

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

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФЕДЧИШЕН ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ

УДК: 616.248-053.2:577.161.2-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ ТА
НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ Д ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

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

Вінниця – 2017

АНОТАЦІЯ

Федчишен О.П. Патогенетичне значення антимікробних пептидів та недостатності вітаміну Д для діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2017.

Метою дослідження було: підвищення ефективності лікування дітей з бронхіальною астмою на підставі нових наукових даних про патогенетичну роль антимікробних пептидів та вітаміну Д.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань нами було комплексно обстежено 200 дитини, хворих на бронхіальну астму віком від 6 до 17 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні ВОДКЛ протягом 2015 – 2017 років та 40 практично здорових дітей.

Серед 200 обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, пацієнтів віком від 6 до 11 років було у 2,39 разів більше, ніж дітей, хворих на бронхіальну астму віком від 12 до 17 років. Встановлено, що кількість хлопчиків, хворих на бронхіальну астму, майже втричі переважала кількість дівчат. Середній вік обстежених хворих склав $(10,38 \pm 2,85)$ років.

Пацієнти були розділені на три репрезентативні групи відповідно до форми БА: алергічну, яка була розділена на IgE-залежну ($29,50 \pm 2,99$ %) та IgE-незалежну ($21,50 \pm 3,28$ %), та змішану ($38,50 \pm 3,44$ %). Рівнозначно часто вони зустрічались як у хлопчиків, так і у дівчаток. Встановлено, що в групі дітей 6-11 років змішаний варіант зустрічався у двічі частіше, ніж інші форми, а у групі пацієнтів 12-17 років також у двічі переважав атопічний варіант алергічної форми бронхіальної астми.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження. Доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей залежно

від форми та ріння контролю захворювання. Вперше встановлено, що дефіцит 25-гідроксіхолекальциферолу достовірно асоціюється із atopічною формою бронхіальної астми (OR=2,032; 95 % CI: 1,381 – 10, 854), а неatopічний варіант захворювання супроводжується найвищими значеннями кателіцидину LL-37 в сироватці крові (OR=10.082; 95 % CI: 2.551-39.850), що безпосередньо залежить від ступеню важкості.

Вперше зроблено співставлення між окремими показниками стану імунної системи при бронхіальній астмі у дітей та вмістом антимікробних пептидів і 25-гідроксіхолекальциферола. Так, значення імуноглобулінів А, М та G у дітей, хворих на бронхіальну астму, були достовірно ($p \leq 0,05$) вищими у пацієнтів із рівнем кателіцидину LL-37 більше 51,9 нг/мл, аніж у дітей із низьким вмістом даного протимікробного пептиду. CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери) та CD8 (Т-супресори) мали найвищі значення у дітей, хворих на бронхіальну астму із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові більше 51,9 нг/мл.

Вперше визначено зв'язок між показниками функції зовнішнього дихання та рівнем кателіцидину LL-37 в сироватці крові. Так, ФЖЄЛ та ОФВ₁ на 8,18 % та 7,13 % відповідно вищі при вмісті кателіцидину LL-37 менше 17,55нг/мл в сироватці крові у порівнянні із пацієнтами, у яких вміст даного протимікробного пептиду визначався вище 51,9 нг/мл. Показник максимальної вентиляції легень достовірно нижчий при вмісті кателіцидину LL-37 в сироватці крові понад 51,9 нг/мл.

Встановлено негативний середньої сили взаємозв'язок між вмістом інтерлейкінів 1 ($r_{xy} = -0,560$ ($p = 0,041$)) та 6 ($r_{xy} = -0,351$ ($p = 0,044$)) і рівнем 25-гідроксіхолекальциферолу у дітей із бронхіальною астмою. Також встановлено взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, та рівнем сироваткового IgA ($r_{xy} = -0,598$ ($p = 0,01$)), а також між його вмістом та фагоцитарним ($r_{xy} = 0,469$; ($p = 0,01$)) та імунорегуляторним індексами ($r_{xy} = 0,679$; ($p = 0,01$)).

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення роботи полягає у науковому обґрунтуванні доцільності визначення вмісту 25-

гідроксіхолекальциферолу як одного із маркерів атопічної форми бронхіальної астми у дітей та низького рівня контролю захворювання.

Отримано нові дані щодо можливості відповіді на лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, із різними формами захворювання із урахуванням патогенетичної ролі антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферолу. Так, використання інгаляційних глюкокортикоїдів та комбінованої терапії інгаляційних глюкокортикоїдів із бета-агоністами тривалої дії у пацієнтів із атопічною бронхіальною астмою асоціювався із підвищенням вмісту 25(OH)D₃ (OR=2.312; 95 % CI: 1.110 – 2.887 та OR=3.991; 95 % CI: 2.631 – 7.916 відповідно) та зниження кателіцидину LL-37 (OR=2.114; 95 % CI: 1.199 – 2.824 та OR=2.591; 95 % CI: 2.631 – 7.916) в сироватці крові.

Дисертантом науково обґрунтовано та запропоновано спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів, що дозволяє визначитись із подальшою тактикою базисного протизапального лікування та досягнути адекватного контролю (патент на корисну модель у 2016 12839 від 16.12.2016 «Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів»).

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, кателіцидин LL-37, 25-гідроксіхолекальциферол, лікування

Список публікацій за темою дисертації:

1. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Особливості клінічного перебігу різних форм бронхіальної астми у дітей. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 4 (80). С. 74–78.
2. Дудник В.М., Заїчко Н. В., Федчишен О.П. Активність антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Перинатологія та педіатрія*. 2017. № 1 (69). С. 121–125.
3. Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксіхолекальциферолу у дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т.21, №1 (Ч. 1). С. 88–92.

4. Dudnyk V.M., Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Changes in the lung function depending on the 25- hydroxycholecalciferol and cathelicidin LL-37 serum level in children with asthma. *Fundamentalis scientiam*. 2017. № 4 (5). P. 97–100.
5. Dudnyk V.M. , Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Cellular and humoral immunity in children with asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. 7 (2). P. 296-304.
6. Пат. № 12839, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів/ В. М. Дудник, К. В. Хромих, О.П. Федчишен; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201612839; заявл.16.12.2016;
7. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів: Міжнародна наук.-практ. конф., 21–22 квітня 2017р.: тези доп., м.Львів, 2017. С. 65–68.
8. Федчишен О.П. Значення вмісту 25-гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: Міжнародна наук.-практ. конф., 5–6 травня 2017р.: тези доп., м. Київ, 2017.С. 89–92.
9. Dudnyk V.M., Khromykh K.V., Fedchushen O.P. Diagnostic value of the content of antimicrobial peptide c-terminal hcap18 cathelicidin ll-37 in children with asthma. Інфекційні хвороби у практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти. – матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. Присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ, 25 – 26 травня: тези доп., м. Суми. 2017. с. 105 – 108
10. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Діагностичне значення вмісту протимікробних пептидів у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. International researche and practice conference “Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine”. 28 – 29 april, Lublin, Poland, 2017, p. 45 – 48

SUMMARY

Fedchishen A.P. Pathogenetic importance of antimicrobial peptides and vitamin D deficiency for diagnosis and treatment of asthma in children. – Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for a Candidate Degree of Medicine (Philosophy Doctor), specialty 14.01.10 "Pediatrics" (22 – Public health) – Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, 2017.

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

In order to achieve the goal and to solve the problems, we carried out a comprehensive examination of 200 children with bronchial asthma aged 6 to 17 years who were inpatient treatment at the VODKL pulmonology department during 2015-2017 and 40 practically healthy children.

Among the 200 examined children with bronchial asthma, patients aged 6 to 11 years were 2.39 times more than children with asthma who were 12 to 17 years of age with bronchial asthma. It was found that the number of boys with bronchial asthma was almost three times as high as the number of girls. The average age of the examined patients was $(10,38 \pm 2,85)$ years.

Patients were divided into three representative groups according to the form of BA: an allergic one that was divided into IgE-dependent ($29.50 \pm 2.99\%$) and IgE-independent ($21.50 \pm 3.28\%$) and mixed ($38, 50 \pm 3.44\%$). Equally, they met both boys and girls. It was established that in the group of children of 6-11 years of age, the mixed version met twice as often than other forms, and in the group of patients 12-17 years also twice the prevalence of the atopic variant of the allergic form of bronchial asthma.

Scientific novelty of the obtained research results. Scientific data on the characteristics of the course of bronchial asthma in children depending on the form and type of disease control are supplemented. For the first time, 25-hydroxy-

cholecalciferol deficiency was found to be significantly associated with atopic form of bronchial asthma (OR = 2.032; 95% CI: 1,381-10,854), and the nonatopic variant of the disease is accompanied by the highest values of serum calcium L-37 (OR = 10.082; 95% CI: 2.551-39.850), which directly depends on the degree of gravity.

For the first time, a comparison was made between individual indicators of the state of the immune system in children with bronchial asthma and the content of antimicrobial peptides and 25-hydroxycholecalciferol. Thus, the significance of immunoglobulins A, M and G in children with bronchial asthma was significantly ($p \leq 0.05$) higher in patients with LL-37 than 51% in children with low levels of caffeine antimicrobial peptide. CD3 (T-lymphocytes), CD4 (T-helper cells) and CD8 (T-suppressors) had the highest values in children with bronchial asthma with the content of LL-37 in serum more than 51.9 pg / ml.

For the first time, a relationship was established between the indicators of external respiration and the level of LL-37 cauterized lidocaine in serum. Thus, FJEL and OFV1 at 8.18% and 7.13% respectively were higher with LL-37 calcitonin content less than 17.55 $\mu\text{g} / \text{ml}$ in serum compared to patients in which the content of this antimicrobial peptide was determined to be higher than 51.9 pg / ml The indicator of maximum ventilation of the lungs is significantly lower with the content of LL-37 calcitonin in serum more than 51.9 pg / ml.

The negative mean power of correlation between the content of interleukins 1 ($r_{xy} = -0.560$ ($p = 0.041$)) and 6 ($r_{xy} = -0.351$ ($p = 0.044$)) and the level of 25-hydroxycholecalciferol in children with bronchial asthma was established. Also, the relationship between the content of the antimicrobial peptide LL-37 in the serum of children with bronchial asthma and the level of serum IgA ($r_{xy} = -0.598$ ($p = 0.01$)), as well as between its contents and phagocytic ($r_{xy} = 0.469$; ($p = 0.01$)) and immunoregulatory indices ($r_{xy} = 0.679$; ($p = 0.01$)).

The practical value of the results. The practical value of the work is to scientifically substantiate the expediency of determining the content of 25-hydroxycholecalciferol as one of the markers of atopic form of bronchial asthma in children and a low level of disease control.

New data on the possibility of responding to the treatment of children with bronchial asthma, with various forms of the disease, taking into account the pathogenetic role of antimicrobial peptides and 25-hydroxy-cholecalciferol were obtained. Thus, the use of inhaled glucocorticoids and combination therapy of inhaled glucocorticoids with long-acting beta-agonists in patients with atopic bronchial asthma was associated with a 25 (OH) D3 increase (OR = 2.312; 95% CI: 1.110 - 2.887 and OR = 3.991; 95% CI: 2.631 - 7.916, respectively) and reduction in the serum calcium L-37 (OR = 2.114; 95% CI: 1.199 - 2.824 and OR = 2.591; 95% CI: 2.631 - 7.916).

The author has scientifically substantiated and proposed a method of diagnosis of bronchial asthma in children by determining the content of antimicrobial peptides, which allows to be determined with the subsequent tactics of basic anti-inflammatory treatment and to achieve adequate control (patent for utility model u 2016 12839 dated 16.12.2016 "Method of diagnosis of bronchial asthma in children by determination of the content of antimicrobial peptides").

Key words: asthma, children, cathelicidin, 25-hydroxycholecalciferol, treatment.

List of publications on the topic of the dissertation:

1. Dudnyk V.M., Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Features of the clinical course of various forms of bronchial asthma in children. *Bukovinsky Medical Bulletin*. 2016. T. 20, № 4 (80). P. 74–78.
2. Dudnyk V.M., Zaichko N.V., Fedchushen O.P. The activity of antimicrobial peptides and 25-hydroxycholecalciferol in children with bronchial asthma. *Perinatology and pediatrics*. 2017. № 1 (69). P. 121–125.
3. Fedchushen O.P. The content of 25-hydroxycholecalciferol in children with various forms of bronchial asthma. *Bulletin of the Vinnytsia National Medical University*. 2017. T.21, №1 (P. 1). P. 88–92.
4. Dudnyk V.M., Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Changes in the lung function depending on the 25- hydroxycholecalciferol and catheliticidin LL-37 serum level in children with asthma. *Fundamentalis scientiam*. 2017. № 4 (5). P. 97–100.

5. Dudnyk V.M. , Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Cellular and humoral immunity in children with asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. 7 (2). P. 296-304.
6. Patent for utility model “ Method of diagnosis of bronchial asthma in children by determining the content of antimicrobial peptides” No. 12839, Registered in the State Register of Patents of Ukraine for utility models. 16. 12. 2016.
7. Dudnyk V.M., Khromykh K. V., Fedchushen O.P. The content of 25-hydroxycholecalciferol in children with non-allergic bronchial asthma. Medical science and practice in the conditions of modern transformational processes: International Scientific and Practical conference, 21–22 april 2017, Lviv, 2017. P. 65–68.
8. Fedchushen O.P. The value of the content of 25-hydroxycholecalciferol in children with bronchial asthma. Medical science and practice at the present historical stage: International Scientific and Practical conference, 5–6 may 2017. Kyiv, 2017. P. 89–92.
9. Dudnyk V.M., Khromykh K.V., Fedchushen O.P. Diagnostic value of the content of antimicrobial peptide c-terminal hcap18 cathelicidin LL-37 in children with asthma. Infectious Diseases in Practitioner of Internist: Modern Aspects. - materials of All-Ukrainian sciences.-Practice. conf. Dedicated to the 20th anniversary of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology SumSU, 25 – 26 may 2017, Sumu. 2017. P. 105 – 108
10. Dudnyk V.M., Khromykh K.V., Fedchushen O.P. Diagnostic value of the content of antimicrobial peptides in children with non-allergic asthma. International research and practice conference “Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine”. 28 – 29 april, Lublin, Poland, 2017, p. 45 – 48

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	9
ВСТУП	10
РОЗДІЛ 1. Сучасні аспекти патогенезу, клініки, діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. Патогенетична роль антимікробних пептидів та вітаміну Д. Огляд літератури.....	16
1.1 Патогенетична роль 25-гідроксиколекальциферолу у розвитку бронхіальної астми у дітей.....	22
1.2 Значення антимікробних пептидів у розвитку бронхіальної астми у дітей.....	27
РОЗДІЛ 2. Дизайн, матеріал та методи дослідження.....	35
2.1 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	37
2.2 Методи дослідження	55
РОЗДІЛ 3. Вміст кателіцидину LL-37 та 25-гідроксиколекальциферола залежно від періоду, ступеню важкості, рівня контролю захворювання та маркерів активності запального процесу.....	60
3.1. Вміст кателіцидину LL-37 та 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку, статі, періоду, ступеня важкості та рівня контролю захворювання.....	62
3.2. Характер взаємозв'язків між вмістом кателіцидину LL-37, 25- гідроксиколекальциферола в сироватці крові та маркерами активності запального процесу.....	67
РОЗДІЛ 4. Показники функції зовнішнього дихання та стану імунної системи при бронхіальній астмі у дітей, та їх взаємозв'язки з вмістом 25- гідроксиколекальциферола.....	74
4.1 Взаємозв'язок показників функції зовнішнього дихання та вмісту	

	11
кателіцидину LL-37 та 25-гідроксіхолекальциферола.....	76
4.2 Порівняльний аналіз вмісту кателіцидину LL-37, 25-гідроксіхолекальциферола та окремих показників гуморального і клітинного імунітету	84
РОЗДІЛ 5. Ефективність лікування бронхіальної астми у дітей залежно від виду базисної протизапальної терапії з урахуванням вмісту кателіцидину та 25-гідроксіхолекальциферолу.....	96
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	114
ВИСНОВКИ	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	132
ДОДАТКИ	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

25(OH)D ₃	– 25-гідроксиколекальциферол
АМП	– антимікробні пептиди
БА	– бронхіальна астма
ІГК	– інгаляційні глюкокортикоїди
МВЛ	– максимальна вентиляція легень
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за одну хвилину
ПОШВ	– пікова об'ємна швидкість видиху
СРП	– С – реактивний протеїн
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
CD3	– Т-лімфоцити
CD4	– Т-хелпери
CD8	– Т-супресори
CD22	– В-лімфоцити
CD16	– НК-клітини
IgA	– імуноглобулін А
IgE	– імуноглобулін Е
IgG	– імуноглобулін G
IgM	– імуноглобулін M
OR	– відношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. Бронхіальна астма - захворювання, основу якого становить хронічне запалення дихальних шляхів, що супроводжується змінами чутливості та реактивності бронхів і проявляється нападами ядухи, нападоподібним кашлем, дистанційними хрипами та задишкою; характерна зворотня обструкція без легеневих ознак алергії, може супроводжуватись еозинофілією крові та/або еозинофілією в харкотинні. Таким чином, сучасне визначення БА містить основні положення, які відображають запальну природу захворювання, основний патофізіологічний механізм - гіперреактивність бронхів та основні клінічні прояви - симптоми обструкції дихальних шляхів [Охотникова О.М., 2014; Колоскова О.К., 2017].

Найбільша поширеність БА спостерігається в європеїзованих, індустріалізованих країнах, і нещодавно було припущено, що дефіцит 25-гідроксіхолекальциферолу може частково пояснити механізми розвитку захворювання. Так, встановлено, що дефіцит 25-гідроксіхолекальциферолу асоціюється з підвищеним рівнем медіаторів запалення, збільшенням синтезу цитокінів та гамма-інтерферону, що призводить до включення процес макрофагів [Salvatore Chirumbolo et al, 2017]. Заповнення дефіциту 25-гідроксіхолекальциферолу призводить до зниження рівнів цих маркерів, а також має антипроліферативну та мембраностабілізуючу дії [Confino-Cohen R. et al., 2014]. Саме тому наголошується на необхідності проведення додаткових досліджень щодо визначення ефективності прийому 25-гідроксіхолекальциферолу як одного із методів запобігання розвитку БА, а також яким чином його застосування впливає на хворих з важкою формою захворювання.

На сучасному етапі БА прийнято розглядати як поліетіологічне захворювання, а роль у загостренні приділяється не лише IgE – опосередкованим алергічним реакціям. Важливим є розуміння того, що у патогенезі неатопічного варіанту БА значну роль відіграють інфекційні агенти,

що стимулюють продукцію Т-хелперів 17-го типу, які у свою чергу продукують інтерлейкін 17, який спроможний індукувати експресію багатьох медіаторів запалення, в тому числі α 1-антитрипсину, інтерлейкіну 1, 6 та 8 [WillemienThijs et al., 2015]. Саме тому даний варіант БА погано піддається базисній терапії і потребує збільшення дози інгаляційних глюкокортикоїдів, а також використання комбінованих засобів. Діагностика атопічного варіанту БА IgE – опосередкованого полягає у визначенні вмісту еозинофілів у крові та мокротинні, вмісту загального та специфічних IgE, а також проведення шкірних алерго-тестів із різними групами алергенів [Arikoglua T. et al., 2016]. Що стосується підтвердження неатопічної форми БА, воно полягає у визначенні інфекційного агента, шляхом встановлення вмісту IgM, IgG до причино значущого збудника, але найчастіше встановити його одразу майже неможливо [Леженко Г.О., 2017].

Саме тому ми сконцентрували свою увагу на встановленні вмісту протимікробних пептидів, а саме С-кінцевого hCAP18 кателіцидину LL-37 людини, синтез яких активується мікробними частинками шляхом зв'язування з Toll-рецепторами, однак, це не єдиний механізм.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами. Робота виконана на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова і була фрагментом науково-дослідної роботи «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (№ державної реєстрації 0114U001493).

Мета роботи: підвищення ефективності лікування дітей з бронхіальною астмою на підставі нових наукових даних про патогенетичну роль антимікробних пептидів та вітаміну Д.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних завдань:

1. Визначити клінічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей залежно від віку, статі та форми захворювання, з урахуванням супутньої патології і провокуючих чинників.

2. Оцінити зміни вмісту антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові залежно від ступеня тяжкості, рівня контролю захворювання дітей з бронхіальною астмою.
3. Встановити наявність взаємозв'язку між рівнем антимікробних пептидів кателіцидину LL-37, 25-гідроксіхолекальциферолу та маркерами активності запального процесу при бронхіальній астмі.
4. Дослідити показники функції зовнішнього дихання та стану імунної системи при бронхіальній астмі у дітей, та їх взаємозв'язки з кателіцидином LL-37 та 25-гідроксіхолекальциферола
5. Проаналізувати ефективність лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням патогенетичної ролі антимікробних пептидів та вітаміну Д.

Об'єкт дослідження – бронхіальна астма у дітей.

Предмет дослідження - клініко-анамнестичні показники, стан імунної системи, показники функції зовнішнього дихання при бронхіальній астмі, показники алергологічного статусу, в тому числі вміст загального та специфічних IgE, біохімічні показники запального процесу, вміст еозинофілів в мокроті та крові, вміст 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові, вміст кателіцидину LL-37, ефективність лікування бронхіальної астми у дітей.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, цитоморфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей залежно від форми та рівня контролю захворювання. Вперше встановлено, що дефіцит 25-гідроксіхолекальциферолу достовірно асоціюється із atopічною формою бронхіальної астми (OR=2,032; 95 % CI: 1,381 – 10, 854), а неatopічний варіант захворювання супроводжується найвищими значеннями кателіцидину LL-37 в сироватці крові (OR=10.082; 95 % CI: 2.551-39.850), що безпосередньо залежить від ступеню важкості.

Вперше зроблено співставлення між окремими показниками стану імунної

системи при бронхіальній астмі у дітей та вмістом антимікробних пептидів і 25-гідроксіхолекальциферола. Так, значення імуноглобулінів А, М та G у дітей, хворих на бронхіальну астму, були достовірно ($p \leq 0,05$) вищими у пацієнтів із рівнем кателіцидину LL-37 більше 51,9 нг/мл, аніж у дітей із низьким вмістом даного протимікробного пептиду. CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери) та CD8 (Т-супресори) мали найвищі значення у дітей, хворих на бронхіальну астму із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові більше 51,9 нг/мл.

Вперше визначено зв'язок між показниками функції зовнішнього дихання та рівнем кателіцидину LL-37 в сироватці крові. Так, ФЖЄЛ та ОФВ₁ на 8,18 % та 7,13 % відповідно вищі при вмісті кателіцидину LL-37 менше 17,55 нг/мл в сироватці крові у порівнянні із пацієнтами, у яких вміст даного протимікробного пептиду визначався вище 51,9 нг/мл. Показник максимальної вентиляції легень достовірно нижчий при вмісті кателіцидину LL-37 в сироватці крові понад 51,9 нг/мл.

Встановлено негативний середньої сили взаємозв'язок між вмістом інтерлейкінів 1 ($r_{xy} = -0,560$ ($p = 0,041$)) та 6 ($r_{xy} = -0,351$ ($p = 0,044$)) і рівнем 25-гідроксіхолекальциферолу у дітей із бронхіальною астмою. Також встановлено взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, та рівнем сироваткового IgA $r_{xy} = -0,598$ ($p = 0,01$), а також між його вмістом та фагоцитарним ($r_{xy} = 0,469$; ($p = 0,01$)) та імунорегуляторним індексами ($r_{xy} = 0,679$; ($p = 0,01$)).

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення роботи полягає у науковому обґрунтуванні доцільності визначення вмісту 25-гідроксіхолекальциферолу як одного із маркерів атопічної форми бронхіальної астми у дітей та низького рівня контролю захворювання.

Отримано нові дані щодо можливості відповіді на лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, із різними формами захворювання із урахуванням патогенетичної ролі антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферолу. Так, використання ІГК та комбінованої терапії ІГК із БАТД у пацієнтів із атопічною бронхіальною астмою асоціювався із підвищенням вмісту 25(OH)D₃

(OR=2.312; 95 % CI: 1.110 – 2.887 та OR=3.991; 95 % CI: 2.631 – 7.916 відповідно) та зниження кателіцидину LL-37 (OR=2.114; 95 % CI: 1.199 – 2.824 та OR=2.591; 95 % CI: 2.631 – 7.916) в сироватці крові.

Дисертантом науково обґрунтовано та запропоновано спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів, що дозволяє визначитись із подальшою тактикою базисного протизапального лікування та досягнути адекватного контролю (патент на корисну модель у 2016 12839 від 16.12.2016 «Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів»).

Впровадження результатів досліджень в практику. Результати досліджень впроваджені у практику роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, обласних лікарень Чернівецької, Харківської, Київської та Одеської областей.

Наукові розробки та результати дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр педіатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначив напрямок наукового дослідження, сформулював мету і завдання роботи, розробив методологію дослідження, обрав комплекс біохімічних та інструментальних методів дослідження, здійснив набір тематичних хворих та їх об'єктивне обстеження.

Безпосередньо автором виконано клінічні спостереження та лікування хворих на бронхіальну астму, проаналізовано результати клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації.

Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці і доповіді. Власноруч написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати

доповідалися та обговорювалися на наукових засіданнях кафедри педіатрії №2 (м.Вінниця, 2015, 2016, 2017 рр.), XVIII та XIX Всеукраїнських науково-практичних конференцій «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м. Львів, 22-23 вересня 2016 р. та м. Полтава, 20 – 22 вересня 2017 р.), XIII та XIV конгреси педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 11-13 жовтня 2016 р. та м. Київ, 10 – 12 жовтня 2017 р.), Міжнародній науково–практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (м. Львів, 21-22 квітня 2017 р.), Міжнародній науково–практичній конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (м. Київ, 5-6 травня 2017 р.) науково-практичних конференціях «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резника (м. Одеса, 14-15 квітня 2016 р. та м. Одеса, 6 – 7 квітня 2017 р.), International research and practice conference “Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine” (Lublin, Poland 28 – 29 april, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових робіт, з яких 5 статей, в тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, 2 статті – в іноземних виданнях; 4 наукових праць надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 155 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Робота ілюстрована 77 таблицями та 6 рисунками. Список використаної літератури містить 122 джерела, з яких 41 робота кирилицею і 81 робота латиницею, що складає 11 сторінок.

РОЗДІЛ 1

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ. ПАТОГЕНЕТИЧНА
РОЛЬ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ ТА ВІТАМІНУ Д ПРИ
БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

На сучасному етапі в структурі поширеності, захворюваності та смертності серед інших видів патології на третє місце виходять хронічні неспецифічні захворювання легень. Бронхіальна астма (БА) – захворювання, актуальність і поширеність якого складно переоцінити в сучасних умовах, адже вона залишається найбільш поширеним хронічним захворюванням у дітей по всьому світу і є однією з основних причин погіршення якості життя пацієнтів [48]. Вперше згадки про дану патологію зустрічались ще у давнину, і в даний час, незважаючи на великий арсенал терапевтичних можливостей, БА залишається великою медико – соціальною проблемою в педіатрії, з якою пов'язана значна кількість питань, тому дане захворювання називають іноді парадоксальним [17]. Значимість БА визначається її поширеністю – у дитячому віці вона становить близько 10 %, а також тим, що дана патологія є інвалідизуючим захворюванням: в структурі загальної інвалідності БА серед дітей підліткового віку (10 – 14 років) займає четверте місце [22]. Крім того, звертають на себе увагу, що намітилися несприятливі тенденції, а саме, зростання захворюваності, збільшення тяжкості перебігу БА і пов'язане з цим зростання летальності.

З сучасних позицій БА розглядається як гетерогенне захворювання з різними клініко-патогенетичними варіантами перебігу, які обумовлюють особливості реакції на лікування та віддалені результати хвороби. Генетична комплексність БА визначає проміжні клінічні варіанти її перебігу, які не можуть бути пояснені окремим патогенетичним механізмом розвитку і однаковою відповіддю на лікування. неодноразово підкреслюється положення, яке не

підлягає сумніву, про те, що БА - надзвичайно гетерогенне захворювання, причому ця гетерогенність проявляється не тільки в розбіжностях між окремими хворими, але і в динаміці патологічного процесу у кожного хворого [13].

Гетерогенність БА з усім розмаїттям клінічних форм, відмінностями в тяжкості перебігу і, в особливих випадках, резистентністю до стандартного лікування привели останнім часом до дискусії щодо того, чи є БА комплексним захворюванням з різними патогенетичними варіантами перебігу або ж астма - синдром, характерний для кількох хвороб, спільною рисою яких є наявність бронхіальної обструкції [44]. Ці нові зміни в парадигмі БА привели принаймні до виділення різних форм на підставі клінічних ознак, біологічних і генетичних маркерів.

Різні автори при виділенні окремих варіантів БА описують клінічні та морфологічні характеристики, найбільш значущі тригери, наявність супутньої патології, а також унікальні відповіді на лікування. Так, щодо тривалості та тяжкості захворювання виділяють астму з раннім (в дитячому віці) і пізнім дебютом, астму з частими загостреннями, астму з фіксованою бронхіальною обструкцією, астму тяжкого перебігу («рефрактерна», «тендітна», «стероїд-резистентна») [24].

На сьогодні відповідно до класифікації за формою виділяють (2013 рік):

- 1) алергічна (атопічна, екзогенна, або з перевагою алергічного компоненту, J45.0), яка виникає під впливом неінфекційних інгаляційних алергенів (алергенів тваринного і рослинного походження, а також деяких простих хімічних сполук) у дітей з atopічною конституцією;
- 2) неалергічна (ендогенна, J45.1), до якої належать неімунні форми БА (астма фізичного і психоемоційного зусилля, аспіринова астма);
- 3) змішана (J45.8), за якої розвиток і подальший перебіг захворювання відбувається під дією різних факторів (алергенів, неімунних, неспецифічних подразників та інфекційних збудників) [12].

Потенційні тригери і деякі супутні стану обумовлюють особливості

клінічної картини і перебігу БА, що дозволяє виділити в окремі форми вірус-індуковану астму, астму фізичного зусилля, аспірин-чутливу астму, астму курця, астму, що поєднується з ожирінням, астму з обструктивним нічним апное і астму, що поєднується з гастро-езофагально-рефлюксною хворобою [26].

У індивідуума, що страждає на БА, може бути присутнім кілька варіантів одночасно, більш того, один може трансформуватися в інший. До теперішнього часу не отримано епідеміологічних даних щодо стабільності перебігу захворювання протягом життя пацієнта. Крім того, відомо, що такі характерологічні або поведінкові особливості пацієнта, як прихильність до лікування і куріння, є додатковими факторами, що модифікують варіанти БА [27]. Прихильність до лікування може поліпшити перебіг захворювання і перевести важкий перебіг захворювання в середньої тяжкості. З іншого боку, особистісні особливості і невротичні порушення, а також неадекватні особистісні реакції на захворювання (тривожно-депресивні, фобічні, анозогнозичні, істеричні, іпохондричні) зумовлюють деструктивні форми поведінки хворих, які потім трансформуються в поведінкові стереотипи, що полегшують розвиток астматичних симптомів по нервово психічному механізму, можуть призводити до торпедного перебігу БА, резистентність до стандартного лікування [28].

Доведено, що будь-який респіраторний вірус може бути тригером загострень БА. Не дивлячись на інтенсивний розвиток молекулярної біології, вірусології та міждисциплінарний підхід вкрай складно досліджувати механізми запалення дихальних шляхів при вірус-індукованій загостренні БА. Вчені визнають, що при БА практично неможливо управляти тим запаленням (за висловом відомого американського професора Szefler S. - «вулканом»), яке запускається вірусною інфекцією. Є наукове припущення: чим важче протікає ГРВІ у дітей раннього віку, тим вище у них ризик виникнення БА в подальшому. Можливо, цьому процесу більше сприяють раніше перенесені бронхіоліти та/або повторні епізоди свистячого дихання, індуковані респіраторними вірусами [105].

Як показує аналіз літератури, вчені виділяють найбільш значущі в цих процесах фактори, а саме: генетичні особливості, що детермінують сприйнятливість організму до важких вірусних інфекцій; порушення відповіді вродженої і адаптивної імунної системи на вірусну інфекцію. Зокрема, мова йде про дефіцит продукції епітеліальними клітинами антивірусних інтерферонів I типу - IFN-альфа і IFN-бета, які в нормі через активацію Toll-подібного рецептора 3 розпізнають РНК вірусу, що веде до апоптозу інфікованих клітин, обмеження реплікації вірусу і його вивільнення [106]. Нездатність епітеліальних клітин бронхів продукувати IFN-бета, коли вони інфікуються вірусами, посилює припущення вчених про важливу роль дефекту вродженого імунітету як одного з основних механізмів персистуючого перебігу БА [42]. Саме тому заміщення дефіциту інтерферонів вчені розглядають як один з підходів до терапії БА. З іншого боку, не менш важливу роль відіграє адаптивний імунітет: вірусні інфекції призводять до вивільнення і запуску цілого каскаду прозапальних цитокінів та хемокінів Т-клітин [100].

Ті ж цитокіни, які викликають запалення, спровоковане контактом зі специфічними алергенами у індивідуумів з алергією, можуть навіть направити імунну відповідь слизової оболонки респіраторних вірусів від звичайного захисної відповіді Th1 до Th2, і замість відповіді до вірусної пептидного стимуляції в звичайному плані з продукцією інтерферон-гамма і цитолітичним ефектом інфікованих епітеліальних клітин, продукуються Th2 цитокіни і найбільш важливий з них інтерлейкін-4, що привертає клітини, які беруть участь в алергічному запаленні, а також інтерлейкін -8, туморнекротичний фактор та ін. Цитокіни взаємодіють також з іншими клітинами, такими як макрофаги, і ці клітини секретують свій профіль цитокінів [71]. Таким чином, порушується регуляція існуючого запалення і виникає каскад взаємно підсилюючих ефектів.

