

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**СТРЕЛКОВА МАРИНА ІГОРІВНА**

УДК 616.233-002.1-018.2-007.17-053.2-078:57.088.7(043.3)

«Прогнозування перебігу гострого бронхіту у дітей на тлі  
недиференційованої дисплазії сполучної тканини з урахуванням генетичних  
факторів»

Спеціальність 14.01.10 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі  
спеціальності 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія».

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

\_\_\_\_\_ М.І. Стрелкова

Науковий керівник:

Сенаторова Ганна Сергіївна,

доктор медичних наук, професор, професор  
кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ

Харків – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Стрелкова М.І.* «Прогнозування перебігу гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія». — Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

За даними офіційної державної статистичної звітності в Україні про стан здоров'я дітей 0-17 років встановлено, що у структурі захворюваності дітей 0–17 років у 2017 р. традиційно, як і в попередні роки, переважали хвороби органів дихання (68,65%).

Аналізуючи показники захворюваності дитячого населення України за останні більше ніж 20 років, слід зазначити, що найчисленнішою групою хвороб стабільно залишаються гострі респіраторні захворювання та пневмонії із максимумом виявлення їх у дітей віком від 0 до 6 років.

Важливим питанням дитячої пульмонології та алергології є проблема гострого бронхіту у дітей, це пов'язано з його різноманітностями та труднощами при проведенні диференційного діагнозу. Кожна п'ята дитина, яка звертається до лікаря загальної практики чи педіатра, страждає на це захворювання, а близько половини дітей, що хворіють на гострий бронхіт, мають ускладнення у вигляді синдрому візинг. У деяких роботах доведено, що «диспластик-залежні» морфо-функціональні зміни систем органів на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини істотно позначаються на перебігу гострого бронхіту, визначаючи затяжний перебіг та хронізацію гострих процесів, меншу ефективність традиційних схем лікування, більш тривалий період реконвалесценції. Саме від того, наскільки правильно фахівці діагностують гострий бронхіт та лікують дітей, залежать ускладнення, які виникають при цьому захворюванні, та тривалість лікування.

По мірі набуття нових знань про формування ускладнень, що можуть супроводжувати гострий бронхіт у дітей, стає все більш очевидно, що мінливість патологічних ознак у окремих індивідуумів великою мірою залежить від генетичної основи. Враховуючи наукові докази про механізми генетичного контролю схильності до хронізації бронхолегеневої патології, вирішення цієї проблеми, швидше всього, буде полягати в площині вивчення взаємозв'язків контролюючих генів та продуктів реалізації генетичної програми на різних рівнях організації, що дозволить спрогнозувати та попередити розвиток хронічних захворювань бронхолегеневої системи на ранніх етапах.

У зв'язку з цим окреслено мету дослідження: удосконалення прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту, шляхом вивчення ролі сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів.

Відповідно до мети та задач дослідження проведене комплексне обстеження 103 дітей хворих на гострий бронхіт, ускладнений синдромом візинг та гострий бронхіт неускладнений, що знаходились на лікуванні у пульмонологічному відділенні КНП ХОР «ОДКЛ», яка є базовим лікувальним закладом кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження всі хворі з гострим бронхітом були розподілені на групи: основну групу склали хворі з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг ( $n=54$ ), до групи порівняння увійшло 49 хворих з гострим бронхітом, що протікав без ускладнень. Середній вік хворих основної групи становив ( $3,69 \pm 1,21$ ) роки, із них хлопчиків було 39 (72,2%), дівчаток – 15 (27,8%). Середній вік пацієнтів групи порівняння становив ( $3,54 \pm 1,25$ ) роки, із них хлопчиків було 33 (67,3%), дівчаток – 16 (32,7%). Групи були порівнянні за віком і статтю.

Верифікацію діагнозів проводили відповідно до чинних критеріїв. Пацієнтам основної групи, груп порівняння та контролю проведене комплексне клінічне (Наказ МОЗ України від 13.01.2005 №18 «Про затвердження

Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальності «дитяча пульмонологія» та локальний протокол щодо надання медичної допомоги цьому контингенту хворих), біохімічне (показники обміну сполучної тканини: вмісту рівня гіалуронової кислоти, гідроксипроліну, хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератинсульфату та гепарансульфату сироватки крові та рівня уронових кислот добової сечі; рівень мікроелементів: магнію сироватки крові та цинку плазми крові), імунологічне (визначення рівня IgE сироватки крові), генетичне (алельні поліморфізми генів сімейства матричних металопротеїназ (ММР): колагенази-1 (ММР1) (1607insG) та еластази макрофагів (ММР12) (A-82G); мікросомальної епоксидгідролази (EPHX1) (Tyr113His), аквапорину-5 (AQP5) (A2254G)) обстеження з наступною статистичною обробкою даних.

Наукова новизна полягає в розробці концепції щодо оптимізації прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту на підставі дослідження генетичних та фенотипічних особливостей із залученням біохімічних та імунологічних показників.

Оцінено клініко-анамнестичні, генетичні, біохімічні та імунологічні показники у хворих на гострий бронхіт залежно від наявності ускладненого перебігу у вигляді синдрому візинг.

Вперше ідентифіковано у обстежених дітей, хворих на гострий бронхіт, генетичні варіанти поліморфних локусів генів, що пов'язані з ризиком розвитку ускладнень у вигляді формування синдрому візинг – одиничні поліморфізми генів сімейства матричних металопротеїназ (ММР): колагенази-1 (ММР1) (1607insG) та еластази макрофагів (ММР12) (A-82G); мікросомальної епоксидгідролази (EPHX1) (Tyr113His), аквапорину-5 (AQP5) (A2254G).

Вперше встановлено алельні варіанти-кандидати щодо ризику розвитку ускладнення гострого бронхіту у вигляді синдрому візинг.

Виявлено предиктори, які можуть впливати на прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту та побудовано прогностичну

модель можливості формування синдрому візинг при захворюванні дитини до п'яти років на гострий бронхіт.

Практична цінність роботи полягає в розробленні ступінчатої моделі обстеження дитини до 5 років, що хворіє на гострий бронхіт з ціллю оптимізації діагностики загрози розвитку синдрому візинг, а також скорочення часу та витрат на обстеження дитини:

1. За допомогою «Опитувальника сімейного анамнезу пульмонологічно профілю для батьків дитини хворої на гострий бронхіт» лікар може визначити наявність або відсутність у дитини перинатальних факторів ризику розвитку синдрому візинг (загрози переривання вагітності у матері на I триместрі та народження шляхом операції Кесаріва розтину), а також обтяженого сімейного алергологічного анамнезу.

2. При виявленні за допомогою опитувальника значущих факторів ризику розвитку синдрому візинг лікар може продовжити лабораторне обстеження дитини з визначенням рівня загального IgE сироватки крові та рівня уронових кислот сечі.

3. За наявності значущих анамнестичних факторів ризику розвитку синдрому візинг, підвищенні рівня загального IgE сироватки крові більше 52 МО/мл та рівня уронових кислот сечі понад 5,5 мг/добу лікар може продовжити лабораторне обстеження дитини та провести дослідження SNP поліморфізмів 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, Tlr113His в гені EPHX1, A2254G в гені AQP5.

4. За допомогою розробленою нами експертної системи (з урахуванням даних перинатального та сімейного алергологічного анамнезу, рівня загального IgE сироватки крові та рівня уронових кислот сечі, SNP поліморфізмів 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, Tlr113His в гені EPHX1, A2254G в гені AQP5) лікар може проаналізувати ризик розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років (Блок-схема для виявлення лікарем значущих факторів ризику розвитку синдрому візинг у дітей до 5 років додається).

