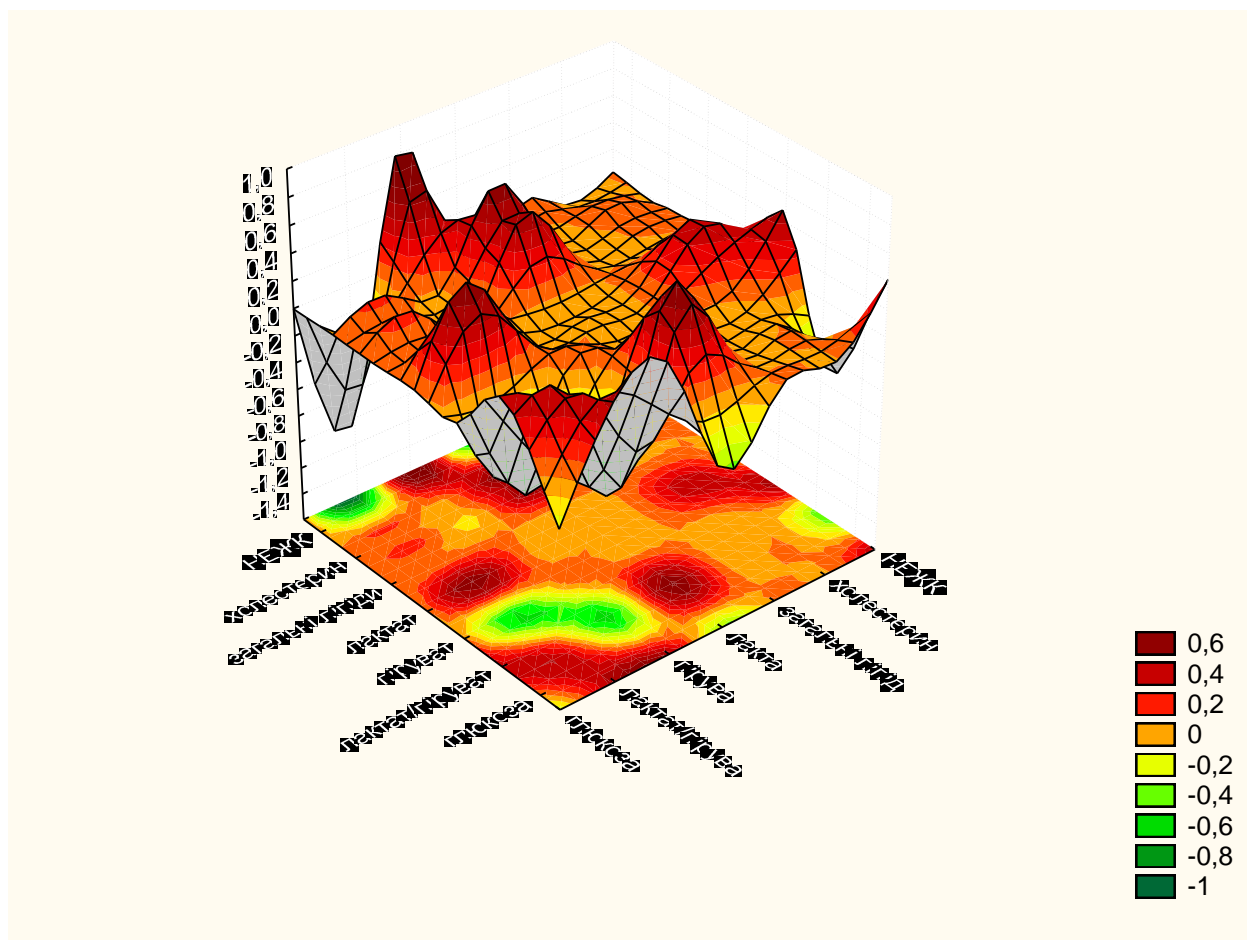


Рис. 4.4. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена показників вуглеводного, ліпідного обмінів у дітей, хворих на БА (ремісія)

Результати кореляційної адаптометрії показників вуглеводного та ліпідного обміну у дітей, хворих на гостру кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, наведені у табл. 4.7 та на рис. 4.5. Встановлено, що за даного патологічного стану вірогідні кореляції реєструвались між вмістом в сироватці крові глюкози та НЕЖК, між відношенням лактат / піруват та вмістом лактату, між відношенням лактат / піруват та сироватковим рівнем холестерину, відповідно. За цих умов більшу критеріальну значущість виявила вага показників вуглеводного обміну з величиною кореляційного графу  $G=2,45$ , яка перевищує над вагою показників ліпідного обміну  $G=1,63$ .

Результати кореляційної адаптометрії показників обміну вуглеводів та ліпідів у дітей, хворих на кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, у період ремісії наведені у табл. 4.8 та на рис. 4.6. У періоді клінічної ремісії виявлено взаємозв'язок між показниками вуглеводного обміну – пірувату та лактату та ліпідного обміну – НЕЖК та холестерину. В цей період у дітей з кропив'янкою виявлялась нижча величина кореляційного графу показників обміну вуглеводів ( $G=1,066$ ) та ліпідів ( $G=1,133$ ), відповідно, ніж у період загострення. Отже, у період клінічної ремісії захворювання вага показників вуглеводного та ліпідного обміну достовірно зменшувалась, на відміну від їхньої ваги у гострому періоді кропив'янки.

Як свідчать результати кореляційної адаптометрії, наведені у табл. 4.9 та на рис. 4.7 у дітей, хворих на АД, у період загострення відмічений вірогідний зв'язок між показниками вуглеводного обміну – піруватом, лактатом та їх співвідношенням, але немає взаємозв'язку між показниками обміну ліпідів. У цій період величина кореляційного графу обміну вуглеводів становила  $G=1,359$ . У періоді клінічної ремісії АД виявлявся зв'язок між показниками вуглеводного обміну – піруватом, лактатом та їх співвідношенням, а також між вмістом НЕЖК та пірувату (табл. 4.10, рис. 4.8). У дітей, хворих на АД, у період клінічної ремісії була більш виражена величина кореляційного графу обміну вуглеводів ( $G=2,04$ ), а величина кореляційного графу обміну ліпідів була низькою ( $G=0,681$ ).

Рангові кореляції Спірмена показників вуглеводного та ліпідного обмінів у дітей, хворих на гостру кропив'янку

Змінні	глюкоза	лактат/ піруват	піруват	лактат	загальні ліпіди	холесте- рин	НЕЖК
глюкоза	1,000	0,269	-0,157	0,257	-0,014	-0,325	0,588*
лактат/ піруват	0,269	1,000	-0,796*	0,673*	0,515	-0,662*	0,259
піруват	-0,157	-0,796*	1,000	-0,176	-0,197	0,538	-0,337
лактат	0,257	0,673*	-0,176	1,000	0,725*	-0,233	-0,014
загальні ліпіди	-0,014	0,515	-0,197	0,725*	1,000	-0,253	-0,133
холесте- рин	-0,325	-0,662*	0,538	-0,233	-0,253	1,000	- 0,648*
НЕЖК	0,588*	0,259	-0,337	-0,014	-0,133	-0,648*	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

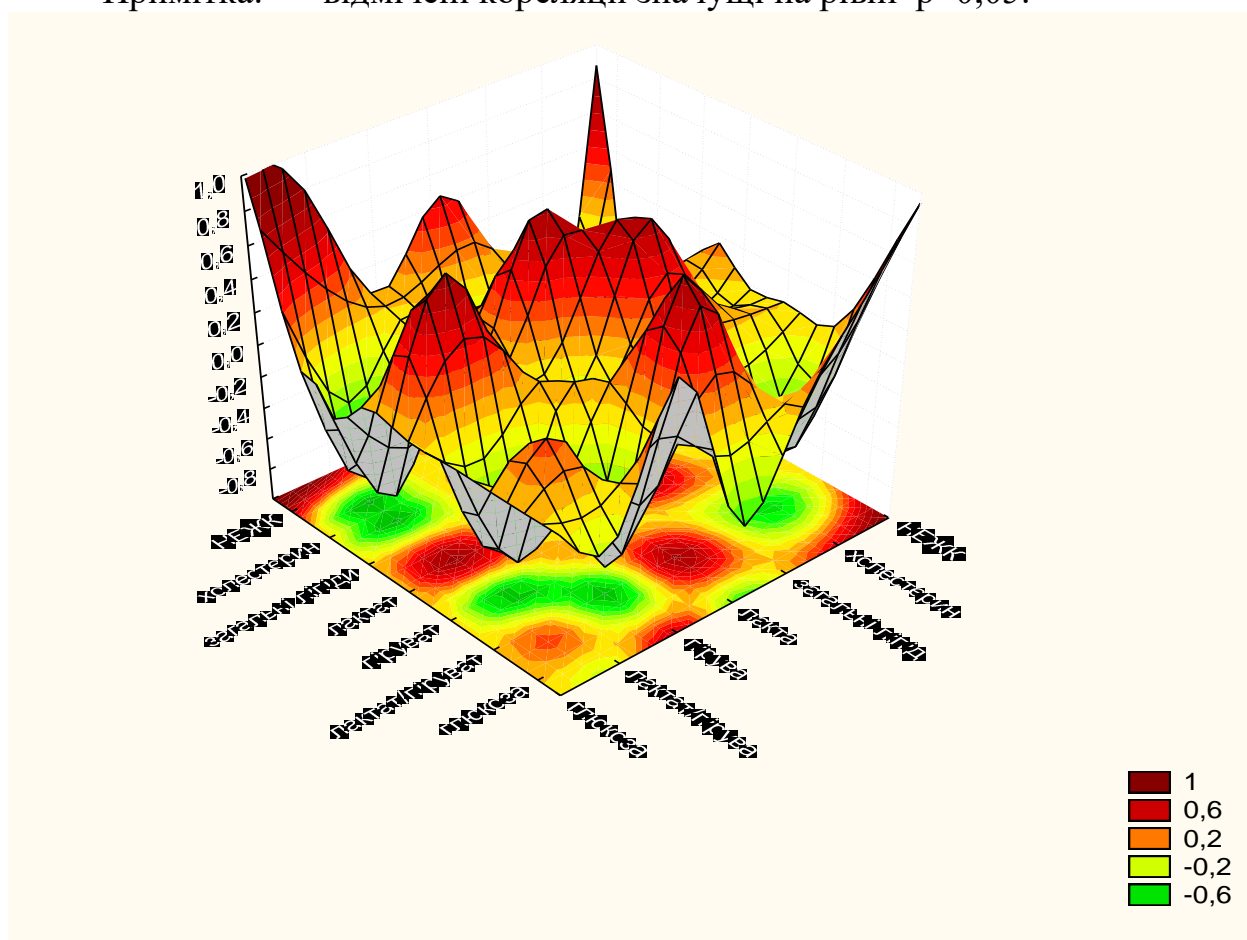


Рис. 4.5. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена показників вуглеводного, ліпідного обмінів у дітей з гострою кропив'янкою.

Рангові кореляції Спірмена показників вуглеводного та ліпідного обмінів у дітей, хворих на кропив'янку, період ремісії

Змінні	глюкоза	лактат/ піруват	піруват	лактат	загальні ліпіди	холестерин	НЕЖК
глюкоза	1,000	0,455	-0,318	0,074	-0,135	0,156	0,283
лактат/ піруват	0,455	1,000	-0,474	0,285	0,200	-0,374	-0,345
піруват	-0,318	-0,474	1,000	0,675*	-0,419	0,782*	0,535
лактат	0,074	0,285	0,675*	1,000	-0,309	0,571	0,248
загальні ліпіди	-0,135	0,200	-0,419	-0,309	1,000	-0,583	-0,467
холестрин	0,156	-0,374	0,782*	0,571	-0,583	1,000	0,742*
НЕЖК	0,283	-0,345	0,535	0,248	-0,467	0,742*	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

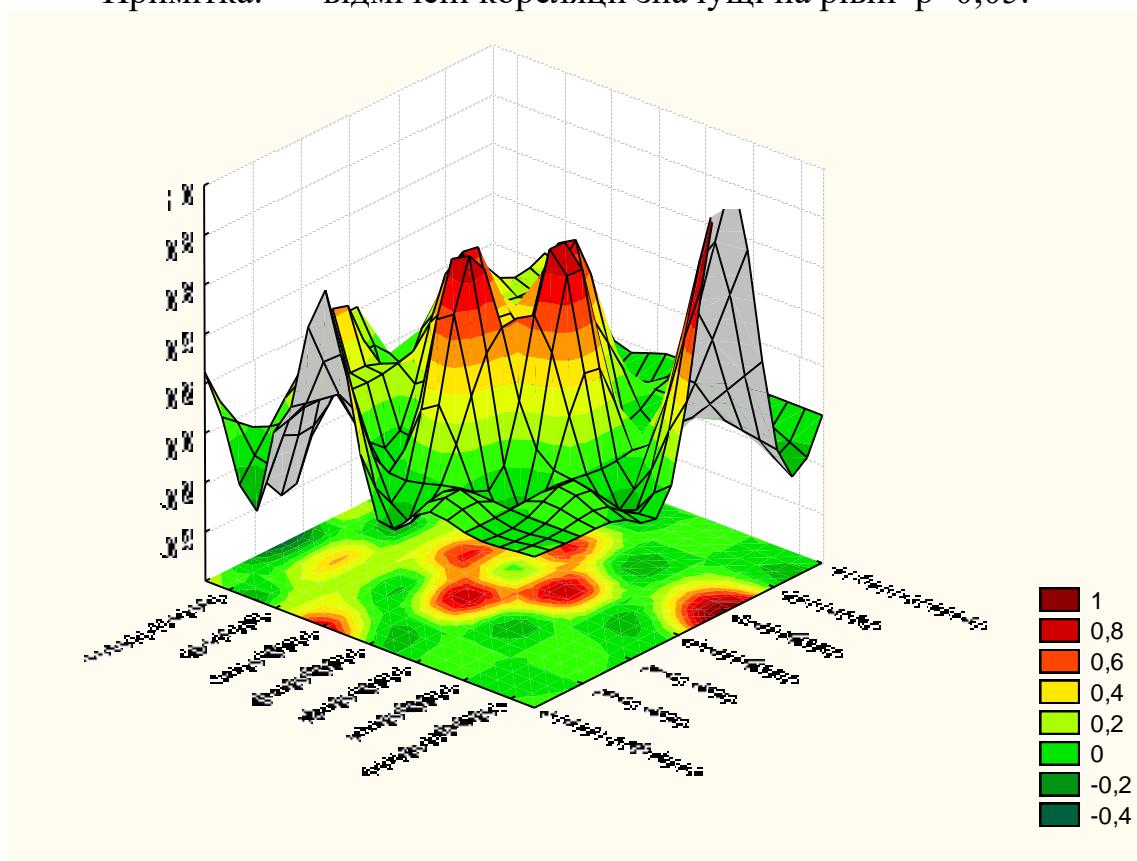


Рис. 4.6. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена показників білкового обміну у дітей, хворих на кропив'янку, період ремісії

Рангові кореляції Спірмена для показників вуглеводного, ліпідного обміну у дітей, хворих на АД, період загострення

Змінні	глюкоза	лактат / піруват	піруват	лактат	загальні ліпіди	холестерин	НЕЖК
глюкоза	1,000	-0,247	0,257	-0,069	0,245	0,176	-0,170
лактат/ піруват	-0,247	1,000	-0,808*	0,551*	0,041	-0,050	0,083
піруват	0,257	-0,808*	1,000	-0,035	-0,246	0,306	-0,007
лактат	-0,069	0,551*	-0,035	1,000	-0,361	0,363	-0,092
загальні ліпіди	0,245	0,041	-0,246	-0,361	1,000	0,079	0,296
холестерин	0,176	-0,050	0,306	0,363	0,079	1,000	-0,079
НЕЖК	-0,170	0,083	-0,007	-0,092	0,296	-0,079	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

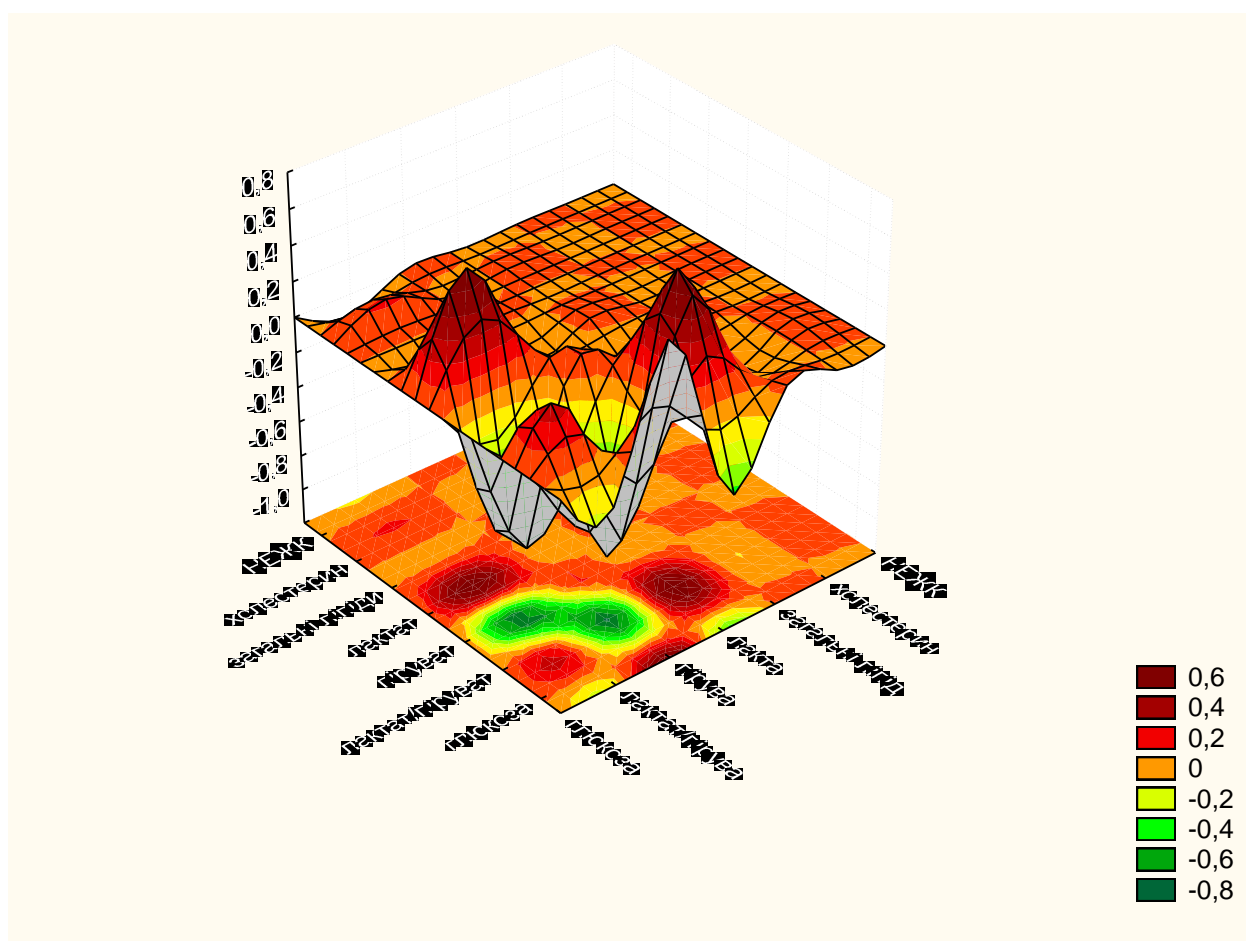


Рис. 4.7. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена для показників вуглеводного, ліпідного обмінів у дітей, хворих на АД, період загострення.

Рангові кореляції Спірмена для показників вуглеводного та ліпідного обміну у дітей, хворих на АД, період ремісії

Змінні	глюкоза	лактат/ піруват	піруват	лактат	загальні ліпіди	холес- терин	НЕЖК
глюкоза	1,000	0,176	0,269	0,451	0,053	0,002	-0,218
лактат/ піруват	0,176	1,000	-0,611*	0,748*	-0,186	-0,133	-0,685*
піруват	0,269	-0,611*	1,000	-0,060	0,051	0,333	0,677*
лактат	0,451	0,748*	-0,060	1,000	-0,098	0,393	-0,280
загальні ліпіди	0,053	-0,186	0,051	-0,098	1,000	-0,167	-0,235
холестерин	0,002	-0,133	0,333	0,393	-0,167	1,000	0,544
НЕЖК	-0,218	-0,685*	0,677*	-0,280	-0,235	0,544	1,000

Примітка: \* - відмічені кореляції значущі на рівні  $p < 0,05$ .

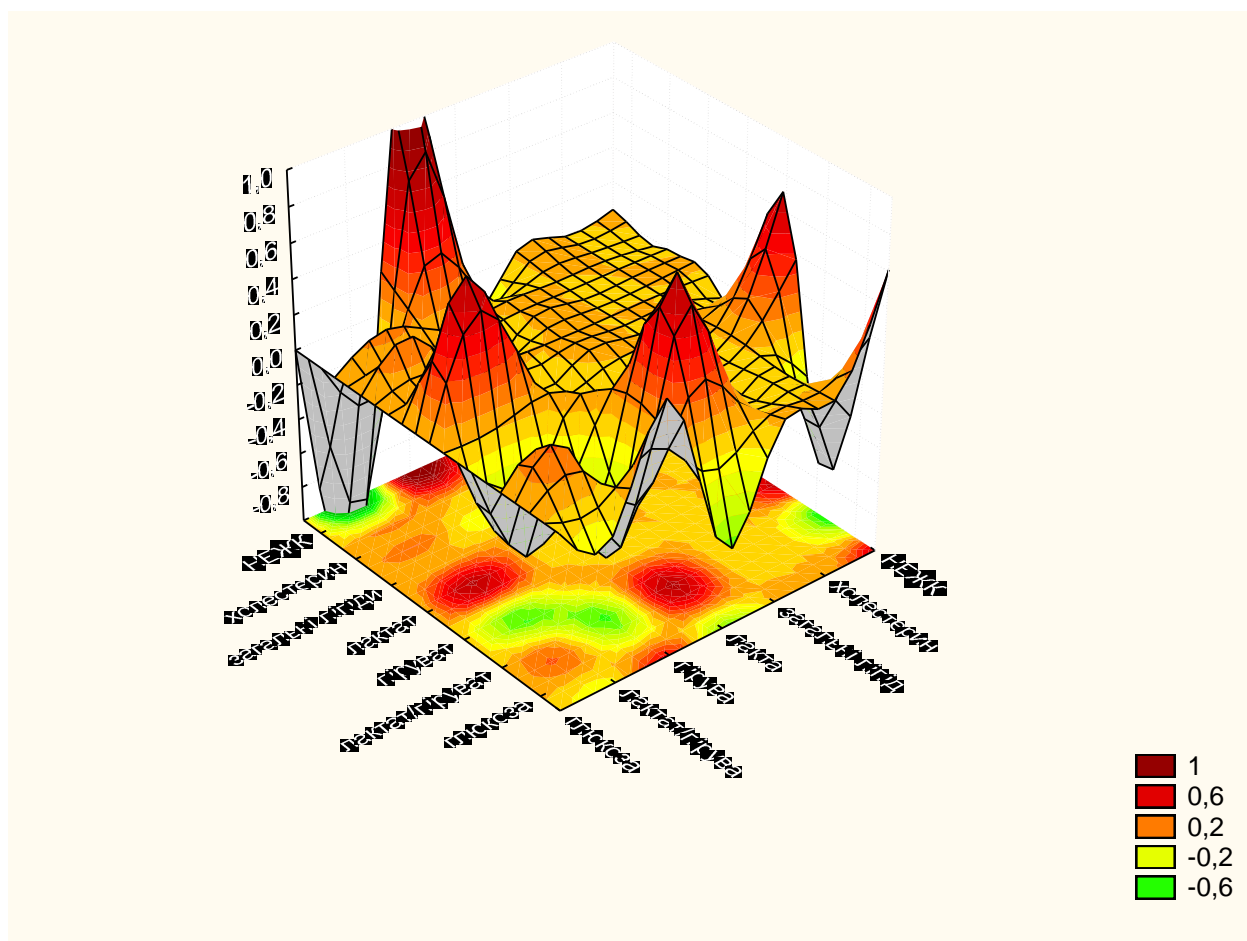


Рис. 4.8. Коефіцієнти парної непараметричної кореляції Спірмена для показників вуглеводного, ліпідного обмінів у дітей, хворих на АД (ремісія).

Таким чином, у дітей, хворих на АЗ, виявлялись достовірні взаємопов'язані порушення обміну вуглеводів та ліпідів як у періоди загострення, так і у періоди ремісії. Кореляційна адаптометрія дозволила висвітлити відмінності критеріальної значущості виявлених метаболічних порушень у дітей з різними нозологічними формами АЗ. З урахуванням результатів попереднього розділу можна зазначити, що у дітей з atopічною патологією найбільшу критеріальну значущість виявляють зміни вуглеводного ( $G = 1,87 - 2,45$ ) та білкового патернів ( $G = 1,27 - 1,65$ ), а зміни ліпідного патерну мають більшу значущість при гострих алергозах ( $G = 1,63$ ).

Важлива роль у регуляції білкового, вуглеводного та ліпідного обмінів належить гормонам гіпофізу, щитоподібної залози та наднирників. Тому, в подальших дослідженнях була проведена комплексна оцінка стану гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-адренкортикальної систем шляхом визначення вмісту гормонів в крові дітей, хворих на БА, АД та кропив'янку, поєднану з набряком Квінке у різні періоди захворювання.

### **Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. **Шмуліч О. В.** Біохімічні показники обміну ліпідів у дітей, хворих на основні нозологічні форми atopічної патології / **О. В. Шмуліч** // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – №2-3 (71 - 72). – С. 44 – 48.
2. **Шмулич О. В.** Метаболический профиль детей с аллергическими заболеваниями / **Шмулич О. В.,** Мясоедов В. В. // Материалы III-й Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Респираторные заболевания и аллергия – от ребенка к взрослому» посвященной 75-летию Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, 11-12 мая 2006 г., Евпатория. – Евпатория, 2006. – С.7-8.