Інший медіатор, який продукується епітелієм, втягується в розвиток БА - оксид азоту. Оксид азоту може надавати антивірусний ефект і є частиною відповіді на вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів [76]. Він також є

медіатором, що підсилює бронхіальний кровотік, еозинофільну інфільтрацію, пошкодження дихального епітелію, і може пригнічувати проліферацію Th1 Т-клітин, зрушуючи профіль Т-клітинних цитокінів в сторону Th2 відповіді. Кініни, що представляють пептидні гормони, які утворюються в тканинах і рідинах, залучаються до патогенезу БА у зв'язку з бронхоконстрикторною і прозапальною дією [103]. При експериментальних риновірусних інфекціях істотно підвищується рівень кінінів, а також загальний рівень IgE в сироватці. Підвищення рівня вірус- і алергенспецифічних IgE може відобразити порушення регуляції продукції IgE [15].

Атопічний варіант БА вважається найбільш вивченим, пов'язаний з еозинофільною клітинною інфільтрацією, активацією еозинофілів у вогнищі запалення і викидом агресивних медіаторів, які, в свою чергу, слугують біологічними маркерами даного запального процесу. Для даної форми характерний взаємозв'язок з атопічним дерматитом і алергічним ринокон'юнктивітом, дебют в дитячому віці і загострення після контакту з алергеном [31].

В результаті недостатньої генерації регуляторних Т-клітин відзначається зниження функціональної активності Treg і, як результат, зміщення відповіді в бік Th2 [1]. Th2-клітини, в свою чергу, активізуючись, продукують ряд лімфокінів (IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10), а також експресують на своїй поверхні ліганд для CD40 (CD40L або CD154), що забезпечує необхідний сигнал для В-клітини до індукції синтезу IgE [99]. Для даної форми характерно підвищення експресії спеціалізованих рецепторів FcεRI, що мають високу спорідненість до IgE, ушкодження епітелію, гіперплазія келихоподібних клітин, потовщення ретикулярної пластини базальної мембрани і гіпертрофія гладкої мускулатури [73].

Вміст оксиду азоту в повітрі, що видихається, як правило, збільшено, і було запропоновано його визначення в якості маркера активності еозинофільного запалення [43]. Відносний ризик БА внаслідок еозинофільного запалення в популяції становить близько 50% [16]. Дана форма БА

характеризується сприятливим перебігом і гарною відповіддю на протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами.

Широкий віковий діапазон дитячої БА (від народження до 18 років) означає, що симптоми, патогенез та патофізіологія, діагностичні інструменти та підходи до лікування будуть істотно відрізнятися [14]. Так, у підлітків важка БА, також як і в інших вікових групах, часто асоційована з атопією, виразністю бронхіальної обструкції, відповіддю на бронходилататори і метахоліном. Але базальний рівень $ОФВ_1$ у важких астматиків підлітків нижче, ніж теоретичне значення для їх вікової групи, і на відміну від дітей дошкільного та шкільного віку не завжди повністю супроводжується зворотністю бронхообструкції, що дає можливість припускати наявність патерну ремоделювання дихальних шляхів, що формується ще в допідлітковому періоді [35].

Необхідною умовою для оптимального лікування БА у дітей стає концепція, що об'єднує генетику із механізмом захворювання і терапевтичним ефектом. Відносний внесок генетичних факторів нерідко складно визначити. Тому молекулярно-генетичне дослідження фенотипів астми представляє особливий інтерес. До розвитку БА мають відношення більше 100 генів, в тому числі в таких областях, як вироблення алергенспецифічних IgE (атопія), прояви бронхіальної гіперреактивності, утворення медіаторів запалення, цитокінів, баланс між Th1/Th2-опосередкованими типами імунної відповіді [107]. Інтенсивно вивчаються генетичні фактори в фармакотерапії астми, відповіді на протиастматичне лікування (гени, що кодують β -рецептори, які регулюють відповідь на глюкокортикоїди, антилейкотрієнові препарати) [34].

Проведені клініко-епідеміологічні дослідження підкреслюють варіабельність БА. Це багатовимірне явище, яке включає мінливість у віковій еволюції, клінічних, фізіологічних і патологічних параметрах. На сьогоднішній день розгляд цих розрізнених доменів в єдиній моделі досить важко. Нові можливості багатостороннього підходу для виявлення еволюції БА та її окремих форм надають сучасні методи біостатистики, в тому числі факторний,

кластерний аналіз та ін.[30].

Таким чином, вивчення особливостей клінічного перебігу БА, залежно від форми та супутньої патології, врахуванням соматичних, психологічних та соціальних аспектів, може дозволити не тільки поглибити наші уявлення про розглянуті форми патології та їх патогенез, але і, в кінцевому рахунку, поліпшити якість надання допомоги пацієнтам шляхом здійснення індивідуалізованих лікувальних і реабілітаційних програм.

1.1 Патогенетична роль 25-гідроксихолекальциферолу у розвитку бронхіальної астми у дітей

Найбільша поширеність астми спостерігається в європеїзованих, індустріалізованих країнах, і нещодавно було припущено, що дефіцит 25(OH)D₃ може частково пояснити цей механізм. Дослідження на тваринах моделях і ембріональних тканинах людини показують, що 25(OH)D₃ відіграє певну роль в ембріональному рості і дозріванні легені [40]. Епідеміологічні дослідження також припустили, що пренатальне споживання високих доз 25(OH)D₃ надає захисний ефект проти розвитку обструктивних захворювань у дітей молодшого віку. 25(OH)D₃ може захищати проти респіраторних захворювань, граючи свою роль в активації протимікробних білків або надаючи численні ефекти на імунну систему [122]. Крім цього, відіграє терапевтичну роль у лікуванні стероїд-резистентної БА, а більш низький рівень 25(OH)D₃ пов'язують із підвищеним ризиком загострень БА. Підвищення рівня 25(OH)D₃ є перспективним для первинної профілактики БА, купування загострень захворювання та лікування стероїдної резистентності [87]. Але залишається нез'ясовним рівень циркулюючого 25(OH)D₃, який потрібен для оптимальної функції імунної системи. Так як дефіцит 25(OH)D₃ переважає навіть у сонячних районах, потрібне проведення клінічних досліджень, щоб точно відповісти на питання про роль 25(OH)D₃ у розвитку БА.

Вчені з Університету Пенсільванії (США) з'ясували, що 25(OH)D₃

уповільнює погіршення дихальної функції у людей, що страждають БА і хронічним бронхітом. Відбувається це за рахунок уповільнення проліферації гладкої мускулатури в дихальних шляхах [130].

В експерименті з клітинами, узятими у здорових людей і у людей, що страждають на БА, кальцитріол, який являє собою одну з форм 25(OH)D₃, знижував вироблення факторів росту, що викликають проліферацію гладком'язових клітин, зменшуючи тим самим ремоделювання бронхіального дерева [41].

На даний період проведено лише кілька досліджень, в яких безпосередньо вивчалася роль 25(OH)D₃ у розвитку БА.

Первинні прямі докази, що свідчать про роль 25(OH)D₃ у розвитку алергічних захворювань, зокрема БА, отримані з досліджень по генетичним зв'язкам у двох паралельних дослідженнях на пацієнтах з Північної Америки повідомлялося про достовірний взаємозв'язок між поліморфізмом гена рецептора 25(OH)D₃ (VDR) та БА [53, 54]. Але в двох наступних досліджень у Німеччині не виявлено достовірного взаємозв'язку [84, 85], хоча в обох дослідженнях взяло участь менша кількість пацієнтів, ніж у попередніх. Нещодавно та ж німецька група дослідників виявила, що присутні певні генетичні варіації, окрім гена VDR, що приймають участь у метаболізмі 25(OH)D₃ і сигнальних шляхах, та спостерігаються переважно в дітей із БА [52].

Генетичні дослідження також проводилися на тваринах моделях і людських тканинах *in vitro*. Дослідження на мишачих моделях, які проводилися однією дослідницькою групою, показали, що у VDR-нокаутних мишей не розвивалася експериментальна астма [55]. Ряд досліджень проводили на людських тканинах виявили, що VDR присутній в гладком'язових клітинах бронхів людини [80]. Що більш важливо, вони показали, що експресія численних генів регулюється в цих клітинах після стимуляції 25(OH)D₃, включаючи гени, що відповідають за схильність і патогенез. Аналізи даних по експресії генів дозволили розробити різні біологічні сценарії, за якими VDR може бути пов'язаний з розвитком БА, включаючи скорочення гладком'язових

клітин, запалення, а також регуляцію рівнів глюкокортикоїдів та простагландину [66]. Більш детальні аналізи вказали на мережу активації генів, що мають функціональну значимість по руху клітин, росту і проліферації клітин, і клітинної смерті, яка ймовірно відіграє свою роль у ремоделюванні повітряних шляхів, яке відбувається у деяких астматиків [86].

Значення інфекційних процесів у розвитку БА має досить важливе значення, зокрема у дітей молодшої вікової групи. Респіраторні віруси є потужними активуючим фактором загострення БА, та респіраторні вірусні інфекції в ранній період життя пов'язані з розвитком БА [32, 123]. Хоча виявилось, що астматики не схильні до підвищеного ризику розвитку інфекцій, вони схильні до високого ризику більш важких симптомів подібних інфекцій [23]. Рівень 25(OH)D₃ являє собою один з факторів, який може опосередковувати ризик розвитку БА на тлі респіраторних інфекцій. 25(OH)D₃ індукуює продукцію протимікробної поліпептиду, кателіцидину [84], який має бактеріальні та противірусні ефекти [51, 52].

Рецептори 25(OH)D₃ і VDR, [53] метаболічні ферменти 25(OH)D₃ [56] були визначені в клітинах імунної системи, наприклад, Т [61], що активуються бета-клітини [55] і дендритні клітини [64]. На дослідженнях мишачих моделей отримані відомості, що 25(OH)D₃ може індукувати зміна балансу між цитокінами типу Th1 і Th2- щодо домінантності Th2 [67]. Знижена секреція цитокінів Th1 інтерлейкіну-2 і ІФН-у [65] і підвищена секреція цитокіну Th2 інтерлейкіну - 4 [54] спостерігалися в декількох експериментах після лікування 25(OH)D₃. Однак Matheu et al показали, що 25(OH)D₃ має двоїсті ефекти, підсилюючи і пригнічуючи алергічну відповідь Th2 в мишачих моделях при наявності легеневого еозинофільного запалення [73]. Topilski et al, використовуючи мишачу модель *in vivo* Th2-залежної БА, показали, що 25(OH)D₃ надає величезний ефект на інактивацію запальної відповіді і знижує продукцію інтерлейкіну-4 в рідині бронхоальвеолярного лаважу [85].

Згідно з цим, нещодавні дослідження показали, що миші, на яких впливали ультрафіолетовими променями спектра В (одноразова еритемна доза)

мали ослаблену реактивність дихальних шляхів і клітинну відповідь на алергени в дихальних шляхах [80]. У людських клітинах, $25(\text{OH})\text{D}_3$ також може інгібувати відповідь Th1- і Th2-типів. Pichler et al. показали, що в клітинах пуповинної крові людини CD4^+ і CD8^+ $25(\text{OH})\text{D}_3$ інгібує не тільки продукцію ІФН-у, викликану інтерлейкіном-2, але також пригнічує інтерлейкін-4 та інтерлейкін-4-індуковану експресію інтерлейкіна – 13 [69].

Крім ефектів $25(\text{OH})\text{D}_3$ на відповідь Th1 і Th2, все більше фахівців визнають, що вітамін сприяє індукцію регуляторних Т-клітин. Характерні ознаки регуляторних Т-клітин включають експресію потенційно інгібуючих цитокінів (інтерлейкіну 10 і TGF β) і здатність потенційно інгібувати антиген-специфічну активацію Т-клітин [79]. Ці ефекти $25(\text{OH})\text{D}_3$ на імунну систему підкреслюють регуляторну роль $25(\text{OH})\text{D}_3$ і, як вважають, координуються цілим рядом позаклітинних сигнальних шляхів в лімфоцитах і антиген-презентуючих клітинах, з яких найбільш значущими є інтерлейкін-10 і TGF β [61]. Ці сигнальні шляхи призводять або до надлишкової, або недостатньої експресії генів. Наприклад, було показано, що $25(\text{OH})\text{D}_3$ модифікує рівні або функцію білків NF- κ B [70]. І нарешті, $25(\text{OH})\text{D}_3$ -залежне зв'язування комплексів VDR безпосередньо з областями промотер генів, індукованих активацією, в лімфоцитах Th1 [75]. Існують безпосередні дані по БА, що свідчать про те, що $25(\text{OH})\text{D}_3$ може мати терапевтичну роль в усуненні стероїдної резистентності, посилюючи реактивність до глюкокортикоїдів для індукції інтерлейкіну-10. Так, отримано CD4^+ Т-клітини периферичної крові у стероїд-чутливих і резистентних пацієнтів з БА, і виявлено, що призначення $25(\text{OH})\text{D}_3$ нейтралізує стероїдну резистентність, індукуючи інтерлейкін-10 секретируючі регуляторні Т-клітини [118]. Подальше дослідження показало, що $25(\text{OH})\text{D}_3$ в комбінації з флутиказоном модулює секрецію прозапальних хемокінів гладком'язовими клітинами повітряних шляхів людини [71]. Додаткова роль $25(\text{OH})\text{D}_3$ при алергічній БА може полягати в посиленні ефектів алергенспецифічної імунотерапії. На мишачих моделях алергічної БА супутнє застосування $25(\text{OH})\text{D}_3$ із алергенспецифічною імунотерапією істотно

інгібувало гіперреактивність повітряних шляхів і посилювало зниження рівня специфічних IgE, еозинофілію повітряних шляхів і рівні цитокінів Th2 [70].

На підставі ефектів 25(OH)D₃ на розвиток імунної системи і легень, цікаво припустити, чи може достатній рівень 25(OH)D₃ запобігти розвитку БА у дітей. Нещодавно повідомлялося про те, що 25(OH)D₃ має захисні ефекти на формування фенотипів свистячого дихання у дітей молодшого віку у двох окремих когортах при споживанні високих доз з їжею в період вагітності [79]. Третє дослідження у Фінляндії з участю 1669 пар матерів з дитиною також показано захисний ефект споживання матір'ю 25(OH)D₃ у високих дозах на розвиток БА у 5-річних дітей [76]. Крім цього, в цьому останньому дослідженні також виявили захисний ефект споживання матір'ю 25(OH)D₃ у високих дозах на розвиток алергічного риніту у дитини [117].

Ці дослідження обмежуються тим фактом, що споживання 25(OH)D₃ розраховувалося на підставі опитувальників частоти споживання різних харчових продуктів (таким чином, не існує прямих даних за статусом 25(OH)D₃ у дітей) і може посилюватися якістю харчування. Але всі дослідження були скориговані по загальній калорійності харчування та інших нутрієнтів, пов'язаних зі здоровим харчуванням [114].

У дослідженні на 616 дітях з Коста-Ріки з БА у віці 6-14 років, було виявлено, що 28% дітей мали недостатні рівні 25(OH)D₃ [77]. Це відповідало даними інших досліджень, в яких було виявлено високу поширеність випадків дефіциту 25(OH)D₃ в сонячних районах. У скоригованих регресійних логістичних моделях підвищення рівнів 25(OH)D₃ на 10 лог-одиниць було пов'язано зі зниженими ризиками госпіталізації з причини астми за попередній рік (відносний ризик [OR] = 0,05, 95% довірчий інтервал [CI] = 0,004-0,71, P = 0,03), і застосування протизапальних препаратів за попередній рік (OR = 0,18, 95% CI = 0,05-0,67, P = 0.01). Крім цього, в скоригованих регресійних логістичних моделях рівні 25(OH)D₃ були достовірно і обернено пропорційно пов'язані з рівнями загального IgE і еозинофілів.

Таким чином, 25(OH)D₃ надає численні ефекти, крім підтримки здоров'я

та диференціації кісткової тканини. Що стосується БА, 25(OH)D₃ має численний вплив на імунну систему, на розвиток та функціонування дихальної системи. Попередні епідеміологічні дослідження дозволяють припустити можливу роль 25(OH)D₃ у розвитку БА і зниження числа її загострень. Але зважаючи на потенційні посилюючі факторів, потрібні чітко сплановані клінічні дослідження для подальшого вивчення ролі 25(OH)D₃ у дітей із БА. Крім цього, потрібна більша кількість досліджень, щоб визначити належний рівень циркулюючого 25(OH)D₃ для підтримки оптимальної імунної та захисної функції.

1.2 Значення антимікробних пептидів у розвитку бронхіальної астми у дітей

В даний час в науці та медицині велика увага приділяється речовинам, які мають антибіотичні властивості. Однією з груп таких речовин є антимікробні пептиди (АМП) - низькомолекулярні сполуки, побудовані з амінокислот і мають катіонну або амфіпатичну природу, які синтезуються в організмі більшості еукаріот у відповідь на потрапляння чужорідних мікроорганізмів [6].

АМП є неспецифічними факторами гуморального імунітету, мають ендотоксин-нейтралізуючу та імуномодулюючу активність, а також забезпечують захист проти широкого спектра мікроорганізмів: грамнегативних і грампозитивних бактерій, грибів, вірусів і найпростіших. АМП виступають не тільки у якості ендогенних антибіотиків, вони також відіграють важливу роль у розвитку процесів запалення, підтримці і регуляції адаптивної імунної системи [4].

Фагоцитуючі лейкоцити є центральним клітинним елементом вродженого імунітету у ссавців. На додаток до утворення токсичних вільних радикалів кисню і окису азоту, лейкоцити використовують широкий спектр АМП і білків. Більшість АМП представлено катіонними, гранули-асоційованими (полі)пептидами з афінністю до компонентів негативно зарядженої мікробної

клітинної стінки [30]. Останні дослідження в цій області, включаючи відкриття двох нових сімейств АМП (пептидоглікан розпізнають пептиди і желатинази-асоційований ліпокалін нейтрофілів), виявили тісний взаємозв'язок між кисень-залежною і кисень-незалежною системами і взаємодіями АМП із системою Toll-подібних рецепторів [106].

Про існування АМП відомо вже кілька десятиліть, але тільки нещодавно цікавість до цих молекул перейшла із площини фундаментальних досліджень імунної системи в клінічну область. Результати останніх досліджень привели до однозначних висновків про те, що дефекти в експресії або функціонуванні АМП можуть пояснити деякі аспекти патогенезу найрізноманітніших захворювань людини, таких як atopічний дерматит, муковісцидоз, дизентерію, викликану *Shigella*, карієс та ін [92]. В клінічній лабораторній практиці визначення рівнів АМП може бути корисно в якості маркерів системної активації нейтрофілів, при моніторингу перебігу інфекційних і запальних захворювань [7].

Протимікробну активність АМП пов'язують із їх можливістю взаємодіяти із ліпідними мембранами, за рахунок амфіпатичної структури та наявності позитивного заряду, що забезпечує гідрофобну та електростатичну дію. Електростатична взаємодія позитивно зарядженого АМП із негативно зарядженими компонентами клітинної мембрани мікроорганізму та їх адсорбція на поверхні мікробної клітини. Далі АМП проникає через капсулу або клітинну стінку організму та порушує структурну цілісність мембрани при вбудовуванні АМП. Клітина втрачає життєво важливі структури, дисипація мембранного потенціалу, дезорганізація мультиферментних комплексів, кластеризація заряджених ліпідів. Пригнічення процесів клітинного дихання, окисного фосфорилування, реплікації, транскрипції, синтезу білка та інших метаболічних процесів, а також накопичення в клітинах води викликає набухання та можливий розрив (осмотичний лізис) призводять до загибелі мікроорганізму [10].

Не дивлячись на постійну боротьбу мікроорганізмів із катіонними АМП, вони залишаються надійним захистом макроорганізму від інфекційних агентів

за рахунок ряду факторів. По – перше, вони здатні не лише до прямого, а і до опосередкованого знищення мікроорганізмів через найрізноманітніші імуномодельючі ефекти. По – друге, їх посилена продукція у вогнищі запалення створює надзвичайно високу концентрацію, яку мікробна клітина не в змозі компенсувати. Також враховуючи, що АМП мають за мішені досить неспецифічний та різноманітний набір структур, то їх тотальне переналаштування є досить енергетично затратним та складним процесом для мікроорганізму [9].

Відомі також інші ефекти АМП, зокрема участь в ангиогенезі через вплив на продукцію синдекана 1 та 4, що змінює активність гепарин-зв'язуючих факторів росту, або через регуляцію гіпоксія-індуцибельного фактора, що у свою чергу стимулює васкуло-ендотеліальний фактор росту. Цей ефект притаманний дефензивам та фрагменту LL-37 [86].

Серед АМП виділяють два основні класи дифензини та кателіцидини [6].

Кателіцидини - сімейство антимікробних білків, які головним чином виявлені в пероксидаза-негативних гранулах нейтрофілів. Ці сполуки синтезуються у вигляді препробілів, неактивні попередники, що мають консервативну N-кінцеву послідовність (N-кінцевий сигнальний пептид з 30 амінокислотних залишків), високо консервативну послідовність, що називають кателіновим доменом (99-114 амінокислотних залишки) та C-кінцевий антимікробний домен, довжина та амінокислотна послідовність якого змінюється у широких межах. Кателіновий домен має високу ступінь гомології із білком кателіном, що вперше був виділений із нейтрофілів свині та має 96 амінокислотних залишків та являється інгібітором каталепсичну L. Білок – попередник розщеплюється шляхом обмеженого протеолізу із вивільненням кателін – подібного білку та антимікробного пептиду. Вважається, що кателін – подібний фрагмент, так як і C-кінцевий пептид також проявляє ряд біологічних властивостей, пов'язаних із захисними системами організму. Кателіцидини продукуються головним чином у нейтрофілах та клітинах червоного кісткового мозку, а також у епітеліальних клітинах [8].

Людський катіонний антимікробний білок (hCAP18, м.м. 18 кДа) є до теперішнього часу єдиним ідентифікованим людським кателіцедином. Крім нейтрофілів hCAP18 виявлено в лімфоцитах і моноцитах, в сквамозному епітелії (рота, язика, стравоходу, шийки матки і вагіни), епітелії легеневої тканини, кератиноцитах при запальних захворюваннях та епідидиміті [3].

Один із найкраще вивчених α -спіральних кателіцединів – багатий аргініном та лізином пептид LL-37, що виробляється багатьма клітинами організму. Окрім протимікробної дії має широкий спектр інших біологічних функцій, а саме імуномодуюча, протипухлинна, прискорене заживлення ран, хемоатрактантна активність [122].

Кателіцедини мають широкий спектр антимікробної і імуномодуючої активності. У людини і мишей існує тільки один ген, відповідальний за вироблення кателіцединів, в той час як у інших ссавців їх декілька. Антимікробні пептиди, синтезовані в різних клітинах, можуть мати різні функції [32].

Кателіцедин LL-37, який синтезується в клітинах еккринових залоз і виділяється з потом, забезпечує його протимікробні властивості, а молекули LL-37, що виробляються в опасистих клітках, сприяють їх активації і втягують їх у імунний процес. Поряд з прямою антимікробною здатністю цей білок взаємодіє з іншими білками, викликаючи міграцію нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин, стимулює проліферацію ендотелію. У новонароджених вміст LL-37 підвищено, що компенсує недостатність адаптаційного імунітету [98].

Було показано, що антибактеріальний С-кінцевий фрагмент hCAP18 - LL37 (37 амінокислот), проявляє антимікробну активність як проти грам (-), так і протиграм (+) бактерій, грибів, деяких вірусів і найпростіших. Цей пептид надає синергічний антибактеріальний ефект з дифензинами. Кателіцедин - LL37 може пов'язувати ліпополісахариди і нейтралізувати їх здатність індукувати ендотоксичний шок. Цей пептид є важливим фактором реепітелізації ран, також була показана його ангіогенна активність *in vivo* та *in vitro*. Більш того, кателіцедин - LL37 функціонує в якості хемотаксичного агента для нейтрофілів,

моноцитів і Т-клітин, активатора опасистих клітин. Вважається, що кателіцидин -LL37 запобігає ураженню сперматозоїда мікроорганізмами на шляху до яйцеклітини і під час запліднення [119]. Недостатність кателіцидин – LL37 в слині корелює із наявністю захворювання періодонта у пацієнтів з хворобою Костманна. Відомо, що хворі на atopічний дерматит з дефіцитом експресії кателіцидину - LL37 частіше страждають вакцинальною екземою. Кателіцидин - LL37 стійкий до протеолітичного руйнування і, в обмеженій мірі, цитотоксичний по відношенню до клітин ссавців. Під час інфекційних захворювань концентрація цього білка підвищується [11].

Враховуючи, що патогенез вірусної індукованої БА мало вивчений і явно відрізняється від патогенезу алерген-індукованого варіанту захворювання розуміння механізмів вірусних індукованих загострень було б корисним при підборі тактики лікування. Вроджена імунна система відіграє вирішальну роль в захисті проти мікробів, а також в ініціації запальних реакцій, а кателіцидин - LL37 є багатофункціональною молекулою оборони, яка має кілька ефектів як на вроджений, так і адаптивний імунний захист. Він має потенціал, щоб впливати і модулювати Toll-подібний рецептор опосередковані реакції і активність різних клітинних популяцій, що беруть участь в запальних процесах. Також сприяє продукції інтерферонів типу 1, які є важливою частиною вродженої імунної реакції на патогени [40]. Роль кателіцидинів - LL37 при вірус-індукованих загостреннях не дуже добре вивчена.

Запальний процес при БА досить комплексний та включає значну кількість активних клітин та медіаторів. Активація Toll-подібних рецептор, які, як було показано, грають важливу роль в розпізнаванні патогену, призводить до трансдукції сигналу за участю спектру цитокінів та хемокінів. ІФН-гамма індукбельний протеїн 10 (IP-10) є Th1-типу хемокіном, який бере участь в обох ланках імунітету, як вродженого, так і адаптивного. Він виділяється з стимульованих клітин, типу I і II інтерферонів і ліпополісахаридів. Експресія IP-10 спостерігається в багатьох запальних захворюваннях Th1-типу, в яких вона відіграє важливу роль в наборі активованих Т-клітин в ділянках тканинного

запалення [116]. Взаємодія між вірусом і Toll-подібними рецепторами сигнальних каскадів призводить до активації 1-го типу інтерферонів і прозапальних цитокінів та IP-10. Підтверджено, що сироваткові рівні IP-10 були значно вище в вірусному-індукованій БА. Крім того, було показано, їх збільшення в дихальних шляхах пацієнтів із БА [112]. Однак, його роль в запаленні Th2-типу і вірусно-індукованої БА досі залишається нез'ясованою. Інша вроджена імунна молекула, кателіцидин- LL37 , який представляє собою багатофункціональна молекула імунного захисту має важливе значення для нормальних імунних реакцій у відповідь на інфекційний процес [120]. В доповненні до антимікробного ефекту, кателіцидин також має імуномодуючі властивості, такі як функції хемоаттрактантів, інгібування нейтрофілів апоптозу, регенерації тканин і вивільнення цитокінів. Попередні дослідження показали, що кателіцидин можна було б використовувати в якості маркерів системної імунної відповіді у випадках вірусних або бактеріальних інфекцій [42]. На сьогоднішній день жодне дослідження ще не оцінювало зв'язок між IP-10 і кателіцидином - LL37 при вірус-індукованій БА.

Інтерферони 1 типу є важливою частиною вродженої імунної реакції із активацією антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину. Нещодавним дослідженням встановлено, що кателіцидини посилюють експресію інтерферону і, як наслідок посилюють противірусну активність, індуковану дволанцюговою РНК [89]. Передбачено, що більш високі значення інтерлейкіну 10 При загостренні БА може залежати від високого вироблення інтерферонів 1-го типу, які, можливо, підвищуються за рахунок активації кателіцидина [115].

Резюме

Бронхіальна астма є захворюванням, основу якого становить хронічне запалення дихальних шляхів, що супроводжується змінами чутливості та реактивності бронхів і проявляється нападами ядухи, нападоподібним кашлем, дистанційними хрипами та задишкою; характерна зворотня обструкція без легневих ознак алергії, може супроводжуватись еозинофілією крові та/або

еозинофілію в харкотинні. Сучасне визначення БА містить основні положення, які відображають запальну природу захворювання з основним патофізіологічним механізмом, пов'язаним з гіперреактивністю бронхів та клінічними прояви обструкції дихальних шляхів.

Встановлено, що дефіцит $25(\text{OH})\text{D}_3$ асоціюється з підвищеним рівнем медіаторів запалення, збільшенням синтезу цитокінів та гамма-інтерферону, що призводить до включення процес макрофагів. Заповнення дефіциту $25(\text{OH})\text{D}_3$ призводить до зниження рівнів цих маркерів, а також має антипроліферативну та мембраностабілізуючу дії. Саме тому наголошується на необхідності проведення додаткових досліджень щодо визначення ефективності прийому $25(\text{OH})\text{D}_3$ як одного із методів запобігання розвитку БА, а також яким чином його застосування впливає на хворих з важкою формою захворювання.

На сучасному етапі БА прийнято розглядати як поліетіологічне захворювання, а роль у загостренні приділяється не лише IgE – опосередкованим алергічним реакціям. Важливим є розуміння того, що у патогенезі неатопічного варіанту БА значну роль відіграють інфекційні агенти, що стимулюють продукцію Т-хелперів 17-го типу, які у свою чергу продукують інтерлейкін 17, який спроможний індукувати експресію багатьох медіаторів запалення, в тому числі $\alpha 1$ -антитрипсину, інтерлейкіну 1, 6 та 8 [118]. Саме тому даний варіант БА погано піддається базисній терапії і потребує збільшення дози інгаляційних глюкокортикоїдів, а також використання комбінованих засобів. Діагностика атопічного варіанту БА IgE – опосередкованого полягає у визначенні вмісту еозинофілів у крові та мокротинні, вмісту загального та специфічних IgE, а також проведення шкірних алерго-тестів із різними групами алергенів. Що стосується підтвердження неатопічної форми БА, воно полягає у визначенні інфекційного агента, шляхом встановлення вмісту IgM, IgG до причино значущого збудника, але найчастіше встановити його одразу майже неможливо. Саме тому ми сконцентрували свою увагу на встановленні вмісту протимікробних пептидів, а саме С-кінцевого hCAP18 кателіцидину LL-37 людини.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота була виконана на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова на базі пульмонологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

Діти, які увійшли в основну групу були опитані на наявність скарг, вивчений анамнез життя та захворювання, зібраний епідеміологічний анамнез. При об'єктивному обстеженні, яке проводили за загальноновизнаними методиками, враховували наявність та відсутність таких синдромів, як дихальна недостатність, задишка, тривалий сухий кашель, утруднення носового дихання, свистяче дихання, емфізематозне здуття грудної клітки. До лабораторних обстежень увійшли загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, алергологічні та інструментальні дослідження. Всі отримані дані об'єктивних та суб'єктивних методів та дані допоміжних досліджень були занесені в реєстраційну карту обстеження хворого, яку було спеціально розроблено для роботи.

Верифікацію діагнозу БА проводили згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013р. по бронхіальній астмі у дітей із урахуванням рекомендацій «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2017).

Для оцінки контролю бронхіальної астми в процесі базисної протизапальної терапії використовували АСТ – тест (Астма Контроль Тест, Quality Metric Incorporated, 2002), згідно якого кожне питання оцінювалося в балах від 1 до 5. Загальна сума балів, що перевищувала 20 свідчила про повний контроль, від 16 до 19 балів – про частковий контроль, 15 і менше балів – про відсутність контролю над захворюванням.

Критерії включення в основну групу:

- діти, хворі на БА віком від 6 до 17 років;

- діти із алергічною, неалергічною та змішаною формами БА;
- діти із БА в період ремісії та в період загострення;
- наївні пацієнти із БА;
- діти, хворі на БА, котрі отримують базисну протизапальну терапію;
- діти, хворі на БА, які отримують алергоспецифічну імунотерапію;
- діти, хворі на БА, котрі отримують терапію антагоністами лейкотрієнових рецепторів;
 - Діти, хворі на БА, котрі отримують комбіновану терапію (ІГК + В2 – агоністи тривалої дії, ІГК + антагоністи лейкотрієнових рецепторів)
 - здатність розуміння пацієнтами та їх батьками інформації в АСТ – тесті та опитувальниках оцінки якості життя дітей;
 - інформована згода пацієнта на співпрацю з дослідником в рамках дослідження.

У дослідження не увійшли хворі із вродженими вадами розвитку бронхолегеневої системи, вродженими вадами серця із збагаченням малого кола кровообігу, психічними, неврологічними та ендокринними захворюваннями, які супроводжуються змінами з боку респіраторного тракту.

Критерії виключення:

- наявність супутньої бронхолегеневої патології, гострої респіраторної вірусної інфекції;
- гострі гнійно – запальні та септичні захворювання;
- вік менше 6 років;
- індивідуальна непереносимість та/чи наявність протипоказів до препаратів, що входять у схему лікування;
- використання пацієнтами лікарських засобів, які не передбачені протоколом лікування БА;

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень з конвенції ООН про права дитини. Матеріали дисертації вивчені на засіданні комітету з питань біоетики

ВНМУ ім. М.І. Пирогова 01.06.2017 року, протокол № 5. В результаті проведеної експертизи встановлено, що матеріали дослідження не заперечують основним біотичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України і можуть бути використані в науковій роботі.

2.1 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Для досягнення поставленої мети нами обстежено 200 дітей, хворих на БА віком від 6 до 17 років. Середній вік обстежених хворих склав $(10,38 \pm 2,85)$ років.