## SUMMARY

Strelkova M.I «Prediction of acute bronchitis course among children on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia, taking into account genetic factors». - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 "Pediatrics", specialization "Pediatrics". - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

According to the official state statistical reporting in Ukraine on the health status of children aged 0-17 years, it was found that the structure of morbidity of children aged from 0 to 17 years in 2017 traditionally, as in previous years, dominated by respiratory diseases (68,65%).

Analyzing the incidence of children in Ukraine over the past 20 years, it should be noted that the most numerous group of diseases are stable respiratory diseases, due to acute respiratory diseases and pneumonia with a maximum detection in children aged from 0 to 6 years.

An important issue Pediatric Pulmonology and Allergology is the problem of acute bronchitis in children, due to its diversity and the difficulties in conducting a differential diagnosis. Every fifth child who turns to a general practitioner or pediatrician, suffers from the disease, and about half of children suffering from acute bronchitis with complications as a syndrome wheezing. Some studies have shown that "dysplastic-dependent" morpho-functional changes of organ systems on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia significantly affect the course of acute bronchitis, determining the long course and chronicity of acute processes, less effective traditional treatment regimens, longer recovery period. That's how the experts correctly diagnose and treat acute bronchitis children depend complications that arise in this disease and the duration of treatment.

As new knowledge is gained about the formation of complications that may accompany acute bronchitis among children, it becomes increasingly clear that the variability of pathological traits in individuals depends largely on the genetic basis.

Given the scientific evidence on the mechanisms of genetic control of the predisposition to chronic bronchopulmonary pathology, the solution to this problem will likely be to study the relationship of control genes and products of the genetic program at different levels of the organization, which can predict the development of chronic diseases of the bronchopulmonary system stages.

In this regard, the purpose of the study is study is to improve the prediction of the risk of wheezing syndrome in children with acute bronchitis, by studying the role of connective tissue, taking into account genetic factors.

In accordance with the aims and objectives of the study it was conducted a comprehensive examination of 103 children with acute bronchitis complicated by wheezing and uncomplicated acute bronchitis, who were treated in the pulmonology department of Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Children's Clinical Hospital" which is the basic medical institution of the Department of Pediatrics №1 and Neonatology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

According to the study design, all patients with acute bronchitis were divided into groups: the main group consisted of patients with acute bronchitis complicated by wheezing (n=54), the comparison group included 49 patients with acute bronchitis without complications. The mean age of patients in the main group was (3,69±1,21) years, there were 39 boys (72,2%) and 15 girls (27,8%). The mean age of patients in the comparison group was (3,54±1,25) years, there were 33 boys (67,3%) and 16 girls (32,7%). The groups were comparable in age and gender.

Verification of diagnoses was performed according to current criteria. Patients of the main group, comparison and control groups underwent a comprehensive clinical (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.01.2005 №18 "On approval of Protocols for providing medical care to children in the specialty" pediatric pulmonology "and local protocol for providing medical care to this group of patients), biochemical connective tissue metabolism: the content of hyaluronic acid, hydroxyproline, chondroitin-4-sulfate, chondroitin-6-sulfate, keratin sulfate and heparansulfate serum and the level of uronic acids of daily urine, the level of trace

elements: serum magnesium and zinc plasma, plasma zinc serum IgE levels), genetic (allelic polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP) family genes: collagenase-1 (MMP1)) (1607insG) and macrophage elastase (MMP12) (A-82G), microsomal epoxy hydrolase (EPHX1) (Tyr113His), aquaporin-5 (AQP5) (A2254G)).

The scientific novelty is to develop a concept for optimizing the prediction of the risk of wheezing syndrome in children with acute bronchitis based on the study of genetic and phenotypic features with the involvement of biochemical and immunological parameters.

Clinical-anamnestic, genetic, biochemical and immunological parameters in patients with acute bronchitis depending on the presence of a complicated course in the form of wheezing were evaluated.

Genetic variants of polymorphic gene loci associated with the risk of complications in the form of wheezing – single polymorphisms of genes of the matrix metalloproteinase (MMP) family: collagenase-1 (MMP1) and 1607lasta (MMP12) (A-82G); microsomal epoxy hydrolase (EPHX1) (Tyr113His), aquaporin-5 (AQP5) (A2254G) - and their contribution to the possible advancement of chronic bronchopulmonary pathology in children was evaluated.

For the first time, allelic variants-candidates have been identified regarding the risk of developing complications of acute bronchitis in the form of wheezing.

Predictors that can influence the prediction of the development of the wheezing syndrome in children with acute bronchitis have been identified and a prognostic model of the possibility of the formation of the wheezing syndrome in children with acute bronchitis up to five years of age has been built.

The practical value of the work is to develop a step-by-step model of examination of a child under 5 years of age suffering from acute bronchitis in order to optimize the diagnosis of the threat of wheezing syndrome, as well as reduce the time and cost of examination of the child:

1. With the help of "Family history questionnaire pulmonological profile for parents of a child with acute bronchitis" the doctor can determine the presence or



absence of perinatal risk factors for the development of wheezing syndrome (threat of abortion in the first trimester and birth by cesarean section), and also a burdensome family allergy history.

2. If the questionnaire detects significant risk factors for the development of the wheezing syndrome with the help of a questionnaire, the doctor may continue the laboratory examination of the child to determine the level of total IgE serum and the level of uronic acids in the urine.

3. In the presence of significant anamnestic risk factors for the development of wheezing syndrome, increased serum total IgE levels above 52 IU/ml and urinary uronic acid levels above 5.5 mg/day, the doctor may continue laboratory examination of the child and conduct SNP polymorphism 1607insG in the MMP1 gene, A-82G in the gene MMP12, Tir113His in the gene EPHX1, A2254G in the gene AQP5.

4. Using our developed expert system (taking into account perinatal and family allergy history, total serum IgE levels and urinary uronic acid levels, SNP polymorphisms 1607insG in the gene MMP1, A-82G in the gene MMP12, Tir113His in the gene EPHX1, A2 genes AQP5) the doctor can analyze the risk of developing wheezing syndrome in acute bronchitis in children under five years (Block diagram for the doctor to identify significant risk factors for wheezing syndrome in children under 5 years is attached).

**Key words:** children, acute bronchitis, wheezing, SNP genetic polymorphism, plasma Zn level, serum Mg level, serum IgE level, blood and urine glycosaminoglycans, UCTD.

Список публікацій здобувача:

***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Стрелкова М. І. Оптимізація диференціальної діагностики та лікування дітей із синдромом бронхіальної обструкції / Г. С. Сенаторова, Н. В. Башкірова, М. І. Стрелкова // Здоров'я України. – 2017. – № 1. – С. 3–5.

2. Strelkova M. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children / M. Strelkova, G. Senatorova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 143–147.

3. Strelkova M. Features of Phenotypic Manifestations, Anamnesis, Connective Tissue Metabolism among Children on the Background of Acute Bronchitis / Strelkova M. I., Senatorova G. S. // Український журнал медицини, біології та спорту 2020, 5 (1): 204–209

4. Strelkova M. I. Zn blood level among children on the background of acute bronchitis and undifferentiated connective tissue dysplasia./ Senatorova G. S., Strelkova M. I. // Colloquium-journal №14 (66), 2020. p.11-13

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

5. Стрелкова М. І. Оптимізація лікування дітей з синдромом бронхіальної обструкції / М. І. Стрелкова, Н. В. Башкірова, Г. С. Сенаторова // Матеріали 78-ї загально університетської конференції студентів та молодих науковців, Львів, 26–28 квітня 2017 року. – Львів, 2017. – С. 33–35.