3. **Шмуліч О. В.** Стан окислювально-відновних процесів у дітей, хворих на алергози / **О. В. Шмуліч** // Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду, 24-27 жовтня 2006 р., Харків. - Укр.біохім. журнал. – 2006. - Т.2. - С.134.
4. К вопросу патогенеза ацетонемического синдрома у детей / Шмулич В. К., **Шмулич О. В.**, Гайдамака Л. Н., Улько Н. В., Рожко П. А., Ащеулов А. М. // Матеріали ІV Міжнародного конгресу «Спадкові метаболічні захворювання», 29 листопада – 1 грудня 2010 р., Харків. Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2010. – С.175-177.
5. **Шмулич О. В.** Состояние анаэробного гликолиза в приступном и постприступном периоде бронхиальной астмы у детей / **Шмулич О. В.**, Самсоненко В. И., Урываева М. К., Старусева В. В., Шмулич В. К. // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями», 17-18 жовтня 2012 р., Харків. – Харків, 2012. – С. 63.
6. **Шмуліч О. В.** Стан деяких метаболітів гліколізу при алергічних захворюваннях у дітей / **Шмуліч О. В.**, М'ясоєдов В. В. // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями», 17-18 жовтня 2012 р., Харків. – Харків, 2012. – С. 62-63.



## РОЗДІЛ 5

### СТАН ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Ендокринна система є однією з інтегративних систем організму, яка координує діяльність всіх органів і систем та забезпечує адаптацію організму до факторів зовнішнього та внутрішнього середовищ. Єдність нервової та гуморальної регуляції забезпечує тісний анатомічний та функціональний взаємозв'язок гіпофізу та гіпоталамусу. Центральна нейроендокринна регуляція забезпечує узгоджене функціонування всіх органів і систем, в тому числі й імунної. Відомо, що спочатку порушення системної регуляції відбуваються на гіпоталамо-гіпофізарному рівні, який є місцем комунікації вегетативної та ендокринної систем [8, 27, 193].

Організм людини може нормально функціонувати завдяки роботі складних механізмів, які регулюють обмін білків, вуглеводів, ліпідів, водно-сольовий обмін. Для підтримки нормальної життєдіяльності організму необхідним є адекватний рівень гормонів, кількість рецепторів до цих гормонів в органах – мішенях та активність багатьох ферментних систем, від яких залежить відповідь клітин на дію гормонів. Порушення, що виникають в одній з цих ланок, зумовлюють розвиток патологічних реакцій, зокрема алергійних. Регулюючий вплив ендокринної системи при АЗ обумовлений реалізацією антистресового ефекту та адекватним захистом від антигену, який потрапив до організму. АЗ, зокрема БА, відносять до хвороб адаптації. Особливістю перебігу atopічних реакцій в організмі дитини є швидкий розвиток порушень нейро-імунно-ендокринного комплексу.

Відповідно до результатів, наведених у попередніх розділах дослідження, у дітей з АЗ спостерігаються зміни показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, які свідчать про розвиток стану, пов'язаному з недостатністю адаптаційних механізмів в організмі на дію алергенів. До

розгортання цих подій залучається ендокринна система, зокрема гормони гіпофізу (кортикотропін, тиреотропін), наднирників (кортизол) та щитоподібної залози (трийодтиронін та тироксин). Результати оцінки стану гуморальної регуляції за вмістом „адаптивних” гормонів останнім часом розглядають як об’єктивні показники загального стану організму, активності та особливостей функціонування його регуляторних систем, виразності алергійного процесу та змін в метаболізмі білків, вуглеводів та ліпідів. Даний розділ був присвячений порівняльному аналізу показників стану гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-адренкортикальної систем у дітей з АЗ залежно від нозологічної форми та періоду захворювання.

5.1. Показники стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

Гіпофізарно-тиреоїдна система відіграє важливу роль у формуванні та підтримці компенсаторно-приспосувальних реакцій при екстремальних станах, зокрема при розвитку алергійних реакцій в організмі на введення алергену. Ця система регулює енергетичний обмін організму, посилює загальний метаболізм речовин, утилізацію кисню та теплоутворення у тканинах. За даними літератури не доведено розбіжностей вмісту гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи в крові дітей за віком та статтю, тому ми користувалися референтними значеннями вмісту гормонів у крові дітей з АЗ.

Функціональну активність щитоподібної залози у дітей з atopічною патологією вивчали за вмістом тиреотропіну, трийодтироніну та тироксину (табл. 5.1, рис. 5.1). У дітей, хворих на АЗ, спостерігали підвищення вмісту гормону гіпофізу – тиреотропіну та гормонів щитоподібної залози – тироксину та трийодтироніну як в період загострення, так і в період клінічної ремісії, за виключенням дітей з АД у період ремісії. Так, у сироватці крові дітей, хворих на БА, у період загострення захворювання спостерігали підвищення вмісту ТТГ на 37,3%,  $T_4$  – на 32,1%, а  $T_3$  – на 36,7%.

Таблиця 5.1

Вміст тиреотропіну, трийодтироніну та тироксину в сироватці крові дітей з АЗ залежно від періоду захворювання (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Тиреотропін, мОд/л	Тироксин, нмоль/л	Трийодтиронін, нмоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	4,89±0,53*	126±10,6*	2,53±0,37*
	ремісія	4,60±0,51*	122±13,3*	2,85±0,24*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	4,81±0,52*	126±11,8*	2,38±0,19*
	ремісія	4,05±0,45	129±10,7*	2,40±0,21*
Кропив'янка, n=25	загострення	6,03±0,67*	128±10,3*	2,16±0,17
	ремісія	4,90±0,55*	118±9,48*	2,12±0,18
Контрольна група, n=20		3,56±0,38	95,8±7,25	1,85±0,24

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю

У період клінічної ремісії зміна цих показників була менш виразною. Так, вміст ТТГ збільшувався на 29,2%,  $T_4$  – на 27,9% та  $T_3$  – на 54,1 % у порівнянні з цими показниками у здорових дітей. У період загострення захворювання в крові дітей, хворих на АД, збільшувався вміст ТТГ на 35,1%,  $T_4$  – на 32% та  $T_3$  – на 28,6%, а в період ремісії -  $T_4$  – на 35,5%, а  $T_3$  – на 29,6%.

У дітей, хворих на гостру кропив'янку, поєднану з набряком Квінке, підвищується вміст ТТГ на 69,4%,  $T_4$  – на 33,8% на фоні незмінного вмісту  $T_3$ . В період ремісії на фоні незмінного рівня  $T_3$  спостерігалось підвищення рівня ТТГ на 37,6%, а  $T_4$  – на 23,4%.

Таким чином, у дітей з атопічною патологією у реалізації ендокринної відповіді бере участь гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система. Про зростання активності гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи свідчить достовірне підвищення вмісту ТТГ та як наслідок цього – підвищення вмісту периферійних тиреоїдних гормонів –  $T_3$  та  $T_4$  в крові дітей з різними нозологічними формами АЗ.

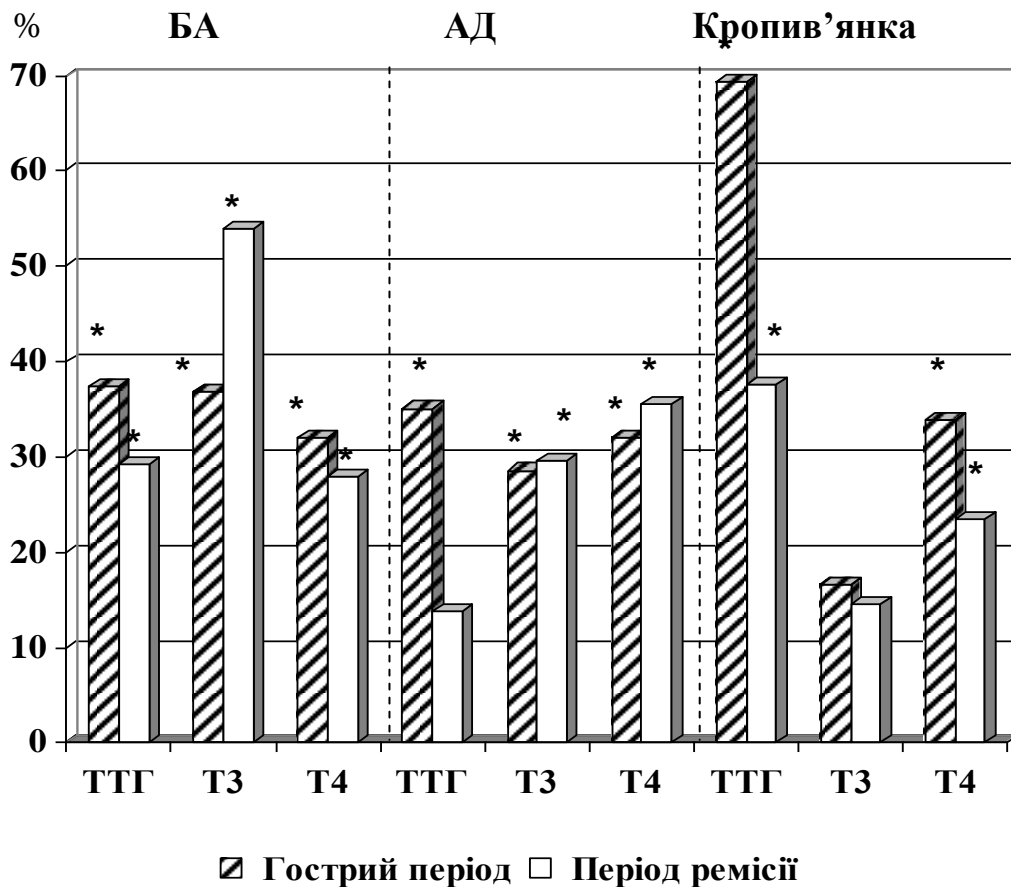


Рис. 5.1. Динаміка показників гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей з АЗ у різні періоди захворювання.

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Наслідком адаптаційних реакцій на дію алергенів є підвищення інтенсивності метаболічних процесів в організмі дітей, яке у визначеній мірі пов'язано зі зміною стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи. Це в свою чергу призводить до порушення імунного дисбалансу, тому що гормони щитоподібної залози беруть безпосередню участь в патогенезі БА та інших АЗ.

5.2. Показники стану гіпофізарно-адренокортикальної системи у дітей у дітей з atopічними захворюваннями у періоди загострення та ремісії

Гіпоталамус, аденогіпофіз та кора наднирників функціонально об'єднані в гіпоталамо - гіпофізарно - наднирникову систему, яка бере участь у формуванні адаптаційних механізмів та реалізує свої ефекти через

глюкокортикоїди, мінералокортикоїди та андрогени. Це має вирішальне значення у здійсненні стрес-реакції організму – посиленні інтенсивності метаболізму основних речовин, кровопостачанні життєво важливих органів, споживанні кисню та поживних сполук тощо. Периферійною ланкою вказаної системи є наднирники, які є ендокринними ефекторами адаптивної і стрес-реалізуючої систем. Гормони наднирників забезпечують розвиток як компенсаторно-приспосувальних процесів, так і відповідь організму на різні впливи, в тому числі і алергенів.

Кортиколиберин, який синтезується гіпоталамусом, індукує транскрипцію гена проопіомеланокортину в базофільних клітинах аденогіпофізу і секрецію кортикотропіну в кров. Відомо, що спостерігаються добові коливання секреції цього гормону, а при дії стресових факторів – її різке зростання. Кортикотропін стимулює синтез і секрецію гормонів пучкової зони кори наднирників, зокрема кортизолу, спричиняє пігментацію шкіри, активує ліполіз у жировій тканині. Гальмування секреції кортикотропіну кортизолом може перекриватись регуляторною системою за механізмом зворотнього зв'язку, в результаті якого при високому рівні кортизолу стимулюється секреція кортикотропіну [196].

Кортизол складає 75-90% усіх кортикоїдів, які циркулюють в крові, метаболізується в печінці, фільтрується в ниркових клубочках і виділяється з сечею. Цей гормон впливає на різні тканини організму, має антагоністичну інсуліну дію і відіграє важливу метаболічну роль, регулює розпад білків у м'язах і сполучній тканині, контролює ліполіз. Кортизол стимулює створення субстратів, необхідних для глюконеогенезу в печінці [168, 196].

У дітей з АЗ спостерігали порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, про що свідчило зміна вмісту в крові гормонів кортикотропіну та кортизолу (табл. 5.2, рис. 5.2). Під час гострого періоду при всіх нозологічних формах алергійних захворювань спостерігалось суттєве підвищення вмісту кортикотропіну та кортизолу. Найбільш істотну

зміну вмісту кортикотропіну та кортизолу спостерігали в крові дітей з АД та кропив'янкою, поєднаної з набряком Квінке

У крові дітей, хворих на БА, у період загострення захворювання суттєво змінювався вміст кортикотропіну - збільшувався на 25,7%. На цьому фоні спостерігали підвищення вмісту кортизолу на 39,8% порівняно з контролем. У період клінічної ремісії істотних змін рівня досліджених гормонів не спостерігалось.

У крові дітей, хворих на АД, у період загострення захворювання вміст кортикотропіну та кортизолу збільшувався на 31,2% і 58,2% відповідно, а у період клінічної ремісії даного захворювання на фоні незмінного рівня кортикотропіну підвищувався в крові вміст кортизолу на 26% порівняно з цими показниками у здорових дітей. Найбільш високий вміст кортизолу (збільшення на 59,8%) та кортикотропіну (на 32,4%) спостерігали під час гострої кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке, а в період клінічної ремісії змін у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи при цих нозологічних формах не спостерігалось.

Таблиця 5.2

Вміст кортикотропіну та кортизолу в крові здорових дітей та дітей з atopічною патологією, (M±m)

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Кортикотропін, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	6,94±0,30*	361,6±22,30*
	ремісії	6,07±0,46	297,23±30,15
Атопічний дерматит, n=36	загострення	7,24±0,58*	408,92±34,30*
	ремісії	6,15±0,46	325,56±27,31*
Кропив'янка, n=25	гостра	7,31±0,55*	413,23±43,18*
	ремісії	6,70±0,68	290,20±24,75
Контрольна група, n=20		5,52±0,39	258,50±34,62

Примітка: \* - p<0,05 відносно контролю.

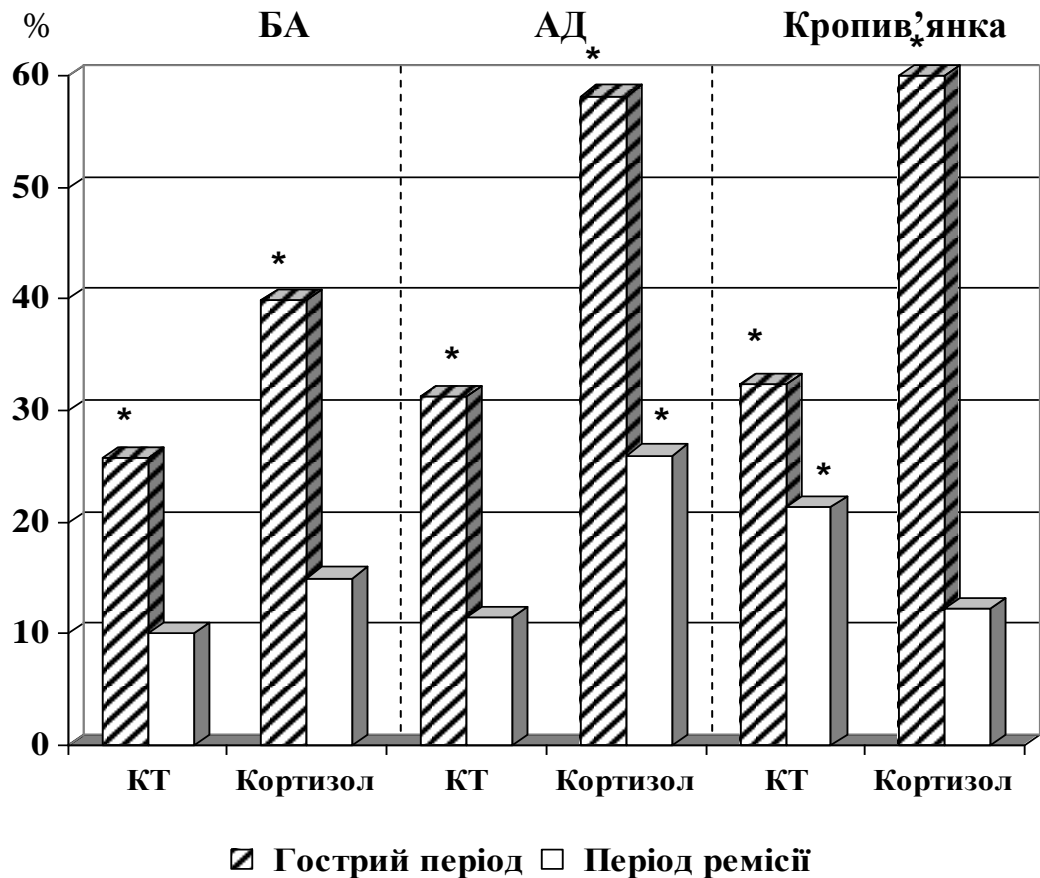


Рис. 5.2. Динаміка показників гіпофізарно-адренокортикальної системи у дітей з АЗ у різні періоди захворювання.

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%); .

2. КТ- кортикотропін.

Отримані результати свідчать, що у дітей, хворих на АЗ, посилюється синтез кортизолу у наднирникових залозах під впливом кортикотропіну, який вивільнюється завдяки дії кортиколіберину. Хронічна дія алергенів різного походження є стресовими факторами. Посилений синтез і секреція глюкокортикоїдів під впливом кортикотропіну сприяє розвитку гіперглікемії. Глюкоза необхідна для енергетичних потреб організму дитини, а функціонування пентозофосфатного шляху забезпечує клітини НАДФН<sub>2</sub> і рибозо-5-фосфатом, який є необхідним для відновлювальних синтезів за умов порушень метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів. Порушення цих метаболічних ланок може погіршувати розвиток atopічної патології у дітей. В умовах хронічного стресу (хронічний вплив алергенів на організм дитини)

активуються компенсаторні механізми, які направлені на підтримку підвищеного рівня глюкокортикоїдів у крові. У відповідь на стресові фактори гіпоталамусом синтезується кортиколіберин, який в гіпофізі стимулює синтез кортикотропіну, що зумовлює збільшення вмісту останнього у циркуляторному руслі. В результаті чого активується пучкова зона кори наднирників та продукується кортизол. Глюкокортикоїди, зокрема кортизол, мають імуносупресорну, протизапальну, антиалергійну дію, пригнічують вивільнення гістаміну з базофілів, продукцію цитокінів, порушують взаємодію Т- і В- лімфоцитів та макрофагів.

Підвищення вмісту кортикотропіну та кортизолу в крові дітей з atopічною патологією є фактом, який свідчить про напруження системи адаптації організму, реципрокних взаємовідносин з імунною системою. Тому, що кортикотропін і кортизол є гормонами, які впливають на імунологічну реактивність організму. Гіперкортизолемія є проявом адаптивної відповіді організму на стрес. Тривала гіперпродукція кортизолу, який спричиняється надходженням алергенів, зсуває метаболізм речовин у бік перевалювання катаболічних процесів над анаболічними.

Наявність високого рівня кортикотропіну свідчить про розвиток стресової патології, що підтверджується дискоординацією метаболічних процесів та забезпечення клітин енергією. При стресових ситуаціях підвищується вміст та активність кортикостероїдів за рахунок зменшення їхнього зв'язування білками та пригнічення метаболізму [16, 196].

Таким чином, розлади білкового, вуглеводного та ліпідного обмінів у дітей з АЗ поєднуються з порушеннями стану гуморальної регуляції як у період загострення, так і у період ремісії. В свою чергу, диспротеїнемія, що формується у всіх дітей з АЗ, може бути вагомим чинником поглиблення дисбалансу в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній та гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальній системах та прогресування порушень імунологічної реактивності.



**Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. **Шмулич О.В.** Особенности гормонального фона при остром аллергозе, крапивнице у детей / **Шмулич О.В.**, Мясоедов В.В. //Annals of Mechnicov institute. – 2013. – №1. – С. 54-56.
2. Клинико-иммунологические аспекты атопического дерматита у детей раннего возраста / Шмулич В. К., **Шмулич О. В.**, Гайдамака Л. Н., Улько Н. В., Рожко П. А., Ащеулов А. М. // Матеріали IV Міжнародного конгресу «Спадкові метаболічні захворювання», 29 листопада – 1 грудня 2010 р., Харків. Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2010. – С.162.

## РОЗДІЛ 6

СТАН МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ  
ЗАХВОРЮВАННЯМИ У ПЕРІОДИ ЗАГОСТРЕННЯ ТА РЕМІСІЇ

Дефіцит мікронутрієнтів, зокрема біогенних елементів, є однією з причин, яка призводить до зниження резистентності організму до шкідливих факторів довкілля, порушення функціонування антиоксидантної системи, розвитку імунодефіцитних станів. На сучасному етапі у дітей найчастіше спостерігається зміна вмісту в організмі окремих біогенних елементів, що створює несприятливий преморбідний фон та порушує формування адекватної імунної відповіді та адаптаційних процесів. Відомо, що зміни гуморальної і клітинної ланок імунітету можуть бути обумовлені дефіцитом біогенних елементів, що має значення в розвитку різноманітної патології, зокрема в розвитку та перебігу алергійних реакцій [100, 196]. За сучасною класифікацією виділяють макро-, оліго-, мікро- та ультрабіогенні елементи. До макробіогенних елементів (1% та більше) відносять кисень, вуглерод, водень, нітроген, фосфор, кальцій, до олігобіогенних (0,1-1%) – калій, натрій, хлор, сульфур, магній, залізо, до мікробіогенних (0,01-0,1%) – цинк, марганець, мідь, кобальт, бром, фтор, йод, до ультрабіогенних (менш 0,01%) – літій, бор, вольфрам, хром, нікель, алюміній та інші.

Біогенні елементи є складовою частиною біологічно активних речовин, зокрема ферментів, гормонів (Fe, Mg, Mn, Cu, K, Zn), приймають участь в регуляції осмотичного тиску та кислотно-лужного стану, калій разом з натрієм створює різницю потенціалів по обидва боки від клітинної мембрани. Біогенні елементи необхідні для ефективного енергетичного обміну та процесів тканинного дихання, адже є кофакторами ферментативних систем (металозалежних АТФ-аз, цитохромів дихального ланцюга) та приймають участь у кровотворенні. Окремі біогенні елементи входять до складу білків гострої фази та антиоксидантних ензимів (наприклад, Cu, Fe, Zn), приймають

активну участь у функціонуванні системи імунітету і потреби організму у них зростають в умовах гострого та хронічного запального процесу [100, 287, 288]. Як відомо, у дитячому організмі обмін заліза та цинку суттєво впливає на імунологічну реактивність та імунологічну резистентність [100, 287, 288]. Крім того, обмін біогенних елементів тісно пов'язаний з метаболізм білків, ліпідів та вуглеводів, і його розлади можуть поглиблювати дисбаланс основних біохімічних процесів при різних патологічних станах, в тому числі за atopічної патології. У попередніх розділах нами були встановлені вірогідні порушення обміну білків, амінокислот, вуглеводів та ліпідів у дітей з АЗ не лише у період загострення, а й у період клінічної ремісії. Тому, у дітей, хворих на БА, АД та кропив'янку доцільно було провести комплексну оцінку показників мінерального обміну у різні періоди захворювання.

Спочатку ми оцінили вміст таких макробіогенних та олігобіогенних елементів як натрій, калій, кальцій у сироватці крові дітей з АЗ. Як відомо, натрій є головним катіоном позаклітинних рідин організму, де його концентрація у 6-10 разів вища, ніж у середині клітини. В нормі вміст натрію в сироватці крові дітей понад 2 років коливається в межах 138-146 ммоль/л. Фізіологічне значення натрію полягає у підтримці осмотичного тиску, кислотного-основного стану, він бере участь у передачі збудження по нервовому волокну. Натрій впливає на процеси нервової діяльності, на стан м'язової та серцево-судинної систем і здатність тканинних колоїдів до «набрякання». Нирковий механізм регуляції натрію - найважливіший чинник у підтримці концентрації натрію в плазмі. Значне збільшення або зменшення вмісту натрію у сироватці крові настає через втрати води та солей. Виведення натрію із сечею регулюється альдостероном та передсердним натрійуретичним пептидом. Альдостерон знижує екскрецію натрію із сечею за рахунок збільшення його реабсорбції у ниркових каналцях при посиленому виведенні іонів калію й водню, в той час як передсердний натрійуретичний гормон посилює натрійурез [196].

Головним внутрішньоклітинним катіоном є калій, його вміст у сироватці крові дітей складає 3,5-4,7 ммоль/л та є показником його загального вмісту в організмі. На розподіл калію між клітинами й позаклітинною рідиною можуть впливати різні чинники: порушення кислотно-лужного стану, підвищення позаклітинної осмолярності, дефіцит інсуліну, а основним депо цього іону виступає м'язова тканина. Калій відіграє важливу роль у регуляції скорочення м'язів, функціонуванні серця, проведенні нервових імпульсів, протіканні ферментних процесів. В оцінці змін стану електролітного балансу мають значення лише дуже низькі та дуже високі показники вмісту калію. У той час як концентрація сироваткового калію суттєво не змінюється у відповідь на втрату або накопичення води, чинники, що викликають навіть невеликі або різкі зсуви внутрішньоклітинного калію, призводять до суттєвих змін у концентрації позаклітинного калію [196].

Результати наших досліджень показали (табл. 6.1), що у практично здорових дітей контрольної групи вміст натрію в сироватці крові коливався від 135 до 147 ммоль/л (95% ДІ), а вміст калію від 3,65 до 4,57 ммоль/л (95% ДІ), відповідно.