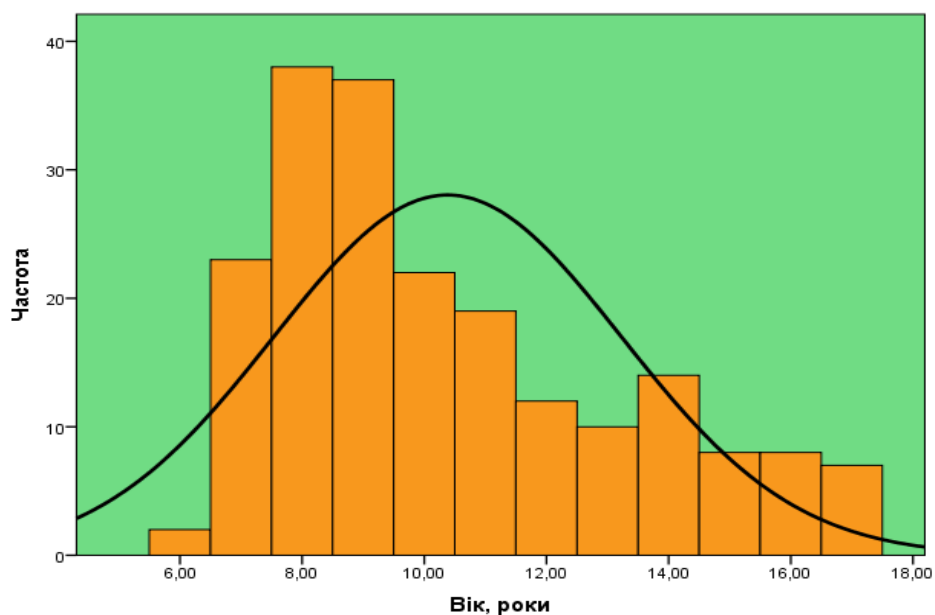


Рисунок 2.1 – Розподіл дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму, за віком.

Під спостереженням знаходилось 145 хлопчиків ($72,50 \pm 3,16$) % від загальної кількості обстежених хворих на БА) та 55 дівчинки ($27,50 \pm 3,17$) %. Всі обстежені хворі були розподілені на наступні вікові групи: від 6 до 11 років

- 141 (70,50 ± 3,22) %), від 12 до 17 років - 59 (29,50 ± 3,23) %). Усі вікові групи включали в себе дітей із БА обох статей: в групі від 6 до 11 років - 96 хлопчиків (68,09 ± 3,93) % та 45 дівчаток (31,91 ± 3,93) %, від 12 до 17 років – 49 хлопчиків (83,05 ± 4,88) % та 10 дівчат (16,95 ± 4,88) %. Проаналізувавши віковий склад обстежених дітей, встановили, що у всіх вікових групах переважали хлопчики (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Вік обстежених	Основна група n = 200				Контрольна група n = 40			
	хлопчики		дівчатка		хлопчики		дівчатка	
	n	%	n	%	n	%	n	%
6-11 років, n = 141	96	68,09 ± 3,93*	45	31,91 ± 3,93	17	42,50 ± 7,82	10	25,00 ± 6,85
12-17 років, n = 59	49	83,05 ± 4,88*	10	16,95 ± 4,88	9	22,50 ± 6,60	4	10,00 ± 4,74
Всього, n = 200	145	72,5 ± 9,97*	55	27,5 ± 3,16	26	65,00 ± 7,54*	14	35,00 ± 7,54

Примітка.* - $p \leq 0,01$ – статистично значима різниця показників основної групи відносно показників контрольної групи.

В якості контрольної групи обстежено 40 практично здорових дітей віком 6 –17 років (середній вік (9,80 ± 3,39) років), серед яких було 26 хлопчиків (65,00 ± 7,54) % та 14 дівчаток (35,00 ± 7,54) %. В контрольну групу включали практично здорових дітей за умов відсутності скарг та об'єктивних ознак спадкових і хронічних захворювань, безвідхилень показників при клініко-лабораторних, інструментальних дослідженнях, із відсутністю гострих інфекційних захворювань. Їх відбір проводили на базі офтальмологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. У всіх дітей

відмічались нормальні результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Відповідно до сучасної класифікації БА, затвердженої на XII з'їзді педіатрів України (2011 рік) виділяють алергічну (атопічну та неатопічну), неалергічну та змішану форми БА. Враховуючи, що у дітей дуже рідко зустрічається БА фізичного навантаження та аспіринова БА, пацієнтів із неалергічною формою БА у нашому дослідженні не було. У свою чергу алергічна форма БА була розділена на атопічну (IgE-залежну) та неатопічну (IgE-незалежну). Нашим дослідженням встановлено достовірне переважання змішаної етіології захворювання у пацієнтів вікової групи 6-11 років ($42,55 \pm 4,16$ %) та атопічного варіанту алергічної БА у пацієнтів 12-17 років ($52,54 \pm 6,50$ %) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених дітей залежно від етіології бронхіальної астми та віку пацієнтів

Вікові групи	Форми бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана
	Атопічна	Неатопічна	
6-11 років, n = 141	$19,86 \pm 3,36$ %	$26,95 \pm 4,08$ %	$42,55 \pm 4,16$ %*
12-17 років, n = 59	$52,54 \pm 6,5$ %*	$16,95 \pm 4,88$ %	$28,81 \pm 5,89$ %
Всього, n =200	$29,5 \pm 2,99$ %	$21,5 \pm 3,28$ %	$38,5 \pm 3,44$ %

Примітка.* - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно інших форм захворювання.

Проаналізувавши залежність етіології захворювання та статі обстежених пацієнтів, встановлено, що усі форми БА зустрічались майже з однаковою частотою як у хлопчиків, так і у дівчаток (табл. 2.3)

Таблиця 2.3 – Розподіл обстежених дітей залежно від етіології бронхіальної астми та статі пацієнтів

Стать пацієнтів	Форми бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана
	Атопічна	Неатопічна	
Хлопчики, n = 145	32,41 ± 3,89 %	28,97 ± 3,77 %	37,93 ± 4,03 %
Дівчатка, n = 55	21,82 ± 5,57 %	38,18 ± 6,55 %	40,00 ± 6,61 %
Всього, n = 200	29,50 ± 2,99 %	21,50 ± 3,28 %	38,50 ± 3,44 %

Під нашим спостереженням перебували діти, хворі на БА, із інтермітуючим та персистуючим перебігом захворювання різного ступеня тяжкості. Нами було встановлено, що персистуючий перебіг БА легкого та середнього ступеня тяжкості зустрічався достовірно частіше ($p \leq 0,01$) у пацієнтів вікової групи 6-11 років, на відміну від дітей 12-17 років (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості бронхіальної астми

Важкість перебігу БА	Вікові групи			
	6-11 років		12-17 років	
	n	%	n	%
Інтермітуюча, n = 16	9	56,25 ± 12,4	7	43,75 ± 12,4
Персистуючий легкий, n = 114	82	71,93 ± 4,21*	32	28,07 ± 4,21
Персистуючий середньої важкості, n = 67	48	71,64 ± 5,51*	19	28,36 ± 5,51
Персистуючий важкий, n = 3	2	66,67 ± 27,22	1	33,33 ± 27,22

Примітка.* - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно інших ступенів важкості захворювання.

Проведеним дослідженням встановлено, що персистуючий перебіг усіх ступенів тяжкості достовірно частіше відмічався у пацієнтів чоловічої статі (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Розподіл обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості бронхіальної астми

Важкість перебігу БА	Стать пацієнтів			
	Хлопчики		Дівчатка	
	n	%	n	%
Інтермітуюча, n = 16	9	56,25 ± 12,4	7	43,75 ± 12,4
Персистуючий легкий, n = 114	81	71,05 ± 18,04*	33	28,95 ± 18,04
Персистуючий середньої важкості, n = 67	52	77,61 ± 5,54*	15	22,39 ± 5,09
Персистуючий важкий, n = 3	3	100,00*	0	0

Примітка.* - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно інших ступенів важкості захворювання.

Встановлено, що пацієнти із персистуючим перебігом легкого та середнього ступенів важкості достовірно переважали у групах із різною етіологією захворювання (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Розподіл обстежених дітей залежно від етіології бронхіальної астми та важкості перебігу

Важкість перебігу БА	Форма бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана, n = 77
	Атопічна, n = 60	Неатопічна, n = 63	
Інтермітуючий	10,17 ± 3,94	7,94 ± 3,41	6,49 ± 7,88
Персистуючий легкий	54,24 ± 6,49*	57,14 ± 6,23*	59,74 ± 5,59*
Персистуючий середньої важкості	33,89 ± 6,16*	33,33 ± 5,94*	32,47 ± 5,34*
Персистуючий важкий	1,69 ± 1,29	1,59 ± 1,26	1,29 ± 1,13

Примітка.* - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно іншої етіології захворювання

Вперше встановлена БА зустрічалась із однаковою частотою в обох вікових групах. Що стосується дітей, хворих на БА, які отримували базисну терапію контрольований (100 %), частково контрольований ($80,00 \pm 5,66$ %) та неконтрольований варіанти ($72,60 \pm 5,22$ %) захворювання зустрічався найчастіше у групі пацієнтів 6-11 років (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Розподіл обстежених дітей залежно від віку та рівня контролю бронхіальної астми

Рівень контролю БА	Вікові групи			
	6-11 років		12-17 років	
	n	%	n	%
Контрольована, n = 6	6	100*	0	0
Частково контрольована, n = 50	40	$80,00 \pm 5,66^*$	10	$20,00 \pm 5,66$
Неконтрольована, n = 73	53	$72,60 \pm 5,22^*$	20	$27,39 \pm 5,22$
Вперше встановлена, n = 71	42	$59,15 \pm 5,83$	29	$40,85 \pm 5,83$

Примітка.* - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно інших вікових груп.

Серед обстежених дітей, хворих на БА, контрольований перебіг захворювання мали лише хлопчики ($4,10 \pm 1,64$ %), частково контрольований та неконтрольований перебіг зустрічався із однаковою частотою як у хлопчиків ($26,71 \pm 3,66$ та $36,30 \pm 3,97$ % відповідно) , так і у дівчаток ($21,81 \pm 5,56$ та $34,54 \pm 6,41$ % відповідно). Дещо більше, але без достовірної різниці, пацієнтів із вперше встановленою БА було більше серед дівчат ($43,63 \pm 6,68$ %) (табл. 2.8).

Провівши аналіз етіології захворювання та рівнів контролю встановлено, що контрольований перебіг зустрічався лише у пацієнтів із змішаною та неатопічною формою БА. Досягнути часткового контролю при змішаному варіанті БА вдалось лише у $12,00 \pm 4,59$ % дітей. Неконтрольовані форми захворювання відмічались достовірно частіше при неатопічній формі БА ($45,83$

$\pm 5,87\%$), ніж при інших видах етіології. Діти із вперше встановленою БА мали переважно змішану етіологію захворювання (табл. 2.9)

Таблиця 2.8 – Розподіл обстежених дітей залежно від статі та рівня контролю бронхіальної астми

Рівень контролю БА	Стать пацієнтів			
	Хлопчики, n = 145		Дівчатка, n = 55	
	n	%	n	%
Контрольована, n = 6	6	4,10 \pm 1,64*	0	0
Частково контрольована, n = 50	39	26,71 \pm 3,66	12	21,81 \pm 5,56
Неконтрольована, n = 73	53	36,30 \pm 3,97	19	34,54 \pm 6,41
Вперше встановлена, n = 71	48	32,87 \pm 3,88	24	43,63 \pm 6,68

Примітка.* - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно інших варіантів контролю БА.

Таблиця 2.9 – Розподіл обстежених дітей залежно від етіології бронхіальної астми та рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	Форма бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана
	Атопічна	Неатопічна	
Контрольована, n = 6		50,00 \pm 20,41	50,00 \pm 20,41
Частково контрольована, n = 50	12,00 \pm 4,59	22,00 \pm 5,85	66,00 \pm 6,69*
Неконтрольована, n = 73	20,83 \pm 4,78	45,83 \pm 5,87*	33,33 \pm 5,55
Вперше встановлена, n = 71	21,12 \pm 4,84	35,21 \pm 5,66	43,66 \pm 5,88*

Примітка.* - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно іншої етіології захворювання.

Встановлено, що у пацієнтів із алергічною БА тривалість захворювання становила від 6 до 12 місяців ($11,86 \pm 4,21\%$). У пацієнтів із неатопічним варіантом алергічної БА із однаковою частотою зустрічалась тривалість захворювання до 1 року та від року до п'яти. Що стосується змішаних варіантів БА її тривалість становила від 1 до 5 років (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 – Розподіл обстежених дітей за тривалістю захворювання

Тривалість захворювання	Форма бронхіальної астми					
	Алергічна				Змішана, n = 77	
	Атопічна, n = 60		Неатопічна, n = 63			
	n	%	n	%	n	%
До 1 року	7	$11,86 \pm 4,21^*$	34	$53,97 \pm 6,28$	34	$44,15 \pm 5,66$
1-5 років	14	$23,73 \pm 5,54$	29	$46,03 \pm 6,28$	52	$67,53 \pm 5,34$
Більше 5 років	14	$23,73 \pm 5,54$	0	0	14	$18,18 \pm 4,39^*$

Примітка.* - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно іншої тривалості захворювання.

Проаналізувавши частоту супутніх захворювань у пацієнтів із БА встановлено, що питома вага алергічних захворювань, таких як алергічний риніт, атопічний дерматит, наявність алергічних реакцій на укуси комах, використання лікарських засобів та інше, переважала над іншими захворюваннями як у хлопчиків ($56,55 \pm 4,12\%$), так і у дівчаток ($54,55 \pm 4,14\%$). Також відмічалась наявність інших захворювань: вторинна кардіоміопатія, функціональні розлади жовчного міхура, вроджені вади розвитку інших органів та систем, соматоформні розлади дихання (табл. 2.11).

Таблиця 2.11 – Частота супутніх захворювань у дітей із бронхіальною астмою

Супутні захворювання	Хлопчики, n= 145		Дівчатка, n=55	
	n	%	n	%
Інші алергічні захворювання	82	56,55 ± 4,12*	30	54,55 ± 4,14*
Ожиріння	10	6,89 ± 2,10	2	3,63 ± 1,59
Сполучно-тканинна дисплазія	10	6,89 ± 2,10	4	7,27 ± 3,50
Викривлення носової перетинки	15	10,34 ± 2,53	4	7,27 ± 3,50
Інші	28	19,31 ± 3,28	15	27,27 ± 6,01

Примітка.* - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно інших захворювань.

Фактори, які викликали загострення БА, різнилися від виду БА. Так, при atopічному варіанті загострення провокувалося різноманітними групами алергенів (73,33 ± 5,71 %) такими як побутові, пилкові, інсектні, епідермальні та харчові. Що стосується неатопічного варіанту БА – загострення викликалися у переважній більшості інфекційними агентами (бактеріальні та вірусні інфекції) (60,32 ± 6,16 %). Загострення змішаної форми захворювання виникало через різні провокуючі чинники: алергени (23,38 ± 4,82 %), інфекційні агенти (27,27 ± 5,08 %), надмірне фізичне навантаження (16,88 ± 4,27 %), психоемоційне перенапруження (32,47 ± 5,34 %) (табл. 2.12).

У обстежених пацієнтів при контрольованому перебігу достовірно частіше відмічались легкі загострення БА (66,67 ± 19,24 %), а при частково контрольованому – загострення середнього ступеня важкості (56,00 ± 7,02 %). У дітей, хворих на БА, без достатнього контролю перебігу захворювання загострення носили важкий характер у 65,75 ± 5,55 % випадків. Пацієнти із вперше встановленим діагнозом БА найчастіше мали середньоважкі загострення

(табл. 2.13)

Таблиця 2.12 – Характеристика факторів, що викликали загострення бронхіальної астми

Провокуючі чинники	Форма бронхіальної астми					
	Алергічна				Змішана, n = 77	
	Атопічна, n = 60		Неатопічна, n = 63			
	n	%	n	%	n	%
Різноманітні групи алергенів	44	73,33 ± 5,71*	6	9,52 ± 3,69	18	23,38 ± 4,82
Інфекційні агенти	7	11,67 ± 4,14	38	60,32 ± 6,16*	21	27,27 ± 5,08
Надмірне фізичне навантаження	3	5,00 ± 2,81	7	11,11 ± 3,96	13	16,88 ± 4,27
Психоемоційне перевантаження	6	10,00 ± 3,87	12	19,05 ± 4,95	25	32,47 ± 5,34

Примітка.* - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно інших провокуючих чинників.

Таблиця 2.13 – Характеристика ступеня загострення бронхіальної астми залежно від рівня контролю захворювання

Рівень контролю	Ступінь загострення			
	легкий	середній	тяжкий	загроза асфіксії
Контрольована, n = 6	66,67 ± 19,24*	33,33 ± 19,24	0	0
Частково контрольована, n = 50	24,00 ± 6,04	56,00 ± 7,02*	16,00 ± 5,18	4,00 ± 2,77
Неконтрольована, n = 73	4,11 ± 2,32	17,81 ± 4,48	65,75 ± 5,55*	12,33 ± 3,85
Вперше виявлена, n = 71	22,54 ± 4,96	40,85 ± 5,83*	28,17 ± 5,34	8,45 ± 3,30
Всього, n = 200	17,5 ± 2,69	36,00 ± 3,39	38,00 ± 3,43	8,5 ± 1,97

Примітка.* - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно інших ступенів загострення.

Визначено, що важкі загострення достовірно частіше зустрічались у пацієнтів із БА змішаної етіології ($50,00 \pm 5,74 \%$), а легкі - у хворих із неатопічним варіантом БА ($51,43 \pm 8,45 \%$). Питома вага випадків надважких загострень захворювання (загроза асфіксії) становила майже рівнозначну частку у дітей, хворих на БА, із різними етіологічними чинниками в анамнезі (табл. 2.14).

Таблиця 2.14 – Характеристика ступеня загострення бронхіальної астми залежно від етіології захворювання

Форма бронхіальної астми		Важкість загострення			
		Легке, n = 35	Середнє, n = 72	Важке, n = 76	Загроза асфіксії, n = 17
Алергічна	Атопічна, n = 60	28,57± 7,64	31,94 ± 5,49	27,63 ± 5,13	35,29 ± 3,40
	Неатопічна, n = 63	51,43 ± 8,45*	31,94 ± 5,49	22,37 ± 4,78	29,41 ± 3,32
Змішана, n = 77		20,00 ± 6,76	36,11 ± 5,66	50,00 ± 5,74*	35,29 ± 3,40

Примітка.* - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно іншої етіології захворювання.

У дітей, хворих на БА, при клінічному обстеженні було виявлено емфізематозне здуття грудної клітки у 116 дітей ($58,00 \pm 3,49 \%$), утруднення носового дихання – у 108 хворих ($54,00 \pm 3,52 \%$), кашель – у 151 ($75,50 \pm 3,04 \%$), свистяче дихання – у 116 ($58,00 \pm 3,49 \%$), задишка при фізичному навантаженні – у 127 дітей ($63,5 \pm 3,40 \%$), у спокої – у 52 хворих ($26,00 \pm 3,10 \%$), наявність дихальної недостатності I ступеня – у 102 хворих ($51,00 \pm 3,53 \%$), II ступеню – у 63 хворих ($31,50 \pm 3,28 \%$) (табл. 2.15).

Таблиця 2.15 – Клінічна характеристика обстежених дітей хворих на бронхіальну астму

		Всі діти хворі на бронхіальну астму, абс. кількість	Всі діти хворі на бронхіальну астму, %
Ефізематозне здуття грудної клітки		116	58,00 ± 3,49
Утруднене носове дихання		108	54,00 ± 3,52
Наявність кашлю		151	75,50 ± 3,04
Задишка	відсутня	21	10,50 ± 2,16
	при фіз. навантаженні	127	63,5 ± 3,40
	в спокої	52	26,00 ± 3,10
Свистяче дихання		116	58,00 ± 3,49
Наявність дихальної недостатності	відсутня	35	17,50 ± 2,68
	I ступеня	102	51,00 ± 3,53
	II ступеня	63	31,50 ± 3,28

Закономірно, що клінічні прояви захворювання в обстежених дітей залежали від перебігу БА (табл. 2.16). Так, при інтермітуючому перебігу БА емфізематозне здуття грудної клітки відзначали лише у 5 дітей (31,25 ± 11,58 %) на відміну від персистуючого перебігу, де емфізематозну грудну клітку мали 116 хворих (63,04 ± 3,55 %). Утруднене носове дихання відмічалось як при інтермітуючому (50,00 ± 12,50 %), так і при персистуючому (47,28 ± 3,68 %) перебігу БА. Кашель, як один із основних симптомів БА, спостерігався у 9 дітей (56,25 ± 12,40 %) із інтермітуючим перебігом та у 121 пацієнтів (65,76 ± 3,49 %) із персистуючим перебігом даного захворювання. При інтермітуючому перебігу БА у 62,50 ± 12,10 % дітей була відсутня задишка та у 68,75 ± 11,58 % випадків – дихальна недостатність, на відміну від персистуючої БА, де вони спостерігались у 9,78 ± 2,19 %. Свистяче дихання відзначали у 6 дітей (37,50 ± 12,10 %) із інтермітуючим перебігом та у 101 дитини (54,89 ± 3,66 %) із

персистуючим перебігом БА.

Таблиця 2.16 – Клінічна характеристика обстежених дітей хворих на бронхіальну астму залежно від перебігу захворювання

Клінічні прояви		Діти із інтермітуючою бронхіальною астмою, n=16		Діти із персистуючою бронхіальною астмою, n=184	
		n	%	n	%
Емфізематозне здуття грудної клітки		5	31,25 ± 11,58	116	63,04 ± 3,55*
Утруднене носове дихання		8	50,00 ± 12,50	87	47,28 ± 3,68
Наявність кашлю		9	56,25 ± 12,40	121	65,76 ± 3,49
Задишка	відсутня	10	62,50 ± 12,10	18	9,78 ± 2,19*
	при фіз. навантаженні	5	31,25 ± 11,58	103	55,97 ± 3,66
	в спокої	1	6,25 ± 2,45	63	34,23 ± 3,49*
Свистяче дихання		6	37,50 ± 12,10	101	54,89 ± 3,66
Наявність дихальної недостатності	відсутня	11	68,75 ± 11,58	18	9,78 ± 2,19*
	I ступеня	4	25,00 ± 10,82	99	53,80 ± 3,67
	II ступеня	1	6,25 ± 2,45	67	36,41 ± 3,54*

Примітка.* - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно інтермітуючого перебігу БА

Проаналізувавши клінічну картину кожного із ступенів загострення ми встановили, що при тяжкому ступені загострення збудженість відзначалась у 58 випадках (96,67 %), у 39 (53,42 %) – при середньому та у 6 (13,64 %) – при легкому ступені і лише у 2 випадках (11,11 %). Задишка, порушення мови, участь в акті дихання допоміжної мускулатури та зниження сатурації, тахіпное відмічались при усіх ступенях загострення. Свистячі дистанційні хрипи,

тахікардія та парадоксальний пульс склали відповідно 0, 1 (5,55 %) та 12 випадків (66,67 %) (табл. 2.17).

Таблиця 2.17 – Клінічна характеристика обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня загострення

Показник		Ступінь загострення							
		легкий		середній		тяжкий		загроза асфіксії	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Збудженість		6	13,64	39	53,42	58	96,67*	2	11,11
Задишка	відсутня	0	0	0	0	0	0	0	0
	при навантаженні	38	86,36	67	91,78	5	8,33	0	0
	в спокої	0		2	2,74	55	91,67*	18	100
Порушення мови		27	61,36	69	94,52	60	100	18	100
Тахіпное		19	43,18	58	79,45	54	91,67*	3	16,67
Участь допоміжної мускулатури в акті дихання		0	0	35	47,95	58	96,67*	18	100
Свистячі дистанційні хрипи		2	4,54	56	76,71	60	100*	0	0
Тахікардія		14	31,81	64	87,67	57	95,00*	1	5,55
Зниження SaO ₂		8	18,18	72	98,63	59	98,33	18	100
Наявність парадоксального пульсу		0	0	21	28,77	53	88,33*	12	66,67

Примітка.* - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно важкого ступеня загострення БА.

Усім дітям, як з основної, так і контрольної груп, був проведений розгорнутий загальний аналіз крові та біохімічне дослідження крові, де було

вказано рівень гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та ШОЕ. Як видно з табл. 2.18, показники лейкоцитів ($7,12 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$) та ШОЕ ($13,32 \pm 0,20 \text{ мм/год}$) достовірно вище ($p \leq 0,01$) у дітей, хворих на БА за аналогічні показники здорових дітей ($6,54 \pm 0,20 \cdot 10^9/\text{л}$ та $6,72 \pm 0,27 \text{ мм/год}$ відповідно).

Провівши порівняння вмісту лейкоцитів та ШОЕ залежно від етіології БА встановлено, що при атопічному варіанті алергічної БА вміст лейкоцитів був нижчим, ніж при інших формах, а ШОЕ – достовірно вище при IgE-незалежному варіанті алергічної БА. Усім обстежуваним дітям проводилось також визначення рівня СРП як одного із маркерів синдрому запальної відповіді. Рівень СРП у дітей, хворих на БА, був достовірно вищий, ніж у здорових дітей ($p \leq 0,01$). Дослідивши його вміст залежно від етіології захворювання, було встановлено, що при неатопічному варіанті захворювання вміст СРП був вищим, ніж при інших етіологічних формах БА (табл. 2.18).

Таблиця 2.18 – Характеристика синдрому запальної відповіді у обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості захворювання ($M \pm m$)

Форми БА		Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	СРП, г/л
Алергічна	Атопічна, n = 60	$6,95 \pm 0,19^{**}$	$11,68 \pm 0,35$	$9,54 \pm 0,22$
	Неатопічна, n = 63	$7,45 \pm 0,25$	$14,24 \pm 0,37^{**}$	$10,31 \pm 0,24^{**}$
Змішана, n = 77		$7,54 \pm 0,18$	$12,00 \pm 0,28$	$9,54 \pm 0,19$
Всі діти із БА, n=200		$7,12 \pm 0,11^*$	$13,32 \pm 0,20^*$	$10,34 \pm 0,16^*$
Здорові діти, n=40		$6,54 \pm 1,59$	$6,72 \pm 2,82$	$4,20 \pm 1,53$

Примітки:

1. * - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників інших етіологічних форм захворювання.

Враховуючи те, що підвищення рівня еозинофілів супроводжує більшість алергічних захворювань, у нашому дослідженні ми проаналізували рівні еозинофілів у периферичній крові. Рівень еозинофілів у периферичній крові у дітей, хворих на БА, склав $8,56 \pm 2,42$, що є достовірно вищим ($p \leq 0,01$), ніж у групі здорових дітей ($2,88 \pm 1,30$). Встановлено, що при атопічному варіанті БА достовірно частіше відмічався високий вміст еозинофілів в периферичній крові (у $58,33 \pm 6,36$ % випадків), а при неатопічній БА переважала мінімальна еозинофілія ($55,56 \pm 6,26$ %). Що стосується змішаної етіології захворювання не відзначалось достовірної різниці у рівні еозинофілів: у рівнозначних частинах відзначалась мінімальна, помірна та висока еозинофілія (табл. 2.19).

Таблиця 2.19 – Характеристика еозинофілії у дітей, хворих на бронхіальну астму ($M\% \pm m\%$)

Рівень еозинофілів	Форма бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана, n = 77
	Атопічна, n = 60	Неатопічна, n = 63	
Мінімальна	$11,67 \pm 4,14$	$55,56 \pm 6,26^*$	$28,57 \pm 5,15$
Помірна	$30,00 \pm 5,92$	$28,57 \pm 5,69$	$40,26 \pm 5,59$
Висока	$58,33 \pm 6,36^*$	$15,87 \pm 4,60$	$31,17 \pm 5,28$

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників атопічної та неатопічної форми алергічної БА.

Встановлено достовірну різницю між вмістом загального IgE в сироватці крові залежно від віку та статі дітей, хворих на БА. Так, у дівчаток його вміст був на 37,03 % вищим, ніж у хлопчиків, а у віковій групі 6-11 років він був на 21,65 % більшим, аніж у пацієнтів 12 – 17 років (табл. 2.20).

У дітей, хворих на неатопічну та змішану форми БА, вміст загального IgE достовірно вищий на 14,32 % та 6,16 % відповідно, ніж у пацієнтів із атопічною формою захворювання (табл. 2.21).

Таблиця 2.20 – Вміст загального IgE в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму (M ± m)

Загальний IgE	Хлопчики	Дівчатка	p ₂	6 – 11 років	12 – 17 років	p ₃
Діти, хворі на бронхіальну астму, МО/мл	616,91 ± 2,25	979,69 ± 3,10	0,001	765,57 ± 2,61	599,83 ± 2,55	0,001
Здорові діти, МО/мл	35,17 ± 0,57	33,49 ± 0,63	0,05	36,29 ± 0,58	34,64 ± 0,55	0,05
p ₁	0,001	0,001		0,001	0,001	

Примітка. p₁ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей; p₂ - статистично значима різниця відносно показників дітей різної статі; p₃ - статистично значима різниця відносно показників дітей різних вікових груп.

Таблиця 2.21 – Вміст загального IgE в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від форми захворювання (M ± m)

Форма БА		Загальний IgE, МО/мл
Алергічна	Атопічна, n = 60	660,24 ± 5,61**
	Неатопічна, n = 63	770,63 ± 4,08*
Змішана, n = 77		224 ± 3,09
Здорові діти		38,91 ± 0,64

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників неатопічної та змішаної БА.

Резюме

Таким чином, нами виявлено, що серед 200 обстежених дітей, хворих на БА, пацієнтів віком від 6 до 11 років було у 2,39 разів більше, ніж дітей, хворих

на БА віком від 12 до 17 років. Встановлено, що кількість хлопчиків, хворих на БА, майже втричі переважала кількість дівчат.

Пацієнти були розділені на три репрезентативні групи відповідно до форми БА: алергічну, яка була розділена на IgE-залежну ($29,50 \pm 2,99$ %) та IgE-незалежну ($21,50 \pm 3,28$ %), та змішану ($38,50 \pm 3,44$ %). Рівнозначно часто вони зустрічались як у хлопчиків, так і у дівчаток. Встановлено, що в групі дітей 6-11 років змішаний варіант зустрічався у двічі частіше, ніж інші форми, а у групі пацієнтів 12-17 років також у двічі переважав atopічний варіант алергічної форми БА.

Проаналізувавши характер перебігу БА у обстежених дітей встановили, що важкий персистуючий перебіг БА зустрічався лише у хлопчиків, а контрольований перебіг лише у пацієнтів 6 – 11 років. Персистуючий перебіг легкого та середнього ступеня важкості відмічався у 2,5 рази частіше, ніж інтермітуючий та персистуючий важкий перебіг БА. Відмічено, що при контрольованому перебігу загострення мали легку та середню ступінь важкості.

Найчастішими супутніми захворюваннями у обстежених дітей, хворих на БА, були ті, які мали алергічну етіологію (алергічний риніт, atopічний дерматит, інсектна та медикаментозна алергія), що відмічались утричі частіше в хлопчиків та удвічі частіше у дівчаток, аніж інші патології.

73 % пацієнтів були обстежені вперше у період загострення, тому були вивчені фактори, які викликали дане загострення. Встановлено, що у пацієнтів із atopічним варіантом БА у загостренні брали участь групи різних алергенів в тричі частіше, ніж інші фактори, а при неatopічному – інфекційні агенти удвічі частіше.

Важкі загострення удвічі частіше зустрічались у пацієнтів із БА змішаної етіології, а легкі - у хворих із неatopічним варіантом БА. Неконтрольовані форми захворювання відмічались в 1,5 – 2 рази частіше при неatopічній формі БА, ніж при інших її варіантах.

2.2 Методи дослідження

Відповідно до мети та основних завдань роботи нами в ході виконання дослідження були використані наступні методи: клініко – анамнестичний метод; лабораторний метод дослідження біологічних рідин (загальноклінічні методи, біохімічні методи, імунохімічні показники), інструментальні методи дослідження (рентгенографія органів грудної клітки, спірометрія), метод статистичної обробки матеріалу.

Всі дослідження та лікувальні заходи проводились за згодою хворих дітей та їх батьків. Загальноклінічні, рентгенологічні, мікроскопічний аналіз мокротиння і периферичної крові проводилися загальноновизнаними методами.

Для верифікації діагнозу БА був застосований клініко – анамнестичний метод дослідження: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, даних об'єктивного обстеження.

При проведенні клінічного дослідження крові визначали кількість гемоглобіну за Салі, проводили підрахунок еритроцитів (Ер), досліджували їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за Панченковим, морфологічне дослідження лейкоцитів з підрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів. Результати гемограм у хворих порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові у 40 практично здорових дітей того ж віку. У загальному аналізі крові відмічали кількість еозинофілів: при рівні еозинофілів 5 – 10 % діагностували незначну еозинофілію, при рівні 10 – 20 % – помірну еозинофілію, при рівні більше 20 % – високу еозинофілію.

При проведенні клінічного аналізу сечі враховували добовий діурез, колір, прозорість, реакцію сечі, наявність цукру за допомогою індикатора, питому вагу, вміст білка біуретовим способом, жовчних пігментів способом Розіна (1% розчин йоду), амілази за Каравеєм, виконували мікроскопію нативного препарату та організованого і неорганізованого осаду (солі).