6. Стрелкова М. І. Клінічне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з обструктивним бронхітом / Г. С. Сенаторова, М. І. Стрелкова, Н. В. Башкірова, Д. А. Кормилець, С. В. Глущенко // Медичний форум. – 2017. – № 12 (12). – С. 47–54.

7. Стрелкова М. І. Особливості перебігу обструктивного бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Г. С. Сенаторова, М. І. Стрелкова, Н. В. Башкірова // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали

Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 22–23 березня 2018 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2018. – С. 6–7.

8. Strelkova M. Optimization of treatment children with wheezing / A. Senatorova, M. Strelkova, N. Bashkirova // Actual Problems of Modern Medicine and Pharmacy 2017 : The LXXI International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, Minsk, April 17–19, 2017. – Minsk, 2017. – P. 1180.

9. Strelkova M. Increased body weight and burdened allergic history as a factor of risk of development of recurrent diseases of bronchopulmonary system / G. S. Senatorova, M. I. Strelkova, T. R. Tsiselskiy // Medicine of the 3rd Millennium: The scientific and practical conference of young scientists with international participation, Kharkiv, November 23, 2017. – Kharkiv, 2017. – P. 87–88.

10. Strelkova M. Polymorphism of EPOX1 Gene in Children with an Acute Bronchitis with Wheezing Syndrome / M. Strelkova, G. Senatorova, Ye. Ivanova, N. Bashkirova // European Journal of Pediatrics. – 2019. – Vol. 178, Issue 11: European Academy of Paediatrics (EAP) 2019 Congress and Master Course, Porto, September 19–22, 2019. – P. 1797–1798.

11. Стрелкова М.І. Материнські фактори ризику формування синдрому wheezing у дітей з гострим бронхітом. Сенаторова Г. С., Стрелкова М. І., Сапах К. О. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020. с.324

12. Стрелкова М.І. Анамнестичні особливості перебігу гострого бронхіту у дітей. Сенаторова Г.С., Стрелкова М.І., Башкірова Н.В. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020. с.326

13. Стрелкова М.І. Рівень IgE у дітей з гострим бронхітом ускладненим синдромом wheezing. Сенаторова Г. С., Муратов Г. Р., Стрелкова М. І., Башкірова Н. В., Голоп'орова А. П., Толмачова Т. В., Ромащенко П. В. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з

міжнародною участю "Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією" м.Харків, 2020. С. 168

14. Стрелкова М.И. Влияние уровня Zn плазмы крови на развитие синдрома wheezing у детей. Сенаторова А.С., Стрелкова М.И., Башкирова Н. В., Бурлуцкая О. В., Косолапова М. В., Барабаш Д. Д. Материалы LXXIV международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2020" г. Минск, Белорусь. С. 954

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

$\Delta p$	Стандартна помилка відносних частот
AQP5	Аквапорин-5
AUC	Площа під кривою
B	Коефіцієнт лінійної регресії
Ca	Кальцій
df	Degrees of freedom (Число ступенів свободи)
EPHX1	Мікросомальна епоксидгідролаза
EVW	Episodic viral wheezing (епізодичний візинг, викликаний вірусами)
Exp (B)	Показник ексцесу
GCP	Good Clinical Practice (Належна клінічна практика)
GLP	Good laboratory practice (Належна лабораторна практика)
HIV	Human immunodeficiency viruses (Віруси імунодефіциту людини)
IGH	Індукований гетеродуплексний генератор
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
K	Калій
Lq	Верхній кuartиль
M	Середнє значення
Me	Медіана
Mg	Магній
MTW	Multiple trigger wheezing (рецидивний візинг, викликаний множинними тригерами)
Na	Натрій
NNT (I)	Number needed to treat (investigation) (Кількість хворих, яких необхідно лікувати (обстежити))
OR	Odds ratio (Відношення шансів)
RFLP	Restriction fragment length polymorphism (Поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів)

ROC	Операційні характеристичні криві
RW	Recurrent wheezing (синдром рецидивного візингу)
S.E.	Статистична похибка показника ексцесу
SD	Standard Deviation (Стандартне відхилення)
SNP	Одиничний поліморфізм
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Пакет програм для статистичної обробки даних в галузі суспільних наук)
Uq	Нижній кuartиль
z	z-оцінка (Нормоване відхилення)
$\sigma$	Стандартне відхилення
$\chi^2$	Хі-квадрат (критерій Пірсона)
AAP	Американська академія педіатрії
БА	Бронхіальна асма
ГАГ	Глікоаміноглікани
ГБ	Гострий бронхіт
ДІ	Довірчий інтервал
ДІ	Довірчий інтервал
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ДСТ	Дисплазія сполучної тканини
ЕАР	Європейська академія педіатрії
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота
ЕСМ	Позаклітинний матрикс
IgE	Імуноглобулін клусу Е
ICH	International Conference on Harmonisation (Міжнародна конференція з гармонізації)
МВ	Муковісцидоз
МКХ-10	Мінародна класифікація хвороб 10 перегляду
ММР	Матриксні металопротеїни
ММР1	Колагеназа-1
ММР12	Еластаза макрофагів

МО	Мінародні одиниці
МОЗ	Міністерство охорони з`доровя
НДР	Науково-дослідна робота
НДСТ	Недиференційована дисплазія сполучної тканини
ОД	Одиниці
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
p	Вірогідність події (рівень значущості)
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
ТІМР	Тканинні інгібітори металопротеїназ
ХНМУ	Харківськи національний медичний університет
ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Захворювання органів дихання протягом останніх років залишаються найпоширенішою патологією в дитячій популяції [1].

За даними офіційної державної статистичної звітності в Україні про стан здоров'я дітей 0–17 років встановлено, що у структурі захворюваності дітей 0–17 років у 2017 р. традиційно, як і в попередні роки, переважали хвороби органів дихання (68,65%) [2-4]. За період з 1994 по 2017 роки спостерігалася тенденція до зростання показників захворюваності та поширеності хвороб органів дихання серед дітей віком від 0 до 17 років відповідно на 47,4 % (з 612,7 до 903,45 на 1000 дитячого населення) і на 44,8 % (з 664,9 до 963,19 на 1000 дитячого населення) [2-5].

Аналізуючи показники захворюваності дитячого населення України за останні більше ніж 20 років, слід зазначити, що найчисленнішою групою хвороб стабільно залишаються гострі бронхіти із максимумом виявлення їх у дітей віком від 0 до 6 років [6]. Кожна п'ята дитина, яка звертається до лікаря загальної практики чи педіатра, страждає на це захворювання. І саме від того, наскільки правильно фахівці діагностують гострий бронхіт та лікують дітей, залежать ускладнення, які виникають при цьому захворюванні, та тривалість лікування.

Більш ніж у половини дітей раннього віку під час захворювання на гострий бронхіт спостерігаються клінічно виражений рецидивний синдром свистячого утрудненого дихання з подовженим видихом (“wheezing”) – синдром візинг [7]. Згідно даних досліджень за міжнародною стандартизованою ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) в Україні синдром візинг зустрічається у 29,2% дитячого населення.