У дітей з АЗ в середньому реєструвались аналогічні коливання вмісту натрію в сироватці крові (95% ДІ 138 -152 ммоль/л) та вмісту калію в сироватці крові (95% ДІ 3,81 – 5,12 ммоль/л) як у період ремісії, так і у період загострення. Аналіз вмісту натрію та калію в сироватці крові у дітей з АЗ залежно від нозологічної форми не виявив достовірних відмінностей порівняно з цими показниками у практично здорових дітей контрольної групи і відповідав референтними показникам дітей відповідного віку. Слід відзначити, що у дітей з гострим алергозом у період загострення реєструвалась слабка тенденція до зниження рівня натрія (на 7-8%), а у дітей з АД – слабка тенденція до зниження рівня калія (на 13-19%), яка зникла у період ремісії. Відсутність вірогідних відхилень сироваткового вмісту натрію та калію може свідчити про відсутність суттєвих змін водно-електролітного балансу та його гормональної регуляції у дітей з АЗ.

Таблиця 6.1

Вміст натрію, калію та кальцію в сироватці крові дітей з АЗ у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Натрій, ммоль/л	Калій, ммоль/л	Кальцій, ммоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	147±6,44	4,16±0,12	2,62±0,08*
	ремісія	144±2,51	4,25±0,21	2,63±0,10*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	146±7,52	3,52±0,25	2,82±0,19*
	ремісія	140±9,45	4,36±0,16	2,61±0,12
Кропив'янка, n=25	загострення	131±6,37	4,45±0,18	2,69±0,14*
	ремісія	143±4,56	4,48±0,28	2,72±0,16*
Контрольна група, n=20		141±6,38	4,05±0,25	2,35±0,14

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

Як відомо, в організмі приблизно 99% кальцію знаходиться в кістковій тканині, дентині й емалі, а інша кількість – у позаклітинній рідині (у вигляді іонізованої, неіонізованої та білковозв'язаної форм). Біля половини кальцію сироватки циркулює у вільній формі, друга половина - в комплексі переважно з альбуміном (40% з альбуміном і 9% у вигляді солей), біологічно активним є лише іонізований кальцій (50% від загального). Зміна вмісту альбуміну у сироватці впливає на загальну концентрацію кальцію, не впливаючи на клінічно більш важливий показник – рівень іонізованого кальцію. Концентрація незв'язаного кальцію в крові головним чином контролюється паратгормоном [196]. Фізіологічне значення кальцію полягає у зменшенні здатності тканинних колоїдів зв'язувати воду, зниженні проникності клітинних мембран, участі у формуванні скелету й процесах згортання крові, нервово - м'язового збудження як антагоніст калію. Також кальцій має здатність накопичуватися у місцях, де є ушкодження тканин різними патологічними процесами. Як правило, у здорових дітей загальний вміст кальцію у сироватці крові складає 2,2 -2,7 ммоль/л.

Результати наших досліджень показали (див. табл. 6.1, рис. 6.1), що у практично здорових дітей контрольної групи загальний вміст кальцію в сироватці крові коливався від 2,18 до 2,67 ммоль/л (95% ДІ). В той же час, у дітей з АЗ реєструвались вірогідні коливання вмісту кальцію в крові у періоди загострення та ремісії. Так, у дітей, хворих на БА, вміст кальцію у період загострення був достовірно вищим (на 11,5%) і залишався вищим (на 11,9%) у період клінічної ремісії, ніж у практично здорових дітей. Найбільш виразні коливання рівня кальцію реєструвались у дітей, хворих на АД: цей показник у період загострення захворювання був вірогідно вищим (на 20%) і у період клінічної ремісії залишався вірогідно вищим (на 12,3%), ніж в групі порівняння. У дітей з гострим алергозом також реєструвались більш високі рівні кальцію (в середньому на 15%) у порівнянні з рівнем показника в контрольній групі.

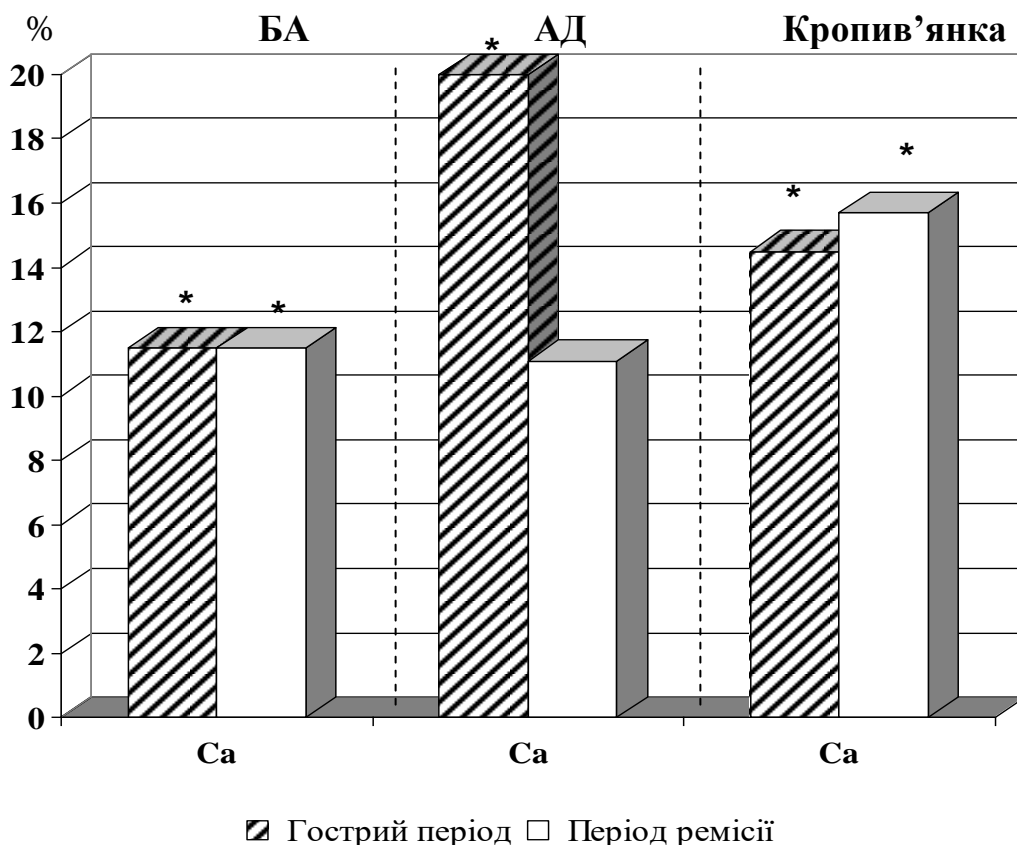


Рис. 6.1. Динаміка вмісту кальцію в крові у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії. Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Таким чином, у дітей з АЗ, майже незалежно від нозології, реєструється стійка тенденція до збільшення рівня кальцію в циркуляторному руслі. Слід відзначити, що коливання рівня загального кальцію в сироватці крові у дітей з АЗ не виходили за межі нормативного референтного інтервалу показника у дітей відповідного віку.

На наступному етапі ми оцінили вміст мікробіогенних елементів (заліза, цинку, міді) у дітей з АЗ у різні періоди захворювання. Вказані мікроелементи відіграють найбільш важливу роль в регуляції стану імунної системи [100]. Залізо здійснює контроль за диференціюванням клітин імунної системи регуляцією мітотичної активності Т-клітин, повноцінним фагоцитозом, підтримує високу активність природних клітин-кілерів, бактерицидність сироватки крові, сприяє активності мієлопероксидази нейтрофілів, впливає на стан гуморального імунітету [100]. В нормі показники вмісту сироваткового заліза становлять у дітей віком від 1 до 14 біля 9,3-32,0 мкмоль/л [71, 100].

Результати наших досліджень показали (табл. 6.2, рис. 6.2), що у практично здорових дітей контрольної групи вміст заліза в сироватці крові коливався від 13,6 до 22,8 ммоль/л (95% ДІ), що відповідає нормативним показникам дітей відповідного віку.

Таблиця 6.2

Вміст заліза, цинку та міді в сироватці крові дітей з АЗ у різні періоди захворювання ( $M \pm m$ )

Нозологічна форма	Періоди захворювання	Залізо, мкмоль/л	Цинк, мкмоль/л	Мідь, мкмоль/л
Бронхіальна астма, n=122	загострення	14,6±1,12*	15,6±0,19*	19,3±0,36*
	ремісія	15,2±0,94*	16,5±2,21	18,5±0,51*
Атопічний дерматит, n=36	загострення	13,9±1,41*	13,4±0,95*	18,6±1,12*
	ремісія	14,3±1,28*	15,3±0,20*	19,5±0,16*
Кропив'янка, n=25	загострення	15,2±1,33*	16,1±1,87*	18,6±0,87*
	ремісія	17,5±1,63	16,5±2,15	18,6±1,29
Контрольна група, n=20		18,5±1,40	19,4±1,20	21,6±0,93

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

У дітей з АЗ реєструвались більш значні коливання вмісту заліза в сироватці крові залежно від нозологічної форми як у період ремісії, так і у період загострення. Так, у дітей, хворих на БА, вміст заліза в сироватці крові був достовірно нижчим на 21,1% у період загострення та на 17,8% у період ремісії, ніж у дітей контрольної групи. У дітей, хворих на АД, також спостерігалось вірогідне зниження рівня заліза в сироватці крові – на 24,9 та 22,7% у періоди загострення та клінічної ремісії, відповідно, порівняно з контрольною групою. У дітей з кропив'янкою в гострому періоді також реєструвалось зниження сироваткового вмісту заліза на 17,8%, але у період ремісії цей показник суттєво не відрізнявся від такого у практично здорових дітей.

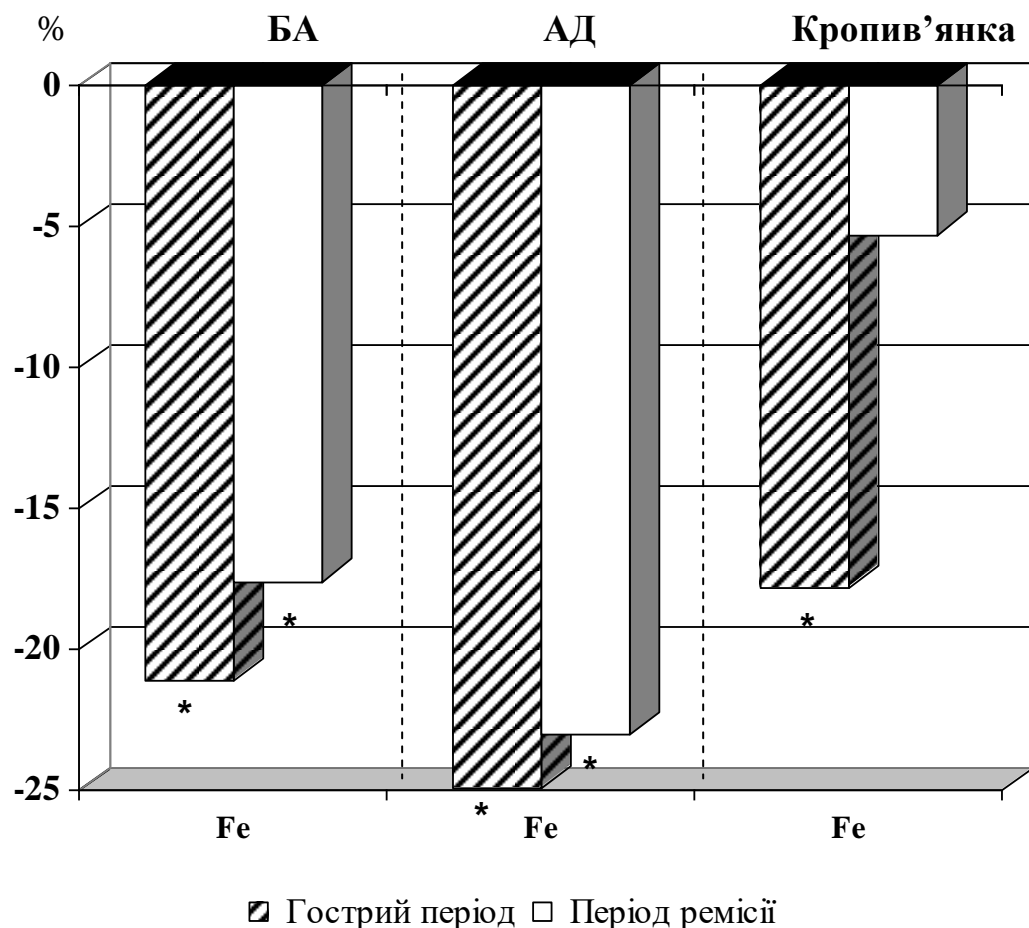


Рис. 6.2. Динаміка вмісту заліза в крові у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії. Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).



Отже, у дітей розвиток атопічної патології супражений з формуванням сидеропенії, що в свою чергу може погіршувати перебіг багатьох метаболічних процесів та погіршувати функціональну спроможність гуморальної та клітинної ланки імунної системи. Адже при дефіциті заліза порушується синтез секреторного імуноглобуліна А, знижується активність пропердину, лізоциму, інтерферону, знижується фагоцитарна активність [100].

Мідь є одним із найважливіших есенціальних мікроелементів, необхідних для нормальної життєдіяльності людини. Цей мікробіогенний елемент бере участь в окисно-відновних реакціях або як активатор, або як частина активного центру низки ферментів, впливає на обмін вуглеводів, сприяє депонуванню глюкози в печінці, посилює дію інсуліну, гіпофізарних гормонів, бере участь у антиоксидантному захисті. Мідь є складовою частиною електронпереносних білків, що здійснюють реакції окислення субстратів молекулярним киснем та компонентом великої кількості внутрішньо клітинних металоферментів, таких як цитохромоксидаза, тирозиназа, дофамін- $\beta$ -гідроксилаза, лізілоксидаза. До мідьвмісних білків також належать церулоплазмін, супероксиддисмутаза, аміноксидаза, гістаміназа та ін. Більша частина міді у плазмі крові зв'язана зі специфічним мідьзв'язуючим білком - церулоплазміном (95%), менша - з альбуміном (5%) [100]. Нормальні показники вмісту міді у сироватці крові становлять у дітей віком до 6 років - 14,3-29,83 мкмоль/л, до 12 років - 12,56-25,12 мкмоль/л.

Результати наших досліджень показали (табл. 6.2, рис. 6.3), що у практично здорових дітей контрольної групи вміст міді в сироватці крові коливався від 18,4 до 24,5 ммоль/л (95% ДІ), що відповідає нормативним показникам дітей відповідного віку. Більш значні коливання вмісту міді в сироватці крові реєструвались у дітей з АЗ залежно від нозологічної форми у періоди ремісії та загострення. Так, у дітей, хворих на БА, вміст міді в сироватці крові був достовірно нижчим на 10,8% у період загострення та на 14,5% у період ремісії, ніж у дітей контрольної групи. У дітей, хворих на АД, також спостерігалось вірогідне зниження рівня міді в сироватці крові – на 13,8

та 10% у періоди загострення та клінічної ремісії, відповідно, порівняно з контрольною групою. У дітей, хворих на гострий алергоз, в гострому періоді також реєструвалось зниження сироваткового вмісту міді на 13,9%, але у період ремісії рівень цього мікроелементу суттєво не відрізнявся від такого у практично здорових дітей.

Формування дефіциту міді у дітей з АЗ може бути чинником, що погіршує перебіг метаболічних процесів та ефективність лікування. Адже мідь виявляє протизапальні властивості, пом'якшує прояви аутоімунних захворювань. Дефіцит міді може спричиняти порушення ліпідного складу плазми крові у зв'язку з пригніченням активності ліпопротеїнліпази, що проявляється підвищенням вмісту холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і фосфоліпідів в сироватці крові. Мідь бере участь в синтезі гемоглобіну та катехоламінів, реакціях клітинного дихання, підвищує захисні сили організму [196].

Цинк є одним із найважливіших есенціальних мікроелементів, що входить до складу понад 200 металоферментів (карбоангідрази, лужної фосфатази, алкогольдегідрогенази, РНК- та ДНК-полімерази, нуклеотидази), залучених до метаболізму нуклеїнових кислот, білків, ліпідів, вуглеводів, різних гормонів. Цей мікроелемент є необхідними для функціонування імунітетів, оскільки бере участь в процесах реплікації, транскрипції та стабілізації нуклеїнових кислот, регулює ріст і поділ клітин, є кофактором тимуліну, регулює активність зрілих Т-клітин, бере участь у синтезі цитокінів (інтерлейкіну-2, інтерферонів), підтримує баланс між клітинним і гуморальним імунітетом, сприяє захисному бар'єру шкіри та слизових оболонок. У плазмі 90% цинку зв'язано з альбуміном і 10% з  $\alpha_2$ -макроглобуліном. Біля 90% цинку виводиться з калом та 2-10% із сечею [196]. Вміст цинку у сироватці крові здорових осіб становить 10,7 - 22,9 мкмоль/л.

Результати наших досліджень показали, що у практично здорових дітей контрольної групи вміст цинку в сироватці крові коливався від 14,2 до 22,8 ммоль/л (95% ДІ), що відповідає нормативним показникам дітей відповідного

віку. У дітей з АЗ у періоди ремісії та загострення реєструвались вірогідні коливання вмісту цинку в сироватці крові із певними особливостями залежно від нозологічної форми (див. табл. 6.2, рис. 6.3). Так, у дітей, хворих на БА, вміст цинку в сироватці крові був достовірно нижчим на 19,6% у період загострення та на 14,9% нижчим у період ремісії, ніж у дітей контрольної групи. У дітей, хворих на АД, також спостерігалось вірогідне зниження рівня цинку в сироватці крові – на 30,9 та 21,1% у періоди загострення та клінічної ремісії, відповідно, порівняно з контрольною групою. У дітей, хворих на гострий алергоз, в гострому періоді реєструвалось достовірне зниження сироваткового вмісту цинку на 17,0%, у період ремісії рівень цього мікроелементу залишався нижчим, ніж у практично здорових дітей контрольної групи.

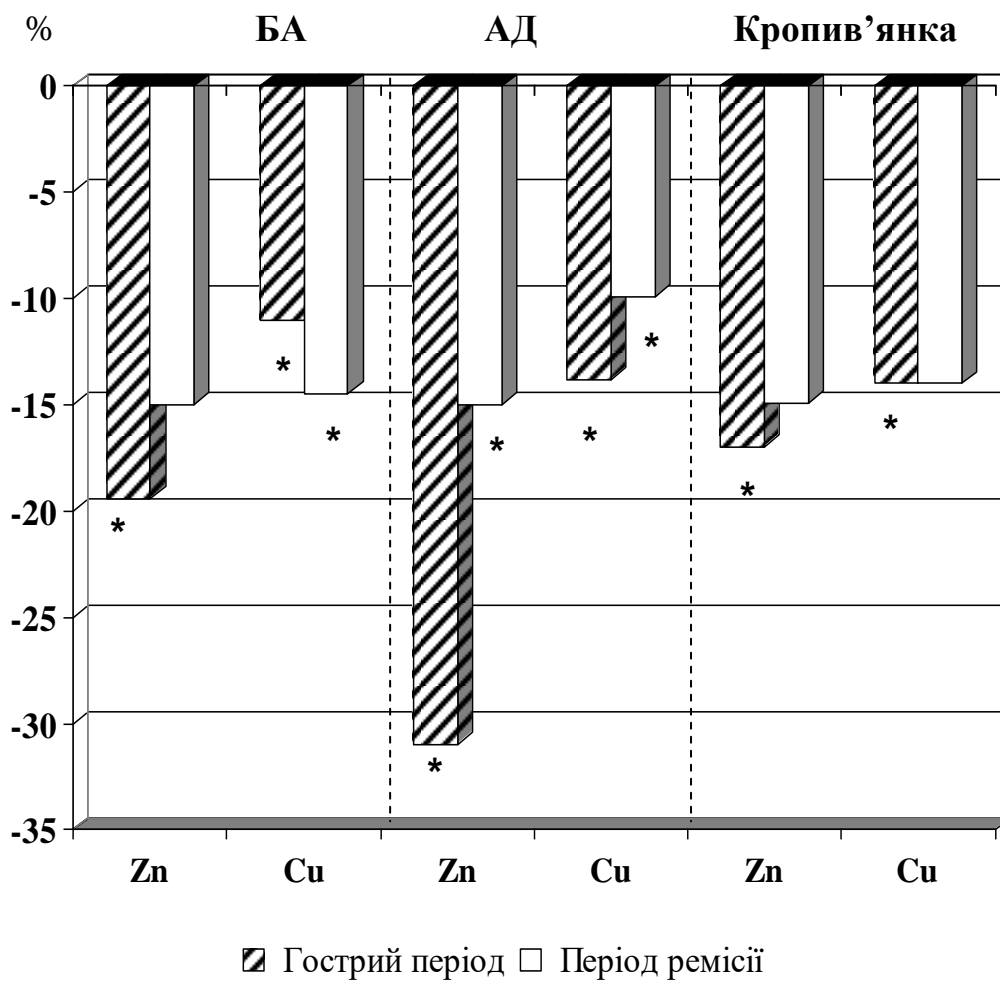


Рис. 6.3. Динаміка вмісту міді та цинку в крові у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії. Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Як відомо, дефіцит цинку може призводити до дисбалансу функціонування неспецифічних та специфічних механізмів захисту організму, розладів процесів фагоцитозу, порушення стабільності цитоплазматичних мембран та вивільнення гідролітичних ферментів (катепсин Д, колагенази) [69]. Дефіцит цинку асоціюється зі зниженням рівня гормону тимусу – тималіну, пригніченням утворення антитіл і зниженням числа лімфоцитів, зниженням активності цинковмісного ферменту 5-нуклеозидази, що бере участь у метаболізмі пуринів і має важливе значення для функціонування Т- і В-лімфоцитів [100, 151].

Таким чином, у дітей, хворих на АЗ, виявлений дисбаланс в обміні ключових біогенних елементів, залучених в процеси імуногенезу, запалення, проліферації клітин. В цілому, за умов загострення atopічної патології у дітей виявляється легка гіперкальціємія, сидеропенія, зниження вмісту міді та цинку. Значних змін вмісту натрію та калію у сироватці крові у дітей з АЗ не у різні періоди захворювання не спостерігалось. Формування дисмікроелементозу може бути вагомим чинником, що поглиблює порушення метаболічного профілю та перебігу імунозапальних процесів у дітей з БА та АД і, меншою мірою, з гострим алергозом.

#### **Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. **Шмулич О. В.** Метаболический профиль детей с аллергическими заболеваниями / **Шмулич О. В.**, Мясоедов В. В. // Материалы III-й Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Респираторные заболевания и аллергия – от ребенка к взрослому» посвященной 75-летию Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, 11-12 мая 2006 г., Евпатория. – Евпатория, 2006. – С.7-8.
2. **Шмулич О. В.** Стан окислювально-відновних процесів у дітей, хворих на алергози / **О. В. Шмулич** // Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду, 24-27 жовтня 2006 р., Харків. - Укр.біохім. журнал. – 2006. - Т.2. - С.134.

## РОЗДІЛ 7

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останні роки АЗ у структурі дитячої патології займають провідне місце, що становить соціальну, економічну та медичну проблему [4, 12, 14, 33, 40, 44, 57, 60, 65, 80, 88]. Неприятливий екологічний стан в Україні, незбалансоване харчування, аліментарний дефіцит незамінних факторів (амінокислот, поліненасичених жирних кислот, біогенних елементів), додавання до харчових продуктів барвників, стабілізаторів, ароматизаторів призводить до порушень основних видів обміну речовин, що послаблює певні ланки імунних реакцій та порушує нормальну імунну відповідь [45, 68, 75, 99, 100, 102, 136, 223]. Серед АЗ найбільш поширеними є АД, атопічна форма БА, кропив'янка, набряк Квінке. Доведено єдність патогенетичних механізмів розвитку, що дало змогу об'єднати ці захворювання назвою «атопічні захворювання» [34, 69, 96, 97, 126, 138, 141, 144]. Для них характерною ознакою є ранній дебют, тяжкий рецидивуючий перебіг та хронізація процесу [12, 33, 53, 60, 61, 65, 80, 125, 152].

Захворюванність БА у різних регіонах України складає 5-9 % [22, 14, 15, 86, 114, 182, 267]. В основі цього захворювання лежать зміни в імунній відповіді, сенсibiliзація організму, внаслідок чого розвивається хронічне запалення дихальних шляхів, гіперчутливість та гіперреактивність бронхів [12, 13, 14, 35, 36, 37, 47, 48, 51, 117, 151, 210, 262, 263]. Цей процес проходить за участю Т-лімфоцитів, тучних клітин, еозинофілів, альвеолярних макрофагів [94, 143, 152, 167, 172, 174, 233]. БА розглядають як мультифакторне полігенне захворювання зі спадковою схильністю до розвитку гіперреактивності бронхів, особливо за умов впливу несприятливих чинників навколишнього середовища, мікроорганізмів, алергенів, стресових факторів [63, 64, 76, 91, 92, 94, 125, 126, 153, 157, 215, 218, 221, 242, 277].

Найбільш поширеним та тяжким проявом атопічної патології у дітей

вважають АД, який в структурі АЗ складає від 50 до 75%. Для цього захворювання характерним є складність патогенезу, різноманіття імунних та біохімічних механізмів розвитку, а також генетично запрограмована атопічна аномалія конституції з гіперпродукцією IgE. АД розглядається як наслідок взаємодій генетичних факторів, забруднення навколишнього середовища, мікроорганізмів, зниження бар'єрної функції шкіри [7, 61, 80, 84, 101, 147, 161, 177, 195, 247, 253, 269, 274]. Серед АЗ друге місце за частотою посідає кропив'янка, у розвитку якої головну роль відіграє IgE-залежний механізм, із дегрануляцією тучних клітин та вивільненням біологічно активних речовин. У 49% осіб кропив'янка співпадає з набряком Квінке [34, 54, 60, 126, 203, 286].