Крім наведених клініко–лабораторних критеріїв для біохімічної оцінки були використані методи визначення СРП, прозапальних цитокінів (інтерлейкін-

1 та інтерлейкін-6) при поступленні до стаціонару, на 2 та 4 тижнях спостереження. Вміст СРП у сироватці крові визначали імуноферментним методом (набори фірми ИМТЕК, Росія). Вміст інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 у сироватці крові визначали імуноферментними методами. Підвищенням СРП вважали при значеннях більше 5 мг/л. З імунологічних методів проводили кількісне визначення інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH (Франція) за загально визнаною методикою.

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

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

Вміст 25-ОН-вітаміну D₂ в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “25-ОН-VitaminD-ELISA” (BioVendor, Німеччина) у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до LL-37, додавали по 200 мкл стандартних розчинів (з концентраціями 25-ОН-VitaminD - 0; 4; 10; 25; 60; 120 нг/мл), 200 мкл контрольних розчинів 1 та 2, 200 мкл проб сироватки крові (попередньо розведених 1:26 біотиноловим буфером), герметизували адгезивною плівкою, інкубували 120 хвилин при 25°C. Далі лунки 3 рази промивали буферним розчином, вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази),

перемішували, закривали лунки адгезивною плівкою. Інкубували 30 хв. при 25°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 100 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хв. при 25°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STATFAX 303/PLUS. Чутливість набору – 1,6 нг/мл, коефіцієнт варіації < 8%. Відповідно до численних проведених досліджень, а зокрема Pitzetal., 2011, вміст 25-ОН-вітаміну D був розподілений на оптимальний (30 – 50 нг/мл), субоптимальний (20 – 30 нг/мл), недостатність (10 – 20 нг/мл) та дефіцит (менше 10 нг/мл) вітаміну.

Вміст антимікробного пептиду LL-37 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “HumanLL-37 ELISA kit” (Nucult Biotech, Нідерланди) у відповідності до інструкції фірми-виробника. LL-37 є антимікробним С-кінцевим пептидом катіонного антимікробного протеїну людини hCAP-18 із родини кателіцидинів. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до LL-37, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями LL-37 - 0; 0,1; 0,4; 1,2; 3,7; 11; 33 та 100 нг/мл), 100 мкл проб (1:10), герметизували адгезивною плівкою, інкубували 60 хвилин при 25°C. Далі лунки 4 рази промивали буферним розчином, вносили 100 мкл біотинолових антитіл, інкубували 60 хвилин при 25°C. Далі лунки 4 рази промивали буферним розчином, вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази), перемішували, закривали лунки адгезивною плівкою. Інкубували 60 хв. при 25°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 100 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хв. при 25°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STATFAX 303/PLUS. Чутливість набору < 0,1 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10%. Розподіл рівнів каталіцидину LL-37 здійснювали за допомогою статистичного методу

поділу варіаційних рядів на квартилі: I квартиль (менше 17,55 нг/мл), II квартиль (17,56 – 33,70 нг/мл), III квартиль (33,71 – 51,87 нг/мл) та IVквартиль (більше 51,9 нг/мл).

Оглядова рентгенографія органів грудної клітки – початковий етап програми інструментальної діагностики – виконана дітям дослідної та контрольної груп. Рентгенологічні дослідження виконувались за загальноновизнаними методиками із використанням стандартних режимів.

Проведення спірометрії було обов'язковим для визначення функції зовнішнього дихання усім дітям, хворим на БА. При проведенні спірометрії використовувався комп'ютерний спірограф Spirolab III® MIR (Італія).

Спірометрію проводили у першій половині дня, через кілька годин після сніданку. Безпосередньо перед процедурою пацієнт повинен був відпочивати не менше 15 хв. в сидячому положенні. За добу до проведення спірометрії пацієнтам необхідно було відмінити усі препарати, що впливають на функцію зовнішнього дихання. На ніс дитині одягали затиск, щоб запобігти витoku повітря, за допомогою загубника з'єднували досліджуваного зі спірографом. Протягом 5 хвилин дитина дихала спокійно і розмірено. Потім робила максимально глибокий видих, за ним - такий же за глибиною вдих і знову - видих, і знову - вдих. Для отримання достовірних результатів описані вище цикли проводились 3 рази [4].

З метою визначення стану дихальної мускулатури проводився тест на визначення максимальної вентиляції легень (МВЛ) за допомогою проведення форсованого дихання протягом 15 секунд. У хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легень при проведенні МВЛ характерний розвиток феномену «повітряної пастки» (затримка повітря в легенях внаслідок звуження просвіту дихальних шляхів при частому форсованому диханні). При цьому відбувається зсув кривої МВЛ в інспіраторну зону, зменшення дихального об'єму, внаслідок чого відношення МВЛ за перші 5 с до МВЛ за останні 5 с стає менше 1,0. У нормі МВЛ коливається від 80 до 230 л у чоловіків і від 60 до 170 л у жінок. Норма розраховувалась за формулою: $МВЛ = ОФВ_1 * 35$.

З метою виконання порівняльного аналізу результатів обстеження хворих на БА була обстежена група (40) практично здорових дітей, яким було виконано весь комплекс клінічного, біохімічного дослідження, визначення маркерів синдрому запальної відповіді, а також інструментальних досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Розраховувалась середня арифметична величина (M) та стандартна помилка показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку ($m\%$). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро-Віллка. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стюдента для незалежних величин, для даних, що представлені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. Достовірними вважали значення $P < 0,05$. Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). З метою визначення чутливості та специфічності визначення 25 – гідроксихолекальциферолу та кателіцидину LL – 37 було застосовано статистичний метод побудовування ROC – кривих. Для кількісної оцінки подій розраховували показник відношення ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Особливості клінічного перебігу різних форм бронхіальної астми у дітей. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 4 (80). С. 74–78.

РОЗДІЛ 3
ВМІСТ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ ТА 25-
ГІДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА ЗАЛЕЖНО ВІД ПЕРІОДУ,
СТУПЕНЮ ВАЖКОСТІ, РІВНЯ КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА
МАРКЕРІВ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Враховуючи, що найбільша поширеність БА спостерігається в європеїзованих, індустріалізованих країнах, є припущення, що дефіцит 25-гідроксихолекальциферолу ($25(\text{OH})\text{D}_3$) може частково це пояснити. У скоригованих регресійних логістичних моделях рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ був достовірно і оберненопропорційно пов'язаним з рівнями загального IgE і еозинофілів. Встановлено, що $25(\text{OH})\text{D}_3$ уповільнює погіршення дихальної функції у пацієнтів із БА та хронічним бронхітом, за рахунок зниження продукції факторів росту, що призводить до уповільнення проліферації гладкої мускулатури в дихальних шляхах [73].

Дослідження останніх років приділяють значну увагу встановленню ролі 25-гідроксихолекальциферолу ($25(\text{OH})\text{D}_3$) у розвитку БА та покращенні її контролю. Проведеними дослідженнями встановлено, що ризик госпіталізації або відвідування відділення невідкладної допомоги через важкі напади був знижений з 6 до 3% при пероральному прийомі $25(\text{OH})\text{D}_3$, а також сприяв скороченню термінів лікування пероральними глюкокортикоїдами.

Відмічено, що дефіцит $25(\text{OH})\text{D}_3$ асоціюється з підвищеним рівнем медіаторів запалення, збільшенням синтезу цитокінів та гамма-інтерферону, що призводить до включення процес макрофагів. Заповнення дефіциту $25(\text{OH})\text{D}_3$ призводить до зниження рівнів цих маркерів, а також має антипроліферативну та мембраностабілізуючу дію [43].

Відомо, що віруси є потужним активуючим фактором загострення БА, а часті респіраторні вірусні інфекції в ранній період життя пов'язані з розвитком БА у подальшому. Рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ являє собою один із факторів, який може

опосередковувати високий ризик розвитку більш важких симптомів інфекцій, за рахунок того, що індукує продукцію протимікробного поліпептиду, кателіцидину, який міститься у пульмонарному епітелії та має антибактеріальний та противірусні ефекти.

На сучасному етапі БА прийнято розглядати як поліетіологічне захворювання, а роль у загостренні приділяється не лише IgE – опосередкованим алергічним реакціям. Важливим є розуміння того, що у патогенезі неатопічного варіанту БА значну роль відіграють інфекційні агенти, що стимулюють продукцію Т-хелперів 17-го типу, які у свою чергу продукують інтерлейкін17, який спроможний індукувати експресію багатьох медіаторів запалення, в тому числі α 1-антитрипсину, інтерлейкіну 1, 6 та 8 [118]. Саме тому даний варіант БА погано піддається базисній терапії і потребує збільшення дози інгаляційних глюкокортикоїдів, а також використання комбінованих засобів. Діагностика атопічного варіанту БА IgE – опосередкованого полягає у визначенні вмісту еозинофілів у крові та мокротинні, вмісту загального та специфічних IgE, а також проведення шкірних алерго-тестів із різними групами алергенів. Що стосується підтвердження неатопічної форми БА, воно полягає у визначенні інфекційного агента, шляхом встановлення вмісту IgM, IgG до причино значущого збудника, але найчастіше встановити його одразу майже неможливо [67].

Саме тому нами запропоновано визначення вмісту протимікробних пептидів, а саме С-кінцевого hCAP18 кателіцидину LL-37 людини, вироблення яких активується мікробними частинками шляхом зв'язування з Toll-рецепторами, однак, це не єдиний механізм. Їх дію можна порівняти з природними антибіотиками, які здатні вбивати бактерії. Дослідження на моделях тварин показали, що при пригніченні активності генів, відповідальних за синтез антимікробних пептидів, у тварин значно зростає чутливість до стрептококових інфекцій [105, 106].

Відомі два сімейства антимікробних пептидів - кателіцидини та дефензини. Кателіцидини - група антимікробних білків, що володіють N-

термінальним сигнальним білком, незмінною кателіновою частиною і структурно постійно змінюваних ділянок. Мають широкий спектр антимікробної та імуномодулюючої активності [5].

Антимікробні пептиди, синтезовані в різних клітинах, можуть мати різні функції. Кателіцидин LL-37, який синтезується в клітинах еккринових залоз, дихальних шляхах та урогенітальному тракті забезпечує його протимікробні властивості, а молекули LL-37, що виробляються в огрядних клітках, сприяють їх активації і втягують їх у імунну процес [40]. Поряд з прямою антимікробною здатністю цей білок взаємодіє з іншими білками, викликає міграцію нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин, стимулює проліферацію ендотелію. У новонароджених вміст LL-37 підвищено, що компенсує недостатність адаптаційного імунітету [60].

3.1 Вміст антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на БА, залежно від віку, статі, періоду, ступеню важкості та рівня контролю захворювання

Встановлено, що загальний вміст 25(OH)D₃ в сироватці крові дітей, хворих на БА достовірно відрізняється від значень у здорових дітей та характеризується зменшенням його рівня. Вміст катіонного протимікробного пептиду С-кінцевого hCAP18 (кателіцидину LL-37) у пацієнтів із БА, встановлено, що його значення достовірно вищі у дітей, хворих на БА, ніж у групі здорових дітей (табл. 3.1)

Таблиця 3.1 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола та протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА (M ± m)

Вміст в сироватці крові	Діти, хворі на бронхіальну астму	Здорові діти	p ₁
Вітамін Д ₃ , нг/мл	20,09±0,21	34,22±0,29	≥ 0,01
Кателіцидин LL-37, нг/мл	33,64±0,33	7,74±0,27	≥ 0,001

Проаналізувавши вміст 25(OH)D₃ залежно від варіантів БА встановлено, що при atopічному перебігу захворювання вміст наведеної речовини достовірно вищий, аніж при неатопічному та змішаному її варіантах. Найнижчий показник 25(OH)D₃ спостерігається при неатопічній формі БА, при якій патогенним чинником виступають переважно інфекційні агенти (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від форми захворювання (M ± m)

Форма бронхіальної астми		Вміст 25-гідроксіхолекальциферола, нг/мл
Алергічна	Атопічна, n = 60	21,12 ± 0,51**
	Неатопічна, n = 63	19,42 ± 0,37*
Змішана, n = 77		20,15 ± 0,29*
Здорові діти		34,22 ± 0,29

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із неатопічною БА.

Атопічний варіант БА не передбачає достовірної зміни вмісту протимікробних пептидів, зокрема кателіцидину LL-37. Проте відмічається достовірна ($p \leq 0,001$) різниця між показниками кателіцидину LL-37 у пацієнтів із неатопічним та змішаним перебігом захворювання та показниками здорових дітей. Також встановлено, що вміст наведеного протимікробного пептиду вища при неатопічному та змішаному варіантах БА, ніж при atopічному її варіанті (табл. 3.3).

Достовірна різниця між вмістом 25(OH)D₃ у пацієнтів із БА та здорових дітей відмічається лише при персистуючому перебігу захворювання усіх ступенів важкості. Інтермітуючий перебіг БА не супроводжується достовірною

різницею із значеннями дітей контрольної групи, що можна пояснити лише початковими або незначними патогенетичними змінами дихальних шляхів та рідкими загостреннями захворювання(табл. 3.4).

Таблиця 3.3 – Вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від форми захворювання (M ± m)

Форма БА		Вміст кателіцидину LL-37, нг/мл
Алергічна	Атопічна, n = 60	6,64 ± 0,47**
	Неатопічна, n = 63	55,73 ± 0,54*
Змішана, n = 77		29,71 ± 0,33*
Здорові діти		7,74±0,27

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із неатопічною БА

Таблиця 3.4 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від перебігу захворювання (M ± m)

Перебіг БА	Вміст 25-гідроксіхолекальциферола, нг/мл
Інтермітуюча, n = 16	23,01 ± 2,81
Персистуючий легкий, n = 114	19,97 ± 0,83*
Персистуючий середньо важкий, n = 67	19,77 ± 0,93*
Персистуючий важкий, n = 3	16,19 ± 5,67*
Здорові діти	34,22 ± 0,29

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Відповідно значення кателіцидину LL-37 в сироватці крові пацієнтів із інтермітуючим перебігом БА становив $25,72 \pm 4,13$ нг/мл, що достовірно відрізняється від значень здорових дітей, а також пацієнтів із персистуючим середньо важким перебігом захворювання (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від перебігу захворювання ($M \pm m$)

Перебіг БА	Вміст кателіцидину LL-37, нг/мл
Інтермітуюча, n = 16	$25,72 \pm 4,13^*$
Персистуючий легкий, n = 114	$32,38 \pm 1,95^*$
Персистуючий середньо важкий, n = 67	$37,56 \pm 2,87^{**}$
Персистуючий важкий, n = 3	$35,90 \pm 21,45^*$
Здорові діти	$7,74 \pm 0,27$

Примітки:

1. * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із інтермітуючою БА.

У пацієнтів, яким вперше встановили діагноз БА і які ще не отримували базисної терапії відмічається недостатність вітаміну Д₃ на рівні із тими, у яких не вдається досягти необхідного контролю (частково-контрольований та неконтрольований перебіг). Контрольований варіант БА єдиний, при якому не відмічається достовірної різниці із групою здорових дітей, що підкреслює необхідність досягнення адекватного контролю у всіх пацієнтів із БА (табл. 3.6).

Що стосується вмісту кателіцидину LL-37 у пацієнтів із різними рівнями контролю, то діти із контрольованим перебігом мали вміст наведеної речовини в сироватці крові достовірно ($p \leq 0,001$) нижчий, ніж пацієнти із неконтрольованим перебігом. Контрольований варіант БА єдиний, при якому не відмічається достовірної різниці вмісту кателіцидину LL-37 із групою здорових

дітей, що підкреслює необхідність досягнення адекватного контролю у всіх пацієнтів із БА (табл. 3.7).

Таблиця 3.6 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня контролю захворювання ($M \pm m$)

Рівень контролю БА	Вміст 25-гідроксіхолекальциферола, нг/мл
Контрольована, n = 6	23,98 ± 3,86
Частково-контрольована, n = 50	20,22 ± 1,04*
Неконтрольована, n = 73	18,73 ± 1,08**
Вперше встановлена, n = 71	20,60 ± 3,01*
Здорові діти	34,22 ± 0,29

Примітки:

- * - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із контрольованою БА.

Таблиця 3.7 – Вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня контролю захворювання ($M \pm m$)

Рівень контролю БА	Вміст кателіцидину LL-37, нг/мл
Контрольована, n = 6	9,46 ± 3,11
Частково-контрольована, n = 50	33,15 ± 3,01*
Неконтрольована, n = 73	35,66 ± 2,66*
Вперше встановлена, n = 71	33,98 ± 2,85*
Здорові діти	7,74 ± 0,27

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей та пацієнтів із контрольованою БА.

Проаналізувавши залежність рівня кателіцидину LL-37 від вмісту

25(OH)D₃ в сироватці крові пацієнтів із БА, встановлено, що діти із оптимальним рівнем 25(OH)D₃ мали достовірно найнижчий вміст кателіцидину LL-37 на відміну від дітей із недостатністю даного вітаміну ($p \leq 0,05$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Рівень 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня протимікробного пептиду кателіцидину LL-37

(M ± m)

Рівень 25-гідроксіхолекальциферола	Рівень кателіцидину LL-37, нг/мл
Оптимальний (30 – 50 нг/мл), n=33	21,43 ± 4,61*
Субоптимальний (20 – 30 нг/мл), n=52	33,82 ± 4,79*
Недостатність (10 – 20 нг/мл), n=100	36,20 ± 4,55**
Дефіцит (менше 10 нг/мл), n=15	37,08 ± 4,75**
Здорові діти	7,74 ± 0,27

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із оптимальним вмістом 25(OH)D₃

3.2 Характер взаємозв'язків між вмістом антимікробних пептидів, 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові та біохімічними маркерами активності запального процесу

У якості маркерів запального процесу нами були визначені вміст прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 1 та 6. Та встановлено достовірну ($p \leq 0,001$) різницю із значеннями здорових дітей (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Вміст прозапальних інтерлейкінів 1 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму (M ± m)

Імуноглобуліни	Діти, хворі на бронхіальну астму, МО/мл	Здорові діти, МО/мл
Інтерлейкін-1	27,95 ± 0,19*	10,93 ± 0,19

Інтерлейкін-6	$22,27 \pm 0,22^*$	$2,49 \pm 0,14$
---------------	--------------------	-----------------

Примітка. * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Прослідкувавши вміст прозапальних цитокінів залежно від форми захворювання не встановлено достовірної різниці між різними її варіантами, що вказує на активний запальний процес не залежно від етіологічного чинника БА (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Вміст прозапальних інтерлейкінів 1 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від форми захворювання ($M \pm m$)

Форма бронхіальної астми		Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Алергічна	Атопічна, n = 60	$27,51 \pm 1,21^*$	$21,46 \pm 1,63^*$
	Неатопічна, n = 63	$27,87 \pm 0,86^*$	$21,53 \pm 1,26^*$
Змішана, n = 77			$22,51 \pm 1,04^*$
Здорові діти		$10,93 \pm 0,19$	$2,49 \pm 0,14$

Примітка. * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Що стосується важкості БА, то у дітей із інтермітуючим перебігом вміст інтерлейкіну 1 та 6, що достовірно більше, ніж у здорових дітей та менше, ніж у пацієнтів із персистуючим легким перебігом БА. У дітей, хворих на БА із персистуючим важким перебігом вміст прозапальних цитокінів достовірно вище, ніж при усіх інших ступенях важкості захворювання (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Вміст прозапальних інтерлейкінів 1 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від перебігу захворювання ($M \pm m$)

Перебіг бронхіальної астми	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Інтермітуюча, n = 16	$16,28 \pm 1,47^*$	$8,07 \pm 1,83^*$
Персистуючий легкий, n = 114	$28,17 \pm 0,66^*$	$22,01 \pm 0,91^*$
Персистуючий середньо важкий, n = 67	$27,70 \pm 0,87^*$	$21,71 \pm 1,24^*$
Персистуючий важкий, n = 3	$34,63 \pm 4,7^{**}$	$27,09 \pm 2,73^{**}$

Здорові діти	10,93 ± 0,19	2,49 ± 0,14
--------------	--------------	-------------

Примітки:

1. * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із іншими ступенями важкості БА.

Достовірної різниці між різними видами контрольованості захворювання та вмістом прозапальних цитокінів інтерлейкіну 1 та 6 встановлено не було, в усіх випадках їх значення відрізнялись від групи здорових дітей. Це підкреслює необхідність постійного та тривалого контролю захворювання, враховуючи те, що навіть при контрольованому перебігу зберігається активність прозапальних цитокінів, а отже підтримується хронічний запальний процес (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Вміст прозапальних інтерлейкінів 1 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання
(M ± m)

Рівень контролю бронхіальної астми	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Контрольована, n = 6	25,82 ± 3,33*	20,35 ± 3,22*
Частково-контрольована, n = 50	29,57 ± 0,97*	21,24 ± 1,31*
Неконтрольована, n = 73	26,99 ± 0,89*	21,34 ± 1,21*
Вперше встановлена, n = 71	28,24 ± 0,86*	23,66 ± 2,97*
Здорові діти	10,93 ± 0,19	2,49 ± 0,14

Примітка. * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Вміст інтерлейкінів 1 та 6 достовірно відрізнявся у пацієнтів із оптимальним рівнем 25(OH)D₃ та його дефіцитом. У дітей, хворих на БА, у яких відзначався дефіцит наведеного вітаміну вміст прозапальних цитокінів був достовірно вищим, ніж у дітей із оптимальним його вмістом, що лише

підтверджує його активність та значення при БА (табл. 3.13).

Проаналізувавши залежність між вмістом кателіцидину LL-37 та прозапальних цитокінів встановлено, що у пацієнтів із низьким рівнем даного протимікробного пептиду в сироватці крові вміст інтерлейкінів 1 та 6 достовірно нижчий у порівнянні із пацієнтами, що мали високі значення кателіцидину LL-37 (табл. 3.14)

Таблиця 3.13 – Вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня 25-гідроксіхолекальциферола ($M \pm m$)

Рівень 25-гідроксіхолекальциферола	Прозапальні цитокіни	
	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Оптимальний (30 – 50 нг/мл), n=33	27,05 ± 0,23*	15,14 ± 0,25*
Субоптимальний (20 – 30 нг/мл), n=52	27,94 ± 0,23*	22,66 ± 0,25*
Недостатність (10 – 20 нг/мл), n=100	29,44 ± 0,23*	23,15 ± 0,25**
Дефіцит (менше 10 нг/мл), n=15	39,29 ± 0,23**	23,15 ± 0,25**
Здорові діти	10,93 ± 0,19	2,49 ± 0,14

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із оптимальним вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові.

Таблиця 3.14 – Вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 ($M \pm m$)

Вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37	Прозапальні цитокіни	
	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
I кuartиль (менше 17,55 нг/мл)	27,04 ± 0,37*	21,12 ± 0,45*
II кuartиль (17,56 – 33,70 нг/мл)	27,52 ± 0,37*	21,53 ± 0,45*
III кuartиль (33,71 – 51,87 нг/мл)	28,47 ± 0,39*	22,46 ± 0,44*
IV кuartиль (більше 51,9 нг/мл)	28,97 ± 0,37**	22,99 ± 0,46**

Здорові діти	10,93 ± 0,19	2,49 ± 0,14
--------------	--------------	-------------

Примітки:

1. * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові менше 17,55 нг/мл.

Нами встановлено позитивний взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та значеннями інтерлейкіну 1 та 6 у дітей із БА (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Взаємозв'язок між вмістом кателіцидину LL-37 та прозапальних цитокінів в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму

Показник	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Кателіцидин LL-37, нг/мл	0,398 ($p=0,02$)	0,178 ($p=0,034$)

Також відмічено негативний слабкої сили зв'язок між вмістом 25(OH)D₃ та рівнем протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,243$ ($p = 0,028$)).

Проводячи аналіз взаємозв'язків протимікробного пептиду та вмісту прозапальних цитокінів залежно від форм БА встановлено, що існує негативний зв'язок між наведеними речовинами при неатопічному варіанті БА, а також прямий зв'язок при атопічній та змішаній формі БА (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Взаємозв'язок між вмістом кателіцидину LL-37 та прозапальних цитокінів в сироватці крові залежно від форми бронхіальної астми

Форми бронхіальної астми		Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Алергічна	Атопічна, n = 60	0,106 ($p = 0,027$)	0,516 ($p = 0,014$)
	Неатопічна, n = 63	- 0,013 ($p = 0,921$)	- 0,120 ($p = 0,053$)

Змішана, n = 77		0,171 (p = 0,089)
--------------------	--	----------------------

Встановлено негативний середньої сили взаємозв'язок між вмістом інтерлейкінів 1 ($r_{xy} = -0,560$ ($p = 0,041$)) та 6 ($r_{xy} = -0,351$ ($p = 0,044$)) і рівнем 25(OH)D₃ у дітей із БА.

Резюме

Такими чином, встановлено, що у обстежених нами дітей, хворих на бронхіальну астму, має місце недостатність 25(OH)D₃, що залежить від форми захворювання, а саме спостерігається при неатопічній формі її виразність на 8,75 % більша у порівнянні із атопічною, що пов'язано із здатністю інгібувати антиген-специфічну активацію Т-клітин, сприяти індукції регуляторних Т-клітин та експресією інтерлейкінів 1, 8 та 10. Окрім того, існує зворотній взаємозв'язок між маркерами запальної відповіді, а саме вмістом інтерлейкінів 1,6 та вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові (відповідно, $r_{xy} = -0,560$ ($p = 0,041$), $r_{xy} = -0,351$ ($p = 0,044$)).

При розвитку БА у дітей, а особливо неатопічної чи змішаної її форми відбувається підвищення вмісту протимікробного поліпептиду кателіцидину LL-37 у порівнянні із здоровими дітьми у 7,2 та 3,8 рази відповідно, а також пацієнтами із атопічною формою захворювання відповідно у 8,4 та 4,8 рази. Зростання вмісту наведеної речовини достовірно асоціюється із важкістю перебігу: при персистуючій важкій БА вміст кателіцидину LL-37 вищий на 39,58 % та 10,87 %, ніж при інтермітуючому та легкому персистуючому перебігу відповідно. Рівень кателіцидину LL-37 залежав від можливості досягнення адекватного контролю: при неконтрольованій БА його вміст був вищий у 3,76 рази, ніж при контрольованому перебігу захворювання.

При дослідженні вмісту інтрлейкінів 1 та 6 як основних маркерів ранньої та пізньої фази запалення, встановлено, що їх вміст на пряму корелює із значеннями кателіцидину LL-37 (при зростанні вмісту інтерлейкіну 1 та 6, зростає вміст протимікробного пептиду), а при неалергічній формі

захворювання має місце обернений взаємозв'язок із значеннями прозапальних цитокінів (для інтерлейкіну 1: $r_{xy} = -0,013$ ($p = 0,921$) та для інтерлейкіну 6: $r_{xy} = -0,120$ ($p = 0,053$)).

Проведене дослідження встановило, що вміст кателіцидину LL-37, у дітей, хворих на БА зростає при неалергічному її варіанті (в 1,87 рази вищий, ніж при алергічній формі) та залежить від важкості та контролю захворювання: при персистуючій важкій БА вміст кателіцидину LL-37 вищий на 39,58 % та 10,87 %, ніж при інтермітуючому та легкому персистуючому перебігу відповідно, а при неконтрольованій БА його вміст був вищий у 3,76 рази, ніж при контрольованому перебігу захворювання.

Встановлено, що вміст кателіцидину LL-37 у пацієнтів із недостатністю 25(OH)D₃ вищий на 69,15 %, ніж у пацієнтів із оптимальним його рівнем, що пов'язано із тим, що 25(OH)D₃ сприяє індукції регуляторних Т-клітин, які потенційно інгібують продукцію прозапальних інтерлейкінів.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т.21, №1 (Ч. 1). С. 88–92.
2. Пат. № 12839, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів/ В. М. Дудник, К. В. Хромих, О.П. Федчишен; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201612839; заявл.16.12.2016;
3. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів: Міжнародна наук.-практ. конф., 21–22 квітня 2017р.: тези доп., м.Львів, 2017. С. 65–68.*

4. Федчишен О.П. Значення вмісту 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: Міжнародна наук.-практ. конф., 5–6 травня 2017р.: тези доп., м. Київ, 2017.С. 89–92.

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ, ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З ВМІСТОМ 25-ГІДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Визначення функції зовнішнього дихання у пацієнтів із БА є необхідним не лише для встановлення діагнозу, а і є одним із основних показників ефективності контролю захворювання, а саме значення об'єму форсованого видиху за 1 секунду ($ОФВ_1$) є основним показником, на який орієнтуються в проведенні та оцінці подальшої базисної терапії. Прогресуюче зниження $ОФВ_1$ асоціюється із зниженням якості життя та зростанням інвалідизації.

Хронічне запалення слизової оболонки бронхіального дерева має різні патофізіологічні механізми при кожному із цих захворювань, але спільним є збільшення інфільтрації нейтрофілів та медіаторів запальної відповіді, включаючи інтерлейкіни 6, 8 та 10, фактор некрозу пухлин, інтерферонів, а також протимікробні поліпептиди. Патологічні процеси включають прогресуючі запальні реакції з елементами ремоделювання стінки дихальних шляхів, а також зниження швидкісних показників функції дихання [100].

Сучасні дослідження вказують на різноманітні ефекти 25-гідроксихолекальциферолу ($25(ОН)D_3$) на формування та підтримку вродженого та набутого імунітету у дітей. Так, низький вміст $25(ОН)D_3$ пов'язаний із збільшенням частоти респіраторних інфекцій та із зниженням функції зовнішнього дихання, що можна пояснити недостатньою активацією механізмів імунного захисту. Додаткове використання в терапії обструктивних захворювань, таких як хронічне обструктивне захворювання легень та БА, $25(ОН)D_3$ призводило до зниження кількості загострень та ризику інвалідизації, а також до зростання якості життя пацієнтів.

Протимікробні пептиди, зокрема кателіцидин LL-37, чия продукція та активація залежить від вмісту $25(ОН)D_3$ та здійснюється за рахунок активації нейтрофілів, макрофагів та епітеліальних клітин, регулює активацію вроджених

факторів захисту імунної системи від бактеріальних, вірусних, ендотоксичних агентів та має хемоатрактивну активність. У пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень відмічено негативний взаємозв'язок вмісту кателіцидину LL-37 в плазмі крові та зниженням ОФВ₁ та ЖЄЛ. Дослідження показали, що на фоні проведеного лікування рівень кателіцидину LL-37 у пацієнтів із не еозинофільною БА знижувався, а у хворих із еозинофільним варіантом захворювання – не змінювався [101].

Усі ці ефекти можливі завдяки мультифункціональності даного пептиду та реалізується за допомогою його здатності розпізнавати та підсилювати абсолютно різноманітні молекули та імунореактивні клітини, що обумовлюють його вплив на розвиток та прогресування БА [88]. Але не дивлячись на описані механізми впливу, значення в розвитку захворювання органів дихання не встановлено взаємозв'язку між рівнем кателіцидину LL-37 в сироватці крові та показниками функції зовнішнього дихання, особливо у дітей, хворих на БА.

25(OH)D₃ має тісний зв'язок із Т – клітинною ланкою імунітету, що полягає у фундаментальній регуляторній активності моделювати клітини пам'яті та стимулювати диференціацію запальної та інфекційної відповіді у цитотоксичних клітинах CD8 [62]. Активність 25(OH)D₃ протидіє кальцій – опосередкованій прозапальній дії та стимулює апоптоз, що підкреслює взаємозв'язок між показниками клітинної ланки імунітету та вмістом 25(OH)D₃. Інгібуюча активність 25(OH)D₃ на еозинофіли асоціюється із загостренням еозинофіл індукованого запалення на тлі дефіциту 25(OH)D₃ [87].

4.1 Взаємозв'язок показників зовнішнього дихання від вмісту антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферола.

При оцінці функції зовнішнього дихання встановлено достовірну ($p \leq 0,001$) різницю у значеннях основних показників (ФЖЄЛ, ОФВ₁, Індекс

Тифно, ПОШВ) між групою дітей, хворих на БА та здоровими дітьми (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники спірометрії дітей, хворих на бронхіальну астму
($M \pm m$)

Показники	Діти, хворі на бронхіальну астму, n=200	Здорові діти, n=40
Сатурація O ₂	94,66 ± 1,92*	98,54 ± 0,13
ФЖЄЛ	78,32 ± 0,25*	97,27 ± 0,41
ОФВ ₁	72,52 ± 0,26*	96,46 ± 0,38
Індекс Тифно	78,01 ± 0,26*	93,93 ± 0,36
ПОШВ	62,14 ± 0,28*	86,15 ± 0,37

Примітка. * $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників групи здорових дітей.

Проаналізувавши значення сатурації кисню у пацієнтів із різними ступенями важкості БА, встановлено достовірну різницю із здоровими дітьми ($p \leq 0,001$) та між ступенями важкості захворювання. Так, у дітей із персистуючим важким перебігом БА сатурація кисню була на 4,54 % нижче, ніж при інтермітуючому перебігу. ОФВ₁, як основний із показників важкості обструкції, також достовірно відрізнявся при інтермітуючому та персистуючому важкому перебігах, а також від групи здорових дітей. Наведений показник був на 25,14 % вищим у дітей із інтермітуючим перебігом БА. ПОШВ, що використовується як метод щоденного моніторингу стану пацієнта показало, що у дітей із персистуючою важкою БА її значення були на 26,45 % меншими (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання ($M \pm m$)

Ступінь тяжкості БА	Сатурація кисню	ФЖЄЛ	ОФВ ₁	Індекс Тиффно	ПОШВ
Інтермітуюча, n = 16	94,25 ± 1,91	79,69 ± 15,85	75,25 ± 15,26	78,33 ± 12,76	62,54 ± 16,36
Персистуючий легкий, n = 114	94,74 ± 1,79	77,71 ± 12,27	71,77 ± 13,46	75,34 ± 12,40	58,94 ± 13,51
Персистуючий середньо важкий, n = 67	94,64 ± 2,16	79,36 ± 12,47	63,41 ± 15,04	68,01 ± 14,78	52,52 ± 16,83
Персистуючий важкий, n = 3	94,33 ± 2,08	71,33 ± 10,50	56,33 ± 1,53	79,67 ± 10,97	46,00 ± 10,58
Здорові діти	98,54 ± 0,13	97,27 ± 0,41	96,46 ± 0,38	93,93 ± 0,36	86,15 ± 0,37
p ₁	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001
P ₂	0,248	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

Примітки:

1. p₁ - статистично значима різниця відносно показників групи здорових дітей;
2. p₂ - статистично значима різниця відносно між показниками в групах дітей, хворих на БА із інтермітуючим та важким персистуючим перебігом.