Органи дихання знаходяться в особливих умовах постійної фізичного навантаження, внаслідок чого до сполучнотканинних білків - колагену та еластину - пред'являються зовсім інші вимоги, ніж до білків печінки, нирок та



інших органів. Саме ці білки визначають стабільність та податливість, які необхідні для виконання основної функції – функції газообміну [8-17]. Морфологічні зміни бронхолегеневої системи при дисплазії сполучної тканини (ДСТ) призводять до змін функції м'язово-хрящового каркаса трахеобронхіального дерева та альвеолярної тканини, роблячи їх підвищено еластичними, що негативно позначається на дренажній функції бронхів та стромальної стійкості альвеол [18-20]. Функціональна неспроможність сполучнотканинних структур легеневої тканини призводить до розвитку різнобічної патології органів дихання [21-23].

На сьогоднішній день встановлено, що «диспластик-залежні» морфофункціональні зміни систем органів істотно позначаються на перебігу супутніх захворювань, визначаючи затяжний перебіг та хронізацію гострих процесів, меншу ефективність традиційних схем лікування, більш тривалий період реконвалесценції.

Незважаючи на існування численних клінічних практичних посібників, у тому числі часто цитованому основного положення клінічної практики Американської академії педіатрії (AAP), є велика різниця в підходах до діагностики та спостереженням за дітьми з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг [24, 25]. На сьогоднішній день залишаються нерозкритими питання щодо перебігу гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини [25, 26].

В останні роки найбільшу зацікавленість вчених всього світу викликає пошук значущих поліморфізмів генів, відповідальних за розвиток бронхолегеневої патології у дітей з подальшою розробкою лікувально-профілактичних заходів, що може стати ефективним заходом зниження захворюваності. У залежності від особливостей геному різні індивіди можуть зберігати стійкість, або навпаки, виявляти підвищену чутливість до пошкоджень агентами.

Серед сімейства генів матриксних металопротеїназ (ММР) істотно відрізняється ММР12. ММР12 тісно пов'язані з патофізіологічними процесами

алергічного запалення, пошкодження та відновлення тканин і захистом організму від патогенів [27-33].

Завдяки здатності розкладати матриксні білки (еластин, колаген) ММР грає важливу роль у процесах проліферації/міграції клітин, ангіогенезу, апоптозу, відновлення та ремоделювання тканин. Ця активність ММР є фізіологічно очікуваною, але повинна контролюватися в першу чергу тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМР), які здатні зв'язуватися з активною ділянкою ММР, пригнічуючи їх дію [29-45]. Однак, при патологічних станах, таких як ХОЗЛ, хронічне запалення стимулюється полегшенням міграції імунних клітин у тканині легенів, пов'язаних з протеолізом матриксу [30-34].

Гени, що кодують ферменти системи детоксикації (гени метаболізму), характеризуються генетичним поліморфізмом [46-49]. Мікросомальна епоксидгідролаза (EPHX1) контролює перший етап детоксикації. Встановлено, що поліморфізм Tyr113His гену EPHX1 призводить до зниження активності ферменту мікросомальної епоксидгідролази у гомозигот на 50% і у гетерозигот - на 25%. Аллель Tyr, що забезпечує початково високий рівень ферменту мікросомальної епоксидгідролази, сприяє інтенсифікації процесів пероксидації та глибшого пошкодження тканин легенів та бронхів, при цьому ген EPHX1 може бути кандидатним для виявлення схильності до розвитку синдрому візинг у дітей [46-67].

Аквапорини (AQP) відносяться до каналних білків, які широко розповсюджені у різних органах та тканинах [68-70]. У тканинах легенів, в основному, є чотири типи функціональних AQP (AQP1, 3, 4, 5), які привертають увагу дослідників. AQP1 в основному локалізується в ендотеліальних клітинах легеневих судин і інтерстиціальних клітинах, а AQP5 знаходиться в епітеліальних клітинах дрібних дихальних шляхів та апікальних мембранах епітелію дихальних шляхів типу 1 і типу 2. AQP5 грає вирішальну роль в підтримці осмоляльності [71-79]. Основною функцією AQP5 є полегшення водного транспорту за допомогою осмосу та стимулювання

секреції залоз [78-82]. Було показано, що поступове збільшення осмоляльності рідини трахеобронхіального лаважу стимулює вивільнення медіаторів запалення, що вказує на зв'язок між гомеостазом рідини і запаленням [27]. Деякі дослідники стверджують, що експресія генів AQP5 змінюється в різних моделях астми [81-84].

Відомо, що AQP5 має вирішальне значення для секреції слизу дихальних шляхів [84]. Зниження рівня білка AQP5 пов'язано з підвищеною секрецією слизу та зниженням секреції рідини з епітелію дихальних шляхів, що призводить до високої в'язкопружності слизу [85-89]. Зміна компонентів слизу може перешкоджати його взаємодії з війками та уповільнювати його виведення з легенів [89].

Незважаючи на вже існуючі данні досліджень, характер взаємозв'язків між поліморфізмами 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5, рівнем цинку плазми крові, рівнем магнію сироватки крові, рівнем загального IgE сироватки крові, а також вплив їх на перебіг бронхіту, ускладненого синдромом візинг, у дітей з недиференційованою сполучнотканинною дисплазією, неоднозначні та потребують подальшого вивчення з метою вдосконалення прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри педіатрії № 1 та неонатології, виконаної у межах комплексної НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393).

У рамках зазначеної теми здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, відбір тематичних хворих та анкетування батьків, клініко-лабораторне та інструментальне обстеження дітей

пульмонологічного профілю, статистична обробка та аналіз отриманих результатів дослідження, написання наукових праць.

**Мета дослідження:** Удосконалення прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту, шляхом вивчення ролі сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів.

### **Задачі дослідження**

1. Визначити особливості клінічних проявів гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини та в залежності від показників обміну сполучної тканини, а також від рівнів Zn плазми крові та Mg сироватки крові.

2. Встановити фактори ризику розвитку синдрому візинг у дітей, хворих на гострий бронхіт.

3. Проаналізувати особливості впливу SNP поліморфізмів 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5 на перебіг гострого бронхіту у дітей зі сполучнотканинною дисплазією.

4. Розробити прогностичні критерії загрози розвитку синдрому візинг на тлі гострого бронхіту у дітей в залежності від клініко-анамнестичних, біохімічних, імунологічних та генетичних факторів.

**Об'єкт дослідження:** гострий бронхіт у дітей.

**Предмет дослідження:** рівень гіалуронової кислоти, хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератинсульфату, гепарансульфату та кератансульфатів в сироватці крові; рівень уронових кислот у добовій сечі; рівень магнію в сироватці крові та цинку у плазмі крові; генетичні SNP поліморфізми: 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5 у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг.

## **Методи дослідження:**

1. Стандартна методика обстеження хворого з гострим бронхітом, ускладненим та неускладненим згідно до Наказу МОЗ України від 13.01.2005 №18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальності «дитяча пульмонологія» та локальними протоколами щодо надання медичної допомоги цьому контингенту хворих.

2. Клінічні (вивчення скарг, анамнезу захворювання, сімейного анамнезу; виявлення маркерів недиференційованої сполучнотканинної дисплазії на етапі фізикального дослідження при комплексній оцінці фенотипічних маркерів).

3. Біохімічні (визначення вмісту в сироватці крові рівня гіалуронової кислоти, хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератинсульфату, гепарансульфату, кератансульфатів; визначення у добовій сечі рівня уонових кислот; визначення вмісту IgE сироватки крові; визначення вмісту магнію в сироватці крові рівня та цинку у плазмі крові.

4. Дослідження генетичних SNP поліморфізмів: Tyr113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5 з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції.

5. Статистичні.

**Наукова новизна.** Вперше вивчено вплив SNP поліморфізмів 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5 на перебіг гострого бронхіту у дітей.