У розвитку основних нозологічних форм атопічної патології вагому роль відіграють імунні, сигнальні, генорегуляторні процеси, які можуть відобразитись на перебігу метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів та їхній гормональній регуляції. Серед опублікованих літературних даних значна їх питома вага присвячена дослідженню окремих патогенетичних механізмів розвитку різних імунних реакцій за дії алергенів при основних нозологічних формах АЗ [1, 5, 12, 14, 15, 17, 21, 30, 33, 41, 58, 62, 106, 122]. Між тим, індивідуальність «біохімічного профілю» кожної дитини зумовлена внутрішньовидовим поліморфізмом білкових молекул та інших молекулярних систем, особливостями метаболічних процесів і нейрогуморальної регуляції, однак в сучасній літературі відображені лише окремі ланки метаболізму у дітей з АЗ [5, 15, 17, 19, 27, 29, 42, 43, 46, 52, 65]. Відсутність цілісної інформації щодо варіабельності перебігу основних біохімічних процесів, їх регуляції та особливостей метаболічної адаптації за умов найбільш поширених АЗ ускладнює розробку персоніфікованих підходів до діагностики та вибору фармакотерапевтичної тактики у таких дітей. На наш погляд, комплексне вивчення основних біохімічних показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів та ендокринної системи у дітей з АЗ дозволить встановити найбільш значущі біохімічні критерії моніторингу основних

нозологічних форм atopічної патології та потенційні мішені для метаболічної корекції у різні періоди захворювання.

Метою роботи було з'ясувати особливості метаболічного профілю та гормональної регуляції у дітей з atopічними захворюваннями шляхом комплексної оцінки показників білкового, вуглеводного, ліпідного, мікроелементного обміну, рівнів стероїдних, тиреоїдних гормонів та обґрунтувати їх критеріальну значущість у різні періоди захворювання.

Дослідження складалось з шести основних етапів, присвячених вивченню ключових метаболічних процесів та їх гуморальної регуляції у дітей з АЗ у періоди загострення та ремісії. На першому етапі були вивчені особливості білкового обміну у дітей з АЗ шляхом оцінки протеїнограми крові (за вмістом загального білку, альбуміну,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  – глобулінів); білків гострої фази (за вмістом церулоплазміну та гаптоглобіну; амінокислотного пулу крові (за вмістом аланіну, серину, глутамату, аспартату, треоніну, аргініну, глутаміну, аспарагіну, метіоніну, лейцину, ізолейцину, триптофану, фенілаланіну, тирозину, валіну, гістидину; цистеїну); основних показників залишкового нітрогену в крові (за вмістом сечовини, сечової кислоти, креатиніну) та досліджені взаємозв'язки складових білкового патерну. На другому етапі оцінено особливості метаболізму вуглеводів (шляхом вивчення вмісту глюкози, піровиноградної кислоти та молочної кислоти в крові); на третьому етапі вивчені особливості метаболізму ліпідів (шляхом вивчення вмісту загальних ліпідів, холестеролу, неестерифікованих жирних кислот), стан вільнорадикального ПОЛ (за вмістом дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів) та фосфоліпідний склад мембран лейкоцитів; а також досліджені взаємозв'язки складових вуглеводного та ліпідного патернів. На четвертому етапі досліджено стан гуморальної регуляції метаболізму основних видів речовин шляхом вивчення гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи (за вмістом в крові тиреотропіну, трийодтироніну, тироксину) та гіпофізарно-адренокортикальної системи (за вмістом в крові кортикотропіну та кортизолу). На п'ятому етапі досліджено стан мінерального обміну у дітей з АЗ шляхом

визначення вмісту макро-, оліго- та мікробіогенних елементів у періоди загострення та ремісії.

Рандомізація пацієнтів та збір матеріалу для біохімічних досліджень проведені на базі КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків. У клініко-лабораторне обстеження було включено 183 дитини, хворих на АЗ (віком 3-18 років), з яких 122 (66,7%) дитини з atopічною БА, 36 (19,7%) - з АД та 25 (13,7%) дітей – з гострим алергозом (кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке) у періоди загострення та клінічної ремісії. В контрольну групу увійшло 20 практично здорових дітей без вказівок на обтяженість індивідуального та сімейного алергологічного анамнезу. Діагноз atopічної БА встановлювався згідно Наказів МОЗ України №767 від 27.12.2005 р. та № 868 від 08 жовтня 2013 року [113, 136]; діагноз АД, гострого алергозу (кропив'янки та ангіоневротичного набряку Квінке) - згідно Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. [136]. У дослідження не залучались діти з важкими та некомпенсованими станами, за умов прийому системних глюкокортикостероїдів, за наявності гельмінтозів, онкологічної та ендокринної патології. Матеріали дисертації розглянуті Етичною комісією Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол № 3 від 2 березня 2016 р.) і не суперечать положенням Гельсінської декларації (1964 р.), іншим міжнародним етичним вимогам та діючому в Україні законодавству, не порушують етичних норм в науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Обмін білків посідає провідне місце в метаболізмі речовин в організмі людини. Білки виконують важливі функції в організмі дитини: каталітичну, регуляторну, транспортну (основні білки крові), когенетичну, специфічну, сигнальну, захисну. Підтримують сталість кислотно-лужного балансу крові, онкотичний тиск, є структурними складовими клітин. До білків належать такі важливі речовини, як ферменти, гормони, імуноглобуліни [71]. Порушення обміну білків є причиною розвитку патологій. Не є виключенням і алергійні захворювання, при яких показано зміни обміну білків [13, 14, 151]. Знання причин та проявів патологічних порушень білкового обміну на всіх етапах



розвитку захворювання, уміння правильно інтерпретувати відповідні клініко-біохімічні показники обміну білків необхідні для діагностики захворювань та патогенетичного лікування [77, 123, 151, 162].

Вивчення показників обміну білків у дітей, які страждають на АЗ, показало, що як у період загострення, так і у період клінічної ремісії, мають місце істотні зміни вмісту білкових фракцій, гострофазних білків, вільних амінокислот плазми крові та показників азотистого обміну (рис. 7.1, 7.2, 7.3). З'ясовано, що вміст загального білка виявляє тенденцію ( $p=0,1$ ) до зростання у пацієнтів з АД та БА, що певною мірою може бути обумовлено збільшенням кількості  $\gamma$ -глобулінів та опосередковується регуляторним впливом гормонів, нервової та імунної систем. Найбільший дисбаланс білкових фракцій мав місце у хворих на АД. Так, вміст альбумінів в гострий період виявляв тенденцію до зниження, тоді як в період ремісії суттєво зростав (в 1,46 разу) порівняно з гострим періодом та в 1,18 разу перевищував такий у здорових дітей. Вміст  $\gamma$ -глобулінів у пацієнтів у гострому періоді хвороби в 1,37 разу перевищував такий у здорових дітей, при цьому рівні інших глобулінових фракцій виявляли лише тенденцію до зростання. В той же час, період клінічної ремісії АД характеризувався достовірним та суттєвим зростанням рівнів як  $\gamma$ -глобулінів (в 2,16 разу), так і  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  – глобулінів (в 1,79; 1,40 та 1,57 разу, відповідно) в сироватці крові у порівнянні з контролем. Подібні, але менш масштабні зміни білкового спектру крові виявлялись у дітей, які страждали на atopічну БА. У гострий період реєструвалось підвищення рівнів  $\gamma$ -глобулінів в 1,33 разу порівняно з контролем, та тенденція до зростання рівнів  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ -глобулінів.

У період клінічної ремісії реєструвалось більш суттєве зростання рівня  $\gamma$ -глобулінів (в 1,86 разу,  $p<0,05$ ), достовірне зростання рівнів  $\alpha_1$ - та  $\beta$ -глобулінів (в 1,35 та 1,26 разу, відповідно,  $p<0,05$ ) та тенденція до зростання вмісту  $\alpha_2$ -глобулінів. Однією з причин диспротеїнемії та гіпер- $\gamma$ -глобулінемії у дітей з АЗ може бути накопичення в крові імуноглобулінів класу Е внаслідок стимуляції їхнього синтезу плазматичними клітинами [69, 189]. Подібні зміни протеїнограми виявлялись і у дітей з гострим алергозом,

кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке, як у гострому періоді, так і у періоді ремісії. Білки підтримують в'язкість, колоїдно-осмотичний тиск, плинність крові, формують об'єм, транспортують екзо - та ендogenous речовини [71, 72, 77, 90, 162, 191], тому розвиток диспротеїнемії у дітей з АЗ може поглиблювати порушення гомеостазу та специфічної реактивності організму.

Дослідження вмісту білків гострої фази, які залучені в патогенетичний каскад запальних реакцій, продемонструвало, що вивчені нами нозологічні форми АЗ характеризуються активацією синтезу церулоплазмину та гаптоглобіну, при цьому вказані зміни виявляються не лише у гострий період захворювання, але і у період клінічної ремісії. Так у дітей, які мали загострення atopічної БА, вміст церулоплазмину та гаптоглобіну перевищував такий у здорових дітей в 1,56 та 1,44 разу ( $p < 0,05$ ), відповідно. У дітей, які досягли клінічної ремісії БА, вміст вказаних гострофазних білків перевищував такий у дітей в групі контролю в 1,64 та 1,59 разу ( $p < 0,05$ ), відповідно. Найбільш суттєве збільшення вмісту церулоплазмину виявлялось у пацієнтів з АД. Вміст цього протеїну в гострому періоді захворювання та у періоді клінічної ремісії був в 1,68 та 1,96 разу ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у практично здорових дітей. Рівень гаптоглобіну у дітей з АД та гострим алергозом в гострому періоді та періоді клінічної ремісії перевищував такий у здорових дітей в 1,27-1,69 разу ( $p < 0,05$ ). Отже, стихання клінічної симптоматики у дітей з АЗ не супроводжується нормалізацією рівнів неспецифічних маркерів запалення – білків гострої фази.

Як відомо, церулоплазмін (мідьвмісна ферооксидаза), складова фракції  $\alpha_2$ -глобулінів, входить до системи антиоксидантного захисту організму та запобігає окисленню ліпідів мембран, перехоплюючи вільно-радикальні форми кисню [109]. З іншого боку, церулоплазмін виступає оксидазою аскорбінової кислоти, руйнує токсини та біогенні аміни, слугує фактором нейроендокринної регуляції й захисту організму при стресі, запаленнях, алергійних процесах. Біосинтез церулоплазмину контролюється рядом гормонів і медіаторів імунної системи (глюкагоном, кортикостероїдами,

простагландинами, цитокінами). Гаптоглобін ( $\alpha_2$ -глобулін) зв'язує вільний гемоглобін, запобігає втратам заліза й ушкодженню нирок, бере участь в процесах детоксикації та є інгібітором катепсину В, діє на систему пропердину та транспортує вітамін В<sub>12</sub>. Персистування гіперцерулоплазмінемії та гіпергаптоглобулінемії може зумовлювати порушення білкового та мікроелементного обміну, антиоксидантного захисту та інших біохімічних процесів у дітей з АЗ.

На наступному етапі був досліджений амінокислотний пул крові у дітей, які страждали на АЗ, та здорових дітей. Найбільш виразні зміни плазмових рівнів вільних амінокислот мали місце при АД. Так у пацієнтів з гострими проявами АД рівні гістидину, триптофану, тирозину, цистеїну та метіоніну були вірогідно нижчими (в 1,75; 1,37; 1,29; 1,38 та 1,34 разу,  $p < 0,05$ , відповідно), а вміст проліну та глутамату вірогідно вищим (в 1,27 та 1,32 разу,  $p < 0,05$  відповідно), ніж у дітей в групі контролю. У період ремісії вміст тирозину, цистеїну та метіоніну залишався нижчим (в 1,22; 1,33 та 1,27%,  $p < 0,05$ ), тоді як вміст гістидину суттєво підвищувався (в 1,50 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими дітьми групи контролю (див. рис. 7.2).

Зміни амінокислотного пулу крові у дітей, які страждали на атопічну БА, були менш виразними. Так вміст триптофану та тирозину в гострий період захворювання вірогідно знижувались (в 1,48 та 1,24 разу,  $p < 0,05$ ) та виявляли тенденцію до нормалізації в період ремісії. Натомість вміст гістидину у дітей з маніфестними проявами астми був вірогідно нижчим в 1,56 разу, а в малосимптомний період захворювання, навпаки вищим, в 1,36 разу, ніж у практично здорових дітей. У пацієнтів з проявами гострого алергозу – кропив'янки та набряком Квінке вміст гістидину, тирозину та триптофану був вірогідно меншим, ніж у осіб контрольної групи (в 1,75; 1,26 та 1,52 разу,  $p < 0,05$ , відповідно), тоді як в період ремісії плазмові рівні усіх 20 амінокислот практично не відрізнялись від контролю.

Варіабельність амінокислотного спектру плазми крові у дітей з АЗ може бути пов'язана з порушенням проміжного обміну амінокислот.

Амінокислоти (глюкогенні та кетогенні) можуть перетворюватися в результаті метаболізму у вуглеводи та ліпіди відповідно [71, 72]. Майже 25% усіх амінокислот плазми крові становить глутамін і глутамінова кислота - замінні і глюकोгенні амінокислоти. Глутамінова кислота бере участь у вуглеводному та білковому обміні, сприяє знешкодженню та виведенню амоніаку з організму, стимулює окислювальні процеси, підвищує стійкість організму до гіпоксії. Із глутамату синтезуються глутамін, пролін, орнітин, гальмівний нейромедіатор  $\gamma$ -аміномасляна кислота, антиоксидант глутатіон. Глутамін є донором амідного нітрогену та бере участь у синтезі пуринів і піримідинів, гексозамінів, аспарагіну. Тому коливання рівня глутамату в крові дітей з АЗ можуть спричиняти варіабельність перебігу чисельних біохімічних процесів.

Виявлені зміни вмісту гістидину та триптофану можуть бути пов'язані з їх участю в утворенні таких біогенних амінів, як гістамін, серотонін, які беруть безпосередню участь у розвитку алергійних процесів [71, 72, 117]. Тирозин залучений у синтез гормонів щитоподібної залози та мозкової речовини наднирників [71, 178]. Зафіксоване падіння рівнів цистеїну та метіоніну певною мірою може бути пов'язано з тим, що ці амінокислоти є донорами функціональних груп ( $\text{CH}_3$ -,  $\text{SH}$ -) в біосинтетичних та захисних процесах [71].

Ми також дослідили особливості азотистого обміну у дітей, хворих на АЗ. З'ясувалось, що загострення АД, астми та гострого алергозу кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке, не супроводжується істотними змінами рівня сечовини в сироватці крові у дітей. Хоча існують дані, що у пацієнтів з АД порушується білоксинтезуюча та детоксикаційна функції печінки [127, 163, 194, 240]. Вміст креатиніну у пацієнтів із загостренням БА вірогідно знижувався (в 1,31 разу), а в періоді ремісії вірогідно зростав (в 1,58 разу) порівняно із практично здоровими дітьми. Протилежна динаміка вмісту креатиніну мала місце при гострому алергозі. Так, в період виразної клінічної симптоматики вміст цього метаболіту зростав в 1,87 разу, тоді як в безсимптомний період стрімко знижувався. Креатинін є кінцевим продуктом розпаду креатинфосфату, який утворюється у мітохондріях міоцитів та

переноситься до міофібрил, де відбувається його розпад з виділенням енергії. Функціонування креатин-креатинінової системи не обмежується енергетичними процесами у м'язовій тканині. Припускають, що чергування циклів сну й відсутності сну пов'язано з порушеннями м'язового обміну креатину та креатиніну, які виявляють седативний ефект і залучені до нейрогуморального контролю за діяльністю центральної нервової системи [71, 81, 85], що може порушуватись у дітей з АЗ.

Встановлено, що в усіх групах вивчених нами АЗ виявлялась легка або помірна гіперурикемія. Так, у дітей, хворих на АД, у гострий період вміст сечової кислоти перевищував такий показник у здорових в 1,70 разу, а у період ремісії – в 1,63 разу. У дітей, які страждали на atopічну БА, зростання вмісту цього метаболіту було менш виразним (в 1,40-1,44 разу) в гострий період та період ремісії, відповідно. Найменші зміни виявлялись у пацієнтів з кропив'янкою, поєднаною з ангіоневротичним набряком. Вміст сечової кислоти перевищував такий у здорових в 1,20 - 1,26 разу ( $p < 0,05$ ).

Як відомо, гіперурикемія може формуватись внаслідок порушення синтезу, катаболізму, виведення і перерозподілу пуринових нуклеотидів та сечової кислоти в організмі у разі розпаду клітин, тканин, ниркової дисфункції, дисрегуляції обміну пуринів, розщеплення АТФ за гіпоксії [56, 71, 72]. Відомо, що у дітей більш інтенсивний обмін пуринових нуклеотидів, тому з сечею може більше виділятися сечової кислоти [196], однак у дітей з АЗ цей процес може бути зумовлений з високою інтенсивністю перебігу імунних реакцій.

Зміна вмісту загального амінного нітрогену в сироватці крові слугує одним з показників превалювання катаболічних чи анаболічних процесів в організмі, які супроводжують ряд патологічних станів. Отже, до патологічного процесу алергійного характеру залучаються порушення азотистого обміну, адже у дітей з АЗ спостерігається гіперурикемія та зміни вмісту в крові креатиніну. Отримані дані дозволяють вважати, що патогенез АЗ супречений з порушенням азотистого обміну.

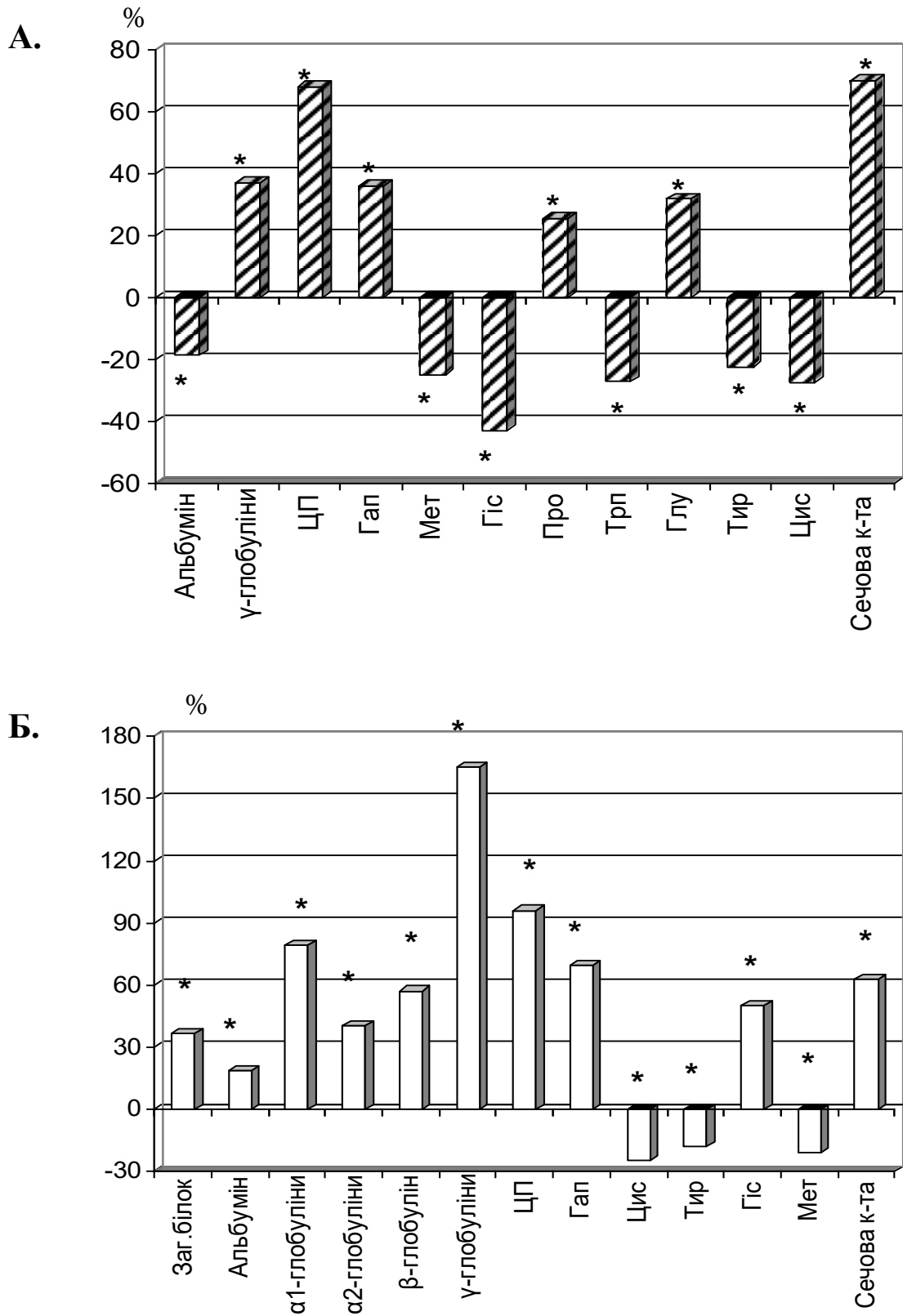
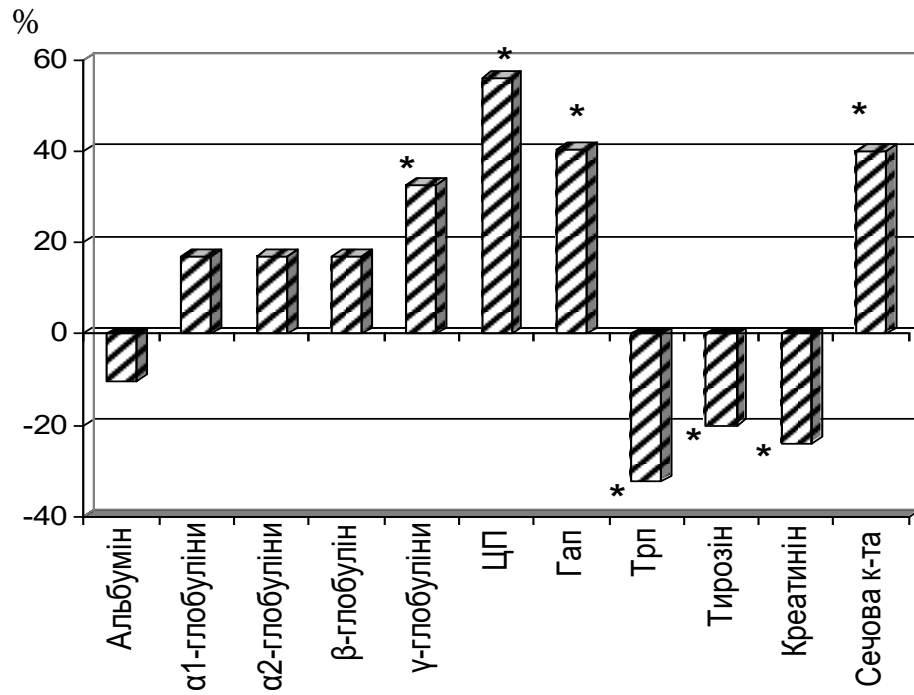


Рис. 7.1. Динаміка показників обміну білків у дітей з АД у період загострення (А) та період ремісії (Б).

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%);

2. ЦП – церулоплазмін, Гап – гаптоглобін.

А.



Б.

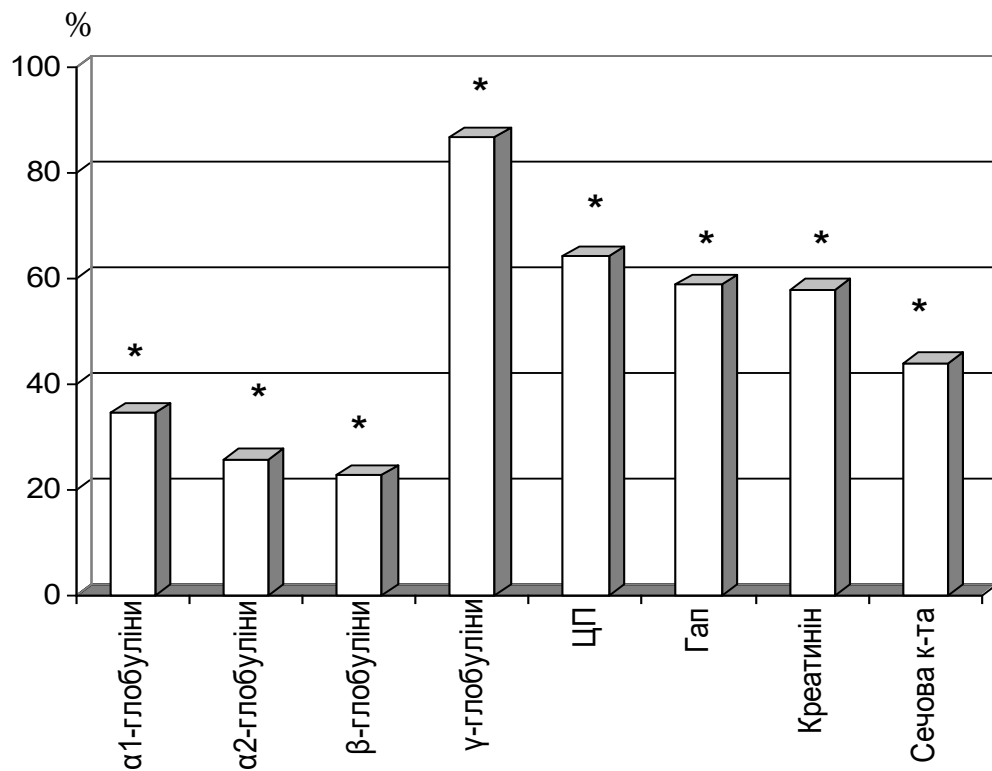


Рис. 7.2. Динаміка показників обміну білків у дітей з БА у період загострення (А) та період ремісії (Б).

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%);

2. ЦП – церулоплазмін, Гап – гаптоглобін.