Інтермітуючий перебіг БА передбачав достовірно вищий показник максимальної вентиляції, який все одно відрізнявся від показника здорових дітей і свідчить про наявність незначного ремоделювання (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показник максимальної вентиляції легень залежно від ступеня важкості бронхіальної астми (M ± m)

Ступінь тяжкості бронхіальної астми	Показник МВЛ, л
-------------------------------------	-----------------

Інтермітуюча, n = 16	54,75 ± 0,80**
Персистуючий легкий, n = 114	52,66 ± 0,39*
Персистуючий середньо важкий, n = 67	50,19 ± 0,31*
Персистуючий важкий, n = 3	47,33 ± 1,99*
Здорові діти	85,80 ± 0,53

Примітки:

1. * - $p \leq 0,001$ – статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників персистуючого перебігу БА.

При аналізі показників функції зовнішнього дихання залежно від рівня контролю БА встановлено, що сатурація кисню у пацієнтів із контрольованим перебігом була на 3,53 % та 3,59 % вищою, ніж при неконтрольованому перебігу та вперше встановленій БА. Значення $ОФВ_1$ у дітей із неконтрольованим перебігом достовірно не відрізнявся від пацієнтів, яким діагноз БА був встановлений вперше, але на 10,65 % достовірно різнився від пацієнтів, у яких вдалось досягти адекватного рівня контролю захворювання. ПОШВ, як показник рутинного моніторингу стану дихальних шляхів хворого вказує на рівень контролю БА. Встановлено, що у дітей із контрольованим перебігом ПОШВ на 7,33 % та 7,75 % більше, ніж у дітей із неконтрольованим перебігом та із вперше встановленою БА відповідно (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання ($M \pm m$)

Рівень контролю бронхіальної астми	Сатурація кисню	ФЖЄЛ	ОФВ ₁	Індекс Тиффно	ПОШВ
Контрольована, n=6	98,00 ± 1,79	82,83 ± 1,73	79,17 ± 1,99	83,67 ± 1,58	66,17 ± 2,01
Частково контрольована, n=50	94,92 ± 2,33	79,47 ± 0,48	75,71 ± 0,55	81,59 ± 0,53	64,37 ± 0,56
Неконтрольована, n=73	93,54 ± 1,94	76,53 ± 0,41	70,74 ± 0,42	75,44 ± 0,43	61,32 ± 0,48
Вперше встановлена, n=71	94,48 ± 1,54	78,94 ± 0,43	71,48 ± 0,43	77,56 ± 0,41	61,04 ± 0,46
Здорові діти	98,54 ± 0,13	97,27 ± 0,41	96,46 ± 0,38	93,93 ± 0,36	86,15 ± 0,37
p ₁	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001
p ₂	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05

Примітки:

1. p₁- статистично значима різниця відносно показників групи здорових дітей;
2. p₂ - статистично значима різниця відносно між показниками в групах дітей, хворих на БА із контрольованим та неконтрольованим перебігом.

Оцінивши показник МВЛ у пацієнтів із різними рівнями контролю БА, встановлено, що показники МВЛ у дітей із неконтрольованою та вперше встановленою БА достовірно відрізнялись від показника пацієнтів із повним контролем захворювання (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Показник максимальної вентиляції легень залежно від рівня

контролю бронхіальної астми

Рівень контролю бронхіальної астми	Показник МВЛ, л
Контрольована, n=6	57,01 ± 1,57*
Частково контрольована, n=50	52,25 ± 0,47*
Неконтрольована, n=73	51,72 ± 0,37**
Вперше встановлена, n= 71	49,82 ± 0,39**
Здорові діти	85,80 ± 0,53

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ – статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно відносно показників із контрольованим перебігом БА.

Встановлено, що $ОФВ_1$ у дітей із оптимальним рівнем $25(OH)D_3$ був на 2,78 % вищим, ніж у пацієнтів із недостатністю та дефіцитом $25(OH)D_3$, а ПОШВ відповідно на 2,44 %. Достовірної різниці між показниками сатурації кисню залежно від рівня $25(OH)D_3$ не спостерігалось (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Показники функції зовнішнього дихання залежно від рівня 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму ($M \pm m$)

Рівень 25-гідроксіхолекальциферола	Сатурація кисню	ФЖЄЛ	$ОФВ_1$	Індекс Тиффно	ПОШВ
1	2	3	4	5	6
Оптимальний (30 – 50 нг/мл), n=33	95,12 ± 1,27	81,14 ± 0,24	74,06 ± 0,27	79,42 ± 0,27	63,21 ± 0,32
Субоптимальний (20 – 30 нг/мл), n=52	94,33 ± 2,22	79,71 ± 0,29	72,34 ± 0,28	78,57 ± 0,22	62,40 ± 0,29
Недостатність (10 – 20 нг/мл), n=100	94,73 ± 1,92	77,96 ± 0,26	72,00 ± 0,25	76,67 ± 0,26	61,68 ± 0,27

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6
Дефіцит (менше 10 нг/мл), n=15	94,29 ± 1,98	77,65 ± 0,25	72,00 ± 0,22	75,68 ± 0,26	61,67 ± 0,3
Здорові діти	98,54 ± 0,13	97,27 ± 0,41	96,46 ± 0,38	93,93 ± 0,36	86,15 ± 0,37
p ₁	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,001	≤ 0,01	≤ 0,01
p ₂	0,45	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,01

Примітки:

1. p₁- статистично значима різниця відносно показників групи здорових дітей;
2. p₂ - статистично значима різниця відносно між показниками в групах дітей, хворих на БА із оптимальним вмістом 25-гідроксіхолекальциферола та його дефіцитом.

Встановлено, що у пацієнтів із дефіцитом та недостатністю 25(OH)D₃ в сироватці крові значення МВЛ були достовірно нижчими, ніж у дітей із оптимальним вмістом наведеної речовини, що свідчить про його вплив на розвиток змішаної вентиляційної недостатності (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від максимальної вентиляції легень (M ± m)

Вміст 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові	Показник МВЛ, л
Оптимальний (30 – 50 нг/мл), n=33	65,92 ± 0,29*
Субоптимальний(20 – 30 нг/мл), n=52	54,25 ± 0,14**
Недостатність (10 – 20 нг/мл), n=100	44,06 ± 0,19**
Дефіцит (менше 10 нг/мл), n=15	33,07 ± 0,52**
Здорові діти	85,80 ± 0,53

Примітки:

1. * - p ≤ 0,001 - статистично значима різниця відносно показників здорових

дітей;

2. ** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно оптимального вмісту 25(OH)D₃ в сироватці крові дітей, хворих БА.

Відмічається достовірна різниця між показниками функції зовнішнього дихання залежно від рівня кателіцидину LL-37 в сироватці крові. Так, ФЖЄЛ та ОФВ₁ на 8,18 % та 7,13 % відповідно вищі при вмісті кателіцидину LL-37 в сироватці крові на рівні I квартилю (тобто менше 17,55нг/мл) у порівнянні із пацієнтами, у яких вміст даного протимікробного пептиду визначався понад 51,9 нг/мл. ПОШВ становила 64,14±0,57 % у пацієнтів із вмістом кателіцидину LL-37 на рівні I квартилю, що на 7,47 % вище у порівнянні із дітьми, які мали високий рівень наведеної речовини (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Показники функції зовнішнього дихання залежно від вмісту протимікробного пептиду каталецидину LL-37 в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму (M ± m)

Вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37	Сатурація кисню	ФЖЄЛ	ОФВ ₁	Індекс Тиффно	ПОШВ
I квартиль (менше 17,55 нг/мл)	95,06 ± 2,08	81,98 ± 0,51	75,15 ± 0,53	79,48 ± 0,52	64,14 ± 0,57
II квартиль (17,56 – 33,70 нг/мл)	94,87 ± 1,70	79,18 ± 0,54	74,36 ± 0,52	78,44 ± 0,53	63,62 ± 0,53
III квартиль (33,71 – 51,87 нг/мл)	94,42 ± 1,91	77,54 ± 0,49	70,43 ± 0,52	77,32 ± 0,51	61,92 ± 0,62
IV квартиль (більше 51,9 нг/мл)	94,30 ± 1,93	75,27 ± 0,47	69,79 ± 0,54	76,58 ± 0,49	59,35 ± 0,57
Здорові діти	98,54 ± 0,13	97,27 ± 0,41	96,46 ± 0,38	93,93 ± 0,36	86,15 ± 0,37
p ₁	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,001	≤ 0,01	≤ 0,01
p ₂	0,06	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,05	≤ 0,01

Примітки:

1. p_1 - статистично значима різниця відносно показників групи здорових дітей;
2. p_2 - статистично значима різниця відносно між показниками в групах дітей, хворих на БА із вмістом кателіцидину LL-37 на рівні I та IV квантилів.

Що стосується вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, та показником МВЛ, встановлено, що при його рівні понад 51,9 нг/мл значення МВЛ достовірно нижчі, ніж при нормальних значеннях наведеного протимікробного пептиду (табл. 4.9). Встановлено, що вміст кателіцидину LL-37 у дітей із значеннями ОФВ₁ більше 80 % був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів із обструкцією I-III ступенів (табл. 4.10).

Таблиця 4.9 – Вміст кателіцидину LL-37 в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від максимальної вентиляції легень ($M \pm m$)

Вміст кателіцидину LL-37 в сироватці крові	Показник МВЛ, л
I квантиль (менше 17,55 нг/мл)	52,34 ± 0,49*
II квантиль (17,56 – 33,70 нг/мл)	52,3 ± 0,46*
III квантиль (33,71 – 51,87 нг/мл)	52,20 ± 0,44*
IV квантиль (більше 51,9 нг/мл)	48,52 ± 0,45**
Здорові діти	85,80 ± 0,53

Примітки:

1. * - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,001$ - статистично значима різниця відносно вмісту кателіцидину LL-37 менше 17,55 нг/мл в сироватці крові дітей, хворих БА.

Таблиця 4.10 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола та протимікробного пептиду каталіцидину LL-37 в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від ступеня обструкції ($M \pm m$)

Показник ОФВ ₁	Вміст 25-гідроксіхолекальциферола	Вміст протимікробного пептиду каталіцидину LL-37
Більше 80%	20,74 ± 10,28	22,16 ± 4,76*
65 – 80 %	20,66 ± 4,98	33,63 ± 4,75

50 – 65 %	19,87 ± 8,55	34,24 ± 4,66
Менше 50 %	19,86 ± 8,25	38,80 ± 4,89

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із показниками ОФВ₁ менше 80%.

4.2 Порівняльний аналіз вмісту кателіцидину LL-37, 25-гідроксіхолекальциферола та окремих показників гуморального і клітинного імунітету

Вивчивши стан імунної системи у дітей із БА відмічено, що вміст IgA, IgM та IgG ($2,63 \pm 0,10$ МО/мл, $0,45 \pm 0,02$ МО/мл та $4,68 \pm 0,10$ МО/мл відповідно) достовірно відрізняється від показників здорових дітей ($1,98 \pm 0,09$ МО/мл, $1,15 \pm 0,09$ МО/мл та $12,15 \pm 0,27$ МО/мл відповідно) ($p \geq 0,05$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Стан гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму (M ± m)

Імуноглобуліни	Діти, хворі на бронхіальну астму, МО/мл	Здорові діти, МО/мл
IgA	$2,63 \pm 0,10^*$	$1,98 \pm 0,09$
IgM	$0,45 \pm 0,02^*$	$1,15 \pm 0,09$
IgG	$4,68 \pm 0,10^*$	$12,15 \pm 0,27$

Примітка. * - $p \leq 0,001$ – статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Вивчаючи зміни показників гуморальної ланки імунітету залежно від форми захворювання, встановлено, що вміст сироваткового IgA вищий при неалергічній формі БА та свідчить про наявність інфекційного чинника, який стимулює підвищення наведеного імуноглобуліну. IgM та IgG мали достовірно

нижчі рівні, аніж у групі здорових дітей (табл. 4.12).

Відмічається підвищення рівня сироваткових імуноглобулінів А та G при збільшенні важкості захворювання. Так, їх вміст при інтремітуючій БА на 11,79 та 7,75 % відповідно нижчий, ніж при важкій персистуючій (табл. 4.13).

Таблиця 4.12 – Стан гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від форми захворювання (M ± m)

Форма бронхіальної астми		IgA	IgM	IgG
Алергічна	Атопічна, n = 60	2,32 ± 0,08*	0,58 ± 0,01*	6,94 ± 0,03*
	Неатопічна, n = 63	3,08 ± 0,05***	0,52 ± 0,01*	5,34 ± 1,17*
Змішана, n = 77			0,35 ± 0,012**	3,42 ± 1,19**
Здорові діти		1,98 ± 0,09	1,15 ± 0,09	12,15 ± 0,27

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ – статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,01$ – статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із іншими формами БА;
- *** - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із атопічною формою БА.

Таблиця 4.13 – Стан гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від перебігу захворювання (M ± m)

Перебіг бронхіальної астми	IgA	IgM	IgG
Інтремітуюча, n = 16	2,47 ± 0,12*	0,46 ± 0,03*	4,41 ± 0,59*
Персистуючий легкий, n = 114	2,47 ± 0,11*	0,44 ± 0,01*	4,65 ± 0,19*
Персистуючий середньо важкий, n = 67	2,74 ± 0,26*	0,45 ± 0,02*	4,77 ± 1,02*
Персистуючий важкий, n = 3	2,8 ± 0,2**	0,43 ± 0,08*	4,78 ± 0,26*
Здорові діти	1,98 ± 0,09	1,15 ± 0,09	12,15 ± 0,27

Примітки:

1. * - $p \leq 0,01$ – статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,05$ – статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із інтермітуючим перебігом БА.

При неконтрольованому та частково-контрольованому перебігу БА вміст IgM достовірно різнився від групи пацієнтів із контрольованим її перебігом (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Стан гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання ($M \pm m$)

Рівень контролю бронхіальної астми	IgA	IgM	IgG
Контрольована, n=6	$2,75 \pm 0,25^*$	$0,45 \pm 0,06$	$5,04 \pm 0,91$
Частково контрольована, n=50	$2,47 \pm 0,12$	$0,45 \pm 0,02^*$	$4,75 \pm 0,28^*$
Неконтрольована, n=73	$2,43 \pm 0,11$	$0,43 \pm 0,02^*$	$4,43 \pm 0,26^*$
Вперше встановлена, n= 71	$2,94 \pm 0,41^*$	$0,47 \pm 0,02$	$4,85 \pm 0,25^*$
Здорові діти	$1,98 \pm 0,09$	$1,15 \pm 0,09$	$12,15 \pm 0,27$

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Показники клітинної ланки імунітету відрізнялись від значень здорових дітей, а саме імунорегуляторний індекс ($2,39 \pm 0,06$), В-лімфоцити ($30,87 \pm 0,21$), НК-клітини ($30,87 \pm 8,13$) та фагоцитарний індекс ($72,81 \pm 0,31$) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Стан клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму ($M \pm m$)

Показники	Діти, хворі на бронхіальну астму, МО/мл	Здорові діти, МО/мл

CD3 (Т-лімфоцити)	56,52 ± 0,29	53,2 ± 0,42
CD4 (Т-хелпери)	29,33 ± 0,28	35,73 ± 0,44
CD8 (Т-супресори)	21,29 ± 0,23	20,45 ± 0,24
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	2,39 ± 0,06*	1,87 ± 0,09
CD22 (В-лімфоцити)	30,87 ± 0,21*	24,53 ± 0,41
CD16(НК-клітини)	30,87 ± 8,13*	59,5 ± 0,54
Фагоцитарний індекс	72,81 ± 0,31*	17,48 ± 0,22

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Вміст Т-лімфоцитів, НК-клітин та фагоцитарний індекс найвищі при неатопічній формі захворювання, що свідчить про присутність інфекційного агента та активацію відповідних ланок імунітету. Т-хелпери, Т-супресори та імунорегуляторний індекс зростають при атопічному варіанті БА, а В-лімфоцити – при змішаному її перебігу (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Стан клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на БА, залежно від форми захворювання (М ± m)

Показники	Форма бронхіальної астми			
	Алергічна		Змішана, n=77	Здорові діти
	Атопічна, n=60	Неатопічна, n=63		
CD3 (Т-лімфоцити)	46,62 ± 1,19	72,46 ± 0,39**	50,13 ± 1,75	53,2 ± 0,42
CD4 (Т-хелпери)	53,89 ± 1,63**	34,14 ± 0,93	17,20 ± 0,41	35,73 ± 0,44
CD8 (Т-супресори)	8,05 ± 0,61**	31,19 ± 0,53	19,95 ± 0,83	20,45 ± 0,24
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	3,42 ± 0,09**	1,92 ± 0,05	2,29 ± 0,08	1,87 ± 0,09

CD22 (В-лімфоцити)	26,27 ± 1,87	33,69 ± 2,19	44,89 ± 0,60**	24,53 ± 0,41
CD16(NK-клітини)	40,32 ± 1,22	30,22 ± 0,88**	31,37 ± 0,84	59,5 ± 0,54
Фагоцитарний індекс	30,62 ± 1,49	89,62 ± 0,68**	74,23 ± 1,08	17,48 ± 0,22

Примітки:

1. * - $p \leq 0,001$ – статистично значима різниця відносно показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,01$ – статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із іншими формами БА.

У пацієнтів із персистуючим важким перебігом вміст Т-супресорів достовірно ($p \leq 0,05$) нижче, ніж при інтермітуючому перебігу БА. Також відмічено достовірне зростання вмісту В-лімфоцитів в сироватці крові у дітей, хворих на БА із персистуючим важким перебігом (табл. 4.17).

Таблиця 4.17 – Стан клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від перебігу захворювання ($M \pm m$)

Показники	Перебіг бронхіальної астми				Здорові діти
	Інтермітуючий, n=16	Персистуючий			
		Легкий, n=114	Середньо-важкий, n=67	Важкий, n=3	
CD3 (Т-лімфоцити)	53,33 ± 1,48	55,50 ± 4,51	56,24 ± 2,05	56,9 ± 1,59	53,2 ± 0,42*
CD4 (Т-хелпери)	30,87 ± 4,60	28,42 ± 1,37	30,13 ± 1,96	37 ± 10,11	35,73 ± 0,44*
CD8 (Т-супресори)	22,89 ± 0,96	21,67 ± 7,79	20,98 ± 1,31	18,18 ± 2,35**	20,45 ± 0,24*
Імунорегуляторний	2,44 ±	2,44 ±	2,37 ±	2,28 ±	1,87 ±

індекс (CD4/CD8)	0,24	0,08	0,58	0,11	0,09*
CD22 (В-лімфоцити)	34,56 ± 1,87	36,03 ± 1,78	39,40 ± 1,22	41,67 ± 1,69**	24,53 ± 0,41*
CD16 (NK-клітини)	32,06 ± 2,03	30,50 ± 0,76	31,13 ± 1,02	32,33 ± 0,33	17,48 ± 0,22*
Фагоцитарний індекс	67,18 ± 5,43	67 ± 14,18	72,79 ± 2,21	73,75 ± 1,8	59,5 ± 0,54*

Примітки:

- * - $p \leq 0,01$ – статистично значима різниця відносно показників дітей, хворих на БА;
- ** - $p \leq 0,05$ – статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із інтермітуючим перебігом БА.

Вміст Т-супресорів у пацієнтів із неконтрольованим перебігом захворювання, а також із дітьми, яким вперше встановили діагноз БА був достовірно нижчим у порівнянні із дітьми із повним контролем. Встановлено, що значення фагоцитарного індексу та вміст В-лімфоцитів вищий у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом, ніж у дітей, у яких вдалося досягти адекватного контролю БА (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 – Стан клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання ($M \pm m$)

Показники	Перебіг бронхіальної астми				Здорові діти
	Контрольована, n=6	Частково контрольована, n=50	Неконтрольована, n=73	Вперше встановлена, n=71	
1	2	3	4	5	6
CD3	52,67 ±	55,8 ±	55,5 ±	58,38 ±	53,2 ±

(Т-лімфоцити)	6,13	2,37	2,01	2,01	0,42*
CD4 (Т-хелпери)	35,00 ± 7,73	29,88 ± 2,19	29,46 ± 1,86	28,31 ± 1,73	35,73 ± 0,44*
CD8 (Т-супресори)	22,70 ± 1,23	21,57 ± 1,43	12,64 ± 1,19**	10,00 ± 3,24**	20,45 ± 0,24*
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	2,28 ± 0,11	2,41 ± 0,12	2,85 ± 0,43*	2,44 ± 0,09	1,87 ± 0,09*
CD22 (В-лімфоцити)	33,50 ± 1,51	37,90 ± 1,7	37,97 ± 1,62**	38,39 ± 1,85**	24,53 ± 0,41*
CD16 (НК-клітини)	33,83 ± 2,09	29,5 ± 1,08	30,85 ± 0,96	31,62 ± 1,02	59,5 ± 0,54*

Продовження таблиці 4.18

1	2	3	4	5	6
Фагоцитарний індекс	63,00 ± 3,02	73,27 ± 2,69	72,25 ± 2,19**	73,86 ± 2,29**	17,48 ± 0,22*

Примітки:

- * - $p \leq 0,01$ – статистично значима різниця відносно показників дітей, хворих на БА;
- ** - $p \leq 0,05$ – статистично значима різниця відносно показників пацієнтів із контрольованим перебігом БА.

Встановлено, що вміст імуноглобулінів А, М та G достовірно відрізнявся залежно від рівня 25(OH)D₃. Так, у дітей із оптимальним вмістом 25(OH)D₃ значення показників гуморальної ланки були достовірно нижчими ($p \leq 0,05$), ніж у хворих із недостатністю та дефіцитом 25(OH)D₃ (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Значення показників гуморальної ланки імунітету залежно від рівня 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму (M ± m)

Рівень 25-гідроксіхолекальциферола, нг/мл	Показники гуморальної ланки імунітету		
	IgA	IgM	IgG
Оптимальний (30 – 50 нг/мл), n=33	2,84 ± 0,29	0,46 ± 0,02	4,48 ± 0,39
Субоптимальний (20 – 30 нг/мл), n=52	2,57 ± 0,22	0,43 ± 0,02	4,34 ± 0,33
Недостатність (10 – 20 нг/мл), n=100	2,58 ± 0,15*	0,45 ± 0,01*	4,79 ± 0,19*
Дефіцит (менше 10 нг/мл), n=15	2,26 ± 0,13	0,45 ± 0,03	5,52 ± 0,46
Здорові діти	1,98 ± 0,09	1,15 ± 0,09	12,15 ± 0,27

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників здорових дітей.

Проаналізувавши значення імуноглобулінів А, М та G у дітей, хворих на БА, залежно від вмісту кателіцидину LL-37, встановлено, що у пацієнтів із рівнем даного протимікробного пептиду більше 51,9 нг/мл показники гуморальної ланки імунітету були достовірно ($p \leq 0,05$) вищими, у порівнянні із групою дітей, які мали вміст кателіцидину LL-37 менше 17,55 нг/мл (табл. 4.20).

Таблиця 4.20 – Значення показників гуморальної ланки імунітету залежно від рівня протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму ($M \pm m$)

Вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37	Показники гуморальної ланки імунітету		
	IgA	IgM	IgG
I квартиль (менше 17,55 нг/мл)	2,52 ± 0,09*	0,53 ± 0,02*	6,19 ± 0,22*
II квартиль (17,56 – 33,70 нг/мл)	2,59 ± 0,49*	0,35 ± 0,02*	3,46 ± 0,25*

III кuartиль (33,71 – 51,87 нг/мл)	2,53 ± 0,13*	0,45 ± 0,02*	4,15 ± 0,29*
IV кuartиль (більше 51,9 нг/мл)	2,97 ± 0,09**	0,49 ± 0,01**	5,34 ± 0,24**
Здорові діти	1,98 ± 0,09	1,15 ± 0,09	12,15 ± 0,27

Примітка. * - $p \leq 0,05$ – статистично значима різниця відносно показників здорових дітей; ** - $p \leq 0,05$ – статистично значима різниця відносно показників I кuartилю.

Встановлено, що при недостатності та дефіциті 25(OH)D₃ показники В-лімфоцити, фагоцитарного та імунорегуляторного індексів достовірно підвищувались у порівнянні із показниками дітей, хворих на БА, із оптимальним вмістом 25(OH)D₃. Натомість CD₃, CD₄ та НК-клітини були вищими у дітей із недостатністю або дефіцитом вітаміну Д₃ на відміну від пацієнтів із оптимальним його рівнем (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 – Значення показників клітинної ланки імунітету залежно від рівня 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму (M ± m)

Показники	Рівень 25-гідроксіхолекальциферола			
	Оптимальний (30 – 50 нг/мл), n=33	Субоптимальний (20 – 30 нг/мл), n=52	Недостатність (10 – 20 нг/мл), n=100	Дефіцит (менше 10 нг/мл), n=15
CD3 (Т-лімфоцити)	58,27 ± 2,73	55,12 ± 2,39	55,63 ± 1,73	63,4 ± 3,74
CD4 (Т-хелпери)	32,36 ± 2,91	28,09 ± 2,11	29,18 ± 1,55	27,87 ± 3,14

CD8 (Т-супресори)	21,39 ± 2,00	20,15 ± 1,29	21,36 ± 1,04	24,53 ± 2,72
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	2,48 ± 0,08	2,32 ± 0,15	2,29 ± 0,13	2,27 ± 0,24
CD22 (В-лімфоцити)	36,61 ± 2,47	39,77 ± 1,96	37,83 ± 1,31	35 ± 4,27
CD16 (NK-клітини)	30,58 ± 1,33	30,56 ± 1,08	30,51 ± 0,83	35 ± 2,27
Фагоцитарний індекс	70,64 ± 3,73	73,38 ± 2,56	72,39 ± 1,88	78,33 ± 4,78

Примітка. * - $p \leq 0,05$ – статистично значима різниця відносно оптимального рівня 25(OH)D₃.

CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери) та CD8 (Т-супресори) мали найвищі значення у дітей, хворих на БА із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові більше 51,9 нг/мл. Щодо стосувється імунорегуляторного та фагоцитарного індексів, В-лімфоцитів та NK-клітин, їх значення були достовірно більшими у пацієнтів із вмістом кателіцидину LL-37 менше 17,55 нг/мл (табл. 4.22).

Таблиця 4.22 – Значення показників клітинної ланки імунітету залежно від рівня протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА (M ± m)

Показники	Вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37			
	I квартиль (менше 17,55 нг/мл)	II квартиль (17,56 – 33,70 нг/мл)	III квартиль (33,71 – 51,87 нг/мл)	IV квартиль (більше 51,9 нг/мл)
CD3 (Т-лімфоцити)	49,26 ± 1,74	50,75 ± 2,29	58,09 ± 2,36	73,18 ± 0,53*
CD4 (Т-хелпери)	43,1 ± 2,65	18,25 ± 0,94	25,8 ± 1,53	33,71 ± 1,31*

CD8 (Т-супресори)	12,54 ± 1,21	19,11 ± 1,09	24,14 ± 1,13	32,47 ± 0,69*
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	3,17 ± 0,10	2,35 ± 0,11	2,09 ± 0,1	1,83 ± 0,07
CD22 (В-лімфоцити)	31,2 ± 1,82	32,26 ± 3,15	40,90 ± 1,49	44,46 ± 0,99
CD16 (NK-клітини)	31,42 ± 1,29	31,78 ± 1,06	29,07 ± 1,13	31,08 ± 1,04
Фагоцитарний індекс	49,82 ± 2,38	75,21 ± 1,65	79,53 ± 1,6	90,16 ± 1,01

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно дітей із вмістом кателіцидину LL-37 менше 17,55 нг/мл.

Встановлено взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, та рівнем сироваткового $IgA_{r_{xy}} = -0,598$ ($p = 0,01$) (табл. 4.23).

Таблиця 4.23 – Взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, та показниками гуморальної ланки імунітету

Показники гуморальної ланки імунітету	Кателіцидин LL-37
IgA	$r_{xy} = -0,598$ ($p = 0,01$)
IgM	$r_{xy} = 0,164$ ($p = 0,984$)
IgG	$r_{xy} = 0,357$ ($p = 0,513$)

Встановлено взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, та фагоцитарним індексом ($r_{xy} = 0,469$; ($p = 0,01$)) та імунорегуляторним індексом ($r_{xy} = 0,679$; ($p = 0,01$)) (табл. 4.24).

Таблиця 4.24 – Взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, та показниками клітинної ланки імунітету

Показниками клітинної ланки імунітету	Кателіцидин LL-37
CD3 (Т-лімфоцити)	$r_{xy} = 0,358$ ($p = 0,126$)
CD4 (Т-хелпери)	$r_{xy} = 0,145$ ($p = 0,204$)
CD8 (Т-супресори)	$r_{xy} = 0,435$ ($p = 0,268$)
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	$r_{xy} = 0,679$ ($p = 0,01$)
CD22(В-лімфоцити)	$r_{xy} = 0,417$ ($p = 0,357$)
CD16(NK-клітини)	$r_{xy} = 0,358$ ($p = 0,207$)
Фагоцитарний індекс	$r_{xy} = 0,469$ ($p = 0,01$)

Резюме

Таким чином, проведеним дослідженням встановлено залежність між рівнем в сироватці крові кателіцидину LL-37 та 25(OH)D₃ і показниками функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на БА. ОФВ₁, як основний показник обструктивної вентиляційної недостатності, знижувався при недостатності та дефіциті 25(OH)D₃ в 1,25 раз у порівнянні із дітьми, які мали оптимальний вміст наведеного вітаміну в сироватці крові. Вміст кателіцидину LL-37 у дітей, хворих на БА, при обструкції II-III ступеня важкості був у 1,55 разів вищим, ніж у пацієнтів із легкою обструктивною вентиляційною недостатністю.

Встановлено, що показник МВЛ, який вказує на функціональні можливості дихальної мускулатури, був майже в 2 рази нижчим у пацієнтів із дефіцитом 25(OH)D₃ в сироватці крові, що підтверджує вплив наведеної речовини на важкість вентиляційних порушень, зокрема силу дихальних м'язів.

Показано, що стан гуморального та клітинного імунітету у пацієнтів із бронхіальною астмою різнився залежно від форми захворювання, а саме вміст

сироваткового IgA був на 24,68 % вищим при неатопічній БА в порівнянні із atopічною її формою. Фагоцитарний індекс у дітей із неатопічною БА у 2,92 рази вищий, ніж при atopічній БА, що свідчить про наявність інфекційного чинника. Відмічено зміни у клітинному та гуморальному ланках імунітету залежно від вмісту 25(OH)D₃ та кателіцидину LL-37. Так, значення IgA були в 1,75 рази вищими у пацієнтів із оптимальним вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові, на відміну від показників у дітей із недостатністю та дефіцитом данного вітаміну. Встановлено, що у дітей, хворих на БА із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові понад 51,9 нг/мл фагоцитарний індекс на 44,74 % більший, у порівнянні із пацієнтами в сироватці крові яких вміст кателіцидину LL-37 був менше 17,55 нг/мл.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Dudnyk V.M., Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Changes in the lung function depending on the 25- hydroxycholecalciferol and cathelicitidin LL-37 serum level in children with asthma. *Fundamentalis scientiam*. 2017. № 4 (5). P. 97–100.
2. Dudnyk V.M. , Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Cellular and humoral immunity in children with asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. 7 (2). P. 296-304.
3. Dudnyk V.M., Khromykh K.V., Fedchushen O.P. Diagnostic value of the content of antimicrobial peptide c-terminal hcap18 cathelicidin ll-37 in children with asthma. Інфекційні хвороби у практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти. – матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. Присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ, 25 – 26 травня: тези доп., м. Суми. 2017. с. 105 – 108

РОЗДІЛ 5
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ
ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ БАЗИСНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ З
УРАХУВАННЯМ ВМІСТУ КАТЕЛІЦИДИНУ ТА 25-
ГІДРОКСІХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ

Контрольований перебіг БА зустрічався у пацієнтів із атопічною формою частіше, ніж у дітей із неатопічною та змішаною (в 4,94 та 4,7 рази відповідно). Досягнути часткового контролю при змішаному варіанті БА вдалось лише у $12,00 \pm 4,59$ % дітей. (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Розподіл обстежених дітей залежно від форми бронхіальної астми та рівня контролю захворювання

Форма бронхіальної астми		Рівень контролю бронхіальної астми			
		Контрольована	Частково контрольована	Неконтрольована	Вперше встановлена
Алергічна	Атопічна, n = 60	$23,51 \pm 5,62$	$24,32 \pm 7,05$	$24,92 \pm 6,00$	$18,92 \pm 6,45$
	Неатопічна, n = 63	$4,76 \pm 2,68^*$	$26,98 \pm 5,59$	$43,24 \pm 8,14^*$	$33,33 \pm 5,94$
Змішана, n = 77		$5,00 \pm 2,18^*$	$25,00 \pm 4,33$	$41,00 \pm 4,92^*$	$29,00 \pm 4,54$

Примітка. * $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників дітей, хворих із атопічною формою БА.