Визначено клінічні особливості проявів гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Оцінено вплив вмісту рівня гіалуронової кислоти, гідроксипроліну, хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератинсульфату та гепарансульфату сироватки крові на перебіг гострого бронхіту у дітей.

Визначено рівні цинку плазми крові та магнію сироватки крові у дітей з гострим бронхітом.

Вперше розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом на тлі недиференційованої сполучнотканинної дисплазії за результатами визначення генотипів SNP поліморфізмів 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5, з урахуванням даних анамнезу, рівня загального IgE сироватки крові та уронових кислот сечі.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено «Опитувальник сімейного анамнезу пульмонологічно профілю для батьків дитини хворої на гострий бронхіт», що полегшує лікарям первинної та вторинної ланки охорони здоров'я оцінювати данні анамнезу та виявляти значущі фактори ризику розвитку синдрому візинг у дітей до 5 років на початкових етапах захворювання

За допомогою блок-схеми для виявлення значущих факторів ризику розвитку синдрому візинг у дітей до 5 років лікар може визначити наявність або відсутність у дитини перинатальних факторів ризику розвитку синдрому візинг (загрози переривання вагітності у матері на I триместрі та народження шляхом операції Кесаріва розтину), а також обтяженого сімейного алергологічного анамнезу. При виявленні значущих факторів ризику розвитку синдрому візинг лікар може доповнити лабораторне обстеження дитини з визначенням рівня загального IgE сироватки крові та рівня уронових кислот сечі. За наявності значущих анамнестичних факторів ризику розвитку синдрому візинг, підвищенні рівня загального IgE сироватки крові більше 52 МО/мл та рівня уронових кислот сечі понад 5,5 мг/добу, і якщо цих факторів недостатньо для прогнозування захворювання, лікар може продовжити лабораторне обстеження дитини та провести дослідження SNP поліморфізмів (1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, Tyr113His в гені ERHX1, A2254G в гені AQP5) та проаналізувати ризик розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років.

Розроблена експертна система прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту дозволяє ступінчато оцінювати фактори ризику розвитку синдрому візинг та дає змогу лікарям-педіатрам та лікарям загальної практики – сімейної медицини прискорити час на встановлення діагнозу та зменшити витрати на діагностику цього захворювання.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальних програм для студентів, лікарів-інтернів кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачкою особисто визначено напрям дослідження, актуальність проблеми, сформульовано мету та завдання дослідження. Здійснено відбір дітей, розроблено карти обстеження дітей, проведено клінічне обстеження хворих дітей та сформовано електронну базу даних. Здобувачка особисто аналізувала отримані результати. Здобувач забезпечила впровадження результатів досліджень у клінічну практику й навчальний процес.

**Упровадження результатів дослідження** в практику проводилося на галузевому та регіональному рівнях. Результати дисертаційної роботи впроваджені у 4 регіонах України:

- КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», КЗОЗ «Харківська міська дитяча поліклініка №4», Красноградська центральна районна лікарня, Нововодолазька центральна районна лікарня, Мерешанська центральна районна лікарня, Богодухівська центральна районна лікарня;
- КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня», Полтавської міської ради;
- КУ «Міська дитяча лікарня ім. Б.Р.Резника», м.Одеса;
- КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на:

- Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття» (16-17 січня 2017 р., м.Харків);
- Науково-практичній конференції «Фтизіатрія і пульмонологія: діагностика та диференційна діагностика» (23 листопада 2017р., м.Харків);
- Науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (14-15 березня 2017 р., м.Харків);
- Науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (23-24 березня 2018 р., м.Харків);
- ЕАР 2019 (European Academy of Paediatrics) (19-21 вересня 2019 р., м. Порто, Португалія);
- Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю "Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією" (17-18 березня 2020 року, м.Харків);
- "Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2020" (15-17 квітня 2020р., г. Минск, Беларусь);
- «Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених, ВІМСО» (7-8 квітня 2020м р., м.Чернівці).



**Публікації.** Результати дисертаційної роботи відображено в 16 наукових працях, з яких 4 статті (3 статті у виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у закордонних виданнях), 10 тез доповідей у матеріалах міжнародних та вітчизняних конгресів, науково-практичних конференцій і симпозіумів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 183 сторінках друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 24 таблиці, 21 рисунок, 3 додатки (8 сторінок), 1 блок-схему. Список використаних джерел наукової літератури містить 218 найменувань: 55 – кирилицею, 163 – латиницею, що складає 23 сторінки.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	13
ВСТУП .....	16
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	28
1.1. Сучасний стан проблеми.....	28
1.2. Клінічні прояви гострого бронхіту у дітей, ускладненого синдромом візинг, на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.....	31
1.3. Генетичні аспекти розвитку синдрому візинг при захворюванні на гострий бронхіт у дітей.....	36
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	43
2.1. Клініко-анамнестичні методи дослідження .....	46
2.2. Біохімічні методи дослідження .....	48
2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	52
2.4. Методи статистичного аналізу .....	55
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ДІТЕЙ.....	57
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ВПЛИВУ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ ....	67
4.1. Особливості клінічних проявів гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини .....	67
4.2. Оцінка впливу вмісту хондроїтин-6-сульфатів, хондроїтин-4-сульфатів, дерматансульфатів, кератинсульфатів, гепарансульфатів сироватки крові та уронових кислот сечі на перебіг гострого бронхіту у дітей .....	74
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМІВ G-1607GG ГЕНУ MMP1, A-82G ГЕНУ MMP12, TYR113HIS ГЕНУ ERHX1, A2254G ГЕНУ AQP5 НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО БРОНХІТУ, УСКЛАДНОГО СИНДРОМОМ ВІЗИНГ, У ДІТЕЙ ЗІ СПОЛУЧНОТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ.....	81

5.1. Оцінка впливу поліморфізмів G-1607GG гену MMP1 та A-82G гену MMP12 на формування синдрому візинг у дітей.....	81
5.2. Оцінка впливу поліморфізму TYR113HIS гену ERHX1 на формування синдрому візинг у дітей .....	88
5.3 Оцінка впливу поліморфізму A2254G гену AQP5 на формування синдрому візинг у дітей .....	92
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ РІВНЯ ЦИНКУ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА МАГНІЮ СИРОВАТКИ КРОВІ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ГОСТРОГО БРОНХІТУ. ....	96
РОЗДІЛ 7. ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО БРОНХІТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ, ФЕНОТИПУ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ G-1607GG ГЕНУ MMP1, A-82G ГЕНУ MMP12, TYR113HIS ГЕНУ ERHX1, A2254G ГЕНУ AQP5.....	103
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	124
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	153
ДОДАТКИ.....	176

## РОЗДІЛ 1.

# СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГОСТРОГО БРОНХІТУ, УСКЛАДНЕНОГО БРОНХООБСТРУКТИВНИМ СИНДРОМОМ У ДІТЕЙ

### 1.1 Сучасний стан проблеми

Гострі респіраторні захворювання представляють глобальну проблему охорони здоров'я через збільшення їх поширеності та тяжкості в усьому світі [1]. Це можна пояснити декількома факторами:

- 1) значним збільшенням поширеності ранньої сенсibiliзації алергенами у ранньому дитячому віці;
- 2) частими рецидивами гострих вірусних інфекцій у дітей;
- 3) підвищення виживання екстримально недоношених дітей та формування у них бронхолегеневої дисплазії [6].