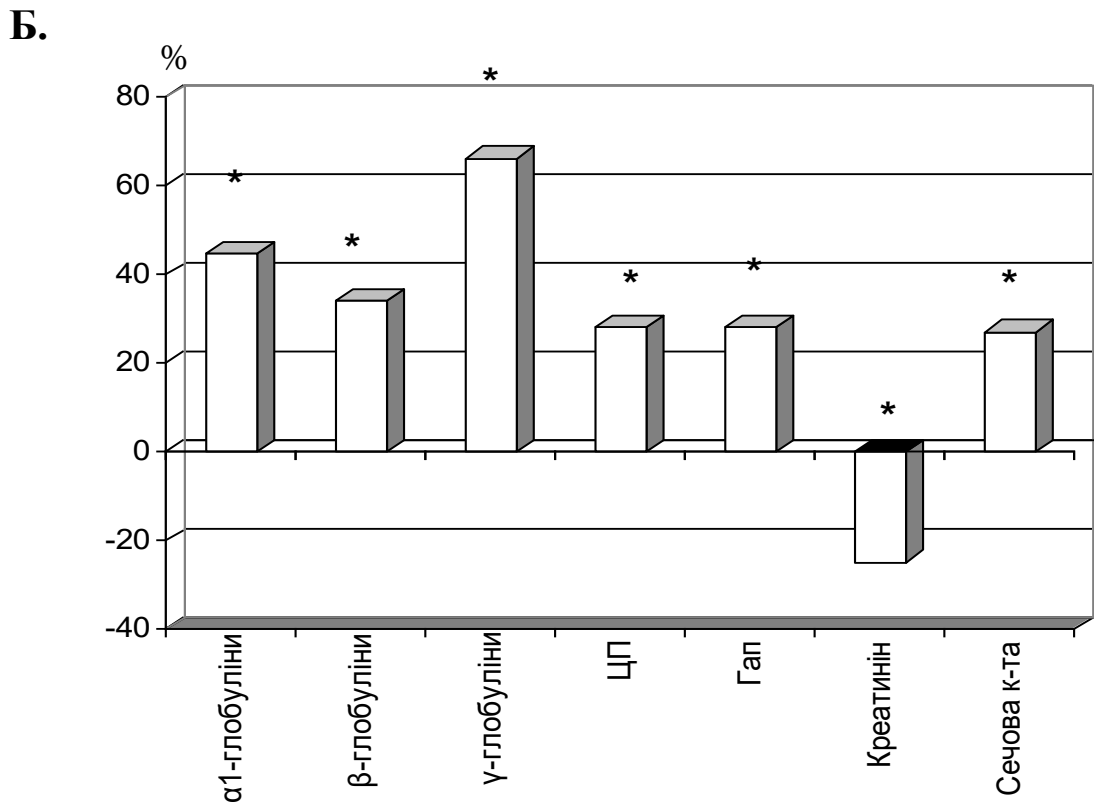
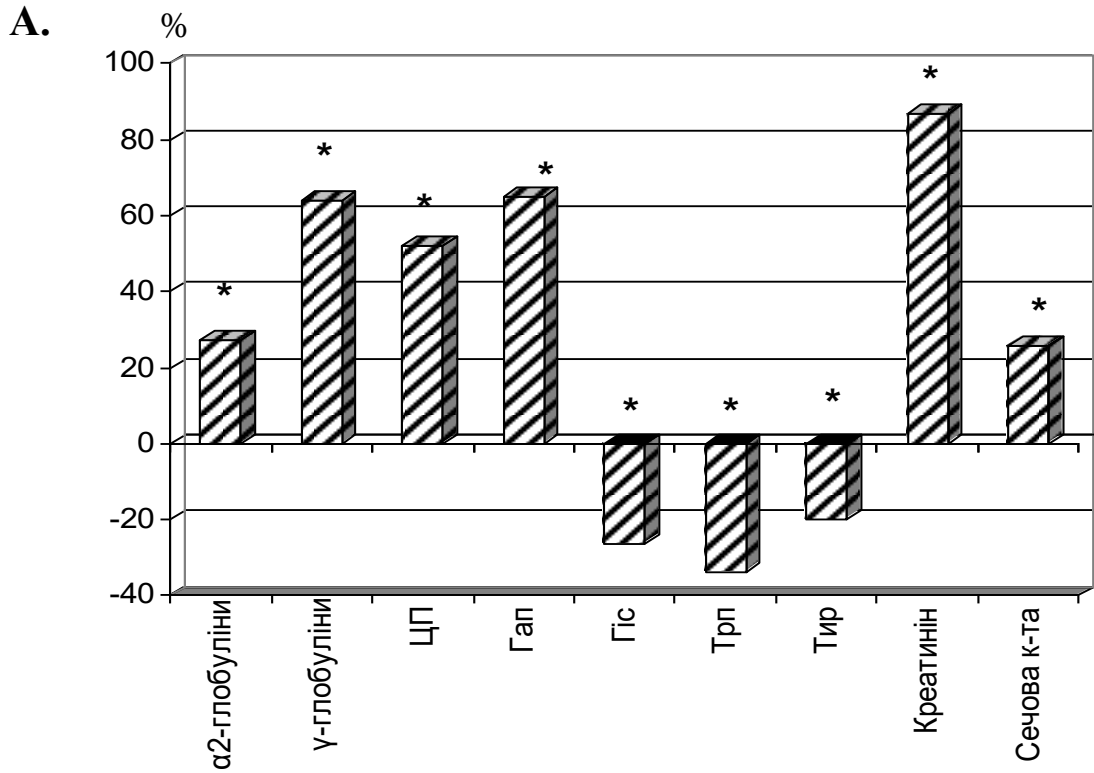


Рис. 7.3. Динаміка показників обміну білків у дітей, хворих на кропив'янку, у період загострення (А) та період ремісії (Б).

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%);

2. ЦП – церулоплазмін, Гап – гаптоглобін.



Основним джерелом енергії в харчуванні людини є вуглеводи. Цей клас органічних сполук приймає участь у реакціях метаболізму в організмі людини. Вони складають основу міжклітинної речовини сполучної тканини, є компонентами нуклеїнових кислот. Ці важливі речовини є складовою частиною полісахаридних антигенів, входять до складу гліколіпідних і глікопептидних антигенів. Вуглеводи як медіатори запалення, носії важливих протизапальних властивостей, приймають участь у локальних патологічних та імунозапальних процесах, в тому числі і при алергічних захворюваннях [107, 151, 171]. Тому, в наступній частині дослідження ми оцінили особливості вуглеводного обміну у дітей з АЗ.

У пацієнтів з АД, БА та гострим алергозом достовірних змін рівнів глікемії в період клінічної маніфестації та в безсимптомний період не спостерігали. Відсутність таких змін свідчить про те, що біохімічні механізми забезпечення рівня глюкози в крові не зазнають критичного зрушення. Розщеплення вуглеводів в організмі проходить двома шляхами, які включають дихотомічний розпад в анаеробних чи аеробних умовах (з утворенням лактату та пірувату) та апотомічний розпад (пряме окиснення) з утворенням пентоз та НАДФН<sub>2</sub>. Встановлено, що вміст метаболітів вуглеводного обміну - пірувату і лактату виявляв певні зміни у пацієнтів із різними АЗ (рис. 7.4). Вміст пірувату в гострий період АД практично не змінювався, в той час як в період клінічної ремісії зменшувався в 1,18 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з таким у здорових осіб. Вміст лактату у хворих на АД в гострому періоді був в 1,2 разу вищим, ніж у дітей контрольної групи. Такий характер змін вказує на пригнічення аеробного окиснення глюкози. Ще одним доказом порушення енергетичного забезпечення при АД у дітей є зміни відношення лактат/піруват. У пацієнтів з АД цей показник був вищим в 1,22 разу ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей в групі контролю.

У дітей, хворих на БА, вміст пірувату й лактату у гострий період практично не відрізнявся від таких показників у здорових дітей. Період клінічної ремісії БА характеризувалися зниженням вмісту пірувату в 1,15 разу

зростанням вмісту лактату в 1,22 разу, збільшенням співвідношення лактат/піруват в 1,38 разу порівняно з контролем. У пацієнтів в гострому періоді кропив'янки, поєднаної з ангіоневротичним набряком, вміст пірувату був в 1,34 разу меншим, вміст лактату в 1,16 разу вищим, а співвідношення лактат/піруват було вищим в 1,56 разу, ніж у здорових дітей.

Результати наших досліджень узгоджуються з результатами іншого дослідження, в якому було засвідчено підвищення вмісту ключових метаболітів - пірувату та малату, порушення активності НАДФ-залежних дегідрогеназ лімфоцитів крові дітей, хворих на АЗ [155].

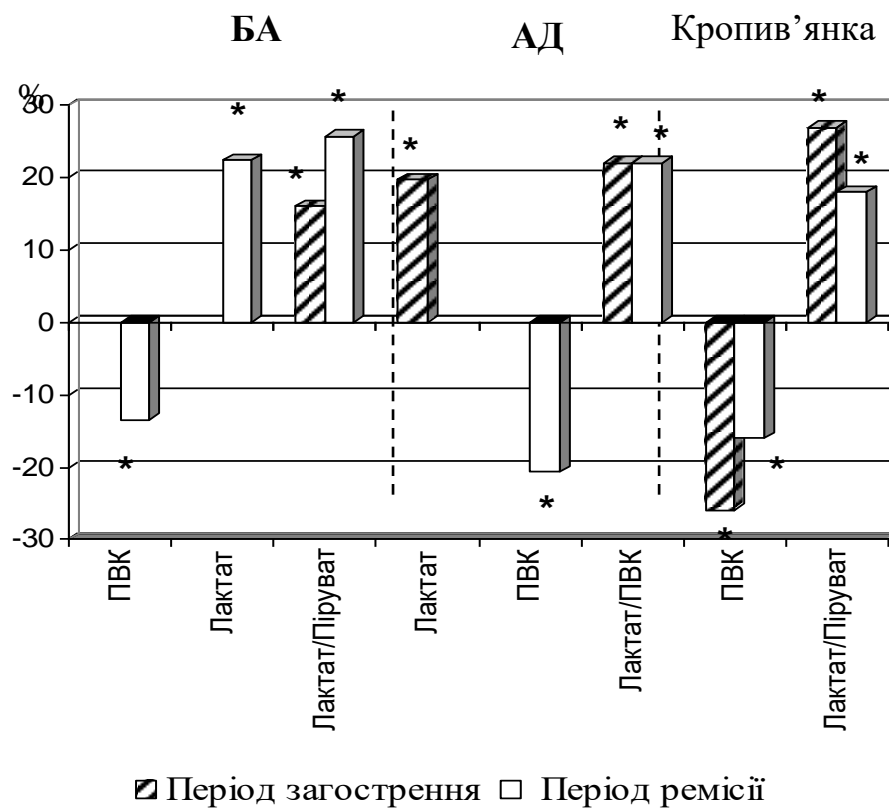


Рис. 7.4. Динаміка показників обміну вуглеводів в крові дітей з АЗ.

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Ліпіди необхідні організму як структурний елемент клітин (фосфоліпіди клітинних мембран), джерело поліненасичених жирних кислот, холестерину, який необхідний для синтезу дуже важливих речовин в організмі дитини – гормонів стероїдної природи, жовчних кислот, вітаміну D<sub>3</sub> [133]. В окремих дослідженнях відмічені зміни обміну ліпідів у дітей з atopічною патологією

[42, 133, 134, 135, 137, 228, 238], однак вони не були систематизовані щодо нозологічних форм у різні періоди захворювання.

Отримані нами дані засвідчили, що у дітей з АЗ має місце ціла низка порушень обміну ліпідів (рис. 7.5). Вміст загальних ліпідів у пацієнтів з АД та БА як в гострому періоді, так і в періоді клінічної ремісії вірогідно знижувався (в 1,19 - 1,23 разу) порівняно з групою контролю, а вміст холестерину виявляв тенденцію до зростання. В той же час у хворих усіх нозологічних груп виявлено вірогідне підвищення рівнів неестерифікованих жирних кислот, що може свідчити про мобілізацію жиру з жирового депо. Так, вміст вільних жирних кислот зростав у пацієнтів в гострому періоді БА та АД зростав в 1,51 та 1,63 разу, а в періоді ремісії – в 1,70 та 1,81 разу, відповідно. Подібні закономірності зростання вмісту вільних жирних кислот реєстрували і у хворих на гострий алергоз – кропив'янку, поєднану з ангіоневротичним набряком.

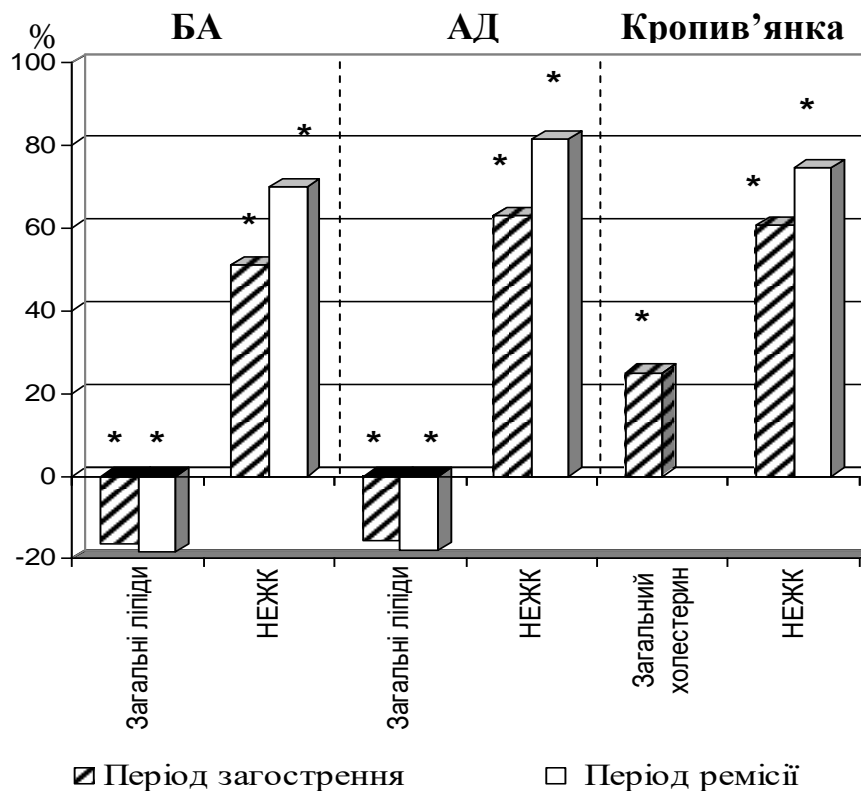


Рис. 7.5. Динаміка показників обміну ліпідів в крові дітей з АЗ.

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Вагомим доказом активації процесів ліпопероксидації в патогенезі АЗ є зростання рівнів дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів в сироватці крові хворих дітей (рис. 7.6). Так, вміст дієнових кон'югатів в сироватці крові дітей з АД, БА та гострим алергозом зростає в 1,27-1,50 разу, а вміст ТБК-активних продуктів – в 1,42-1,83 разу порівняно з таким у здорових осіб. При цьому достовірне зростання вмісту продуктів ПОЛ спостерігалось як у пацієнтів в періоді загострення, так і у пацієнтів в періоді клінічної ремісії.

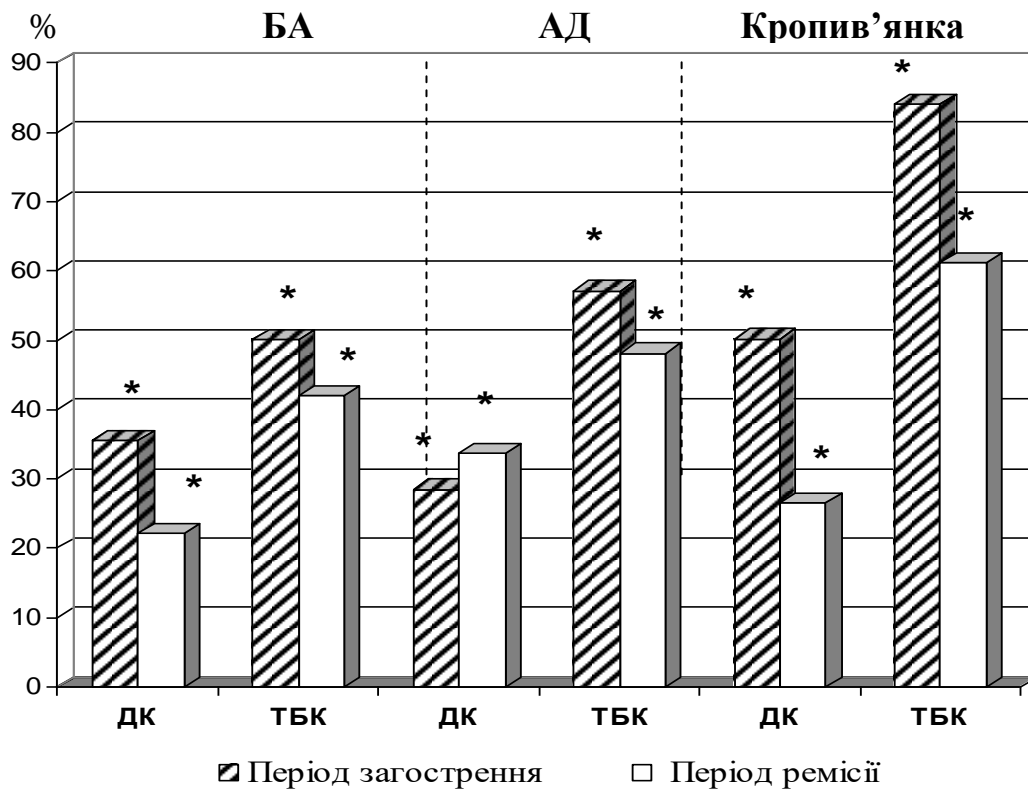


Рис. 7.6. Динаміка показників ПОЛ в крові дітей з АЗ.

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Ще одним доказом активації процесів ліпопероксидації у дітей з АЗ є зміни фосфоліпідного складу мембран лейкоцитів. Вміст фосфатидилетаноламіну (ФЕА) в лейкоцитарних мембранах достовірно знижувався у пацієнтів із всіма нозологічними формами як в періоді загострення, так і в періоді ремісії (в 1,15-1,21 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно із здоровими дітьми. В той же час, вміст окисленої форми фосфоліпідів – лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) у дітей з АЗ вірогідно зростає (в 1,29-1,59 разу,

$p < 0,05$ ) і ці зміни мали місце як в клінічно маніфестний, так і в безсимптомний період захворювання (рис. 7.7). Вміст фосфатидилхоліну (ФХ), сфінгомієліну (СМ), фосфатидилсерину (ФС) у мембранах лейкоцитів не зазнавав істотних змін. Зауважимо, що суттєвих змін вмісту загальних фосфоліпідів у лейкоцитарних мембранах не виявляли. Цей показник у здорових дітей становив  $0,77 \pm 0,06$  ммоль/г білка, а у дітей з АЗ (без суттєвих міжгрупових відмінностей) –  $0,76 \pm 0,07$  ммоль/г білка ( $p > 0,5$ ).

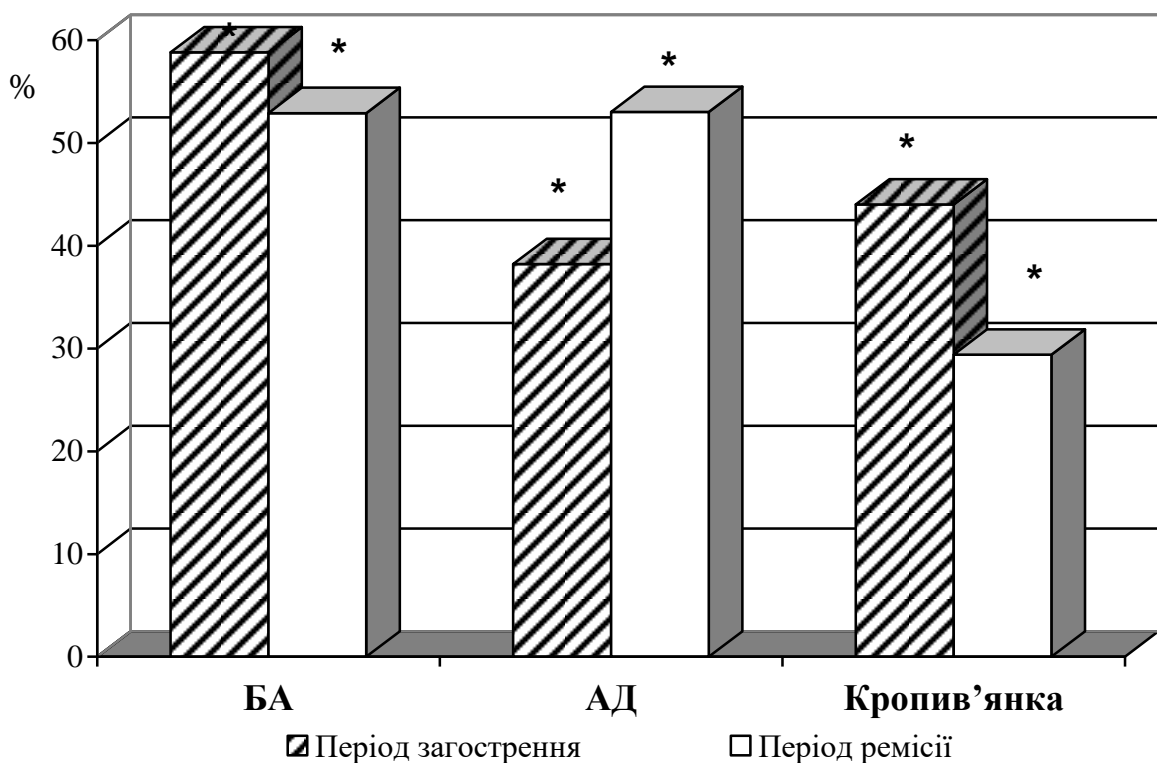


Рис. 7.7. Динаміка вмісту лізофосфатидилхоліну в мембранах лейкоцитів дітей з АЗ. Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

У наступній частині дослідження вивчено особливості гормонального статусу у дітей з АЗ. Як відомо, тиреоїдні гормони причетні до регуляції імунних та алергічних реакцій. Встановлено, що у дітей, які страждають на АД, atopічну БА та кропив'янку, поєднану з набряком Квінке реєструється підвищення рівня тиреотропного гормону (в 1,28 - 1,69 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно із практично здоровими дітьми. Рівні гормонів щитоподібної залози тироксину та трийодтиронину вірогідно зростали в гострий період та період клінічної

ремісії у пацієнтів з АД та БА (в 1,27 - 1,54 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Таким чином, у дітей з АЗ підвищується активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, що може викликати інтенсифікацію метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, переважання катаболічних процесів над анаболічними, імунного дисбалансу.

У дітей з АЗ виявляли порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи, на що вказують зміни вмісту в сироватці крові кортикотропного гормону та кортизолу. При цьому вірогідні зміни рівнів вказаних гормонів реєструвались переважно в гострий період захворювання. Так, вміст кортикотропіну у дітей з БА та АД зростав в 1,26 та 1,31 разу, відповідно, порівняно із здоровими дітьми, а вміст кортизолу – в 1,40 та 1,58 разу, відповідно. В той же час, у період клінічної ремісії істотних змін рівня досліджуваних гормонів не спостерігали. Високий рівень кортикотропіну може свідчити про розвиток стресової патології, на що вказує також дискоординація вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів.

Розбіжність центральних і периферійних елементів ендокринної регуляції, зворотних зв'язків може індукувати формування дистрофічних й деструктивних порушень в різних органах і тканинах. Про напруження системи адаптації організму та реципрокних взаємовідносин ендокринної системи з імунною й нервовою системами свідчить підвищення рівня „адаптивних” гормонів, зокрема гормонів кори наднирників та щитоподібної залози. Ступінь виявлених змін гуморальної регуляції у дітей, хворих на алергійні захворювання, залежить від періоду патологічного процесу й є вищою у період загострення.

Як відомо, мікроелементи залучені у розвиток імунологічних та алергічних реакцій [99, 151, 287, 288]. Тому ми дослідили вміст основних біогенних елементів в сироватці крові дітей з АЗ (рис. 7.8). Встановлено, що у різні періоди захворювання не спостерігається істотних змін вмісту натрію та калію у сироватці крові, що свідчить про адекватну регуляцію їх гомеостазу при АЗ. Вміст кальцію вірогідно зростав у дітей з гострими проявами АД та

кропив'янки, поєднаної з набряком Квінке (в 1,20 та 1,15 разу,  $p < 0,05$ ). Вміст заліза в сироватці крові пацієнтів у гострому періоді БА, АД та гострого алергозу вірогідно знижувався (в 1,20 - 1,25 разу,  $p < 0,05$ ), відповідно, порівняно з таким у здорових дітей. Недостатній вміст заліза може сприяти зниженню активності цитохромоксидази, що може посилювати явища сенсibilізації організму та пошкодження клітинних мембран. Вміст цинку та міді в сироватці крові дітей з АЗ вірогідно знижувався в гострому періоді (в 1,15-1,20 разу,  $p < 0,05$ ). Дефіцит цинку у дітей також може бути причетним до порушення фізіологічних імунних реакцій [287, 288].