В ході проведеного дослідження встановлено, що відсутність контролю достовірно частіше асоціюється із неатопічною формою БА (OR=3,148; 95 % CI: 1,608 – 16,289) на відміну від пацієнтів атопічною БА, у яких вдається досягти

адекватного контролю (OR=2,381; 95 % CI: 1,677 – 8,376) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни рівня контролю бронхіальної астми залежно від форми захворювання

Форма бронхіальної астми		Рівень контролю бронхіальної астми			
		Контрольована	Частково контрольована	Неконтрольована	Вперше встановлена
		OR	OR	OR	OR
Алергічна	Атопічна, n = 60	2,381 [1,677 – 8,376]	0,900 [0,242 – 3,352]	1,360 [0,913 – 2,024]	0,874 [0,614 – 1,242]
	Неатопічна, n = 63	0,741 [0,345 – 1,591]	1,179 [0,779 – 1,783]	3,148 [1,608 – 16,289]	0,882 [0,186 – 4,192]
Змішана, n = 77		0,623 [0,313 – 1,242]	2,182 [1,748 – 6,365]	0,756 [0,491 – 1,165]	1,02 [0,799 – 1,302]

Чутливість методу визначення вмісту 25(OH)D₃ при атопічній БА складає 78,4 %, а специфічність – 69,5 % (рис. 5.1). Площина під кривою – 0,544 (95 % CI: 0,447 – 0,641) (p=0,051).

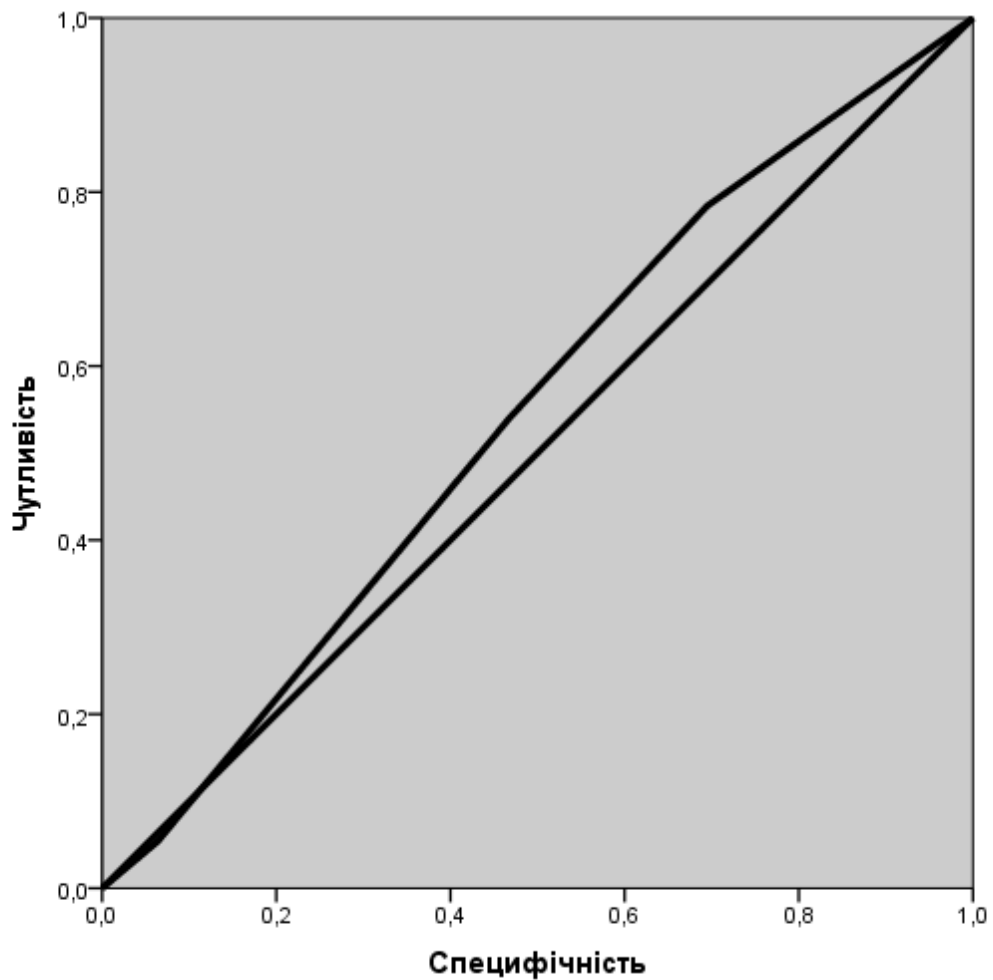


Рисунок 5.1. – Чутливість та специфічність визначення вмісту 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові при атопічній бронхіальній астмі у дітей (ROC – крива).

Визначення вмісту 25(OH)D₃ при неатопічній БА: чутливість методу складає 82,5 %, а специфічність – 66,7 % (рис. 5.2) . Площина під кривою – 0,611; 95 % CI: 0,532 – 0,691 (p=0,009).

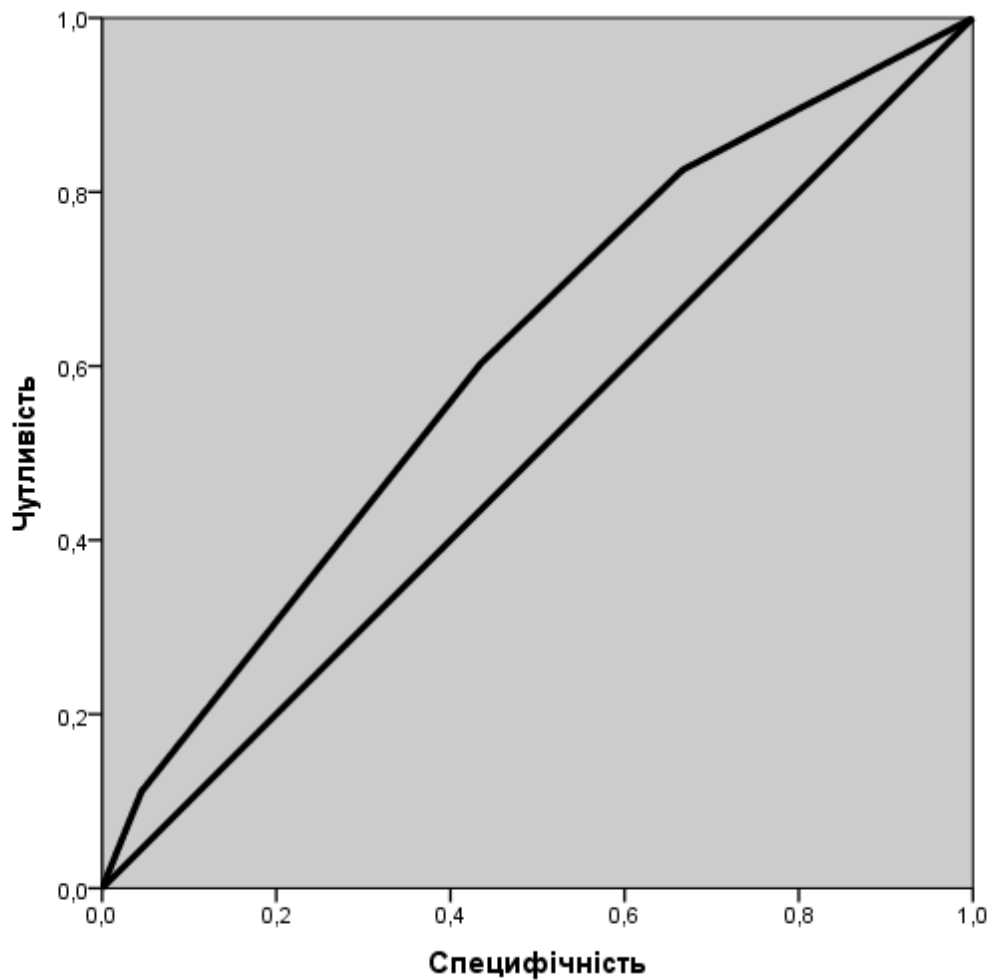


Рисунок 5.2. – Чутливість та специфічність визначення вмісту 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові при неатопічній бронхіальній астмі у дітей (ROC – крива)

Визначення вмісту 25-гідроксіхолекальциферола при змішаній БА: чутливість методу складає 86 %, а специфічність – 60 % (рис. 5.3). Площина під кривою – 0,617; 95 % СІ 0,546 – 0,688 ($p=0,036$).

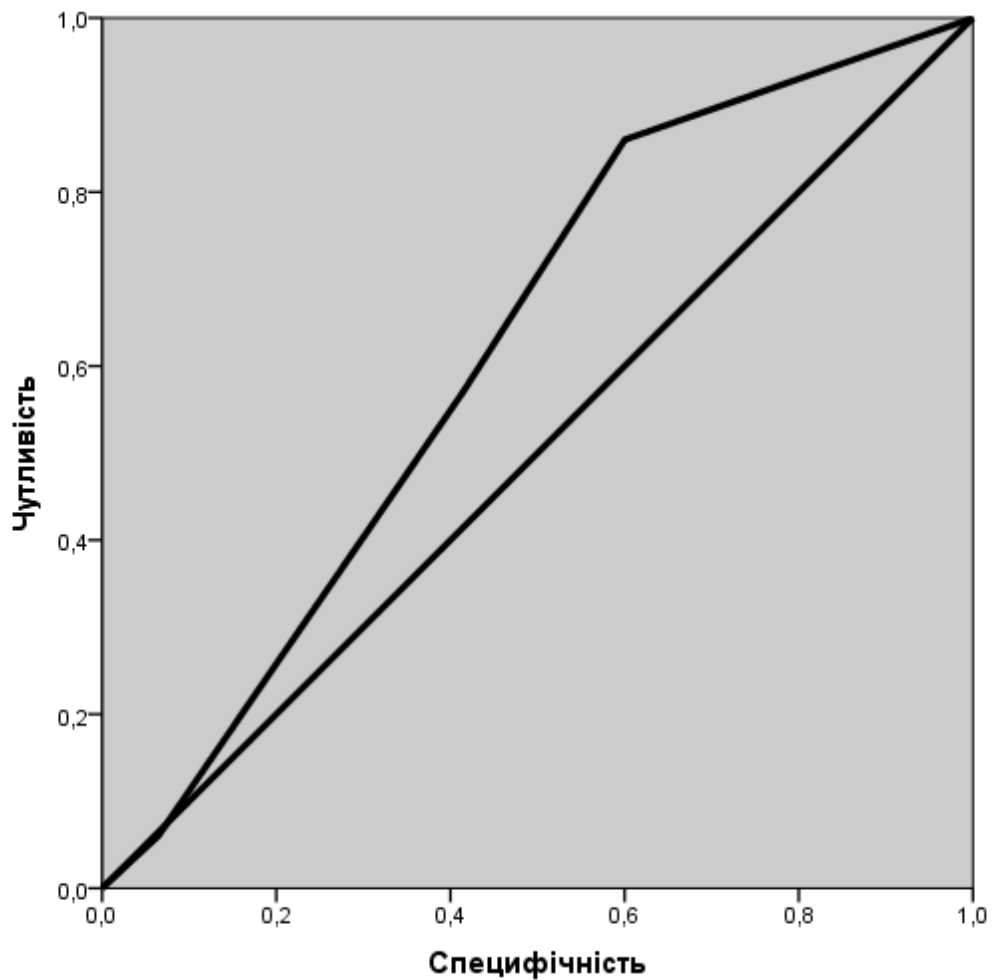


Рис. 5.3. Чутливість та специфічність визначення вмісту 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові при змішаній бронхіальній астмі у дітей (ROC – крива)

Встановлено, що дефіцит 25(OH)D₃ достовірно асоціюється із атопічною формою БА (OR=2,032; 95 % CI: 1,381 – 10, 854), а неатопічний варіант захворювання супроводжується субоптимальним вмістом вітаміну Д₃ (OR=1,740; 95 % CI: 1,637 – 4,806). Що стосується змішаної форми БА відмічений зв'язок із недостатністю 25(OH)D₃ (OR=1,348; 95 % CI: 1,072 – 2,482) (табл. 5.3).

У дітей із атопічною формою БА вміст кателіцидину LL-37 знаходився на рівні II квартилю (17,56 – 33,70 нг/мл) достовірно частіше (OR=4,333; 95 % CI: 1,755 – 24,872). Найвищі значення кателіцидину LL-37 асоціювались із неатопічною та змішаною формами БА відповідно (табл. 5.4).

Таблиця 5.3 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від форми захворювання

Вміст 25(OH)Д ₃ Форма БА		Оптимальний	Субоптимальний	Недостатність	Дефіцит
		OR	OR	OR	OR
Алергічна	Атопічна	0.912 [0.765-1.087]	0.543 [0.124-2.373]	1.653 [1.461-5.923]	2.032 [1.381-10.854]
	Не- атопічна	0.521 [0.160-1.693]	1.740 [1.637-4.806]	1.109 [1.005-2.611]	0.817 [0.540-1.225]
Змішана		0.124 [0.101-0.443]	0.676 [0.551-1.067]	1.348 [1.072-2.482]	1.103 [0.894-1.361]

Таблиця 5.4 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від форми захворювання

Вміст кателіцидину L-37 Форма БА		I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
		OR	OR	OR	OR
Алергічна	Атопічна	0.049 [0.011-0.227]	4.333 [1.755-24.872]	0.783 [0.442-1.387]	0.495 [0.364-0.673]
	Не- атопічна	0.955 [0.882-1.042]	2.565 [1.864-3.530]	6.000 [1.463-77.750]	10.082 [2.551-39.850]
Змішана		0.420 [0.300-0.587]	1.364 [1.032-2.771]	7.667 [2.374-157.361]	8.542 [2.212-32.884]

Чутливість методу визначення вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, а саме при неатопічній її формі, становила 98,4 %, а специфічність складала 64,2 % (рис. 5.4). Площина під кривою – 0,926; 95 % СІ: 0,887 – 0,966 ($p=0,020$).

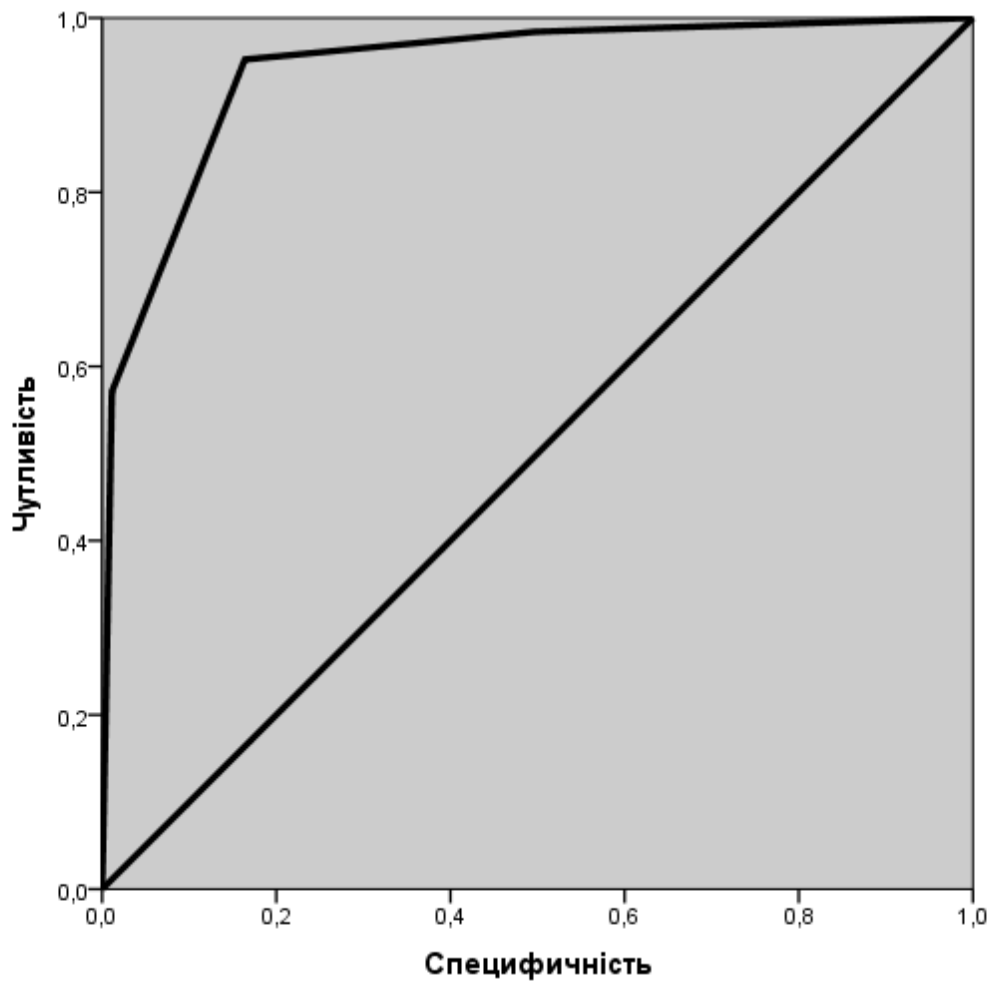


Рисунок 5.4. – Чутливість та специфічність визначення вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові при неатопічній бронхіальній астмі у дітей (ROC – крива)

Що стосується діагностичного значення визначення вмісту кателіцидину в сироватці крові дітей, хворих саме на атопічну БА, то даний метод не може бути

застосований з цією метою, адже його чутливість надзвичайно низька (0,5 %) у пацієнтів даної категорії (рис. 5.5).

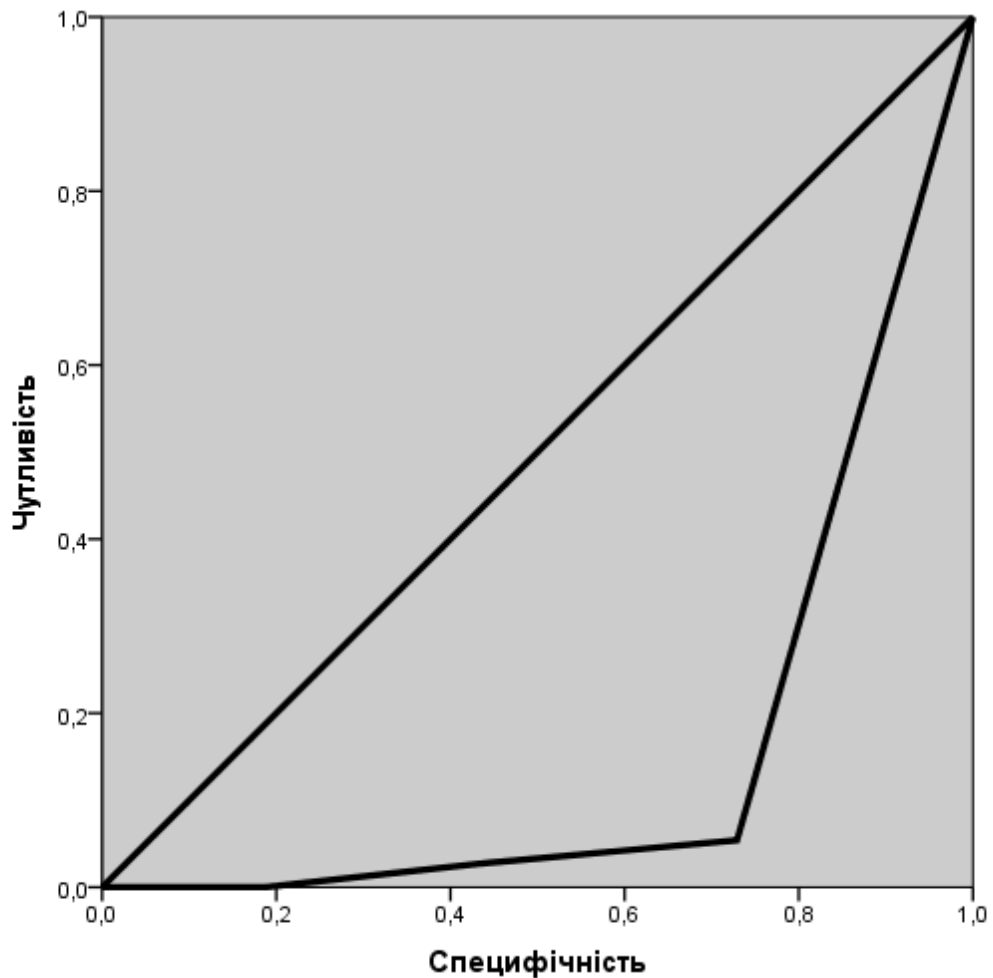


Рисунок 5.5. – Чутливість та специфічність визначення вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові при atopічній бронхіальній астмі у дітей (ROC – крива).

Дефіцит 25(OH)D₃ у пацієнтів із БА асоціювався із персистуючим важким (OR=1,167; 95 % CI 1,129 – 10,525) та середньоважким перебігом (OR=1,149; 95 % CI 1,056 – 8,457) захворювання. Субоптимальний рівень 25(OH)D₃ відзначався у дітей із персистуючим перебігом усіх ступенів важкості (табл 5.5).

Таблиця 5.5 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників вітаміну D₃ в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від ступеня важкості захворювання

Вміст 25-	Оптимальни	Суб-	Недостатніст	Дефіци
-----------	------------	------	--------------	--------

гідроксіхолекальциферол а	й	оптимальни й	ь	т
1	2	3	4	5
Важкість бронхіальної астми	OR	OR	OR	OR
Інтермітуючий	0.717 [0.281-1.833]	0.985 [0.803- 1.208]	0.498 [0.125-0.344]	0.083 [0.028- 0.246]
Персистуючий легкий	0.875 [0.128-5.978]	1.021 [1.007- 1.349]	1.310 [1.075-2.433]	0.981 [0.541- 0.992]
Персистуючий середнього ступеня	1.083 [0.970-1.210]	1.114 [1.001- 3.187]	1.825 [1.383-8.590]	1.149 [1.056- 8.457]

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5
Персистуючий важкий	1.954 [0.558-2.987]	1.255 [1.109-1.905]	1.333 [1.157-2.348]	1.167 [1.129-10.525]

Встановлено, що вже при інтермітуючому перебігу БА існує ризик підвищення вмісту протимікробного пептиду (OR=1,667; 95 % CI 1,085 – 3,409). Відмічено, що чим вищі значення кателіцидину LL-37 в сироватці крові, тим важчий перебіг захворювання: персистуючий середньо важкий перебіг – OR=1,143; 95 % CI 1,079 – 16,625 та персистуючий важкий перебіг – OR=2,308; 95 % CI 1,362 – 14, 717 (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від ступеня важкості захворювання

Вміст кателіцидину	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
Важкість	OR	OR	OR	OR

бронхіальної астма				
Інтермітуючий	1.667 [1.085-3.409]	1.071 [1.027-4.469]	0.845 [0.644-0.947]	0.333 [0.053-2.115]
Персистуючий легкий	0.556 [0.173-1.788]	1.305 [1.059-1.570]	1.436 [1.019-2.868]	1.027 [0.955-2.001]
Персистуючий середнього ступеня	0.990 [0.817-1.201]	1.067 [0.940-1.211]	1.385 [1.259-1.572]	1.143 [1.079-16.625]
Персистуючий важкий	0.929 [0.220-3.927]	1.322 [1.008-4.058]	1.867 [1.049-15.279]	2.308 [1.362-14.717]

Відмічено, що кількість контрольованих форм БА у пацієнтів із оптимальним вмістом 25(OH)D₃ у 2 рази більша, ніж у дітей, хворих на БА, із дефіцитом наведеної речовини ($p \leq 0,05$). У пацієнтів із недостатністю та дефіцитом 25(OH)D₃ достовірно частіше ($p \leq 0,05$) відмічався неконтрольований та частково контрольований варіанти перебігу БА (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання

(M% ± m%)

Вміст 25-гідроксіхолекальциферола	Рівень контролю бронхіальної астми			
	Контрольована	Частково контрольована	Неконтрольована	Вперше встановлена
Оптимальний (30 – 50 нг/мл), n=33	12,12 ± 2,38*	15,15 ± 2,49	9,13 ± 1,83	25,00 ± 2,45
Субоптимальний	0,00	19,23 ±	21,00 ±	35,00 ±

(20 – 30 нг/мл), n=52		2,4	3,62	4,77
Недостатність (10 – 20 нг/мл), n=100	1,00 ± 0,99	30,00 ± 4,58**	36,54 ± 2,58**	40,00 ± 3,56**
Дефіцит (менше 10 нг/мл), n=15	6,67 ± 2,54	20,00 ± 3,21	33,33 ± 3,48**	42,42 ± 2,93**

Примітки:

1. * $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників дітей, хворих на БА із недостатністю та дефіцитом 25(OH)D₃;
2. ** $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників дітей, хворих на БА із оптимальним вмістом 25(OH)D₃.

Контрольований перебіг БА асоціюється із оптимальним вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові (OR=1,991; 95 % CI: 1,190 – 4,512). Що стосується неконтрольованого перебігу, то діти, у яких не вдавалось досягти контролю над захворюванням мали ризик розвитку недостатності (OR=1,418; 95 % CI: 1,327 – 3,829) та дефіциту 25(OH)D₃(OR=1,880; 95 % CI: 1,216 – 3,585). У пацієнтів із вперше встановленим діагнозом БА відмічався ризик розвитку дефіциту наведеної речовини (OR=1,201; 95 % CI: 1,094 – 1,817) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання

Вміст 25-гідроксіхолекальциферола	Оптимальний	Суб-оптимальний	Недостатність	Дефіцит
Контроль бронхіальної астми	OR	OR	OR	OR

Контрольована	1.991 [1.190-4.512]	0.591 [0.187- 1.867]	0.382 [0.174-1.382]	0.764 [0.533- 1.879]
Частково контрольована	0.710 [0.337-1.495]	1.985 [1.477- 3.099]	1.100 [1.005-1.722]	0.673 [0.394- 0.823]
Неконтрольована	0.874 [0.547-1.398]	1.008 [0.821- 1.444]	1.418 [1.327-3.829]	1.880 [1.216- 3.585]
Вперше встановлена	2.439 [0.764-3.984]	0.984 [0.827- 1.172]	1.009 [0.943-1.221]	1.201 [1.094- 1.817]

Високий вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37, що свідчить про наявність неатопічної форми БА, достовірно частіше ($p \leq 0,05$) зустрічається у пацієнтів із неконтрольованим перебігом захворювання та при вперше встановленому діагнозі (табл. 5.9)

Таблиця 5.9 – Вміст кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання

Вміст кателіцидину LL-37	Рівень контролю бронхіальної астми			
	Контрольована	Частково контрольована	Неконтрольована	Вперше встановлена
I квантиль (менше 17,55 нг/мл)	6,00 ± 3,36	26,00 ± 2,49	28,00 ± 2,52	36,00 ± 2,60
II квантиль (17,56 – 33,70 нг/мл)	4,00 ± 2,77	26,00 ± 2,49	48,00 ± 2,66*	46,00 ± 2,65*

III кuartиль (33,71 – 51,87 нг/мл)	2,00 ± 1,4	30,00 ± 2,55	40,00±2,63*	28,00 ± 2,52
IV кuartиль (більше 51,9 нг/мл)	0,00	18,00 ± 2,33	28,00 ± 2,52	30,00 ± 2,55

Примітка. * $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно показників дітей, хворих на БА із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові на рівні I кuartилю.

Неконтрольований перебіг БА асоціювався із високим вмістом (на рівні III та IV кuartилю) кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей (відповідно $OR=5,833$; 95 % CI: 2,596 – 57,104 та $OR=6,283$; 95 % CI 2,051 – 10,683). Пацієнти із частково контрольованою БА мали ризик підвищення протимікробного пептиду до середніх значень ($OR=1,310$; 95 % CI: 1,050 – 1,918). Навіть контрольований перебіг захворювання асоціювався із вищим рівнем кателіцидину LL-37 в сироватці крові ($OR=1,172$; 95 % CI: 1,087 – 2,001) у порівнянні із здоровими дітьми (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання

Вміст кателіцидину	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
Контроль бронхіальної астми	OR	OR	OR	OR
Контрольована	1.172 [1.087-2.001]	1.417 [0.450-4.458]	0.828 [0.447-1.533]	0.742 [0.284-1.763]
Частково	1.876	1.310	2.832	1.221

контрольована	[0.687-2.459]	[1.050-1.918]	[0.936-3.853]	[0.568-1.566]
Неконтрольована	1.345 [0.853-1.776]	2.436 [1.711-4.771]	5.833 [2.596-57.104]	6.283 [2.051-10.683]
Вперше встановлена	0.376 [0.156-0.921]	1.661 [1.101-4.031]	1.806 [1.044-3.124]	2.088 [1.323-2.995]

Встановлено, що при зменшенні показника $ОФВ_1$ ризик зниження вмісту 25(ОН)D₃ зростає. Так, при показнику $ОФВ_1$ понад 80 % значення наведеної речовини знаходяться на оптимальному рівні (OR=1.934; 95 % CI: 1.605 – 2.101), а при III ступені обструкції ризик дефіциту (OR=3.216; 95 % CI: 2.012 – 4.350) та недостатності (OR=1.454; 95 % CI: 1.089 – 2.306) 25(ОН)D₃ більший (табл. 5.11).

Ризик розвитку обструкції дихальних шляхів напряму залежав від вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові: чим вищі значення протимікробного пептиду в сироватці крові дітей, хворих на БА, тим важча обструкція. Так, при II та III ступенях обструкції ризик підвищення вмісту кателіцидину LL-37 становив OR= 1.219; 95 % CI: 1.073-1.884 та OR=2.198; 95 % CI: 1.603-4.825 відповідно (табл. 5.12).

Таблиця 5.11 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від ступеня обструкції дихальних шляхів

Вміст 25-гідроксіхолекальциферола	Оптимальний	Субоптимальний	Недостатність	Дефіцит
Показник $ОФВ_1$	OR	OR	OR	OR
Більше 80%	1.934 [1.605-2.101]	1.018 [0.983-1.339]	0.916 [0.445-1.303]	0.413 [0.309-0.781]
65 – 80 %	0.313	2.012	1.308	0.984

	[0.299-0.776]	[1.556-2.500]	[1.220-1.983]	[0.781-1.200]
50 – 65 %	1.015 [0.744-1.442]	1.916 [0.898-2.519]	2.111 [1.712-3.091]	1.821 [1.408-3.001]
Менше 50 %	0.519 [0.501-0.792]	0.836 [0.723-1.102]	1.454 [1.089-2.306]	3.216 [2.012-4.350]

Таблиця 5.12 – Аналіз відношення ризиків та шансів зміни показників кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від ступеня обструкції дихальних шляхів

Вміст кателіцидину	I квантиль	II квантиль	III квантиль	IV квантиль
Показник ОФВ ₁	OR	OR	OR	OR
1	2	3	4	5
Більше 80%	1,751 [1.442-2.483]	1.308 [1.093-1.934]	0.894 [0.237-0.998]	0.784 [0.112-1.858]
65 – 80 %	1.873 [0.833-2.199]	2.469 [1.837-5.211]	1.454 [1.207-2.108]	1.016 [1.009-1.712]

Продовження таблиці 5.12

1	2	3	4	5
50 – 65 %	1.392 [0.669-1.404]	1.108 [1.014-1.767]	3.094 [2.010-4.556]	1.219 [1.073-1.884]
Менше 50 %	0.456 [0.371-0.855]	0.890 [0.601-1.361]	1.915 [1.308-3.003]	2.198 [1.603-4.825]

Проаналізувавши кількість дітей залежно від виду терапії та форми захворювання встановлено, що пацієнти із atopічною БА достовірно частіше

отримували у якості базисної протизапальної терапії антилейкотрієнові засоби та інгаляційні глюкокортикоїди. Що стосується дітей із неатопічною формою БА – достовірно частіше використовувались засоби комбінованої терапії (табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від виду терапії та форми захворювання ($M_{\%} \pm m_{\%}$)

Форма бронхіальної астми		Базисна протизапальна терапія		
		АЛТ, n = 48	ІГК, n = 120	ІГК+БАТД, n = 32
Алергічна	Атопічна	64,58 ± 6,90*	65,83 ± 4,33*	25,00 ± 7,65
	Неатопічна	12,5 ± 4,77	15,00 ± 3,26	59,38 ± 8,68*
Змішана		22,92 ± 6,07	19,17 ± 3,58	15,63 ± 6,42

Примітка. * $p \leq 0,01$ - статистично значима різниця відносно відносно показників дітей, хворих на БА із іншими формами захворювання.

Встановлено, що застосування ІГК у якості базисної протизапальної терапії достовірно частіше асоціювалось із наявністю атопічної форми БА (OR=3.126; 95 % CI: 1.596 – 5.656), а використання комбінованої терапії - із неатопічною формою БА (OR=2.301; 95 % CI: 1.458 – 3.117) (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Аналіз відношення ризиків та шансів залежно від форми та виду базисної протизапальної терапії

Форма бронхіальної астми		Базисна протизапальна терапія		
		АЛТ, n = 48	ІГК, n = 120	ІГК+БАТД, n = 32
		OR	OR	OR
Алергічна	Атопічна, n = 60	1.864 [1.212-2.034]	3.126 [1.596 – 5.656]	1.915 [1.315 – 2.008]

	Неатопічна, n = 63	0.134 [0.031 – 1.567]	0.258 [0.212 – 2.004]	2.301 [1.458 – 3.117]
Змішана, n = 77		1.029 [1.002-1.634]	0.813 [0.265 – 4.247]	0.338 [0.209 – 2.191]

Визначивши вміст 25(OH)D₃ та кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, до початку лікування та після 3 місячного періоду встановлено достовірне зниження вмісту 25(OH)D₃ у пацієнтів, які отримували ІГК та ІГК+БАТД. Що стосується вмісту кателіцидину LL-37 після проведеного лікування БА, відмічено зниження його показників при всіх видах протизапальної терапії (табл. 5.15).