Всі ці фактори сприяють підвищенню ризиків формування хронічних форм захворювань бронхолегеневої системи. Також функція легенів дітей впевнено погіршується, тим самим призводячи до розвитку хронічних респіраторних захворювань у дорослому віці [1, 6].

Епідеміологічні дані щодо поширеності респіраторних захворювань у дітей мізерні. Достовірні дані для України надходять із даних офіційної державної статистичної звітності про стан здоров'я дітей 0–17 років. Встановлено, що у структурі захворюваності дітей 0–17 років у 2017 р. традиційно, як і в попередні роки, переважали хвороби органів дихання (68,65%) [2-6].

Аналізуючи показники захворюваності дитячого населення України за останні більше ніж 20 років, слід зазначити, що найчисленнішою групою хвороб стабільно залишаються хвороби органів дихання, за рахунок гострих респіраторних захворювань та пневмоній із максимумом виявлення їх у дітей віком від 0 до 6 років. У 2017 році перше місце за захворюваністю посідають хвороби органів дихання — 63,9 % (у 1994 році — 65,6 %). [2-6]

За період з 1994 по 2017 роки спостерігалася тенденція до зростання показників захворюваності та поширеності хвороб органів дихання серед дітей віком від 0 до 17 років відповідно на 47,4 % (з 612,7 до 903,45 на 1000 дитячого населення) і на 44,8 % (з 664,9 до 963,19 на 1000 дитячого населення) [2-6].

Важливим питанням дитячої пульмонології та алергології є проблема гострого бронхіту у дітей. Гострий бронхіт (ГБ) – друге за поширеністю захворювання органів дихання у дітей [8]. Частота гострого бронхіту серед дітей раннього віку становить 220 випадків на 1000 дітей, а у дітей першого року життя – 40-45 випадків на 1000 дитячого населення [11-14]. Незважаючи на те, що ця патологія не є тяжкою, але кожна п'ята дитина, яка звертається до лікаря загальної практики чи педіатра, страждає на це захворювання. І саме від того, наскільки правильно фахівці його діагностують та лікують, залежать ті ускладнення, які виникають при цьому захворюванні.

Більш ніж у половини дітей раннього віку на тлі гострого бронхіту спостерігаються клінічно виражений синдром візинг. Згідно даних досліджень за міжнародною стандартизованою ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) в Україні рецидивний синдром свистячого утрудненого дихання з подовженим видихом (“wheezing”) зустрічається у 29,2% дитячого населення [7]. Синдром рецидивного візингу дошкільного віку (preschool wheezing, recurrent wheezing) – рецидивний візинг (<3 епізодів), що з'являється на тлі вірусної інфекції у дітей <6 років зі спонтанною ремісією у більшості пацієнтів при досягненні шкільного віку [8, 9].

З 2008 р. робоча група Європейського респіраторного товариства синдром рецидивного візингу дошкільного віку класифікувала як [92-94]:

- «епізодичний візинг, викликаний вірусами» (episodic viral wheezing, EVW) [95, 96];
- рецидивний візинг, викликаний множинними тригерами» (multiple trigger wheezing, MTW) [95, 96].

Деякі перспективні дослідження показали, що ці фенотипи не є стабільними, оскільки враховуючи дані анамнезу захворювання, наданого

батьками обстежуваних дітей, щодо симптомів синдрому візинг їх дітей дошкільного віку, картина змінюється від епізодичного візингу (EVW) до рецидивного (MTW) та навпаки [97].

У дітей із обтяженим сімейним анамнезом за алергічними захворюваннями, зазвичай, частіше розвивається гострий бронхіт, ускладнений синдромом візинг (у 30 - 40% випадків); це також характерно для дітей, які часто (більше 6 разів на рік) хворіють респіраторними інфекціями [15, 16], у тому числі на рекурентний бронхіт. Гострий бронхіт, ускладнений синдромом візинг, має поширеність 16,4 на 1000 дітей, частіше хворіють діти дошкільного віку, а серед часто хворіючих дітей (за зверненнями) рекурентний бронхіт встановлюється у 27%, і гострий бронхіт ускладнений синдромом візинг, у 17,2% дітей [16]. Важливу роль у рецидивуванні синдрому візинг відіграють спадкова схильність, яка сприяють виникненню захворювання під впливом етіологічних чинників [16-18].

Проведене в США популяційне дослідження за участю понад 90 тисяч дітей встановило кореляцію ступеня тяжкості гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг, перенесеного в грудному віці, з ризиком розвитку БА в дошкільному віці [6]. Результати великих епідеміологічних досліджень свідчать про те, що вчасна діагностика БА запізнюється: тривалість періоду між першими проявами хвороби та встановленням діагнозу у середньому перевищує 4 роки [22].

Недавніше дослідження, проведене в Римі, підтвердило дані про поширеність у популяції дітей дошкільного віку (3–5 років), а саме: 15% дітей пережили хоча б один епізод бронхіту, ускладненого синдромом візинг [26]. Частота алергічної сенсibiliзації в цій віковій групі сягала 12%.

Враховуючи високу поширеність, гострий бронхіт ускладнений синдромом візинг у дошкільному віці є головним питанням педіатрів з точки зору діагностики та лікування. Висловлюється думка, що третина дошкільнят мають епізоди синдрому візинг у віці до 5 років [27], і цей стан може бути епізодичним або постійним, з різним рівнем тяжкості.

## **1.2 Клінічні прояви гострого бронхіту, ускладненого синдромом візінг, у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.**

Системна дисплазія сполучної тканини – поширений стан, що має різні фенотипи та вісцеральні прояви, а також характеризується особливостями метаболізму та є фоном для розвитку запальних, аутоімунних, дегенеративних змін в різних органах [23, 24, 25]. У даний час дисплазія сполучної тканини (ДСТ) розглядається як порушення сполучної тканини в ембріональному та постнатальному періодах внаслідок генетично зміненого фібриногенеза позаклітинного матриксу, що призводить до розладу гомеостазу на тканинному, органному, організмовому рівнях із прогресивним перебігом [23, 26, 27]. Відомо близько 200 видів спадкової патології, зумовленої порушеннями сполучної тканини. Їх об'єднують у дві групи дисплазій - диференційовані та недиференційовані сполучнотканинні дисплазії [26, 28, 29]. Перша група включає в себе захворювання сполучної тканини, що мають певний тип спадкування та чітку симптоматику (синдроми Марфана, Елерса-Данлоса тощо.). Друга група включає в себе безліч варіантів аномалій сполучної тканини без чітко окресленої симптоматики та носить назву «недиференційована дисплазія сполучної тканини» (НДСТ) [30, 31]. Питання діагностики та лікування НДСТ на даний час є одним із актуальних завдяки поширеності захворювання, труднощами диференціальної діагностики, а також особливостями перебігу окремих клінічних форм [27, 32].

Широкий спектр патологічних станів, обумовлених порушеннями сполучної тканини, визначається складністю її будови та різноманіттям функцій.

Міжклітинна речовина складається з волокнистих структур (колагенові, еластичні, ретикулярні волокна) та основної речовини. Основна (аморфна) речовина представлена водою, білками, ліпідами, полісахаридами, мінеральними речовинами (Mg, Ca, K, Na) [28, 29]. До полісахаридів відносяться глікозаміноглікани (ГАГ, стара назва – мукополісахариди). Вони відрізняються не тільки фізико-хімічними властивостями, але і розподілом в

різних видах сполучної тканини [29, 30, 31]. Так, в серцевих клапанах переважно локалізуються гіалуронова кислота та хондроїтин-6-сульфат. З'єднання ГАГ з білками утворюють протеогліканові комплекси. З'єднання білків з олігосахаридами утворюють глікопротеїни (глікокон'югати): фибронектин, остеоонектин, ламінін [29, 30, 31].