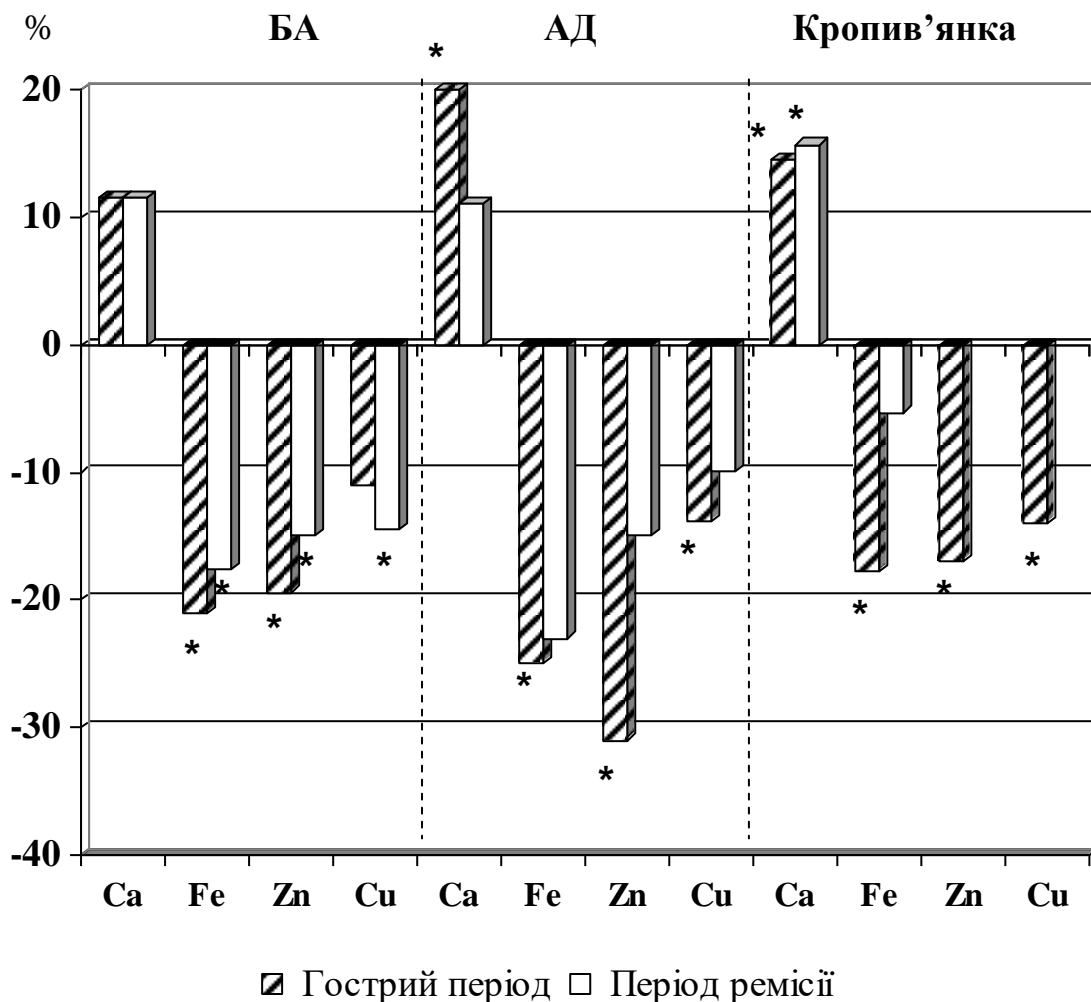


Рис. 7.8. Динаміка вмісту біогенних елементів у дітей з АЗ.

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю (100%).

Математичне моделювання шляхом кореляційної адаптометрії дозволило оцінити вагомість зв'язків між показниками метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів у дітей з АЗ і на цій основі розробити патогенетичні схеми порушень основних біохімічних патернів залежно від періоду захворювання.

Отже, у дітей з АЗ у період загострення та період клінічної ремісії спостерігаються істотні порушення метаболізму білків, які проявляються змінами у протеїнограмі крові, вмісту гострофазних білків, спектру вільних амінокислот плазми крові та показників азотистого обміну (рис. 7.9-7.13).



Рис. 7.9. Особливості білкового патерну у дітей з БА у різні періоди хвороби.



Визначено виражену диспротеїнемію у дітей, хворих на БА, АД та гострий алергоз в динаміці. Найбільших змін зазнавала питома вага глобулінової фракції, насамперед  $\gamma$ -глобулінів, і в меншій мірі фракції альбумінів. Найбільш суттєва гіперпротеїнемія спостерігалась у дітей з АД в період ремісії, що обумовлено збільшенням відсотку  $\gamma$ -глобулінів.

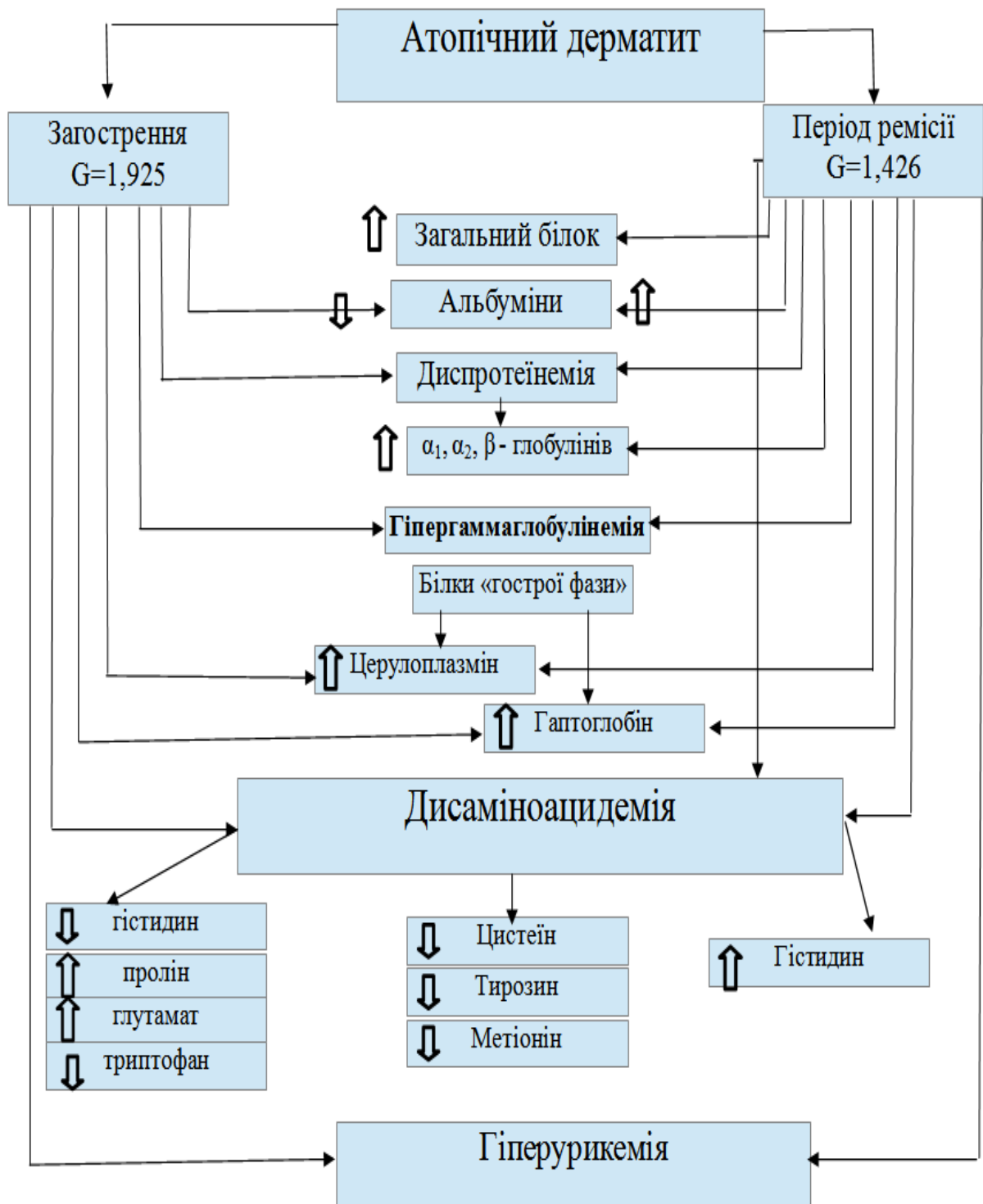


Рис. 7.10. Особливості білкового патерну у дітей з АД у різні періоди хвороби.

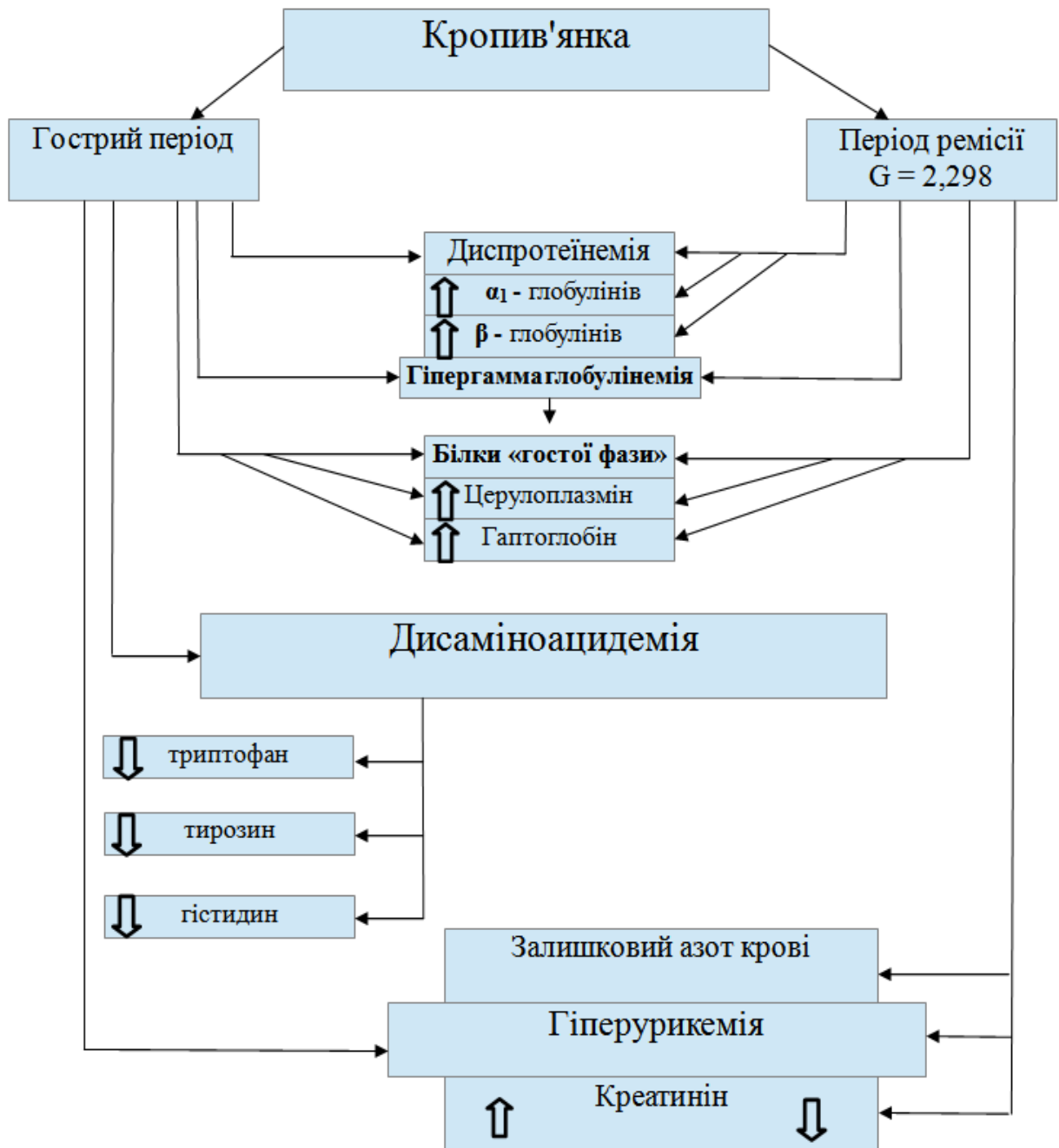


Рис. 7.11. Особливості білкового патерну у дітей з кропив'яною у різні періоди хвороби.

Збільшення  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - ,  $\beta$ - глобулінів може бути пояснено підвищенням вмісту білків гострої фази – гаптоглобіну та церулоплазміну. У дітей з АЗ спостерігається варіабельність амінокислотного спектру плазми крові, особливо вмісту триптофану, гістидину, тирозину. Це може бути пов'язано з порушенням проміжного обміну цих амінокислот, зокрема процесів

декарбоксилування з утворенням таких біологічно активних речовин, як серотонін, гістамін, триптамін, катехоламіни. Також, у дітей до патологічного процесу алергійного характеру залучається азотистий обмін. Зокрема, у дітей з АЗ у період загострення та період клінічної ремісії спостерігалась гіперурикемія, у дітей з БА у період загострення визначалась гіпокреатиніємія, а у період клінічної ремісії – гіперкреатиніємія. Натомість, у дітей з кропив'янкою, поєднаної з набряком Квінке у період загострення реєструвалась гіперкреатиніємія, а у період ремісії – гіпокреатиніємія.

В організмі дітей, хворих на АЗ, спостерігали перебудову енергетичного забезпечення тканин організму шляхом інтенсифікації анаеробного шляху перетворення глюкози, що підтверджується гіперлактатемією, гіпопіруватемією та підвищенням співвідношення лактат / піруват (рис. 7.16).

Зауважимо, що незважаючи на дисбаланс гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-глюкокортикоїдної систем, у дітей з АЗ зберігався стан нормоглікемії у періоди захворювання та ремісії.

У дітей з АЗ в незалежності від періоду захворювання спостерігаються посилення ліполітичних процесів, зміни з боку оксидантно-антиоксидантної системи, підвищення вмісту ДК та ТБК- активних продуктів, що свідчить про високу активність ПОЛ (рис. 7.17). Перерозподіл вмісту фосфоліпідних фракцій за рахунок зниження ФЕА на фоні підвищення лізоформ фосфоліпідів може бути причиною дестабілізації мембран імунокомпетентних клітин і як наслідок погіршення перебігу АЗ.

Порушення клітинних та лізосомальних мембран у дітей з АЗ створює несприятливі умови для перебігу чисельних мембанзалежних процесів (тканинного дихання, окисного фосфорилування, мікросомального окиснення тощо), зумовлює порушення шкірного та ендотеліального бар'єру, пошкодження легеневої тканини. За рахунок зниження активності цитохромоксидази, антиоксидантного захисту організму, виникнення проміжних продуктів окислення, що викликає сенсibiliзацію організму та пошкодження клітинних мембран, можуть посилюватись алергійні реакції.

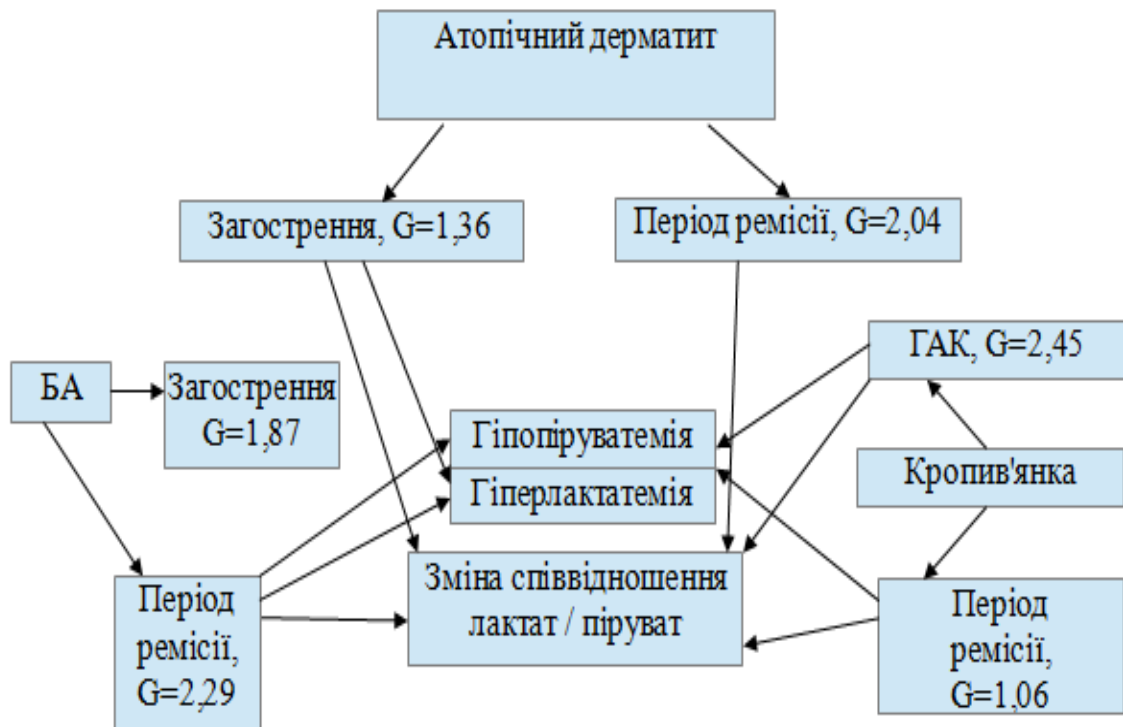


Рис. 7.12. Особливості вуглеводного патерну у дітей з АЗ залежно від періоду захворювання.

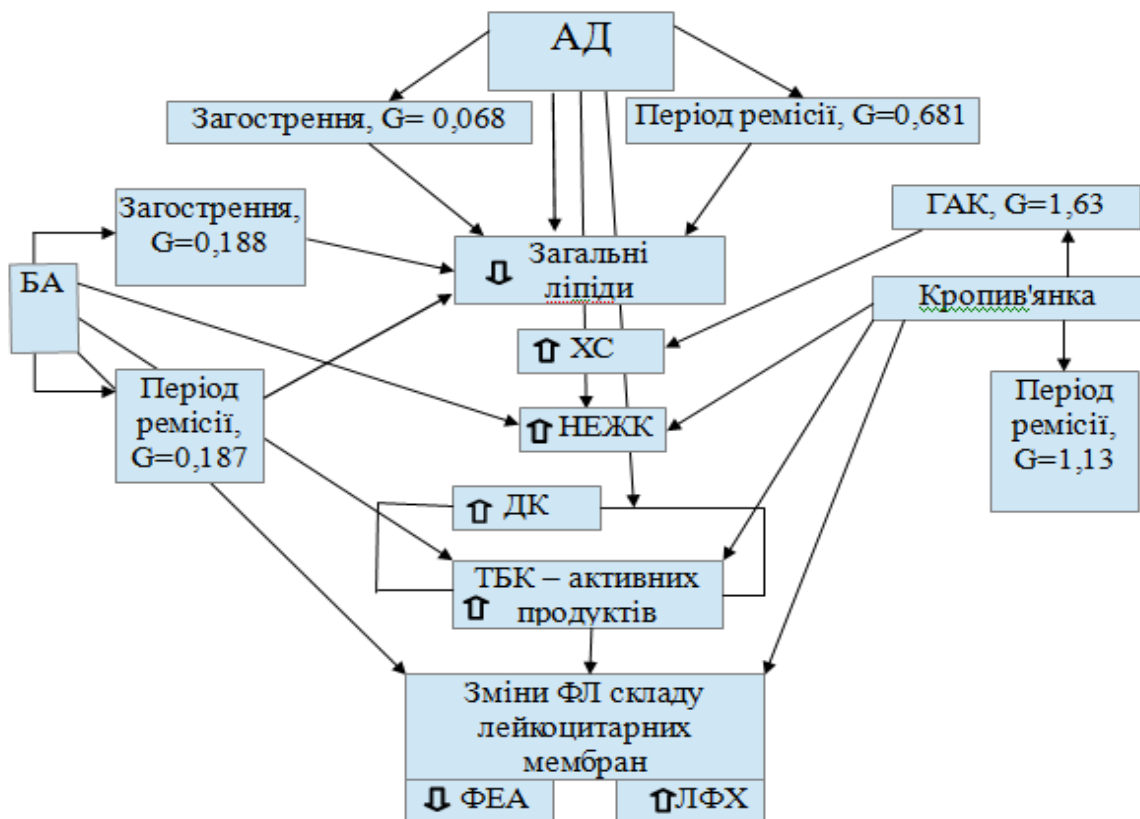


Рис. 7.13. Особливості ліпідного патерну у дітей з АЗ залежно від періоду захворювання.

Результати кореляційної адаптометрії засвідчили, що у дітей з АЗ реєструються зміни метаболічного профілю як у періоди загострення, так і у періоди ремісії, а показники обміну білків, вуглеводів та ліпідів мають суттєве критеріальне значення із певними особливостями щодо основних нозологічних форм. Так, у гострій період атопічної БА найбільше значення має вага показників вуглеводного та білкового обмінів ( $G=1,87$ ;  $G=1,27$ ,  $p<0,05$ ). Така ж тенденція спостерігалась і у період клінічної ремісії БА, при чому вага вуглеводного та білкового патернів навіть підвищувалась ( $G=2,29$ ;  $G=1,65$ ,  $p<0,05$ ). Подібні закономірності виявлені і у дітей з АД. Так, у гострій період АД підтверджений внесок порушень білкового та, меншою мірою, вуглеводного обміну в зміни метаболічного профілю ( $G=1,93$ ;  $G=1,34$ ,  $p<0,05$ ). У період клінічної ремісії АД зростала вага порушень обміну вуглеводів і зменшувалась вага порушень обміну білків ( $G=2,04$ ;  $G=1,43$ ,  $p<0,05$ ). У дітей з гострими алергозами в змінах метаболічного патерну домінували порушення обміну вуглеводів та ліпідів ( $G=2,45$ ;  $G=1,63$ ,  $p<0,05$ ).

Таким чином, у дітей, хворих на атопічну патологію, виявлено особливості обміну основних видів речовин, що супроводжується змінами відповідних показників в сироватці, плазмі та лейкоцитарній фракції крові. Виявлені у даному дослідженні зміни біохімічних показників є патогенетично обгрунтованими. Науково-методичною основою запропонованих моделей є ключові ланки порушень метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів, ендокриної системи, а практичною – критеріальні показники, які необхідно використовувати у діагностиці, профілактиці та лікуванні АЗ у дітей.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та досягнуто вирішення наукової задачі - на основі комплексної оцінки показників обміну білків, вуглеводів, ліпідів, біогенних елементів, стану ендокринної системи у дітей з atopічними захворюваннями (atopічним дерматитом, atopічною бронхіальною астмою, гострим алергозом) встановлені особливості метаболічного патерну та обґрунтована його критеріальна значущість у різні періоди захворювання.

1. У дітей з atopічними захворюваннями (АЗ) формується несприятливий патерн порушення обміну білків, який характеризується диспротеїнемією, активацією синтезу білків гострої фази, гіперурикемією та змінами амінокислотного пулу крові. Вказані метаболічні порушення реєструються не лише в гострому періоді захворювання, але і в періоді клінічної ремісії, і навіть поглиблюються в останньому. Найбільш вагомі зміни показників білкового обміну мали місце у пацієнтів з atopічним дерматитом: вміст  $\gamma$ -глобулінів, церулоплазміну, гаптоглобіну, сечової кислоти, глутамату та проліну в гострий період захворювання зростав (в 1,37; 1,68; 1,27; 1,63; 1,27 та 1,32 разу,  $p < 0,05$ ), а вміст гістидину, триптофану, тирозину, цистеїну та метіоніну знижувався (в 1,75; 1,37; 1,29; 1,38 та 1,34 разу) порівняно з таким у практично здорових дітей. Зміни білкового обміну у дітей з atopічною бронхіальною астмою та кропив'янкою, поєднаною з набряком Квінке, були менш виразними. Вміст  $\gamma$ -глобулінів, церулоплазміну, сечової кислоти у пацієнтів із загостренням астми зростав (в 1,33; 1,56; 1,4 разу,  $p < 0,05$ ), а вміст триптофану та тирозину знижувався (в 1,48 та 1,24 разу,  $p < 0,05$ ), порівняно з таким у здорових осіб.

2. У дітей з АЗ в гострому періоді та періоді клінічної ремісії має місце порушення обміну вуглеводів, яке характеризується зростанням відношення

лактат/піруват при наявності еуглікемії і свідчить про інтенсифікацію анаеробного окиснення глюкози. При цьому найбільш значуще зростання відношення лактат/піруват виявлялось у дітей з гострим алергозом та atopічною астмою (в 1,56 та 1,38 разу,  $p < 0,05$ ).

3. Розвиток АЗ у дітей асоціюється з низкою несприятливих змін ліпідного обміну: зниженням вмісту загальних ліпідів сироватки крові, зростанням вмісту неестерифікованих жирних кислот, активацією процесів ліпопероксидації, які рееструються не лише в гострому періоді захворювань, але і у періоді клінічної ремісії. Найбільш виразні порушення обміну ліпідів виявлялись у дітей з atopічним дерматитом: в гострому періоді захворювання вміст загальних ліпідів знижувався (в 1,20 разу), а вміст неестерифікованих жирних кислот, дієнових конюгатів, ТБК-активних продуктів в сироватці крові та лізофосфатидилхоліну в лейкоцитарних мембранах зростав (в 1,63; 1,32; 1,57 та 1,38 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно із здоровими дітьми.

4. У дітей із АЗ (atopічною астмою та atopічним дерматитом) у період загострення рееструються порушення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної регуляції обміну речовин, про що свідчить зростання рівнів тиреотропіну (в 1,28 - 1,69 разу), тироксину та трийодтиронину (в 1,27 - 1,54 разу), кортикотропіну (в 1,26 - 1,31 разу), кортизолу (в 1,40 - 1,58 разу) порівняно із здоровими дітьми. Зміни рівнів вказаних гормонів в періоді клінічної ремісії АЗ є менш виразними.

5. Клінічна маніфестація atopічної астми, atopічного дерматиту та кропив'янки, поєднаної з ангіоневротичним набряком, асоціюється з порушенням обміну мікроелементів, що проявляється зростанням рівнів кальцію (в 1,15 - 1,20 разу) та зменшенням рівнів заліза, цинку та міді в сироватці крові (в 1,20 - 1,25 разу) порівняно із здоровими дітьми.

6. За результатами кореляційної адаптометрії встановлена вагомість змін метаболічного профілю у дітей з АЗ як у періоди загострення, так і у періоди ремісії. Найбільшу критеріальну значущість виявляють зміни вуглеводного (G

= 1,87 - 2,45,  $p < 0,05$ ) та білкового патернів ( $G = 1,27 - 1,65$ ,  $p < 0,05$ ) із певними особливостями щодо основних нозологічних форм АЗ, а зміни ліпідного патерну мають значущість лише при гострих алергозах ( $G = 1,63$ ,  $p < 0,05$ ).