Проаналізувавши показники рівня 25(OH)D₃ в сироватці крові до та після проведеного лікування захворювання протягом 3 місяців, встановлено, що шанси на підвищення рівня 25(OH)D₃ у пацієнтів із атопічною БА вищі при застосуванні ІГК (OR=2.312; 95 % CI: 1.110 – 2.887) та комбінованій терапії ІГК із БАТД (OR=3.991; 95 % CI: 2.631 – 7.916). У дітей із неатопічною формою захворювання підвищення вмісту 25(OH)D₃ асоціювалось із застосуванням комбінованої терапії (OR=3,153; 95 % CI: 2.966 – 5.038) (табл. 5.16).

Таблиця 5.15 – Вміст 25-гідроксіхолекальциферола та кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, до та після базисної протизапальної терапії залежно від виду терапії (M ± m)

Вміст в сироватці крові		Базисна протизапальна терапія		
		АЛТ, n = 48	ІГК, n = 120	ІГК+БАТД, n = 32
25-гідроксіхолекальциферола, нг/мл	До лікування	16,26 ± 2,11	12,17 ± 2,05*	11,33 ± 1,98*
	Після лікування	20,15 ± 1,98	21,47 ± 2,01	20,89 ± 1,99
Кателіцидин LL-37, нг/мл	До лікування	33,12 ± 2,08	34,79 ± 2,16	34,03 ± 1,96
	Після	22,61 ± 1,85*	25,22 ± 2,36*	23,17 ± 2,04*

	лікування			
--	-----------	--	--	--

Примітка. * $p \leq 0,05$ - статистично значима різниця відносно відносно показників дітей, хворих на БА до лікування.

Таблиця 5.16 – Оцінка шансів підвищення вмісту 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, під впливом 3-місячного курсу базисної протизапальної терапії

Підвищення вмісту в сироватці крові 25-гідроксіхолекальциферола, нг/мл		Базисна протизапальна терапія		
		АЛТ, n = 48	ІГК, n = 120	ІГК+БАТД, n = 32
		OR	OR	OR
Алергічна	Атопічна, n = 60	1.364 [1.030 – 2.162]	2.312 [1.110 – 2.887]	3.991 [2.631 – 7.916]
	Неатопічна, n = 63	0.577 [0.123 – 1.907]	1.585 [0.678 – 2.339]	3.153 [2.966 – 5.038]
Змішана, n = 77		1.254 [0.965 – 2.337]	2.144 [1.509 – 4.118]	2.965 [1.036 – 4.231]

При атопічній БА зниження вмісту кателіцидину LL-37 асоціювалось із застосуванням комбінованої терапії у більшій мірі (OR=2.591; 95 % CI: 2.631 – 7.916), але при інших видах базисної терапії також відзначалось достовірне зниження протимікробного пептиду (OR=1.985; 95 % CI: 1.050 – 2.371 та OR=2.114; 95 % CI: 1.199 – 2.824). Що стосується пацієнтів із неатопічною формою захворювання ефективність ІГК у комбінації з БАТД щодо зниження вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові (OR=3.152; 95 % CI: 2.166 – 6.743) (табл. 5.17)

Таблиця 5.17 – Оцінка шансів зниження вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, під впливом 3-місячного курсу базисної протизапальної терапії

Вміст в сироватці крові кателіцидину LL-37, нг/мл		Базисна протизапальна терапія		
		АЛТ, n = 48	ІГК, n = 120	ІГК+БАТД, n = 32
		OR	OR	OR
Алергічна	Атопічна, n = 60	1.985 [1.050 – 2.371]	2.114 [1.199 – 2.824]	2.591 [1.354 – 3.150]
	Неатопічна, n = 63	1.654 [0.776 – 2.442]	1.930 [1.047 – 2.601]	3.152 [2.166 – 6.743]
Змішана, n = 77		2.008 [1.155 – 2.704]	2.586 [2.014 – 3.016]	3.002 [1.962 – 4.993]

Резюме

Таким чином, встановлено, що неконтрольовані форми захворювання відмічались на 42,37 та 39,22 % частіше при неатопічній та змішаній формі БА відповідно, ніж при атопічному її варіанті.

Встановлено, що контроль при застосуванні стандартної базисної протизапальної терапії БА досягався краще на 31,04 % при атопічній формі захворювання, ніж при неатопічному її варіанті.

При недостатності та дефіциті 25(OH)D₃ контрольованість захворювання досягається лише у 12,32 % пацієнтів із атопічною БА та у 3,24 % у дітей, хворих на неатопічну форму БА, що у 3,80 разів вище. Оптимальний та субоптимальний вміст 25(OH)D₃ в сироватці крові дітей, хворих на БА, дозволяє значно покращити рівень контролю захворювання.

Вміст кателіцидину LL-37 понад 33,71 нг/мл перешкоджає досягненню адекватного контролю БА у порівнянні із пацієнтами, які мали вміст кателіцидину LL-37 в сироватці крові менше 17,55 нг/мл. Контроль БА досягався на 29,77 % краще у дітей, хворих на БА, із низькими рівнями кателіцидину LL-37 на відміну від пацієнтів, які мали високі значення наведеного протимікробного пептиду.

У пацієнтів із БА застосування ІГК у якості базисної протизапальної

терапії достовірно частіше асоціювалось із наявністю атопічної форми БА (OR=3.126; 95 % CI: 1.596 – 5.656), а використання комбінованої терапії - із неатопічною формою БА (OR=2.301; 95 % CI: 1.458 – 3.117).

Використання ІГК та комбінованої терапії ІГК та БАТД у пацієнтів із атопічною БА асоціювався із підвищенням вмісту 25(OH)D₃ (OR=2.312; 95 % CI: 1.110 – 2.887 та OR=3.991; 95 % CI: 2.631 – 7.916 відповідно) та зниження кателіцидину LL-37 (OR=2.114; 95 % CI: 1.199 – 2.824 та OR=2.591; 95 % CI: 2.631 – 7.916) в сироватці крові.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Дудник В.М., Заїчко Н. В., Федчишен О.П. Активність антимікробних пептидів та 25-гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Перинатологія та педіатрія*. 2017. № 1 (69). С. 121–125.
2. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Діагностичне значення вмісту протимікробних пептидів у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. International researche and practice conference “Innovative technology in medicine: experiance of Poland and Ukraine”. 28 – 29 april, Lublin, Poland, 2017, p. 45 – 48

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Бронхіальна астма (БА) у дітей є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем. Згідно з епідеміологічними спостереженнями, питома вага БА зросла за минулі 30 років. У 2011 році на нараді ООН з неінфекційних захворювань увагу було зосереджено на збільшенні загрози БА та інших неінфекційних захворювань, що несе негативний вплив на глобальне здоров'я, соціальне благополуччя і економічний розвиток. Своєчасність постановки діагнозу, розуміння тактики ведення та доступність медичної допомоги

допомагає уникати несприятливих наслідків та ускладнень захворювання [26, 27].

Нові дані про роль хронічного запалення в розвитку захворювання показали, що у сприйнятливих людей це запалення викликає симптоми, які зазвичай поєднуються з широко поширеною, але варіабельною обструкцією дихальних шляхів, яка часто зворотна спонтанно або під впливом терапії. Хронічне запалення, зворотна обструкція і підвищена бронхіальна реактивність формують основу для сучасного визначення БА [24].

Алергічний характер захворювання, при якому сенсibilізація до алергенів і тривала їх експозиція призводять до появи клінічної симптоматики. Однак відомо, що є випадки БА із неалергічним запаленням дихальних шляхів, але ці механізми в даний час недостатньо вивчені.

Варіанти перебігу БА залежать від взаємодії генетичної складової і факторів навколишнього середовища, які формують в результаті особливості перебігу та етіологічних форм БА залежно від віку, термінів дебюту і варіабельності, що лежить в основі алергічного запального процесу в бронхах [39].

Поєднання алергічних і неалергічних механізмів в розвитку захворювання призводять до дискусії про те, чи є БА хворобою з єдиним основним причинним механізмом, або це угруповання різних станів з результатом у вигляді варіабельної обструкції дихальних шляхів [41].

Фактори навколишнього середовища, які можуть викликати напади БА, включають інгаляційні алергени (домашній пил, шерсть тварин, пилок рослин та ін.) та інгаляційні ірританти (тютюновий дим, пари нагрівальних приладів, вихлопи транспортних засобів, косметика, аерозолі). Показана нижча поширеність БА серед дітей, що живуть у сільській місцевості, проте не ідентифіковано ніяких специфічних причин, які мають захисний ефект. Відзначається, що симптоми БА більш поширені серед дітей, які лікувалися антибіотиками в ранньому дитинстві. Однак симптоми обструкції, що розвиваються вперше зазвичай можуть лікуватися антибіотиками перш, ніж

вони будуть розцінені як ранні прояви БА [20, 21].

Велика кількість експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень свідчить, що фактори навколишнього середовища, швидка урбанізація, поганий контроль за забрудненням навколишнього середовища, складний характер забруднення повітря грають роль в посиленні симптомів БА. Отримані переконливі докази того, що забруднення повітря і взаємодія з алергенами підсилюють респіраторні симптоми і збільшують частоту інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей [91].

БА має суттєвий вплив на життя пацієнтів зі значною втратою шкільних і робочих днів, а поточний рівень контролю захворювання у всьому світі є незадовільним. З огляду на складні взаємодії між впливом навколишнього середовища, генетичної сприйнятливостю, імунологічними механізмами, а також соціальні фактори, які беруть участь у розвитку БА, міждисциплінарний підхід видається найбільш перспективним, так як він об'єднує епідеміологію, соціальні науки, біомедичні та клінічні дослідження [97].

Програма ведення дітей з БА передбачає комплексний підхід з призначенням широкого кола заходів. Основні напрямки програми при БА у дітей включають таке: усунення впливу причинних факторів, розробка індивідуальних планів базисної протизапальної терапії, індивідуальних планів купування загострень, плану реабілітації та диспансерного спостереження, освіта та навчання хворих дітей і членів сім'ї, профілактика прогресування захворювання. Усі наведені заходи повинні здійснюватись із урахуванням можливої етіології БА [103].

Саме тому метою нашої роботи було підвищення ефективності диференційованого лікування дітей з бронхіальною астмою на підставі нових наукових даних про патогенетичну роль антимікробних пептидів та вітаміну D₃.

Для вирішення поставлених мети та завдань нами обстежено 200 дитини із БА віком від 6 до 17 років, із них 145 хлопчиків ($72,50 \pm 3,16$) % та 55 дівчинки ($27,50 \pm 3,17$) %. Середній вік обстежених хворих склав ($10,38 \pm 2,85$) років.

Критерії включення: діти, хворі на БА віком від 6 до 17 років; діти із

алергічною, неалергічною та змішаною формами БА; діти із БА в період ремісії та в період загострення; наївні пацієнти із БА; діти, хворі на БА, котрі отримують базисну протизапальну терапію; діти, хворі на БА, які отримують алергоспецифічну імунотерапію; діти, хворі на БА, котрі отримують терапію антагоністами лейкотрієнових рецепторів; діти, хворі на БА, котрі отримують комбіновану терапію (ІГК + В2 – агоністи тривалої дії, ІГК + антагоністи лейкотрієнових рецепторів); здатність розуміння пацієнтами та їх батьками інформації в АСТ – тесті та опитувальниках оцінки якості життя дітей; інформована згода пацієнта на співпрацю з дослідником в рамках дослідження. Критерії виключення: наявність супутньої бронхолегеневої патології, гострої респіраторної вірусної інфекції; гострі гнійно – запальні та септичні захворювання; вік менше 6 років; індивідуальна непереносимість та/чи наявність протипоказів до препаратів, що входять у схему лікування; використання пацієнтами лікарських засобів, які не передбачені протоколом лікування БА.

Відповідно до сучасної класифікації БА, затвердженої на XII з'їзді педіатрів України (2013 рік) виділяють алергічну (атопічну та неатопічну), неалергічну та змішану форми БА [38]. Враховуючи, що у дітей дуже рідко зустрічається БА фізичного навантаження та аспіринова БА, пацієнтів із неалергічною формою БА у нашому дослідженні не було. У свою чергу алергічна форма БА була розділена на atopічну (IgE-залежну) та неатопічну (IgE-незалежну). Нашим дослідженням встановлено достовірне переважання змішаної етіології захворювання у пацієнтів вікової групи 6-11 років ($42,55 \pm 4,16$ %) та atopічного варіанту алергічної БА у пацієнтів 12-17 років ($52,54 \pm 6,50$ %).

Існують дані, що пацієнти із atopічним варіантом БА дають кращу відповідь на лікування інгаляційними глюкокортикоїдами, ніж діти із неатопічною її формою. Провівши аналіз етіології захворювання та рівнів контролю ми встановили, що неконтрольований перебіг захворювання відмічались достовірно ($p \leq 0,01$) частіше при неатопічній формі БА ($45,83 \pm$

5,87 %), ніж при інших її видах.

Відповідно до форми БА різнилися і фактори, які викликали загострення захворювання. Так, при atopічному варіанті загострення провокувалося різноманітними групами алергенів у 3,14 та 7,7 разів частіше, ніж при змішаному та неатопічному варіанті відповідно. Що стосується неатопічної форми – загострення викликалися у переважній більшості інфекційними агентами у $60,32 \pm 6,16$ % випадків. Достовірного переважання одної групи провокуючих чинників при змішаному перебігу БА встановлено не було, свою роль відігравали як інфекційні агенти та алергени різного генезу, так і психоемоційне перевантаження і надмірне фізичне навантаження. Неможливість визначити провідний провокуючий чинник при змішаній формі БА призводить до зростання питомої ваги важких загострень захворювання ($50,00 \pm 5,74$ % випадків).

Враховуючи те, що підвищення рівня еозинофілів супроводжує більшість алергічних захворювань, у нашому дослідженні ми проаналізували рівні еозинофілів у периферичній крові. Рівень еозинофілів у периферичній крові у дітей, хворих на БА, склав $8,56 \pm 2,42$, що є достовірно вищим ($p \leq 0,01$), ніж у групі здорових дітей ($2,88 \pm 1,30$). Atopічний варіант БА пов'язаний з еозинофільною клітинною інфільтрацією, активацією еозинофілів у вогнищі запалення і викидом агресивних медіаторів, які, в свою чергу, слугують біологічними маркерами даного запального процесу. Встановлено, що при atopічному варіанті БА достовірно частіше відмічався високий вміст еозинофілів в периферичній крові (у $58,33 \pm 6,36$ % випадків), а при неатопічній БА переважала мінімальна еозинофілія ($55,56 \pm 6,26$ %). Що стосується змішаної етіології захворювання не відзначалось достовірної різниці у рівні еозинофілів: у рівнозначних частинах відзначалась мінімальна, помірна та висока еозинофілія. У дітей, хворих на неатопічну та змішану форми БА, вміст загального IgE достовірно вищий на 14,32 % та 6,16 % відповідно, ніж у пацієнтів із atopічною формою захворювання.

Провівши аналіз етіології захворювання та рівнів контролю встановлено,

що контрольований перебіг зустрічався у пацієнтів із atopічною формою БА в 4,94 та 4,7 рази частіше, ніж у дітей із неatopічною та змішаною БА відповідно. Досягнути часткового контролю при змішаному варіанті БА вдавалось лише у $12,00 \pm 4,59$ % дітей. Неконтрольовані форми захворювання відмічались достовірно частіше при неatopічній та змішаній формі БА, ніж при atopічному варіанті. В ході проведеного дослідження встановлено, що відсутність контролю достовірно частіше асоціюється із неatopічною формою БА (OR=3,148; 95 % CI: 1,608 – 16,289) на відміну від пацієнтів atopічною БА, у яких вдається досягти адекватного контролю (OR=2,381; 95 % CI: 1,677 – 8,376).

На даний період проведено лише кілька досліджень, в яких безпосередньо вивчалася роль 25(OH)D₃ у розвитку БА. Первинні прямі докази, що свідчать про роль 25(OH)D₃ у розвитку алергічних захворювань, зокрема БА, отримані з досліджень по генетичним зв'язкам у двох паралельних дослідженнях на пацієнтах з Північної Америки повідомлялося про достовірний взаємозв'язок між поліморфізмом гена рецептора 25(OH)D₃ (VDR) та БА [78]. Але в двох наступних досліджень у Німеччині не виявлено достовірного взаємозв'язку, хоча в обох дослідженнях взяло участь менша кількість пацієнтів, ніж у попередніх. Нещодавно та ж німецька група дослідників виявила, що присутні певні генетичні варіації, окрім гена VDR, що приймають участь у метаболізмі 25(OH)D₃ і сигнальних шляхах, та спостерігаються переважно в дітей із БА [75]. Встановлено, що загальний вміст 25(OH)D₃ в сироватці крові дітей, хворих на БА достовірно відрізняється від значень у здорових дітей та характеризується зменшенням його рівня. Вміст катіонного протимікробного пептиду С-кінцевого hCAP18 (кателіцидинуLL-37) у пацієнтів із БА, встановлено, що його значення достовірно вищі у дітей, хворих на БА, ніж у групі здорових дітей. Проаналізувавши вміст 25(OH)D₃ залежно від варіантів БА встановлено, що при atopічному перебігу захворювання вміст наведеної речовини достовірно вищий, аніж при неatopічному та змішаному її варіантах. Найнижчий показник 25(OH)D₃ спостерігається при неatopічній формі БА, при якій патогенним чинником виступають переважно інфекційні агенти.

Кателіцедин LL-37, який синтезується в клітинах еккринових залоз і виділяється з потом, забезпечує його протимікробні властивості, а молекули LL-37, що виробляються в опасистих клітках, сприяють їх активації і втягують їх у імунний процес. Атопічний варіант БА не передбачає достовірної зміни вмісту протимікробних пептидів, зокрема кателіцидину LL-37. Проте відмічається достовірна ($p \leq 0,001$) різниця між показниками кателіцидину LL-37 у пацієнтів із неатопічним та змішаним перебігом захворювання та показниками здорових дітей. Також встановлено, що вміст наведеного протимікробного пептиду вища при неатопічному та змішаному варіантах БА, ніж при атопічному її варіанті.

25(OH)D₃, має кілька ефектів на вроджений та адаптивний імунітет, що можуть мати відношення до модуляції тяжкості загострень та перебігу БА. Попередні дослідження показали, що 25(OH)D₃ пригнічує секрецію інтерлейкіну 10 залежно від концентрації і підвищення транскрипції вродженого імунного білка, людського протимікробного пептиду - кателіцедину - LL37 [105]. В нашому дослідженні проаналізувавши залежність рівня кателіцидину LL-37 від вмісту 25(OH)D₃ в сироватці крові пацієнтів із БА, встановлено, що діти із оптимальним рівнем 25(OH)D₃ мали достовірно найнижчий вміст кателіцидину LL-37 на відміну від дітей із недостатністю даного вітаміну ($p \leq 0,05$).

Рецептори 25(OH)D₃ і VDR, метаболічні ферменти 25(OH)D₃ були визначені в клітинах імунної системи, наприклад, Т, що активуються бета-клітини і дендритні клітини. На дослідженнях мишачих моделей отримані відомості, що 25(OH)D₃ може індукувати зміна балансу між цитокінами типу Th1 і Th2- щодо домінантності Th2. Знижена секреція цитокінів Th1 інтерлейкіну-2 і ІФН-у і підвищена секреція цитокіну Th2 інтерлейкіну - 4 спостерігалися в декількох експериментах після лікування 25(OH)D₃ [81]. Однак Matheu et al показали, що 25(OH)D₃ має двоїсті ефекти, підсилюючи і пригнічуючи алергічну відповідь Th2 в мишачих моделях при наявності легеневого еозинофільного запалення. Topilski et al, використовуючи мишачу модель in vivo Th2-залежної БА, показали, що 25(OH)D₃ надає величезний ефект на інактивацію запальної відповіді і знижує продукцію інтерлейкіну-4 в

рідині бронхоальвеолярного лаважу. Встановлено, що вміст інтерлейкінів 1 та 6 достовірно відрізнявся у пацієнтів із оптимальним рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та його дефіцитом. У дітей, хворих на БА, у яких відзначався дефіцит наведеного вітаміну вміст прозапальних цитокінів був достовірно вищим, ніж у дітей із оптимальним його вмістом, що лише підтверджує його активність та значення при БА.

Запальний процес при БА досить комплексний та включає значну кількість активних клітин та медіаторів. Активація Toll-подібних рецептор, які, як було показано, грають важливу роль в розпізнаванні патогену, призводить до трансдукції сигналу за участю спектру цитокінів та хемокінів. Проаналізувавши залежність між вмістом кателіцидину LL-37 та прозапальних цитокінів встановлено, що у пацієнтів із низьким рівнем даного протимікробного пептиду в сироватці крові вміст інтерлейкінів 1 та 6 достовірно нижчий у порівнянні із пацієнтами, що мали високі значення кателіцидину LL-37.

Протимікробні пептиди, зокрема кателіцидин LL-37, чия продукція та активація залежить від вмісту $25(\text{OH})\text{D}_3$ та здійснюється за рахунок активації нейтрофілів, макрофагів та епітеліальних клітин, регулює активацію вроджених факторів захисту імунної системи від бактеріальних, вірусних, ендотоксичних агентів та має хемоатрактивну активність [104]. У пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень відмічено негативний взаємозв'язок вмісту кателіцидину LL-37 в плазмі крові та зниженням O_2V_1 та ЖЄЛ [102]. Нашим дослідженням встановлено, що O_2V_1 у дітей із оптимальним рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ був на 2,78 % вищим, ніж у пацієнтів із недостатністю та дефіцитом $25(\text{OH})\text{D}_3$, а ПОШВ відповідно на 2,44 %. Достовірної різниці між показниками сатурації кисню залежно від рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ не спостерігалось. Відмічено, що у пацієнтів із дефіцитом та недостатністю $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сироватці крові значення МВЛ були достовірно нижчими, ніж у дітей із оптимальним вмістом наведеної речовини, що свідчить про його вплив на розвиток змішаної вентиляційної недостатності.

Що стосується вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих

на БА, та показником МВЛ, встановлено, що при його рівні понад 51,9 нг/мл значення МВЛ достовірно нижчі, ніж при нормальних значеннях наведеного протимікробного пептиду. Встановлено, що вміст кателіцидину LL-37 у дітей із значеннями ОФВ₁ більше 80 % був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів із обструкцією I-III ступенів. Встановлено, що при зменшенні показника ОФВ₁ ризик зниження вмісту 25(ОН)D₃ зростає. Так, при показнику ОФВ₁ понад 80 % значення наведеної речовини знаходяться на оптимальному рівні (OR=1.934; 95 % CI: 1.605 – 2.101), а при III ступені обструкції ризик дефіциту (OR=3.216; 95 % CI: 2.012 – 4.350) та недостатності (OR=1.454; 95 % CI: 1.089 – 2.306) 25(ОН)D₃ більший. Ризик розвитку обструкції дихальних шляхів напряму залежав від вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові: чим вищі значення протимікробного пептиду в сироватці крові дітей, хворих на БА, тим важча обструкція. Так, при II та III ступенях обструкції ризик підвищення вмісту кателіцидину LL-37 становив OR= 1.219; 95 % CI: 1.073-1.884 та OR=2.198; 95 % CI: 1.603-4.825 відповідно

Вивчаючи зміни показників гуморальної ланки імунітету залежно від форми захворювання, встановлено, що вміст сироваткового IgA вищий при неалергічній формі БА та свідчить про наявність інфекційного чинника, який стимулює підвищення наведеного імуноглобуліну. IgM та IgG мали достовірно нижчі рівні, аніж у групі здорових дітей. Показники клітинної ланки імунітету відрізнялись від значень здорових дітей, а саме імунорегуляторний індекс ($2,39 \pm 0,06$), В-лімфоцити ($30,87 \pm 0,21$), НК-клітини ($30,87 \pm 8,13$) та фагоцитарний індекс ($72,81 \pm 0,31$). Вміст Т-лімфоцитів, НК-клітин та фагоцитарний індекс найвищі при неатопічній формі захворювання, що свідчить про присутність інфекційного агента та активацію відповідних ланок імунітету. Т-хелпери, Т-супресори та імунорегуляторний індекс зростають при атопічному варіанті БА, а В-лімфоцити – при змішаному її перебігу.

На підставі ефектів 25(ОН)D₃ на розвиток імунної системи і легень, цікаво припустити, чи може достатній рівень 25(ОН)D₃ запобігти розвитку БА у дітей. Нещодавно повідомлялося про те, що 25(ОН)D₃ має захисні ефекти на

формування фенотипів свистячого дихання у дітей молодшого віку у двох окремих когортах при споживанні високих доз з їжею в період вагітності [82, 83]. Третє дослідження у Фінляндії з участю 1669 пар матерів з дитиною також показано захисний ефект споживання матір'ю 25(OH)D₃ у високих дозах на розвиток БА у 5-річних дітей [84]. Крім цього, в цьому останньому дослідженні також виявили захисний ефект споживання матір'ю 25(OH)D₃ у високих дозах на розвиток алергічного риніту у дитини [94]. Нами встановлено, що вміст імуноглобулінів А,М та G достовірно відрізнявся залежно від рівня 25(OH)D₃. Так, у дітей із оптимальним вмістом 25(OH)D₃ значення показників гуморальної ланки були достовірно нижчими ($p \leq 0,05$), ніж у хворих із недостатністю та дефіцитом 25(OH)D₃. Встановлено, що при недостатності та дефіциті 25(OH)D₃ показники В-лімфоцити, фагоцитарного та імунорегуляторного індексів достовірно підвищувались у порівнянні із показниками дітей, хворих на БА, із оптимальним вмістом 25(OH)D₃. Натомість CD₃, CD₄ та NK-клітини були вищими у дітей із недостатністю або дефіцитом 25(OH)D₃ на відміну від пацієнтів із оптимальним його рівнем.

Інтерферони 1 типу є важливою частиною вродженої імунної реакції із активацією антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину [108]. Нещодавним дослідженням встановлено, що кателіцидини посилюють експресію інтерферону і, як наслідок посилюють противірусну активність, індуковану дволанцюговою РНК. Передбачено, що більш високі значення інтерлейкіну 10. При загостренні БА може залежати від високого вироблення інтерферонів 1-го типу, які, можливо, підвищуються за рахунок активації кателіцидина [95]. Проаналізувавши значення імуноглобулінів А,М та G у дітей, хворих на БА, залежно від вмісту кателіцидину LL-37, встановлено, що у пацієнтів із рівнем даного протимікробного пептиду більше 51,9 нг/мл показники гуморальної ланки імунітету були достовірно ($p \leq 0,05$) вищими, у порівнянні із групою дітей, які мали вміст кателіцидину LL-37 менше 17,55 нг/мл. CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери) та CD8 (Т-супресори) мали найвищі значення у дітей, хворих на БА із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові більше

51,9 нг/мл. Що стосується імунорегуляторного та фагоцитарного індексів, В-лімфоцитів та NK-клітин, їх значення були достовірно більшими у пацієнтів із вмістом кателіцидину LL-37 менше 17,55 нг/мл.

Встановлено, що дефіцит 25(OH)D₃ достовірно асоціюється із atopічною формою БА (OR=2,032; 95 % CI: 1,381 – 10, 854), а неatopічний варіант захворювання супроводжується субоптимальним вмістом вітаміну D₃ (OR=1,740; 95 % CI: 1,637 – 4,806). Що стосується змішаної форми БА відмічений зв'язок із недостатністю 25(OH)D₃ (OR=1,348; 95 % CI: 1,072 – 2,482). Контрольований перебіг БА асоціюється із оптимальним вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові (OR=1,991; 95 % CI: 1,190 – 4,512). Що стосується неконтрольованого перебігу, то діти, у яких не вдавалось досягти контролю над захворюванням мали ризик розвитку недостатності (OR=1,418; 95 % CI: 1,327 – 3,829) та дефіциту 25(OH)D₃ (OR=1,880; 95 % CI: 1,216 – 3,585). У пацієнтів із вперше встановленим діагнозом БА відмічався ризик розвитку дефіциту наведеної речовини (OR=1,201; 95 % CI: 1,094 – 1,817).

Було показано, що антибактеріальний С-кінцевий фрагмент hCAP18 - LL37 (37 амінокислот), проявляє антимікробну активність як проти грам (-), так і протиграм (+) бактерій, грибів, деяких вірусів і найпростіших. Цей пептид надає синергічний антибактеріальний ефект з дифензинами. Кателіцедин - LL37 може пов'язувати ліпополісахариди і нейтралізувати їх здатність індукувати ендотоксичний шок. Цей пептид є важливим фактором реепітелізації ран, також була показана його ангіогенна активність *in vivo* та *in vitro*. Більш того, кателіцедин - LL37 функціонує в якості хемотаксичного агента для нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин, активатора опасистих клітин. Вважається, що кателіцедин -LL37 запобігає ураженню сперматозоїда мікроорганізмами на шляху до яйцеклітини і під час запліднення. Недостатність кателіцедин – LL37 в слині корелює із наявністю захворювання періодонта у пацієнтів з хворобою Костманна. Відомо, що хворі на atopічний дерматит з дефіцитом експресії кателіцидину - LL37 частіше страждають вакцинальною екземою. Кателіцедин - LL37 стійкий до протеолітичного руйнування і, в обмеженій мірі, цитотоксичний

по відношенню до клітин ссавців. Під час інфекційних захворювань концентрація цього білка підвищується [113].

У дітей із atopічною формою БА вміст кателіцидину LL-37 знаходився на рівні II квартилю (17,56 – 33,70 нг/мл) достовірно частіше (OR=4,333; 95 % CI: 1,755 – 24,872). Найвищі значення кателіцидину LL-37 асоціювались із неатопічною та змішаною формами БА відповідно. Високий вміст протимікробного пептиду кателіцидину LL-37, що свідчить про наявність неатопічної форми БА, достовірно частіше ($p \leq 0,05$) зустрічається у пацієнтів із неконтрольованим перебігом захворювання та при вперше встановленому діагнозі. Неконтрольований перебіг БА асоціювався із високим вмістом (на рівні III та IV квартилю) кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей (відповідно OR=5,833; 95 % CI: 2,596 – 57,104 та OR=6,283; 95 % CI 2,051 – 10,683). Пацієнти із частково контрольованою БА мали ризик підвищення протимікробного пептиду до середніх значень (OR=1,310; 95 % CI: 1,050 – 1,918). Навіть контрольований перебіг захворювання асоціювався із вищим рівнем кателіцидину LL-37 в сироватці крові (OR=1,172; 95 % CI: 1,087 – 2,001) у порівнянні із здоровими дітьми

У дослідженні на 616 дітях з Коста-Ріки з БА у віці 6-14 років, було виявлено, що 28% дітей мали недостатні рівні 25(OH)D₃ [87]. Це відповідало даними інших досліджень, в яких було виявлено високу поширеність випадків дефіциту 25(OH)D₃ в сонячних районах. У скоригованих регресійних логістичних моделях підвищення рівнів 25(OH)D₃ на 10 лог-одиниць було пов'язано зі зниженими ризиками госпіталізації з причини астми за попередній рік (відносний ризик [OR] = 0,05, 95% довірчий інтервал [CI] = 0,004-0,71, P = 0,03), і застосування протизапальних препаратів за попередній рік (OR = 0,18, 95% CI = 0,05-0,67, P = 0,01). Крім цього, в скоригованих регресійних логістичних моделях рівні 25(OH)D₃ були достовірно і обернено пропорційно пов'язані з рівнями загального IgE і еозинофілів.

Нами встановлено, що застосування ІГК у якості базисної протизапальної терапії достовірно частіше асоціювалось із наявністю atopічної форми БА

(OR=3.126; 95 % CI: 1.596 – 5.656), а використання комбінованої терапії - із неатопічною формою БА (OR=2.301; 95 % CI: 1.458 – 3.117). Визначивши вміст 25(OH)D₃ та кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на БА, до початку лікування та після 3 місячного періоду встановлено достовірне зниження вмісту 25(OH)D₃ у пацієнтів, які отримували ІГК та ІГК+БАТД. Що стосується вмісту кателіцидину LL-37 після проведеного лікування БА, відмічено зниження його показників при всіх видах протизапальної терапії.

Проаналізувавши показники рівня 25(OH)D₃ в сироватці крові до та після проведеного лікування захворювання протягом 3 місяців, встановлено, що шанси на підвищення рівня 25(OH)D₃ у пацієнтів із атопічною БА вищі при застосуванні ІГК (OR=2.312; 95 % CI: 1.110 – 2.887) та комбінованій терапії ІГК із БАТД (OR=3.991; 95 % CI: 2.631 – 7.916). У дітей із неатопічною формою захворювання підвищення вмісту 25(OH)D₃ асоціювалось із застосуванням комбінованої терапії (OR=3,153; 95 % CI: 2.966 – 5.038).

На сучасному етапі БА прийнято розглядати як полі етіологічне захворювання, а роль у загостренні приділяється не лише IgE – опосередкованим алергічним реакціям. Важливим є розуміння того, що у патогенезі неатопічного варіанту БА значну роль відіграють інфекційні агенти, що стимулюють продукцію Т-хелперів 17-го типу, які у свою чергу продукують інтерлейкін 17, який спроможний індукувати експресію багатьох медіаторів запалення, в тому числі α 1-антитрипсину, інтерлейкіну 1, 6 та 8 [31]. Саме тому даний варіант БА погано піддається базисній терапії і потребує збільшення дози інгаляційних глюкокортикоїдів, а також використання комбінованих засобів. Діагностика атопічного варіанту БА IgE – опосередкованого полягає у визначенні вмісту еозинофілів у крові та мокротинні, вмісту загального та специфічних IgE, а також проведення шкірних алерго-тестів із різними групами алергенів [59]. Що стосується підтвердження неатопічної форми БА, воно полягає у визначенні інфекційного агента, шляхом встановлення вмісту IgM, IgG до причино значущого збудника, але найчастіше встановити його одразу майже неможливо [72].