Сполучна тканина і, зокрема, її позаклітинний матрикс – складна багатокомпонентна система. У біохімічному аспекті високий ступінь організованості та впорядкованості міжклітинного матриксу виражається специфічними кількісними співвідношеннями, що утворюють його біополімери. Будь-які відхилення від цих специфічних співвідношень тягнуть за собою порушення структури та функцій сполучної тканини [30, 32].

Позаклітинний матрикс – це тривимірна волокниста сітка, що складається з різних взаємопов'язаних та інтеркальованих макромолекул, серед яких є глікозаміноглікани. ГАГ – це довгі, лінійні та сильно заряджені гетерогенні полісахариди, які складаються із змінної кількості повторюваних дисахаридних одиниць (макромолекулярних сахаридів). У легенях ГАГ підтримують структуру інтерстицію, субепітеліальну тканину та стінки бронхів, а також виділяються із слизом з дихальних шляхів. Окрім збереження структури легеневої тканини, ГАГ також відіграє важливу роль у роботі легенів, оскільки вони регулюють гідратацію та водяний гомеостаз, модулюючи запальну реакцію та впливаючи на відновлення та ремоделювання легеневої тканини. Однак, залежно від їх розміру та/або ступеня сульфатування, специфічні ГАГ у легенях або підтримують нормальну фізіологію легенів, або пов'язані з патологією легенів [98].

Існує два основні типи ГАГ: нессульфатовані ГАГ (гіалуронова кислота) та сульфатовані ГАГ (сульфат гепарану та гепарин, хондроїтинсульфат, дерматансульфат та кератансульфат). За винятком гіалуронової кислоти, ГАГ зазвичай ковалентно приєднані до білкового ядра, утворюючи загальну структуру, яку називають протеогліканами [99].



Гіалуронова кислота є найпоширенішим нессульфатним ГАГ у ЕСМ легенів. Це молекула сполучної тканини, яка синтезується насамперед мезенхімальними клітинами, необхідна для складання матриксу сполучної тканини та є важливим стабілізуючим компонентом пухкої сполучної тканини [100]. Унікальною характеристикою гіалуронової кислоти, яка відноситься до її змінних функцій, є її високий аніонний заряд, який притягує великий об'єм сольватації; це робить гіалуронову кислоту важливим визначальним фактором гідратації тканин [101]. Гіалуронова кислота присутня в ЕСМ, на поверхні клітини та всередині клітини, а її функції пов'язані з її локалізацією [102]. Гіалуронова кислота також бере участь у ряді інших функцій, таких як відновлення тканин [103] та захист від інфекцій та протеолітичних ферментів гранулоцитів [104].

Сульфатовані глікозаміноглікани синтезуються внутрішньоклітинно, сульфатуються, секретуються та, ковалентно зв'язуються з протеогліканами. Це полісахариди, що складаються з повторюваних дизахаридів, які складаються з уранової кислоти (або галактози) та гексозамінів.

У паренхімі легенів найпоширенішим сульфатованим ГАГ є гепарансульфат, полісахарид, який експресується практично в кожній клітині організму та становить від 50% до 90% від загального рівня ендотеліальних протеогліканів [105]. Механізм дії гепарансульфату включає специфічні, нековалентні взаємодії з різними білками; цей процес впливає на топографічне призначення, період напіввиведення та біоактивність білка. Крім того, гепарансульфат діє на морфогенез, розвиток та органогенез [106]. Він також бере участь у різноманітних біологічних процесах, включаючи взаємодію клітин-матриць та активацію хемокінів, ферментів та факторів росту [107].

Паренхіматозні тканини легенів виявляють помітну в'язкопружну поведінку. Анатомічні елементи, потенційно відповідальні за таку поведінку, включають колагено-еластино-протеогліканову матрицю, поверхневу плівку та скоротливі елементи в легеневій периферії [108, 109]

]. В'язкопружні характеристики паренхіматозних тканин можна, принаймні частково, віднести до ГАГ [110]. ГАГ досить гідрофільні та мають здатність залучати іони та рідину до матриксу і, таким чином, впливати на в'язкість тканини; крім того, розташування волокон у матриксі сполучної тканини, пов'язаної з ГАГ, також підвищує в'язкість. На резистивні властивості паренхіми легенів впливають, головним чином, хондроїтинсульфат та гепарансульфат [111], а на еластичність – лише хондроїтинсульфат.

Одним з основних показників метаболізму колагену є вміст уронових кислот у сечі. У хворих з порушеним метаболізмом сполучної тканини збільшується екскреція уронових кислот з сечею. При цьому вираженість біохімічних змін корелює з тяжкістю патологічного процесу [19, 21].

В останні роки отримані переконливі дані про особливості перебігу ряду захворювань на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [112, 113]. НДСТ є однією з найважливіших та маловивчених проблем [21]. Дані про поширеність НДСТ вельми суперечливі: від 26% до 86% в популяції, що зумовлено різними діагностичними підходами клініцистів. Не зважаючи на зростаючу увагу вітчизняних та зарубіжних вчених до даної проблеми, на даний час немає єдиної класифікації НДСТ, не існує єдиних підходів до лікування та реабілітації таких хворих, триває пошук патогенетичних механізмів впливу НДСТ на перебіг та вихід асоційованих захворювань [112, 113].

За останні 20 років опубліковано багато робіт, у яких розглядається дисфункція бронхів як прояв порушення хрящового та сполучнотканинного каркаса трахеї та бронхів НДСТ, що призводить до трахеобронхіальної дискінезії [112] та до порушення як дренажної, так і вентиляційної функції бронхів. Зміни сполучної тканини, пов'язані з порушенням синтезу та функції похідних колагенових і еластичних білків, Beighton P. (1983) запропонував назвати дисплазіями сполучної тканини (ДСТ). Це полігенний мультифакторіальний стан, що виявляється зовнішніми та внутрішніми

фенотипічними ознаками, а також клінічно значущими «диспластикозалежними» порушеннями функцій органів та систем. В основі розвитку НДСТ лежать мутації генів, відповідальних за синтез або розпад компонентів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини [11]. Це не захворювання, це стан, в основі якого – реакція організму на вплив несприятливих факторів.

Бронхолегеневі порушення при сполучнотканинних дисплазіях сучасні автори описують як генетично обумовлені порушення архітекτονіки легеневої тканини у вигляді деструкції міжальвеолярних перетинок та недорозвинення еластичних та м'язових волокон в дрібних бронхах і бронхіолах, що веде до підвищення розтяжуваності та зниження еластичності легеневої тканини [114, 115]. Бронхолегеневий синдром при НДСТ представлений трахеобронхіальною дискінезією, трахеобронхомаліцією, трахеобронхомегалією, вентиляційними порушеннями (обструктивними, рестриктивними, змішаними) та спонтанним пневмотораксом [25, 116].

Висока популяційна частота поширення НДСТ, унікальна роль сполучної тканини в здійсненні різних функцій органів і систем організму, безумовно, істотно впливає на клінічний перебіг бронхолегеневих захворювань [23, 113].

Відзначено взаємозв'язок між наявністю трахеобронхіальної дискінезії та іншими фенотипічними ознаками "слабкості" сполучної тканини, що може вказувати на генералізований характер дисплазії. Клінічне значення трахеобронхіальної дискінезії полягає в тому, що вона виступає однією з причин формування синдрому візінг та хронічного кашлю [24, 112]. Через механізми гіпервентиляції та локального запалення синдром візінг призводить до розвитку емфіземи легенів, хронічного бронхіту, легеневого серця [23-25]. У пацієнтів із синдромом НДСТ частіше виявляють спонтанний пневмоторакс [18, 25, 26], для них також характерно рецидивуючий перебіг бронхолегеневих захворювань [23, 25, 28].