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аряев Н.Л. Клиническое значение урсодезоксихолевой кислоты в лечении атопического дерматита у детей /Аряев Н.Л., Шевченко И.М., Горностаева Н.Ю.// Современная педиатрия. – 2012. – № 5. – С. 93-97.
2. Агафонова И. А. Эпидемиология аллергических заболеваний в Днепропетровском регионе / И. А. Агафонова, Г. В. Ленкова, Е. Т. Хлызина // Новости медицины и фармации // Аллергология и иммунология. – 2010. – 322. – С. 4–5.
3. Алимова Ю. Б. Инновационный подход к диагностике фенотипов бронхиальной астмы у детей на основании изучения полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков / Ю. Б. Алимова, Л. А. Желенина, А. Н. Галустян [и др.] // Инновационные методы диагностики и лечения. – 2012. – № 2. – С. 87–93.
4. Алергічний риніт у дітей: Монографія / Д.І. Заболотний, А.А. Лайко, О.М. Охотнікова, А.Л. Косаковський та ін. – Київ: Логос, 2016. – 216 с.
5. Акулова О.Ю. Гендерні відмінності та залежність рівнів інтерлейкінів від ступеню контрольованості бронхіальної астми у дітей / О. Ю. Акулова // Современная педиатрия. - 2014. - № 5(61). - С. 157.
6. Антонов О.В. Осложненные формы атопического дерматита у детей: клинико-иммунологические особенности /Антонов О.В., Потрохова Е.А, Катина М.М. // Педиатрия. - 2010. -№ 4.-С.32-35.
7. Атопический дерматит у детей: эпидемиологические аспекты / Катина М.М., Потрохова Е.А, Антонов О.В., Грибовская Е.Г. // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. - 2012. - Том 91, № 2. - С.107-110
8. Антипкін Ю. Г. Тиреоїдні гормони та неспецифічна чутливість бронхів у дітей з бронхіальною астмою / Ю. Г. Антипкін, В. І. Чергінець // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – №4 . – С.54-58.
9. Антипкін Ю. Г. Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей / Ю. Г.

Антипкін, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманець [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2011. – №1 (45). – С.8-10.

10. Антипкін Ю.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) / Антипкін Ю.Г., Надточій Т.Г. // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 1 (45) . – С. 19-23.
11. Антипкін Ю.Г. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Астма та алергія. – 2014. – № 4. – С. 60-65.
12. Антипкін Ю. Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. / Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманець // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 39–41.
13. Абатуров А.Е. Значение антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний у детей / Абатуров А.Е., Высочина И.Л.// Здоровье ребенка. - 2011. - № 6. - С. 100-102.
14. Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) : методичні рекомендації / Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Український центр наукової медичної інформації та патентноліцензійної роботи. – Київ, 2011. – С. 31.
15. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України / Ю.Г. Антипкін, Н.Г. Чумаченко, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 1 (65). – С. 95–99.
16. Балаболкин И. И. Пищевая аллергия у детей / И. И. Балаболкин, В.А.Ревякина. – М. : Династия, 2010. – 190 с.
17. Баранова Н. И. Некоторые иммунологические аспекты патогенеза аллергических заболеваний дыхательных путей с бактериальной сенсibilизацией / Н. И.Баранова, Б.А. Молотиллов // Иммунопатология,

аллергология, инфектология. – 2009. – № 3. – С. 62-64.

18. Бабаджан Н.Д. Імунопатогенетичні діагностичні аспекти запальних фенотипів бронхіальної астми / Н.Д. Бабаджан, Л.В. Кузнецова, Г.І. Назаренко, І.А. Асика // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011. – № 3. – С. 51-60.
19. Беднякова А.В. Клинико-диагностическое значение исследования оксидативного стресса, урикемии и цитокинового статуса при бронхиальной астме : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.04. «Внутрішні хвороби» / А.В. Беднякова.– Астрахань, 2011.– 28 с.
20. Белашова О.В. Прогнозування несприятливого перебігу перших нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку / О.В. Белашова // Здоровье ребенка. – 2012. – № 5(40) . – С. 30-33.
21. Безруков Л. О. Хронічне запалення дихальних шляхів та атопія – характерні особливості бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О. К. Колоскова // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1(10). – С. 125-128.
22. Безруков Л. О. Моніторинг контролю над бронхіальною астмою в дітей із фенотипом фізичного напруження / Л. О. Безруков, Л.А. Іванова, Т.М. Білоус // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 11-15.
23. Безруков Л. О. Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Є.П. Ортеменка // Здоровье ребенка. – 2012. – № 2(37). – С. 25-28.
24. Безруков Л. О., Гарас М. Н. Неспецифічна гіперреактивність бронхів у школярів із атопічним та неатопічним фенотипами бронхіальної астми // Астма та алергія. – 2015. - № 1. – С. 13-16.
25. Белозерова С. М. Особенности формирования заболеваемости в условиях индустриального труда и новых технологий / С. М. Белозерова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 37. – С. 13-19.
26. Беяева Л. М. Современные подходы к диагностике различных форм и

- вариантов течения атопического дерматита у детей / Л.М. Беляева, Н.И. Панулина, Н.В. Микульчик // Медицинская панорама. – 2008. – № 3. – С. 13-19.
27. Беляева Л. М. Дифференциально-диагностический комплекс клинических, иммунологических и гормональных признаков у детей школьного возраста, страдающих атопическим дерматитом / Л.М. Беляева, Н.В. Микульчик // Медицинская панорама. – 2006. – № 1. – С. 16-20.
28. Богомоллов А.Є. Можливості використання антигістамінних препаратів у сучасних керівництвах ведення пацієнтів з алергічним ринітом / Богомоллов А.Є.//Астма та алергія. – 2016. – №1.– С.53-55.
29. Бережная Н. М Биологическая роль иммуноглобулина Е / Н. М. Бережная, С. И. Ялкупт. – Киев: Наук, думка, 1983. – 136 с.
30. Борисова И.В. Пищевая аллергия у детей / И.В. Борисова, С.В. Смирнова. – Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2011. – 150 с.
31. Борисова Т.П. Подход к выбору антигистаминного препарата в лечении аллергических заболеваний и состояний в детской практике // Здоровье ребенка. – 2015. – 8 (68) . – С. 33-44.
32. Бережная Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н. М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 4 - 11.
33. Беш Л. В. Вивчення ефективності застосування покорокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою / Беш Л. В., Боднарчук В.О.// Здоровье ребенка. – 2010. – № 3 (24) . – С. 8-13.
34. Беш Л. В. Алергічний марш: перспективи профілактики і прогнозу / Л. В. Беш // Львів: Каменяр, 2010. – 68 с.
35. Беш Л.В. Бронхіальна астма у дітей: симпозіум / Л.В. Беш // Здоровье ребенка. - 2012. - № 8(43). - С. 8–20.
36. Беш Л.В. Нове в діагностиці і терапії бронхіальної астми у дітей: практичний підхід до трактування найсучасніших вітчизняних та міжнародних узгоджувальних документів / Л.В. Беш // Здоров'я

- України. — 2014. — Лютий (тематичний номер). — С. 16-17.
37. Булгакова В. А. Фармакотерапия обострений бронхиальной астмы у детей. / В. А. Булгакова, И. И. Балаболкин // Практика педиатра. – 2013. - Май–июнь). – С. 10–15.
38. Волосовец А.П. Роль аллергического воспаления в повседневной врачебной практике. Оптимизация противоаллергической терапии / А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, Е.В. Павлик // Сучасні препарати та технології. – 2010. – № 1(67) . – С. 70-74.
39. Волкова О.А Изучение дисфункции эндотелия у детей с бронхиальной астмой / Волкова О.А // Актуальные проблемы медицины. - Гродно, 2011. – С. 178-181.
40. Волосовец А.П. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением / А. П. Волосовец, С. П. Кривопустов, Н. Т. Макуха [и др.] // Здоровье ребенка. – 2015. - №8(68). – С. 51-55.
41. Вибрані питання діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей / За ред. проф. Безрукова Л.О., проф. Колоскової О.К. – Чернівці: Місто, 2011. – 248 с.
42. Гаджимирзаев Г. А. Роль нарушений липидного обмена в патогенезе аллергического ринита / Г. А. Гаджимирзаев, З. Т. Михраилова, И. Г. Ахмедов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 5. – С. 15-18.
43. Ганчева О. В. Особенности цитокинового статуса при формировании метаболических нарушений у экспериментальных животных / О. В. Ганчева // Укр. медицинский альманах. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 51-53.
44. Гарник Т. П. Ефективність фітотерапії вторинних імунодефіцитних станів / Т. П. Гарник, В. М. Фролов, М. О. Пересадін // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 1. – С. 35-36.
45. Гуртовая М.Н. Аллергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение / М.Н. Гуртовая, Н.Н. Гребнева, Н.Я. Прокопьев // Молодой ученый. – 2014.

- № 2. – С. 318-326.
46. Гудима А. А. Дослідження процесів вільнорадикального окиснення при гострому ураженні легень / А. А. Гудима // Бюлетень Х читань ім. В. В. Підвисоцького. – Одеса, 2011. – С. 42-43.
47. Гуменюк М. І. Вплив інгаляції розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми / М. І. Гуменюк, С. І. Панчук, В. І. Ігнат'єва, О. В. Денисова // Астма та алергія. – 2015. – № 3. – С. 23–27.
48. Геппе Н.А. Бронхиальная астма и инфекции у детей: есть ли связь? / Геппе Н.А.// Аллергология и иммунология. – 2013. – № 1. – С. 9-10.
49. Гришило П. В. Види алерген-специфічної імунотерапії, показання до призначення, ефективність при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях / Гришило П. В.// Астма та алергія. – 2016. – № 1. С. 62 – 65.
50. Гречанина Е. Я. Иммуногенетические характеристики бронхиальной астмы / Гречанина Е. Я., Безродная А. И., Ходош Э. М. // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 23-26.
51. Дворчик Е. Е. Выявление изменения параметров иммунной системы у больных бронхиальной астмой в зависимости от клинко-патогенетического варианта / Е. Е Дворчик, А. В. Зурочка, П. П. Городечный // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 132.
52. Дзюблик А.Я. Роль вирусов в обострении бронхиальной астмы / Дзюблик А.Я.// Астма и аллергия. –2011. – № 3. – С. 38-44.
53. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: европейская академия аллергологии и клинической иммунологии / Американская академия аллергии, астмы и иммунологии / группа PRACTALL / [адаптирован проф. Н. Г. Кочергиным] // Аллергология. — 2006. – № 4. – С. 46-53.
54. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : Полиграф плюс, 2006. – 400 с.

55. Дутчак Г. М. Особливості перебігу atopічного дерматиту в дітей / Г. М. Дутчак, О. Б. Синовeрська / Здоровье ребенка. – 2011. – № 6. – С. 21-25.
56. Добрянський Д. В. Оцінка ефективності комбінованої терапії у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень / Добрянський Д. В. // Астма та алергія. – 2016. – № 4. – С. 29-33.
57. Елесеєва Т.И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей (обзор) / Т. И. Елесеєва, И. И. Балаболкин // Современные технологии медицины. – 2015. – Т. 7, №2. – С. 168-184.
58. Жерносек В.Ф. Аллергический ринит у детей: современное понимание проблемы, возможности контроля ринита резистентного типа / В.Ф. Жерносек // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 1(7) . – С. 20-22.
59. Зайков С. В. Возможности элиминационной терапии аллергических заболеваний / С. В. Зайков, А.П. Гришило // Астма та алергія. – 2009. – № 1. – С. 23-31.
60. Зайков С. В. Крапивница – актуальная проблема аллергологии и дерматологии / С. В. Зайков // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 280. – С. 75-78.
61. Зайков С. В. Атопічний дерматит у дітей / С. В. Зайков // Дитячий лікар. – 2010. – № 2(4). – С. 51-57.
62. Зайцева О.В. Подходы к диагностике и лечению аллергического ринита / Зайцева О.В. // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 5. – С. 62-65.
63. Збірка протоколів надання медичної допомоги при алергічних захворюваннях, затверджена Президією асоціації алергологів України 16.09.2011 та III з'їздом алергологів України 29.09.2011 / Протокол діагностики та лікування БА у дітей. — Вінниця, 2011.
64. Зубаренко А. В. Ключевые положения диагностики бронхиальной астмы у детей / А. В. Зубаренко, Т. В. Строева, О. А. Портнова // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 83-86.
65. Зыков К.А. Роль фенотипов бронхиальной астмы в клинической практике /

- Зыков К.А.// Аллергология и иммунология. — 2013. — № 1. — С. 5–7.
66. Иванова Л. А. Показники гіперсприйнятливості бронхів при різних фенотипах бронхіальної астми в дітей / Л. А. Иванова // Буковинський мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 35–37.
67. Иванова Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с атопическим дерматитом / Н.А. Иванова, Т.А. Кузьмина, Л.Т. Кочина // Российский аллергологический журнал. –2011. –Т. 5. – С. 31-36.
68. Костроміна В.П. Фактори ризику астми у дітей / В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, К.О. Мельник // Астма та алергія. – 2013. – № 2. – С. 21-24.
69. Кайдашев И.П. Т-клеточная регуляция при атопических заболеваниях / Кайдашев И.П.// Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2011. - № 9–10. - С. 18–21.
70. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников / Справочник : В 2-х томах. - 2-е изд. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.
71. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников / Справочник : В 2-х томах. - 2-е изд. - Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
72. Каухин А.Б. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А.Б. Каухин, Б.С. Ахметова // Лабораторное дело. – 1987. – № 6. – С. 335-337.
73. Кейтс М. Техника липидологии / М. Кейтс. – М. : Мир, 1975. – 322 с.
74. Коваленко Т. С. Клінічна характеристика дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт / Т. С. Коваленко // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 79-83.
75. Колоскова О. К. Клініко-параклінічні показники ризику несприятливого перебігу перших нападів бронхіальної астми у дітей раннього віку / О.К. Колоскова., Белашова О.В., Марусик У.І. // Здоровье ребенка. – 2011. – №3. – С. 25-28.
76. Комплексный подход к лечению аллергического ринита и бронхиальной



- астмы / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, М.А. Полянская, В.И. Игнатъева // Астма та алергія. – 2015. – № 1. – С. 13-21.
77. Косенко И.М. Антигистаминные препараты: рациональное применение в педиатрической практике / И. М. Косенко // Педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 67-71.
78. Климинчук В. Выбор оптимальной схемы бронхолитической терапии при вирусиндуцированном обострении бронхиальной астмы // Здоровье Украины. –2012. – Октябрь. – №20 (297) . – С.44-45
79. Кобзарь А. И. Прикладная математика и статистика. Для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь // – 2-е изд., испр. – М.: Физматлит, 2012. – 816 с.
80. Ковальчук М. Т. Атопічний дерматит / М. Т. Ковальчук // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 8 (37). – С. 128-132.
81. Клименко В. А. Вирус – индуцированная бронхиальная астма у детей : состояние проблемы и пути решения / В. А. Клименко // Астма и аллергия . – №4. –2011. – С. 50-57.
82. Коренюк О.С. Особливості терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку / О.С. Коренюк // Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. – 2014. . – № 2. – С. 50-53.
83. Косарев В. В. Профессиональная бронхиальная астма: этиологические факторы, диагностика, лечение / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Здоров'я України. Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. – Київ: Здоров'я України. – 2012. – № 2. – С. 24 – 26.
84. Княжеская Н.П. Сезонные проявления аллергии: некоторые подходы к лечению сезонного аллергического ринита и сезонного аллергического конъюнктивита / Княжеская Н.П., Фабрика М.П. // Фарматека. – 2012. – № 5. – С. 25-29.
85. Комплексное лечение больных с аллергическим компонентом развития заболеваний / А. Д. Дюдюн, Н. Н. Нолион, В. К. Захаров [и др.] // Новости медицины и фармации. –2008. –№18. – С. 46-51.

86. Курбачева О.М. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам / О.М. Курбачева, К.С. Павлова, И.Е. Козулина // РМЖ. Болезни дыхательных путей. — 2013. — Т. 21, № 29. — С. 1452-1460.
87. Коваленко Т.С. Клінічна характеристика дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт / Т.С. Коваленко // Український медичний альманах. — 2012. — Т. 15, № 6. — С. 79–83.
88. Коренюк О.С. Особливості терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку / О.С. Коренюк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2014. — № 2. — С. 50–53.
89. Клиническая аллергология и иммунология: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. — М.: Миклош, 2009. -432 с.
90. Крючко Т.А. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей / Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я.// Здоровье ребенка. — 2012. — № 5(40). — С. 58-62.
91. Кардіопульмональне тестування у хворих на бронхіальну астму / Л.М. Курик, О.І. Адамчук, О. А. Канарський [та ін.] // Астма та алергія. - 2013. - № 3. - С. 35-41.
92. Лапшин В.Ф. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № С. 66-69.
93. Литвинець Л.Я. Концепція динаміки змін показників імунного статусу у дітей з бронхіальною астмою залежно від ступеня контрольованості недуги / Л.Я. Литвинець // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2(46) . — С. 104-406.
94. Литвинець Л. Я. Імунологічні зміни та особливості розвитку запалення при бронхіальній астмі у дітей / Л. Я. Литвинець, О. Б. Синоверська / Здоровье ребенка. — 2011. — № 6 (33). — С. 26-29.
95. Лусс Л.В. Пищевые аллергены и пищевые добавки: роль в формировании

пищевой аллергии и пищевой непереносимости / Лусс Л.В. // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2014. – № 2(33).

96. Маркелова Т.Н. Особенности цитокинового профиля, фармакотерапии и показателей качества жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой : Автореф.дис...канд.мед.наук. – Самара, 2011. – 25с.
97. Марушко Ю.В. Можливості застосування левоцетиризину в терапії бронхітів та пневмоній у дітей з атопічними станами [Електроний ресурс]/ Марушко Ю.В., Шеф Г.Г.// Здоровье ребенка. - 2013. - № 4. Режим доступу: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/36378](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36378)
98. Матвиенко Ю.А. Особенности иммунограммы у больных бронхиальной астмой и их практическое значение / Матвиенко Ю.А.// Астма и аллергия. – №1. –2012. – С.51-56.
99. Микалюк Л. В. Особенности дезобструктивной терапии в приступном периоде бронхиальной астмы у детей с делеционным полиморфизмом генов GSTT1 и GSTM1 / Л. В. Микалюк, А. В. Галущинская // Журн. Гродненск. гос. мед. ун-та. – 2014. – № 1. – С. 56–59.
100. Марушко Ю. В. Мікроелементи та стан імунітету у дітей / Ю. В. Марушко // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1. – С. 15-18.
101. Магарадзе Д. Ш. Атопический дерматит: новые цели терапии / Д. Ш. Магарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, №4. – С. 70-73.
102. Макєва Н.І. Визначення етіологічного спектру алергійних захворювань у дітей залежно від статі та віку номографічним методом / Макєва Н.І., М'ясоєдов В.В., Шмуліч В.К. // Метод. рекомендації. – Київ, 2013. – С.43
103. Мизерницкий Ю. Л. Состояние Т- и В- клеточных звеньев иммунитета и системы фагоцитоза у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от спектра сенсibilизации / Ю. Л. Мизерницкий, Т. В. Косенкова, В. В. Маринич // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 23-27.
104. Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Педиатрия. –

2008. – № 1. – С. 77-80.

105. Мизерницкий Ю.А. Современные аспекты бронхиальной астмы у детей / Ю.А. Мизерницкий. – М.: Б.И., 2010. – 44 с.
106. Минаева Н. В. Иммуитет и аллергия. Вопросы и ответы для практической педиатрии: Методические рекомендации / Н. В. Минаева, И. И. Львова, И. П. Корюкина [и др.]. – Пермь, 2005. – 24 с.
107. Минаева Н. В. Совершенствование методов диагностики аллергии у детей / Н. В. Минаева // Нижегород. мед. журн. – 2006. – №4. – С. 35-39.
108. Минаева Н. В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты: диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.09. “Педиатрия”, 14.00.36. “Аллергология и иммунология” / Н. В. Минаева; Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера. – Пермь, 2006. – 42 с.
109. Мирошниченко Н. Н. Состояние перекисных и антиоксидантных процессов у детей с бронхиальной астмой на фоне пищевой аллергии / Н. Н. Мирошниченко, Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1(10). – С. 31-34.
110. Митясева С. А. Использование цитокинов в комбинированной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита / С. А. Митясева, С. А. Польшнер, Л. В. Ковальчук [и др.] // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 142-145.
111. Мокроносова М. А. Особенности микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей при аллергическом рините / М. А. Мокроносова, Э. Е. Романенко, А. П. Батуро // Российская оториноларингология. – 2003. – № 2. – С. 134-138.
112. Моренко М.А. Патогенетические аспекты проявления сочетанной аллергопатологии в детском возрасте / М.А. Моренко // Вестник Южно-Казахстанской мед. академии. – 2010. – № 1(46). - С.180-185.

113. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.
114. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / Недельская С.Н., Ярцева Д.А. // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2(45). — С. 26–32.
115. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» . – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
116. Недельская С.Н. Контроль бронхиальной астмы у детей: определение и возможности достижения / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 9–10. – С. 12–16.
117. Недельська С.М. Медико-психологічна характеристика особистості хворої на бронхіальну астму дитини середнього та старшого шкільного віку/ С.М. Недельська, О.Ю. Акулова // Педиатрія, акушерство и гинекологія. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 35-38.
118. Недельська С.М. Гендерні особливості та клініко-прогностичне значення маркерів нейрогенного та алергічного запалення у хворих на бронхіальну астму дітей / С.М. Недельська, О.Ю. Акулова, І.В. Солодова, В.І. Мазур // Здоровье ребенка. — 2014. — № 7(58). — С. 43-47.
119. Новикова Н. Д. IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции при бронхиальной астме у детей / Н. Д. Новикова // Иммуно-патология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 101-107.
120. Новиков Д. К. Иммунотерапия, иммунокоррекция, иммунореабилитация / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология,

аллергология, инфектология. – 2002. – № 3. – С. 7-16.

121. Новиков Д. К. Современные методы иммунотерапии аллергических заболеваний / Д. К. Новиков, Л. Р. Выхристенко // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 37-48.
122. Ортеменка Е.П. Значимость показателей гиперреактивности дыхательных путей в диагностике эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей в зависимости от ацетиляторного полиморфизма / Е.П. Ортеменка // Межрегиональный сборник научных работ с международным участием (к 70-летию образования Ярославского медицинского института) [«Актуальные вопросы современной педиатрии»] / Под ред. В.И. Марушкова, И.М. Мельниковой, Ю.Л. Мизерницкого. — Ярославль: Аверс Плюс, 2014. — С. 192-195.
123. Ольшамовская А.О. Патогенетическое и клинико-лабораторное обоснование наружной терапии атопического дерматита средствами, содержащими мочевины: автореф. дис. на соискание научн. степ. канд.мед. наук: спец. 14.01.10 / А.О. Ольшамовская. – Санкт-Петербург, 2011. – 26 с.
124. Острополец С. С. К вопросу о факторах риска бронхиальной астмы у детей / С. С. Острополец // Здоровье ребенка. – 2006. – №2. – С. 175-177.
125. Овсянников Д.Ю. Аллергический ринит у детей: что нового для педиатра и детского аллерголога в документе ARIA? / Овсянников Д.Ю.// Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 24-29.
126. Охотникова Е. Н. «Аллергический марш»: связь поколений и эскалация аллергии у детей / Охотникова Е. Н.// Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 4 (15). – С. 7-15.
127. Охотникова Е. Н. Атопический дерматит: проблемные вопросы и пути их решения / Е. Н. Охотникова // Современная педиатрия. – 2010. – № 6 (34). – С. 67-72.
128. Охотникова Е.Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Охотникова Е.Н.// Современная педиатрия. – 2009. – № 2(24). – С. 32-39.

129. Охотникова Е.Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей/ Е.Н. Охотникова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 2. – С. 5-13.
130. Охотнікова О.М. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і лікування / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Л.В. Бондаренко [та ін.]// Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2015. – № 1(80) . – С. 26-36.
131. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных atopической и смешанной бронхиальной астмой / Зурочка А.В., Дворчик Е.Е., Квятковская С.В., Шестакова Е.В.// Медицинская иммунология. – 2009. - Т. 11, № 2-3. – С. 279-286.
132. Поляков В.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / Поляков В.В., Сенаторова А.С. // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 32-35.
133. Прахин Е. И. Липиды плазматических мембран и липидные медиаторы воспаления у детей с atopическими заболеваниями – роль в патогенезе и возможные пути коррекции / Е. И. Прахин, С. Ю. Терещенко // Педиатрия. – 2000. – № 2. – С. 82-88.
134. Прахин Е. И. Липиды плазмы крови при бронхиальной астме у детей / Е. И. Прахин // Росс. педиатрический журнал. – 2001. – № 6. – С. 10-13.
135. Прахин Е. И. Структурная организация мембран лимфоцитов у детей с atopическим дерматитом по данным флюоресцентного зондирования / Е. И. Прахин, С. Ю. Терещенко, В. И. Прохоренков [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 2. – С. 30-32.
136. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей. Наказ МОЗ України 27.12.2005 р. № 767. [Електронний ресурс]. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20051227\\_767.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20051227_767.html)
137. Прохоренков В. И. Структурно - функциональное состояние мембран эритроцитов у детей, страдающей atopическим дерматитом / В. И.