При atopічній БА зниження вмісту кателіцидину LL-37 асоціювалось із застосуванням комбінованої терапії у більшій мірі (OR=2.591; 95 % CI: 2.631 – 7.916), але при інших видах базисної терапії також відзначалось достовірне зниження протимікробного пептиду (OR=1.985; 95 % CI: 1.050 – 2.371 та OR=2.114; 95 % CI: 1.199 – 2.824). Що стосується пацієнтів із неатопічною формою захворювання ефективність ІГК у комбінації з БАТД щодо зниження вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові (OR=3.152; 95 % CI: 2.166 – 6.743)

Таким чином, 25(OH)D₃ надає численні ефекти, крім підтримки здоров'я та диференціації кісткової тканини. Що стосується БА, 25(OH)D₃ має численний вплив на імунну систему, на розвиток та функціонування дихальної системи. Попередні епідеміологічні дослідження дозволяють припустити можливу роль 25(OH)D₃ у розвитку БА і зниження числа її загострень. Але зважаючи на потенційні посилюючі факторів, потрібні чітко сплановані клінічні дослідження для подальшого вивчення ролі 25(OH)D₃ у дітей із БА. Крім цього, потрібна більша кількість досліджень, щоб визначити належний рівень циркулюючого 25(OH)D₃ для підтримки оптимальної імунної та захисної функції.

Саме тому ми сконцентрували свою увагу на встановленні вмісту протимікробних пептидів, а саме С-кінцевого hCAP18 кателіцидину LL-37 людини, вироблення яких активується мікробними частинками шляхом зв'язування з Toll-рецепторами, однак, це не єдиний механізм. Їх дію можна порівняти з природними антибіотиками, які здатні вбивати бактерії. Дослідження на моделях тварин показали, що при пригніченні активності генів, відповідальних за синтез антимікробних пептидів, у тварин значно зростає чутливість до стрептококових інфекцій.

ВИСНОВКИ

1. З сучасних позицій бронхіальна астма розглядається як гетерогенне захворювання з різними клініко-патогенетичними особливостями, які обумовлюють відповідь та віддалені результати лікування. На розвиток та функціонування дихальної і імунної системи при бронхіальній астмі має вміст в сироватці крові 25-гідроксіхолекальциферолу та молекул антимікробного пептиду кателіцидину LL-37. З огляду на новітні наукові погляди щодо патогенетичних механізмів розвитку захворювання, в дисертації наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування дітей з бронхіальною астмою на підставі нових наукових даних про патогенетичну роль кателіцидину та 25-гідроксіхолекальциферолу.
2. Середній вік обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, становив $10,38 \pm 2,85$ років, серед них атопічна форма була у $(21,0 \pm 6,28) \%$, неатопічна – у $(31,50 \pm 5,85) \%$ та змішана - у $(47,50 \pm 5,12) \%$ пацієнтів. Встановлено, що в групі дітей 6-11 років змішаний варіант зустрічався вдвічі частіше, ніж інші форми, а у групі пацієнтів 12-17 років переважав атопічний варіант алергічної форми бронхіальної астми. Найчастішими супутніми захворюваннями у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, були алергічний риніт (83,00 %), атопічний дерматит (14,5 %), інсектна та медикаментозна алергія (12,6 % та 6,0 % відповідно).
3. При розвитку бронхіальної астми у дітей відбувається підвищення вмісту протимікробного поліпептиду кателіцидину LL-37 у порівнянні із здоровими дітьми, що достовірно асоціюється із важкістю перебігу бронхіальної астми (при персистуючій важкій формі рівень кателіцидину LL-37 вищий на 39,58 % та 10,87 %, ніж при інтермітуючому та легкому персистуючому перебігу, відповідно). Крім того, відбувається зростання

LL-37 в 1,87 рази при неалергічному та неконтрольованому варіанті на відміну від алергічної форми.

4. У дітей, хворих на бронхіальну астму, має місце недостатність 25-гідроксіхолекальциферолу), в більшій мірі при неатопічній формі (на 8,75 % більша у порівнянні із атопічною), зареєстрований зворотній взаємозв'язок між маркерами запальної відповіді, а саме вмістом інтерлейкінів 1,6 та рівнем 25-гідроксіхолекальциферола в сироватці крові (відповідно, $r_{xy} = -0,560$ ($p = 0,041$), $r_{xy} = -0,351$ ($p = 0,044$)).
5. При недостатності та дефіциті 25-гідроксіхолекальциферолу об'єм форсованого видиху за 1 секунду знижувався в 1,25 раз у порівнянні із дітьми з оптимальним його вмістом в сироватці крові. Рівень кателіцидину LL-37 у дітей, хворих на бронхіальну астму, при обструкції II-III ступеня важкості був у 1,55 разів вищим, ніж у пацієнтів із легкою обструктивною вентиляційною недостатністю. У дітей, хворих на бронхіальну астму, із вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові понад 51,9 нг/мл фагоцитарний індекс на 44,74 % більший, у порівнянні із пацієнтами при вмісті кателіцидину LL-37 на рівні квартилю.
6. Наявність атопічної форми бронхіальної астми достовірно частіше асоціюється із застосуванням інгаляційних глюкокортикоїдів (OR=3.126; 95 % CI: 1.596 – 5.656), а неатопічна форма бронхіальної астми - із використання комбінованої терапії інгаляційних глюкокортикоїдів із бета-агоністами тривалої дії (OR=2.301; 95 % CI: 1.458 – 3.117).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практичній діяльності лікаря-педіатра та дитячого алерголога слід враховувати, що дефіцит 25-гідроксіхолекальциферолу в сироватці крові хворих на бронхіальну астму, є одним з маркерів атопічної форми та низького рівня контролю захворювання, що є теоретичним обґрунтуванням необхідності призначення 25-гідроксіхолекальциферолу в комплексному лікуванні дітей.
2. Встановлення форми бронхіальної астми дозволяє визначитись із подальшою тактикою базисного протизапального лікування та досягнути адекватного контролю (патент на корисну модель u 2016 12839 від 16.12.2016 «Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів»). Задля діагностики форми БА рекомендовано визначення вмісту в сироватці крові протимікробного пептиду кателіцидину LL-37:
 - при його рівні понад 33,71 нг/мл діагностують наявність неатопічного варіанту (OR = 6.000; 95 % CI: 1.463-77.750);
 - при значенні вище 17,55 нг/мл – змішаний варіант бронхіальної астми (OR =1.364; 95 % CI:1.032-2.771).
3. У дітей із встановленою неатопічною формою бронхіальної астми при неконтрольованому перебігу у якості базисної протизапальної терапії рекомендовано замінити підвищення дози інгаляційних глюкокортикоїдів на комбіноване використання інгаляційних глюкокортикоїдів із бета-агоністами тривалої дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма// Беталейкин. Библиотека. 2014. URL: <http://betaleukin.ru/lib/24/26>
2. Похиленко В.Д., Перельгин В.В. Бактериоцины, их биологическая роль и тенденции применения// Исследовано в России. 2011. С. 164-198. URL: <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2011/016.pdf>
3. Окороченков С. А., Желтухина Г. А., Небольсин В. Е. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения. *Биомедицинская химия*. 2012. Т. 58, №. 2. С. 131-143.
4. Мамчур В. И., Левых А. Э. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 2. С. 315–321.
5. Роль дефензинов в защите организма детей с тяжелыми формами паратонзиллитов. Ганковская Л. В. и др. *Мед. иммунология*. 2011. Т. 13, № 4/5 (статья.ч.2). С. 518-519.
6. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины (часть 1). *Здоровье ребенка*. 2011. № 7 (34). С. 161-170.
7. Абатуров А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: Дефензины и кателицидины (часть 2). *Здоровье ребенка*. 2011. № 8 (35). С. 137-142.
8. Абатуров А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины (часть 3). *Здоровье ребенка*. 2012. № 1 (36). С. 81-86.
9. Абатуров А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины (часть 4). *Здоровье ребенка*. 2012. № 2 (37). С. 63-74.

10. Абатуров А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины (часть 5). *Здоровье ребенка*. 2012. № 3 (38). С. 116-122.

11. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета/ Г. М. Алешина и тд. *Медицинский академический журнал*. 2010. № 4. С. 149-160.

12. Класифікація бронхіальної астми у дітей. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей// Реєстр медико-технологічних документів. URL:

http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_868BA_dor_dit/2013_868_ukpmd_BA_dity.pdf.

13. Уманец Т. Р., Лапшин В. Ф. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2010. № 2. С. 66-69.

14. Беш Л. В. Аналіз діагностичних і лікувальних помилок у дитячій алергології. *Здоровье ребенка*. 2007. № 4. С. 69-72.

15. Беш Л. В. Нове в діагностиці і терапії бронхіальної астми у дітей: практичний підхід до трактування найсучасніших вітчизняних та міжнародних узгоджувальних документів. *Здоров'я України*. 2014. Тематичний номер (лютий). С. 16-17.

16. Беш Л. В., Боднарчук В. О. Возможности достижения и удержания контроля бронхиальной астмы у детей. *Запорожский медицинский журнал*. 2007. № 4 (43). С. 51-55.

17. Беш О. М., Радченко О. М. Алерген-специфічна імунотерапія та її місце в лікуванні бронхіальної астми: сучасний стан проблеми. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2014. № 3. С. 79-85.

18. Дудник В.М., Заїчко Н. В., Федчишен О.П. Активність антимікробних пептидів та 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Перинатологія та педіатрія*. 2017. № 1 (69). С. 121–125.

19. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Вміст 25-

гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів: Міжнародна наук.-практ. конф., 21–22 квітня 2017р.: тези доп., м.Львів, 2017. С. 65–68.

20. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Діагностичне значення вмісту протимікробних пептидів у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. International researche and practice conference “Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine”. 28 – 29 april, Lublin, Poland, 2017, p. 45 – 48

21. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Особливості клінічного перебігу різних форм бронхіальної астми у дітей. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 4 (80). С. 74–78.

22. Зайцева О. В. Бронхообструктивний синдром в практике педиатра. Роль ингаляционной бронхолитической терапии. *Новости медицины и фармации*. 2008. № 19. С. 12-13.

23. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей/ Антипкін Ю. Г. та ін. *Здоров'яУкраїни*. 2010. № 3 (14). С. 39-41.

24. Особливості біохімічних показників конденсату видихуваного повітря у дітей при різних фенотипах бронхіальної астми/ Колоскова Е.К. та ін. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013. Т.3, №3. С. 13-19.

25. Особливості запальної відповіді у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму/ Колоскова О.К. та ін. *АСТМА ТА АЛЕРГІЯ*. 2017. №1. с. 23 – 26

26. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей/ Костроміна В. П. та ін. *АСТМА ТА АЛЕРГІЯ*. 2013. № 2. С. 21-22.

27. Курбачева О. М., Павлова К. С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2013. №1. С. 15-24.

28. Лапшин В. Ф., Уманец Т. Р. Астма-фенотипы в детском возрасте.

Здоров'я України. 2009. № 4/1. С. 12-14.

29. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. Вміст антимікробних пептидів у дітей раннього віку, хворих на гострий бронхіт, залежно від етіологічного чинника. *Здоровье ребенка*. 2017. №12. С. 6–12

30. Недельская С. Н., Ярцева Д. А. Контроль бронхиальной астмы у детей: определение и возможности достижения. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2011. № 9-10. С. 12-16.

31. Охотникова Е. Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Современная педиатрия*. 2009. №2 (24). С. 32-39.

32. Охотникова Е. Н. Патогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей и современные возможности неотложной терапии. *АСТМА ТА АЛЕРГІЯ*. 2013. № 2. С. 52-61.

33. Охотникова Е. Н. Проблемные вопросы «stepdown» терапии бронхиальной астмы у детей. *АСТМА ТА АЛЕРГІЯ*. 2014. № 1. С. 42-51.

34. Охотникова Е. Н. Системные кортикостероиды в неотложной детской аллергологии. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2010. № 2. С. 37-49.

35. Охотникова О. М. Бронхіальна астма у дітей. *МЛ*. 2011. №1 (77). С. 41-51.

36. Пантелеев П. В. Структурно-функциональное исследование антимикробных пептидов животного происхождения. *Дисс. на соискание ученой степени канд. хим. наук*. Москва, 2015. 130 с.

37. Пат. № 12839, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів/ В. М. Дудник, К. В. Хромих, О.П. Федчишен; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201612839; заявл.16.12.2016;

38. Смирнова О.В., Вихристенко Л. Р. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы. *Медицинские новости*. 2011. № 5. С. 18-29.

39. Тренева М. С., Пампура А. Н. Антимикробные пептиды в патогенезе атопического дерматита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011. №2. С. 80-83.
40. Тяжка О. В., Сельська З. В. Проведення скринінгу серед здорових дітей та дітей з алергічними захворюваннями на виявлення вітаміну Д дефіциту. *ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ*. 2014. 2(58). С. 34-36.
41. Тяжка О. В., Сельська З. В. Особенности клинического течения аллергических заболеваний у детей при применении в комплексной терапии витамина Д. *Современная педиатрия*. 2014. 3(59). С. 83-85.
42. Уманец Т.Р., Лапшин В. Ф. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей. *Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология*. 2010. № 2. С. 66-69.
43. Уманець Т. Р. Сучасні принципи базисної терапії бронхіальної астми у дітей. *Астма та алергія*. 2011. № 1. С. 32-36.
44. Уманець Т. Р. Фенотипы бронхиальной астмы: возможности дифференцированной терапии. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2014. № 5 (74). С. 47-50.
45. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. «Бронхіальна астма у дітей». Наказ МОЗ України № 868 від 8.10.2013. 54 с.
46. Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т.21, №1 (Ч. 1). С. 88–92.
47. Федчишен О.П. Значення вмісту 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: Міжнародна наук.-практ. конф., 5–6 травня 2017р.: тези доп., м. Київ, 2017.С. 89–92.
48. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии. *Казанский медицинский журнал*. 2011. Т. 92, № 5. С. 676-683.
49. Эндогенные антимикробные пептиды и белки : каталог группы

компаний БиоХимМак// Русский медицинский сервер. URL:
http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/35_AMP.pdf

50. Яковлева О.А. Гетерогенность и фармакотерапия бронхиальной астмы. *Рациональная фармакотерапия*. 2010. № 2. С. 34-36.

51. Human defensins 5 and 6 enhance HIV-1 infectivity through promoting HIV attachment/ Rapista A. et al. *Retrovirology*. 2011. P. 67-77.

52. Brown S. D., Calvert H. H., Fitzpatrick A. M. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol*. 2012. 4(2). P. 137-145.

53. Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+) Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/severe asthma/ Chambers E. S. et al. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012. 130(2). P. 542-544.

54. Yin K., Agrawal D. K. Vitamin D and inflammatory diseases. *J. Inflamm Res*. 2014. 7. P. 69-87.

55. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study/ Maalmi H. et al. *J Asthma Allergy*. 2012. 5. P. 11-19.

56. Dudnyk V.M., Khromykh K.V., Fedchushen O.P. Diagnostic value of the content of antimicrobial peptide c-terminal hcap18 cathelicidin ll-37 in children with asthma. Інфекційні хвороби у практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти. – матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. Присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ, 25 – 26 травня: тези доп., м. Суми. 2017. с. 105 – 108

57. Dudnyk V.M. , Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Cellular and humoral immunity in children with asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. 7 (2). P. 296-304.

58. Dudnyk V.M., Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Changes in the lung function depending on the 25- hydroxycholecalciferol and catheliticidin LL-37 serum level in children with asthma. *Fundamentalis scientiam*. 2017. № 4 (5). P. 97–100.

59. Guide for asthma management and prevention (GINA website). URL:
<http://ginasthma.org/>

60. Host defense peptides and their antimicrobial immunomodulatory

duality/ Steinstraesser L. et al. *Immunobiology*. 2011. 216. P. 322-333.

61. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study/ Confino-Cohen R. et al. *Allergy*. 2014. 69(12). P. 1673-1680.

62. Zhang Y., Leung D. Y., Goleva E. Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014. 133. P. 1744-1752.

63. Serum level of vitamin D and trace elements in children with recurrent wheezing: a cross-sectional study/ Uysalol M. et al. *BMC pediatrics*. 2014. 14. P. 270.

64. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma/ Camargo C. A. Jr. et al. *Pediatrics*. 2011. 127. P. 180-187.

65. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children/ Allan K. M. et al. *The European respiratory journal*. 2014. 45(4). P. 1027-1036.

66. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells/ Heine G. et al. *European journal of immunology*. 2008. 38. P. 2210-2218.

67. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response/ Hartmann B. et al. *Allergy*. 2011. 66. P. 540-548.

68. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease/ Vasiliou J. E. et al. *Allergy*. 2014. 69. P. 1380-1389.

69. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children/ Hamzaoui A. et al. *Immunobiology*. 2014. 219(11). P. 873-879

70. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion/ Nanzer A. M. et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. 132. P. 297-304.

71. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis/ Cosmi L. et al. *Allergy*. 2011. 66. P. 989-998.

72. Budesonide suppresses pulmonary antibacterial host defense by down-

regulating cathelicidin-related antimicrobial peptide in allergic inflammation mice and in lung epithelial cells/ Wang et al. *BMC Immunology*. 2013. vol 14 (7). P. 71-80.

73. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients/ Xystrakis E. et al. *The Journal of clinical investigation*. 2006. 116. P. 146-155.

74. The second type VI secretion system of *Pseudomonas aeruginosa* strain PAO1 is regulated by quorum sensing and Fur and modulates internalization in epithelial cells/ Sana T. G. et al. *J. Biol. Chem*. 2012. 287(32). P. 27095-27105.

75. Influenza virus-induced glucocorticoids compromise innate host defense against a secondary bacterial infection/ Jamieson A. M. et al. *Cell Host Microbe*. 2010. 7(2). P. 103-114.

76. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism/ Nembrini C. et al. *Thorax*. 2011. 66(9). P. 755-763.

77. The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-Survival Molecule/ Salvatore Chirumbolo et al. *Clinical Therapeutics*. 2017. Vol. 64, Number 1. P. 7-30.

78. Role of vitamins D, E and C in immunity and inflammation/ Shaik-Dasthagirisahab Y. B. et al. *J. BiolRegulHomeostAgents*. 2013. 27. P. 291-295.

79. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age/ Yakoob M. Y. et al. *Cochrane Database Sys.t Rev*. 2016. 11. P. CD008824.

80. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art/ Muscogiuri G. et al. *Arch Toxicol*. 2017. 91. P. 97-107.

81. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011?/ Makariou S. et al. *Europe Journal of Internal Medicine*. 2011. 22. P. 355-362.

82. Mazzaferro S., Pasquali M. Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be? *Nephrol Dial Transplant*. 2016. 31. P. 23-30.

83. Berridge M. J. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling

in ageing and disease. *Philos Trans R Soc Lond BBiol Sci.* 2016. 5. P. 371.

84. Interrelationship between vitamin and cytokines in immunity/ Castellani M. L. et al. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2010. 24. P. 385-390.

85. Carlton E. K., Keane K. N., Soares M. J. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015. 18. P. 367-373.

86. High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ AnLehouck et al. *Annals of Internal Medicine.* 2012. Vol. 156, Number 2. P. 105-120.

87. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene/ Janssens W. et al. *Thorax.* 2010. 65. P. 215-220.

88. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial/ Martineau A. R. et al. *Lancet.* 2011. 377. P. 242-250.

89. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study/ Kunisaki K. M. et al. *Eur. Respir. J.* 2011. 37. P. 238-243.

90. The association of vitamin D, cathelicidin, and vitamin D binding protein with acute asthma attacks in children/ Tugba Arikoglu et al. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2015. Vol. 36, №4. P. 51-58.

91. Bronchial asthma and hypovitaminosis D in Saudi Children/ Aldubi H. M. et al. *Asia Pac Allergy.* 2015. 5. P. 103-113 .

92. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children/ Bener A. et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012. 157. P. 168-175.

93. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children/ Alyasin S. et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011. 3. P. 251-255.

94. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children/ Chinellato I. et al. *J. Pediatr.* 2011. 158. P. 437-441.

95. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement/ Rosen C. J. et al. *Endocr Rev.* 2012. 33. P. 456-492.

96. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells/ von Essen M. R. et al. *Nat Immunol.* 2010. 11. P. 344-349.
97. Association of Serum Vitamin D with Asthma and Atopy in Childhood: Review of Epidemiological Observational Studies/ Ourania Kolokotroni et al. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2017. Vol. 17, 18 Issues. P. 881-899.
98. Airway β -Defensin-1 Protein Is Elevated in COPD and Severe Asthma/ Katherine J. Baines et al. *Mediators of Inflammation.* 2015. Vol. 2015, P. 1-8.
99. Brusselle G., Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society.* 2014. vol. 11, supplement 5. P. 322-328.
100. Fahy J. V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology.* 2015. vol. 15, no. 1. P. 57–65.
101. The Yin and Yang of human beta-defensins in health and disease/ Weinberg A. et al. *Frontiers in Immunology.* 2012. vol. 3, article 294.
102. Association of variants in innate immune genes with asthma and eczema/ Sharma S. et al. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2012. vol. 23, no. 4. P. 315-323.
103. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma/ Chung K. F. et al. *European Respiratory Journal.* 2014. vol. 43, no. 2. P. 343-373.
104. Impact of DEFB1 gene regulatory polymorphisms on hBD-1 salivary concentration/ Polesello V. et al. *Archives of Oral Biology.* 2015. vol. 60, no. 7. P. pp. 1054-1058.
105. Baines K. J., Pavord I. D., Gibson P. G. The role of biomarkers in the management of airways disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2014. vol. 18, no. 11. P. 1264-1268.
106. Leung J. M., Sin D. D. Biomarkers in airway diseases. *Canadian Respiratory Journal.* 2013. vol. 20, no. 3. P. 180-182.
107. Airway IL-1 β and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD/ Fu J.-J. et al. *Chest.* 2015. vol. 148, no. 3. P. 618-629.

108. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma/ Wood L. G. et al. *Chest*. 2012. vol. 142, no. 1. P. 86-93.
109. Identification of novel diagnostic biomarkers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease/ Verrills N. M. et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. vol. 183, no. 12. P. 1633–1643.
110. Cigarette smoke extract induces differential expression levels of beta-defensin peptides in human alveolar epithelial cells/ Pierson T. et al. *Tobacco Induced Diseases*. 2013. vol. 11, article 10.
111. Genome-Wide Association Study of Lung Function Phenotypes in a Founder Population/ Tsung-Chieh Yao et al. *J. Allergy Clin Immunol*. 2014. 133(1). P. 248-255.
112. Burney P. G., Hooper R. Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. *Thorax*. 2011. 66. P. 49–54.
113. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function/ Repapi E. et al. *Nat Genet*. 2010. 42. P. 36–44.
114. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple loci associated with pulmonary function/ Hancock D. B. et al. *Nat Genet*. 2010. 42. P. 45-52.
115. The combination of a genome-wide association study of lymphocyte count and analysis of gene expression data reveals novel asthma candidate genes/ Cusanovich D. A. et al. *Hum Mol Genet*. 2012. 21. P. 2111-2123.
116. Increased expression of beta-defensin 1 (DEFB1) in chronic obstructive pulmonary disease/ Andresen E. et al. *PLoS One*. 2011. 6. P. 21898.
117. Nasal Levels of Antimicrobial Peptides in Allergic Asthma Patients and Healthy Controls: Differences and Effect of a Short 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ Treatment/ Willemien Thijs et al. *PLOS ONE*. 2015. 6. P. 1-13.
118. Association of vitamin D and antimicrobial peptide production during late-phase allergic responses in the lung/ Liu M. C. et al. *Clin Exp Allergy*. 2012. 42. P. 383–391.
119. Cxc-Chemokines And Antimicrobial Peptides In Rhinovirus-Induced

Experimental Asthma Exacerbations/ Rohde G. et al. *ClinExpAllergy*. 2014. 44(7). P. 930-939.

120. Interleukin 13 Exposure Enhances Vitamin D-Mediated Expression of the Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide 18/LL- 37 in Bronchial Epithelial/ Schrupf J. A. et al. *Cells. Infect Immun*. 2012. 80. P. 4485-4494.

121. Elisabeth Roider, Thomas Ruzicka, Jürgen Schauber Vitamin D, the Cutaneous Barrier, Antimicrobial Peptides and Allergies: Is There a Link? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013. 5(3). P. 119-128.

122. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection/ Majak P. et al. *J. Allergy Clin Immunol*. 2011. 127. P. 294-296.

123. The relation of innate and adaptive immunity with viral-induced acute asthma attacks: Focusing on IP-10 and cathelicidin/ Arikoglua T. et al. *Allergologia et immunopathologia*. 2016. No 21. P. 1-9.

124. Agier J., Efenberger M., Brzezinska-Błaszczyk' E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *CentEur J Immunol*. 2015. 40. P. 225-235.

125. Kahlenberg J. M., Kaplan M. J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J. Immunol*. 2013. 191. P. 4895-901.

126. Vitamin D receptor agonists target CXCL10: new therapeutic tools for resolution of inflammation/ Scolletta S. et al. *Mediators Inflamm*. 2013. P. 876319.

127. LL 37 and cationic peptides enhance TLR3 signaling by viral double-stranded RNAs/ Lai Y. et al. *PLoS ONE*. 2011. 6. P. 26632.

128. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 augments interferon-expression and antiviral activity induced by double-stranded RNA in keratinocytes/ Takiguchi T et al. *Br J Dermatol*. 2014. 171. P. 492-498.

129. Vitamin D status and expression of vitamin D receptor and LL-37 in patients with spontaneous bacterial peritonitis/ Zhang C. et al. *Dig Dis Sci*. 2012. 57. P. 182-188.

130. Vitamin D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis/ Chalmers J. D. et.al. *Thorax*. 2013. 68. P. 39-47.

131. Cathelicidin LL-37: a multitask antimicrobial peptide/ Bucki R. et al. *ArchImmunolTherExp.* 2010. 58. P. 15-25.
132. High-quality 3D structures shine light on bacterial, anti-biofilm and antiviral activities of human cathelicidin LL-37 and its fragments/ Wang G. et al. *BiochimBiophysActa.* 2014. 1838. P. 2160-2172.
133. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37/ Barlow P. G. et al. *PLoS ONE.* 2011. 6. P. 25333.
134. Unique features of human cathelicidin LL-37/ Bandurska K. et al. *Biofactors.* 2015. 41. P. 289-300.

Акти впровадженнь

УКРАЇНА
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ВИКОНАВЧОГО ОРГАНУ КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
(КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ)
КИЇВСЬКА МІСЬКА ДИТЯЧА
КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №2
Ідентифікаційний код 05415941

№ _____
від " _____ " _____ 20__ р.
02660, м.Київ, пр.сп. А.Навої, 3
тел.: (044) 540-96-64

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар

[Handwritten signature]

«22» 08 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів наукових досліджень у практичну діяльність

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів*

2. Ким запропонований: Дудник В.М. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Хромих К.В. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Федчишен О.П. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56).

3. Джерело інформації:

Пат. 91647 Україна, МПК G01N33/48 (2006.01). *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів/Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П.; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова - № u201612839; заявл. 16.12.2016.*

4. Впроваджено:

Київська міська дитяча клінічна лікарня №2
Назва лікувально-профілактичної установи

5. Термін впровадження: 2016 – 2017 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 31.

7. Результат та ефективність застосованого методу: використання запропонованого методу дозволило покращити діагностику бронхіальної астми у дітей.

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«22» 08 2017 р.

відповідальний за впровадження, посада

[Handwritten signature] /

П.І.Б.

[Handwritten signature]
підпис



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів наукових досліджень у практичну діяльність

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів*
2. Ким запропонований: Дудник В.М. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Хромих К.В. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Федчишен О.П. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. Джерело інформації:
Пат. 91647 Україна, МПК G01N33/48 (2006.01). *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів*/Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П.; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова - № u201612839; заявл. 16.12.2016.
4. Впроваджено:
Вінницьке обласне дитяче шпитальне лікування
Назва лікувально-профілактичної установи
5. Термін впровадження: 2016 – 2017 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 31.
7. Результат та ефективність застосованого методу: використання запропонованого методу дозволило покращити діагностику бронхіальної астми у дітей.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«09» 09 2017 р. О.П. Федчишен / Помічник Г.З.
відповідальний за впровадження посата П.І.Б.
підпис



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів наукових досліджень у практичну діяльність

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів*

2. Ким запропонований: Дудник В.М. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Хромих К.В. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Федчишен О.П. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56).

3. Джерело інформації:

Пат. 91647 Україна, МПК G01N33/48 (2006.01). *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів/Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П.; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова - № u201612839; заявл. 16.12.2016.*

4. Впроваджено:

пульмонологічне відділення КДЛГ «Обласна дитяча клінічна лікарня»
 Назва лікувально-профілактичної установи

5. Термін впровадження: 2016 – 2017 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 31.

7. Результат та ефективність застосованого методу: використання запропонованого методу дозволило покращити діагностику бронхіальної астми у дітей.

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«08» «08» 2017 р. *Ірина Савченко*
 відповідальний за впровадження, посада П.І.Б.

Ірина Савченко
 підпис



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів наукових досліджень у практичну діяльність

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів*
2. Ким запропонований: Дудник В.М. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Хромих К.В. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Федчишен О.П. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. Джерело інформації:
Пат. 91647 Україна, МПК G01N33/48 (2006.01). *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів*/Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П.; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова - № u201612839; заявл. 16.12.2016.
4. Впроваджено:
Харківська обласна диспансерна лікарня
Назва лікувально-профілактичної установи
5. Термін впровадження: 2016 – 2017 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 31.
7. Результат та ефективність застосованого методу: використання запропонованого методу дозволило покращити діагностику бронхіальної астми у дітей.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«31» 08 2017 р.
відповідальний за впровадження, посада

І.С.Семанюк
П.І.Б.
І.Семанюк
підпис



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів наукових досліджень у практичну діяльність

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів*

2. Ким запропонований: Дудник В.М. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Хромих К.В. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56), Федчишен О.П. (ВНМУ ім. М.І. Пирогова – Вінниця, вул. Пирогова, 56).

3. Джерело інформації:

Пат. 91647 Україна, МПК G01N33/48 (2006.01). *Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів/Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П.; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова - № u201612839; заявл. 16.12.2016.*

4. Впроваджено:

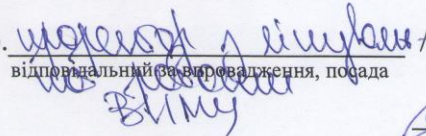
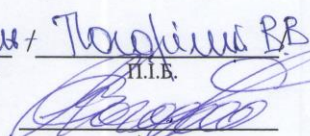
Назва лікувально-профілактичної установи

5. Термін впровадження: 2016 – 2017 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 31.

7. Результат та ефективність застосованого методу: використання запропонованого методу дозволило покращити діагностику бронхіальної астми у дітей.

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

« 01 » 2017 р.  П.І.Б. 
 відповідальний за впровадження, посада
 підпис

Список публікацій за темою дисертації:

1. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Особливості клінічного перебігу різних форм бронхіальної астми у дітей. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 4 (80). С. 74–78.
2. Дудник В.М., Заїчко Н. В., Федчишен О.П. Активність антимікробних пептидів та 25-гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Перинатологія та педіатрія*. 2017. № 1 (69). С. 121–125.
3. Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т.21, №1 (Ч. 1). С. 88–92.
4. Dudnyk V.M., Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Changes in the lung function depending on the 25- hydroxycholecalciferol and cathelictidin LL-37 serum level in children with asthma. *Fundamentalis scientiam*. 2017. № 4 (5). P. 97–100.
5. Dudnyk V.M. , Khromykh K. V., Fedchushen O.P. Cellular and humoral immunity in children with asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. 7 (2). P. 296-304.
6. Пат. № 12839, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом визначення вмісту протимікробних пептидів/ В. М. Дудник, К. В. Хромих, О.П. Федчишен; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201612839; заявл.16.12.2016;
7. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів: Міжнародна наук.-практ. конф., 21–22 квітня 2017р.: тези доп., м.Львів, 2017. С. 65–68.

8. Федчишен О.П. Значення вмісту 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: Міжнародна наук.-практ. конф., 5–6 травня 2017р.: тези доп., м. Київ, 2017.С. 89–92.
9. Dudnyk V.M., Khromykh K.V., Fedchushen O.P. Diagnostic value of the content of antimicrobial peptide c-terminal hcap18 cathelicidin ll-37 in children with asthma. Інфекційні хвороби у практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти. – матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. Присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ, 25 – 26 травня: тези доп., м. Суми. 2017. с. 105 – 108
10. Дудник В.М., Хромих К.В., Федчишен О.П. Діагностичне значення вмісту протимікробних пептидів у дітей, хворих на неалергічну бронхіальну астму. International researche and practice conference “Innovative technology in medicine: experiance of Poland and Ukraine”. 28 – 29 april, Lublin, Poland, 2017, p. 45 – 48

Апробація результатів дисертації проводились на:

1. XVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м. Львів, 22-23 вересня 2016 р.)
2. XIX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м. Полтава, 20-22 вересня 2017 р.)
3. XIII конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 11-13 жовтня 2016 р.)
4. XIV конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 10-12 жовтня 2017 р.)
5. Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (м. Львів, 21-22 квітня 2017 р.)
6. Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (м. Київ, 5-6 травня 2017 р.)
7. Науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резника (м. Одеса, 14-15 квітня 2016 р.)
8. Науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резника (м. Одеса, 6 – 7 квітня 2017 р.)
9. International research and practice conference “Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine” (Lublin, Poland 28 – 29 april, 2017).