- Прохоренков, Е. И. Прахин, С. Ю. Терещенко // Вестник дерматологии и венерологии. -1998. - № 4. - С. 4 - 7.
138. Пат. 100494 Україна, МПК9 А 61 Р 11/06, А 61 В 17/24, А 61 В 10/00, С 12 N 15/00. Спосіб прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей / Костроміна В. П. [та ін.]; заявник і власник патенту Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». – № 10 2015 01518; заявл. 23.02.15; опубл. 27.07.15, Бюл. № 14. – С. 1.
139. Панчук С. І. Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми / С. І. Панчук, М. І. Гуменюк, В. П. Ковальчук // Медицина транспорту України. – 2014. – № 1. – С. 37–42.
140. Панчук С. І. Віруліцидна дія декаметоксину по відношенню до вірусних тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми / С. І. Панчук, М. І. Гуменюк, О. П. Трохименко, І. В. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – №2. – С. 48–51.
141. Покидышева Л.И. Метод корреляционной адаптометрии в оценке напряженности иммунной системы у лиц с аллергической риносинусопатией, осложненной хламидиозом и без него / Л. И. Покидышева, И. А. Игнатова, С. В. Смирнова // Вестник Крас. ГУ. – 2004. – № 4. – С. 256-264.
142. Прохорова М.П. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой / М.П. Прохорова // Здоровье ребенка. - 2015. - №6 (66). – С.11-14.
143. Пыцкий В. И. Обоснование классификации форм бронхиальной астмы и анализ их патогенеза / В. И. Пыцкий // Астма. – 2000. – №1. – С. 14-26.
144. Пыцкий В. И. Некоторые дискуссионные проблемы аллергологии. II Взгляд на бронхиальную астму и атопию / В. И. Пыцкий // Росс. аллерголог. журнал. – 2007. – № 1. – С. 36-43.
145. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение



пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

146. Романюк Л. И. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы, место СИТ в комплексном лечении / Л. И. Романюк // Астма та алергія. – 2009. – № 1–2. – С. 61–66..
147. Ревякина В.А. Особенности поллиноза у детей в современных условиях / Ревякина В.А. // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 12-15.
148. Речкина А.А. Этиопатогенетические механизмы формирования вирус – индуцированного обострения бронхиальной астмы у детей / Речкина А.А.// Астма и аллергия. – 2011. – №3. – С.45-49.
149. Ревякина В. А. Новые тенденции в профилактике атопического дерматита у детей / В. А. Ревякина, Е.Ю. Березина, Т.Б. Сенцова, М.В.Глюшиеская // Педиатрия. –2014. – Т. 93 № 3. – С. 6-11.
150. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 5–6 (34–35). — С. 56–63.
151. Регеда М.С. Бронхіальна астма / М.С. Регеда, М.М. Регеда, Л.О. Фурдичко [та ін.]. –Львів: В-во «Сполом», 2012. – 147 с.
152. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), 2009 г. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 5–6 (34–35). – С. 56-63.
153. Речкіна О.О. Роль вірусної інфекції в розвитку бронхіальної астми у дітей / Речкіна О.О., Костроміна В.П.// Клиническая иммунология. Алергологія. Інфектологія. - 2011. - № 3. - С. 51–54.
154. Романюк Л.И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л.И. Романюк // Астма та алергія. – 2013. – № 2. – С. 62-65.
- 155 Савченко А.А. Особенности иммунологической и метаболической реактивности лимфоцитов крови у больных хроническим и острым

риносинуситами / А.А Савченко, О.А Коленчукова, С.А Кузнецов [и др.] // Российская ринология. - 2013. - №21(3). - С.4-6.

156. Смирнова О.В. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / Смирнова О.В. // Медицинские новости. - 2011. - № 5. - С. 18–19.
157. Суханова Г.И. Диагностика бронхообструктивного синдрома методом компьютерной дермографии / Г.И. Суханова, М.Ф. Киняйкин, Г.А. Шабанов, И.В. Наумова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 24-27.
158. Суханова Н.А. Клиническое значение влияния латентной инфекции верхних дыхательных путей на течение бронхиальной астмы у детей / Суханова Н.А., Цветков Э.А., Новик Г.А. // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 6. – Т. 9. – С. 54-60.
159. Сидорова Л.Д. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы / Л.Д. Сидорова, Н.В. Попова, Л.М. Куделя // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – № 1. – С. 102-106.
160. Султанова Н.Г. Анализ межсистемного взаимодействия ряда нейроиммунных показателей при atopической бронхиальной астме у детей / Н.Г. Султанова // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 1. – С. 18-23.
161. Силков А.Н. Цитокины в иммуногенезе atopического дерматита / Силков А.Н., Ковалевская-Кучерявенко Т.В., Сенников С.В.// Цитокины и воспаление. – 2012. – № 1. – С. 5-10.
162. Сміян О.І. Особливості клінічного перебігу гострого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку / О.І. Сміян, В.А. Плахута // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – № 2. . – С. 38-41.
163. Смирнова Г. И. Современные принципы диагностики и лечения осложненных форм atopического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 5. – С. 7-13.

164. Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець та ін. // Перинатологія та педіатрія. — 2011. — № 1. — С. 8-10.
165. Сновская М. А. Факторы риска развития атопических болезней и современные методы диагностики / М. А. Сновская, О. В. Кожевникова, А. К. Геворкян. // Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России. – 2010. – Т. 7, № 5. – С. 99-103.
166. Самигуллина Н.В. Анализ клинических особенностей и подходов к диагностике при бронхиальной астме у детей / Н.В. Самигуллина, Файзуллина Р.М. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 7. – С. 57-61.
167. Самигуллина Н.В. Основные предикторы формирования бронхиальной астмы у детей / Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина // Fundamental research. – 2013. – № 7. — P. 170-173.
168. Типчак Н. Н. Динаміка IgE та кортизолу в сироватці крові у хворих бронхіальною астмою під впливом спелеотерапії в умовах мікроклімату соляних шахт / Н. Н. Типчак, Я. В. Чонка // Астма та алергія. – 2006. – № 1 - 2. – С. 134.
169. Тяжка О.В. Прогнозування особливостей клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей / О.В. Тяжка, Ю.О. Савенко // Современная педиатрия. – 2014. – № 7(63) . – С. 120-123..
170. Тяжка О.В. Вітамін D-статус у дітей з бронхіальною астмою залежно від важкості перебігу захворювання / О.В. Тяжка, З.В. Сельска // Современная педиатрия. – 2014. – № 6(62) . – С. 71-74.
171. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф.// Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 2. – С. 66-69.
172. Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми // Здоров'я України. — 2014. — № 1(28). — С. 52–54.
173. Уманець Т. Р. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с

позицій доказательной медицины / Т. Р. Уманец, В. Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2009. – № 4. – С. 14-17.

174. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Уманець Т.Р.// Перинаталогія и педиатрія . – 2011. – № 2 (46) . – С. 69-71.
175. Уманець Т.Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения / Уманець Т.Р. // Астма та алергія. – 2015. – № 1. – С. 61-64.
176. Уманець Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку / Уманець Т.Р.// Астма та алергія. — 2012. — № 1. — С. 18–22.
177. Наказ МОЗ України від 04.07.2016 № 670 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при атопічному дерматиті". Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd>
178. Федик О.Е. Особенности циркадианных ритмов гипофизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.43 «Пульмонология» / О. Е. Федик; Амурская государств. мед. академия. – Благовещенск, 2006. – 26 с.
179. Федорова Т.Н. Реакции с тиобарабитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюорометрии / Т.Н. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Г. Ларский // Лабораторное дело. – 1983. - №3. – С. 25-28.
180. Федосеева В. Н. Бактериальная аллергия / В. Н. Федосеева, Б. А. Молотилов, О. Н. Ларина, Т. Г. Федоскова. – Пенза, 2004. – 214 с.
181. Фещенко Ю. И. Бронхиальная астма и хроническое обструктивное заболевание легких в свете новых рекомендаций / Ю. И. Фещенко, Т. А.

- Перцева, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2014. – № 4. – С. 3–5.
182. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля / Ю.И. Фещенко, Л.А.Яшина //Здоров'я України. – 2010. – №2. – С.18-20.
183. Фрейдлин И. С. Роль изменений иммунной системы в формировании бронхиальной астмы / И. С. Фрейдлин, А. А. Тотолян // Бронхиальная астма: библиотека врача общей практики / Под ред. Г. Б. Федосеева. С-Пб., 1996. – С. 54-69.
184. Фримель Х. Иммунологические методы / Х. Фримель. – М. : Мир, 1987. – 495 с.
185. Фролов В. М. Оценка эффективности фитотерапии вторичных иммунодефицитных состояний / В. М. Фролов, Г. Н. Дранник // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 4. – С. 164-167.
186. Хаитов Р. М. Взаимодействие клеток иммунной системы: физиологические и медицинские аспекты иммунитета / Р. М. Хаитов // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1999. – № 1. – С. 6-20.
187. Хаитов Р. М. Иммунология // Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 429 с.
188. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекций / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.
189. Хаитов Р. М. Клиническая аллергология / Р. М. Хаитов, И. С. Гущин, Н. И. Ильина и др. / Под ред. Р. М. Хаитова. – М.: МЕДпресс - информ, 2002. – 624 с.
190. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М.Хаитов, Б. В.Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.
191. Хаитов Р. М. Аллергология. Клинические рекомендации / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. – М., 2006. – 228 с.
192. Хайруллина З.С. Иммуномодулирующая терапия респираторных

- аллергозов/ З. С. Хайруллина, А. Б. Есенжулова // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 224.
193. Цибулькин А. П. Иммунная система человека от защиты и патологии / А. П. Цибулькин // Каз. мед. журнал. – 2006. – Т. LXXXVI, № 1. – С. 1-7.
194. Цибулькин А. П. Соотношение Th1/Th2 компонентов иммунитета в развитии атопических форм бронхиальной астмы / А. П. Цибулькин, О. В. Скороходкин, Н. А. Цибулькин // Росс. аллергол. журнал. – 2007. – № 3. – С. 120.
195. Цораева З. А. Нарушения местного и системного иммунитета при атопическом дерматите у детей и совершенствование тактики его лечения: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 Педиатрия / З. А. Цораева; Северо-Осетинская государственная медицинская академия. – Москва, 2007. – 26 с.
196. Цыганенко А.Я. Клиническая биохимия / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, В.В. Леонов. – Харьков: «Факт», 2005. – 453 с.
197. Чередеев А. Н. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий / А. Н. Чередеев, Н. К. Горлина, И. Г. Козлов // Клинич. лабор. диагностика. – 1999. – № 6. – С.25-32.
198. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические показатели в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978. – 160 с.
199. Чернушенко Е. Ф. Специфическая иммунотерапия (СИТ) больных бронхиальной астмой (БА) с поливалентной сенсibilизацией / Е. Ф. Чернушенко, Н. В. Минина // International Journal on Immunorehabilitation. – 1999. – № 7. – С. 105.
200. Чернышова О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О. Е. Чернышова, Е. И. Юлиш // Современная педиатрия. – 2010. – № 2(30). – С. 67-71.
201. Чернусский В.Г. Влияние альфа-адреноблокатора пирроксан на показатели бронхиальной проходимости у детей, больных бронхиальной астмой / Чернусский В.Г., Одинец Ю.В., Морозова А.Д.// Медицина

- сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 118–120.
202. Чернышева О.Е. Антигистаминные средства в лечении аллергического ринита / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2. – С. 93- 98.
203. Чоп'як В. В. Гіпер-IgE-синдром у практиці лікаря-алерголога та імунолога / Чоп'як В. В., С.О Зубченко, Г.О. Потьомкіна // Астма та алергія. – 2016. – № 2. – С.16-20.
204. Чучалин А.Г. Роль респираторных инфекций в обострения бронхиальной астмы / Чучалин А.Г. // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 32-34.
205. Шарікадзе О. В. Ефективність сучасної алергодіагностики та алерген-специфічної імунотерапії у дітей / Шарікадзе О. В.// Астма та алергія. – 2016. – № 2. – С.39 – 44.
206. Шамсиев Ф.М. Состояние иммунного статуса и эффективность протефлазида в комплексной терапии детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с TORCH инфекцией / Ф.М. Шамсиев, Н.Х. Мирсалихова, К.И. Алимова, Д.П. Таджиханова // Современная педиатрия. – 2011. – № 2(36) . – С. 39-41.
207. Шумна Т.Є. Взаємозв'язок порушень бронхолегеневої й серцево-судинної системи у дітей з бронхіальною астмою: багатогранність та невичерпаність вивчення проблеми/ Т.Є. Шумна, С.М. Недельська, О.М. Даценко// Здоровье ребенка. – 2014. – № 8. – С. 8-11.
208. Шумна Т. Є. Сучасні погляди на лікування та профілактику алергічних захворювань у дітей / Т. Є. Шумна // Здоровье ребенка. – 2011. – № 6(33). – С.88-93.
209. Шумна Т. Є. Оцінка сенсibiliзації дитячого організму до алергенів у мешканців промислового регіону / Т. Є. Шумна // Астма та алергія. – 2012. – № 1. – С. 34–41.
210. Юлиш Е. И. Что мы лечим: болезнь “Бронхиальная астма“ или синдром бронхообструкции различной этиологии?/ Е. И. Юлиш, А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1(10). – С. 99-103.
211. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицин-

- ских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - С-Пб., 2002. – 265 с.
212. Ячник А.И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению / А.И. Ячник, Г.П. Победенная // Український пульмонолог. журнал. – 2005. – № 1. – С. 60 - 63.
213. Aberer W. Desloratadine for the Relief of Nasal and Non-nasal Allergy Symptoms: An Observational Study / W. Aberer // Arch. Drug. Inf. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 17-22.
214. Aganche I. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Aganche, C. Akdis, M. Jutel // Allergy – 2012. – V. 67, Is. 7. – P. 835-846.
215. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action / Ruby Pawankar [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2014. – Vol. 7. – P. 12 – 26.
216. Arif A.A. The association between symptomatic asthma and neurobehavioral comorbidities among children / A.A. Arif // J. Asthma. — 2010 Sep. — 47(7). — P. 792-796.
217. Alvarez Cuesta E. Standarts for Practical allergen - specific immunotherapy / E. Alvarez-Cuesta, J. Bousquet, G. W. Canonica // Allergy, Suppl. –2006. – Vol. 61, №82. – 23 p.
218. Annagür A. Is there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial infections; Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and Helicobacter pylori / A. Annagür, S.G. Kendirli, M. Yilmaz, D.U. Altintas, A. Inal // J. Trop. Pediatr. — 2007. — Vol. 53, № 5. — P. 313–318.
219. Asher I. Global burden of asthma among children / Asher I., Pearce N. // Int J Tuberc Lung Dis. - 2014. - Vol.18, №11. - P.1269-1278.
220. Bourdin A. Limited Short-term Steroid Responsiveness Is Associated With Thickening of Bronchial Basement Membrane in Severe Asthma. / Bourdin A, Kleis S, Chakra M // Chest. – 2012. - Vol. 141, №6. – P. 1504–1511.
221. Ballardini N. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind //



- Allergy. – 2012. – № 67. – P. 537-544.
222. Baxi S.N. The role of allergen exposure and avoidance in asthma / S.N. Baxi, W. Phipatanakul // *Adolesc Med State Art Rev*/ – 2010. – Vol. 21 (1). – P. 57-52.
223. Bessa O.A. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life / O.A. Bessa, A.J. Leite, D. Sole, J. Mallol // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2014. — V. 90, Issue 2. — P. 190–196.
224. Basophil-associated OX40 ligand participates in the initiation of Th2 responses during airway inflammation / Di C., Lin X., Zhang Y. [et al.] // *J Biol Chem*. – 2015. - Vol. 290, № 20. – P. 12523-12536.
225. Bias M. E. T-cell activation for atopic asthma: more paradox than a paradigm? / M. E. Bias, S. Boniface, V. Koscher [et al.] // *Allergy*. – 2003. – Vol. 58. – P. 844.
226. Black K. P. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1 infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity *Oral microbial* / K. P. Black, K. W. Merrill, S. Jackson [et al.] // *Immunol*. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 74-81.
227. British Guideline on the Management of Asthma // *BTC*. – 2012. – 151 p.
228. Brozek J.L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J.L. Brozek, J. Bousquet, C.E. Baena-Cagnani [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2010. – Vol. 126. – P. 466-476.
- 229 Brockhuse R.M. Phospholipids structure of erythrocytes and hepatocytes / R.M. Brockhuse // *Clin. Biochem*. – 1974. – Vol. 14, № 3. – P. 157-158.
230. Calderon M.A. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence / Calderon M.A., Cox L., Casale T.B., Moingeon P., Demoly P. // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 2012. — 129. — 929–934.
231. Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program Study / J.M. Brehm, B. Schuemann, A.L. Fuhlbrigge [et al.] //

- J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126, №1. – P. 52.
232. Cornelia A. Role of Ginkgo biloba In Suppression Of Asthma / A. Cornelia // Clinical Pharmacokinetics. – 2013. – № 52. – P. 545–549.
233. Czarniakowska-Boltuc M. Role of selected growth factors in asthma / M. Czarniakowska-Boltuc // Alergia. Astma. Immunologia. – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 172-179 .
234. Castro-Rodriguez J. A. The Asthma Predictive Index / J. A. Castro-Rodriguez // Curr. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 11, № 3. — P. 157-161.
235. Dodig S. Exhaled breath condensate--from an analytical point of view / Dodig S., Cepelak I. // Biochem Med (Zagreb). – 2013. - Vol. 23, № 3. – P. 281-95.
236. Gackaya D. O. Dynamics of allergic disease prevalence among children and youth of Vinnitskaya region (results of 1st stage of epidemiologic research) / D. O. Gackaya, I. V. Korickaya // Astma ta alergiya. – 2015. - №1. – P. 17-25.
237. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma / D.M. Dryden, C.H. Spooner, M.K. Stickland [et al.] // Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep.). – 2010. – Vol. 189. – P. 1-154.
238. Exercise-induced asthma in asthmatic children. Predisposing factors / M.F. Martin-Munoz, L. Pagliara, M.C. Antelo [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 2008. – Vol. 36 (3). – P. 123-127.
239. Fedoseeva V. Involvement of atopic an infective factors in pathogenesis of bronchial asthma / V. Fedoseeva, T. Chervinskaya, G. Keropian [et al.] // Allergy. – 1996. – Vol. 51, № 32. – P. 60.
240. Friedhelm Diel. Cytokines in atopics and non-atopic-influences of environmental chemicals? / Friedhelm Diel // Med. Imunol. – 2001.- Vol. 3, № 1. – P. 21-25.
241. Gaffin J.M. The role of indoor allergens in the development of asthma / J.M. Gaffin, W. Phipatanakul // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 128-135.
242. Gentile D. Current and future directions in pediatric allergic rhinitis / D. Gentile, A. Bartholow, E. Valovirta [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. In

- Practice. – 2011. – Vol. 1, №3. – P. 214-226.
243. Green R.H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / Green R.H. // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 665-667.
244. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
245. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / Zhang L., Wang R, Falagas M.E. [et al.] // *Chinese Med. J.* – 2012. – Vol. 4, № 125. – P. 687–695.
246. Gotia S. The impact of recurrent bacterial infections in preschool children with bronchial asthma / S. Gotia, Y. Badiu, A. Rugina // *Microbiol and Immunol.* – 2002. – Vol. 61, № 1-2. – P. 102-103.
247. Grise L. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7 year old Swiss children from 1992-2001 / L. Grise, M. Gassner, B. Wuthrich [et al.] // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61. – P. 556-562.
248. GINA REPORT, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. — P. 1-132.
249. Gupta S. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age / S. Gupta, S. Khalilieh, B. Kantesaria [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 5. – P. 534-540.
250. Cyr M. M. The effect of desloratadine on eosinophil/basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study / M. M. Cyr, L. M. Hayes, L. Crawford [et al.] // *Int. Arch. Allergy. – Immunol.* – 2005. – Vol. 138, № 3. – P. 209-216.
251. Hansen T. E. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985–2008 / T.E. Hansen, B. Evjenth, J. Holt // *Foundation Acta Paediatrica*. – 2013. – Vol. 102. – P. 47-52.
252. Hill D.A. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed

- eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study / Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. // *BMC Pediatrics*. – 2016. - Vol. 16. – P. 133. doi:10.1186/s12887-016-0673-z.
253. Hanifin J. M. Epidemiology of atopic dermatitis / J. M. Hanifin // *Immunol. Allergy Clin. NA*. – 2002. – Vol. 22. – P. 1-24.
254. Hayashi T. Systemic administration of interferon- $\gamma$ -expressing reduced late allergic bronchitis in a mouse model of asthma / T. Hayashi, K. Maeda, W. Hasega // *Intern. J. Exp. Pathol.* – 2002. – Vol. 83, № 2. – P. 81-86.
255. Hans-Uwe S. *CRC Desk Reference for Allergy and Asthma* / Hans-Uwe S. - CRC Press, 2000. - 400 p.
256. Hodge S. J. Increased production of TGF- $\beta$  and apoptosis of T-lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD / S. J. Hodge, G. L. Hodge, P. N. Reynolds // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 2. – P. L492 – L499.
257. The Heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults / Hesselmar B., Enelund A.C., Eriksson B. [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – 2012. - Article ID 163089.
258. Hong J. B. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group pilot study to compare the efficacy and sedative effects of desloratadine 5 mg with levocetirizine 5 mg in the treatment of chronic idiopathic urticaria / J. B. Hong, H. C. Lee, F.C. Hu [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 63, № 5. – P. 100-102.
259. Holgate S.T. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey / S. T. Holgate // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 343-347.
260. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children /  
Turkeli A., Ayaz O., Uncu A. [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. - Vol. 20, № 1. – P.26-36.
261. *Helicobacter pylori* infection and pediatric asthma / Karimi A., Fakhimi-

- Derakhshan K., Imanzadeh F. [et al.] // *Iran J Microbiol.* – 2013. - Vol. 5, № 2. - P.132-135.
262. Kim H. Asthma / H. Kim, J. Mazza // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 1102-1111.
263. Kovalenko S. V. The experience of nebulised Decasan therapy in patients with infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a Pulmonology Ward setting / S. V. Kovalenko // *Ukr. Chemother. J.* – 2010. – № 1–2. – P. 65–66.
264. Kiley J. Asthma phenotypes / J. Kiley, R. Smith, P. Noel // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 19–23.
265. Kim H.Y. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity / H.Y. Kim, R.H. DeKruyff, D.T. Umetsu // *Nat. Immunol.* – 2010. – V.11 (7). – P. 577-584.
266. Langen·U. Prevalence of allergic diseases in Germany / U. Langen, R. Schmitz, H. Steppuhn // *Bundesgesundheitsbl.* – 2013. – Vol. 56. – P. 698–706.
267. Lee S.Y. Exercise-induced asthma in children / S.Y. Lee, H.B. Kim, J. Yu // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 193-207.
268. Lotvall J. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB // *Allergy clin immunol.* – 2011. - Vol. 127, № 2. – P. 355-360.
269. Ma L. Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis / L. Ma, H.-B. Xue, X.-H. Guan [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2014. – Vol. 175, № 1. – P. 25-31.
270. Mendes F. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients / F. Mendes, F. Almeida, A. Cukier // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2011. – Vol. 43 (2). – P. 197–203.
271. Miller E. K. New human rhinovirus species and their significance in asthma exacerbation and airway remodeling / E. K. Miller // *Immunology and allergy clinics of North America.* –2010. – Vol. 30, № 4. – P. 541–552.

272. Mancuso C. Increasing physical activity in patients with asthma through positive affect and self-affirmation: a randomized trial / C. Mancuso, T. Choi, H. Westermann et al. // *Arch, Intern, Med.* – 2012. – Vol. 172 (4). – P. 337–347.
273. Montuschi P. Pharmacotherapy of patients with mild persistent asthma: strategies and unresolved issues / P. Montuschi // *Front. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 35.
274. Mudnakudu Nagaraju K.K. Opposing effects on immune function and skin barrier regulation by the proteasome inhibitor bortezomib in an allergen-induced eczema model / Mudnakudu Nagaraju K.K., Babina M. Worm M. // *Exp. Dermatol.* – 2013. – Vol. 22, № 11. – P. 742-7.
275. Obimbo E.M. Allergic rhinitis and asthma - evidence for an association / E.M. Obimbo, M.E. Levin // *Curr. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 26, № 1.
276. Possible immunological consequences of filaggrin gene mutation. A case study of a 3-year-old allergic girl / A. Ogrodowczyk, B. Wroblewska, L.H. Markiewicz [et al.] // *Central-European Journal of Immunology.* – 2013. – Vol. 38, № 3. – P. 403- 407.
277. Penders J. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases / J. Penders, K. Gerhold, C. Thijs // *Gut Microbes.* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 239–244.
278. Panfilis G. Th9 cells and allergic dermatitis / G. Panfilis, C. Cortelazzi, N. Campanini [et al.] // *Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale.* – 2013. – Vol. 67, № 1. – P. 1-9.
279. Puhlik B.M. A question of prevalence and economic efficiency of treatment of allergic diseases of breathing organs in Ukraine / B.M. Puhlik, Є.M.Dityatkivs'ka, I.V.Goguns'ka // *Klinichna imunologiya, alergologiya, infektologiya.* – 2012. – №2. – P. 5-7.
280. Role of ADRB2 gene polymorphism in asthma and response to beta(2)-agonists in Polish children / Szczepankiewicz A., Breborowicz A., Sobkowiak

- P. [et al.] // *J Appl Genet.* – 2009. - Vol. 50, № 3. – P. 275-281.
281. Renz H. The central role of T-cells in allergic sensitization and Ig E regulation / H. Renz // *Exper. Dermat.* – 2011. – Vol. 4. – P. 173-178.
282. Role of interleukin-4 genetic polymorphisms and environmental factors in the risk of asthma in children / Li L., Li Y., Zeng X.C. [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2016. - Vol. 15, № 4. doi: 10.4238/gmr15048873
283. Study on possible role of CYP1A1, GSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2 and ADRB2 genes polymorphisms in bronchial asthma development in children / Tatarsky P.F., Chumachenko N.G., Kucherenko A.M. [et al.] // *Biopolymers and Cell.* – 2011. – Vol. 27. №1. – C. 66–73.
284. Shut C. Personality traits, depression and itch in patients with atopic dermatitis in an experimental setting: A regression analysis / C. Shut // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2014. – Vol. 94. – P. 20-25.
285. Soyer O.U. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens / Soyer O.U., Akdis M., Ring J. // *Allergy.* – 2013. - Vol. 68. – P. 161-170.
286. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year / Kelleher M., Dunn-Galvin A., Hourihane J.O. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. 930-935.
287. Serum level of vitamin D and trace elements in children with recurrent wheezing: a cross-sectional study / Uysalol M., Uysalol E.P., Yilmaz Y. [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2014.- Vol. 14. – P. 270.
288. The role of zinc, copper, plasma glutathione peroxidase enzyme, and vitamins in the development of allergic diseases in early childhood: The Polish mother and child cohort study / Stelmach I., Grzelewski T., Bobrowska-Korzeniowska M. [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. - Vol. 35, №3. – P. 227-232.
289. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction / Wilkinson M., Hart A., Milan S.J., Sugumar K. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. - Vol. 17, № (6). - CD010749. doi: 10.1002/14651858.CD010749.pub2.

290. Yang I.V. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airway disease / I.V. Yang // *Breath*. – 2014. – V.10, №1. – P. 25-31.
291. Zedan M. Clinical asthma phenotypes and therapeutic responses / Zedan M., Attia G., Zedan M.M., Osman A. // *ISRN Pediatrics*. - 2013. - e1-7. doi: 10.1155/2013/824781.
292. Zajkov S. Opportunities of the elimination therapy of allergic diseases / S.V. Zajkov, A.P. Grishilo // *Astma and alergiya*. – 2013. – № 1. – P. 23-31.