Із огляду на високу поширеність захворювань нижніх дихальних шляхів, вивчення особливостей перебігу та пошук нових способів лікування та реабілітації пацієнтів даної категорії є досить актуальним.

### **1.3 Генетичні аспекти розвитку синдрому візінг на тлі гострого бронхіту у дітей.**

Останнім часом увага багатьох дослідників прикута до вивчення молекулярно-генетичних факторів розвитку синдрому візінг, пошуку генів схильності й аналізу взаємозв'язку їх поліморфізмів із етіологічними чинниками та факторами ризику. Є дані про відмінності в показниках поширеності гострого бронхіту, ускладненого синдромом візінг, та бронхіальної астми в різних країнах, проте, для розуміння цих відмінностей необхідно більше індивідуальних даних [28].

У клінічній практиці дослідження геному людини частіше здійснюється за допомогою молекулярного тестування генів, які отримали назву генів схильності, або генів-кандидатів. Останні можна визначити як гени, спадкові (поліморфні) варіанти яких, у відносно невеликому ступені впливають на функцію кодованих білків (ферментів), сумісні з життям, але в поєднанні з несприятливими зовнішніми чинниками можуть бути причиною різних захворювань [20, 29, 30].

Результати міжнародного науково-дослідного проекту «Геном людини» дозволили розшифрувати нуклеотидну послідовність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і з'ясувати, що у людини налічується близько 3 млрд пар нуклеотидів та приблизно 30000-40000 генів, що кодують відповідні поліпептиди. При цьому виявилось, що гени різних людей при майже повній ідентичності не абсолютно однакові, тому визначення послідовності людського генома в принципі має включати в себе і секвенування численних варіацій кожного гена. Найбільш частою причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації - заміни одиничних нуклеотидів, або так званій одно-нуклеотидний поліморфізм [single-nucleotide polymorphism (SNP)]. Рідше зустрічаються інші генетичні зміни, наприклад, різне число повторень однакових коротких ділянок гена, а також делеції нуклеотидів або невеликих фрагментів гена. Частота появи замін нуклеотидів у результаті редуплікації

складає більше 1 %, отже, з огляду на наявність у геномі людини близько 3 млрд нуклеотидів, у конкретного індивідуума можлива присутність кількох мільйонів SNP. В останнє десятиліття накопичується все більше даних, що свідчать про те, що саме SNP за рахунок формування специфічних алелей генів вносять великий вклад у фенотипічні відмінності між людьми, у тому числі в персональні особливості розвитку захисних реакцій, а також схильність до цілого ряду захворювань [29].

В останні роки найбільший інтерес вчених усього світу викликає пошук значущості поліморфізмів генів, відповідальних за розвиток бронхолегеневої патології у дітей з подальшою розробкою лікувально-профілактичних заходів, що може стати ефективним щодо зниження захворюваності. Залежно від особливостей геному, різні індивіди можуть зберігати стійкість, або навпаки, проявляти підвищену чутливість до пошкоджень агентами.

Сімейство матричних металопротеїназ (ММР) складається з більш ніж 25 цинк-залежних протеаз, які розщеплюють позаклітинний матрикс та білки клітинної поверхні для регуляції загоєння ран, фізіологічного ангіогенезу та імунної відповіді [6, 10, 29]. Матриксні металопротеїнази можуть активувати та збільшувати біодоступність багатьох нематриксних білків, включаючи цитокіни, хемокінів, рецептори і антимікробні пептиди [10, 29]. Активність ММР залежить від поліморфізму гена, що їх кодує. Існування генного поліморфізму визначає різний рівень експресії цих генів серед людей, що в кінцевому підсумку призводить до різного фенотипу захворювання в популяції.

Матриксні металопротеїнази грають важливу роль в архітектурі та ремоделюванні легень [29, 31]. Серед усіх істотно відрізняються 2 гени з сімейства генів матриксних металопротеїназ - ММР-1 та ММР-12, які тісно пов'язані з патофізіологічними процесами алергічного запалення, пошкодження та відновлення тканин, а також із захистом організму від патогенів [29-31].

Завдяки здатності розкладати матриксні білки (еластин, колаген) ММР грають важливу роль у проліферації/міграції клітин, ангіогенезі, апоптозі та відновленні тканин. Ця активність ММР є фізіологічно очікуваною, але повинна контролюватися, в першу чергу, тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМР), які здатні зв'язуватися з активними ділянками ММР, пригнічуючи їх дію [33, 34]. Однак, при патологічних станах, таких як хронічне запалення при рекурентних бронхітах або БА, стимулюється полегшення міграції імунних клітин до тканини легенів, що пов'язане з протеолізом матриксу [35].

ММР-1 (коллагеназа-1), розташована на хромосомі 11q22, є важливим членом сімейства ММР. ММР-1 ініціює деградацію нативних фібрилярних колагенів, найважливіших компонентів позаклітинного матриксу хребетних (ЕСМ), шляхом розщеплення пептидного зв'язку між Gly775-Ile776 або Gly775-Lys776 в нативних молекулах колагену типу I, II, III, V і IX. [36]. Ген ММР-1 експресується в різних типах нормальних клітин.

Промоторна область ММР-1, що містить поліморфні вставки/делеції гуаніну (поліморфізм 1G/ 2G) у положенні -1607, який генерує послідовність 5'-GGA-3' та має аллель 2G. Присутність поліморфізму 2G може збільшити транскрипційну активність ендогенного ММР-1 [37, 38]. У кількох молекулярно-епідеміологічних дослідженнях вивчався зв'язок між поліморфізмом 1G > 2G ММР-1 1607 та ризиком розвитку стійкої бронхіальної обструкції при БА [39].

ММР-12 (еластаза макрофагів) являє собою профермент з молекулярною масою 54 кДа, відомий, головним чином, за еластолітичну активність активної форми [40]. Деякі дані свідчать про роль ММР-12 у гострому алергенчутливому прозапальному та хронічному ремоделюванні дихальних шляхів [41].

Повідомлялося, що ММР-12, пов'язаний з емфіземою, яку викликано сигаретним димом, та міграцією макрофагів. Підвищена експресія ММР-12

була відзначена на мишачій моделі алергічного запалення дихальних шляхів. MMP-12 була запропонована в якості одного з генів кандидатів на астму [42].

Ген MMP-12 є поліморфним. Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) в області промотора MMP-12 (-82 A> G, rs2276109) впливає на зв'язування білка-активатора фактора транскрипції-1 (AP-1). Аллель А пов'язана з більш високою активністю промотора в моделях клітинних культур. [43, 44]. Лише обмежена кількість досліджень стосується впливу вищезгаданого SNP на MMP-12 при БА [45]. В одному з таких досліджень повідомлялося про поліпшення функції легень у дітей з астмою, які мають генотипи G-алелей, а також у дорослих, які курять і також мають ці генотипи [45-47].

Наскільки нам відомо, за даними літератури, не проводилося ніяких досліджень для оцінки MMP-12 -82 A> G та MMP-1 1607 1G> 2G SNP як факторів розвитку синдрому візинг. З цієї причини ми досліджували можливу роль поліморфізмів MMP12 -82 A> G і MMP-1 1607 1G> 2G у розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту.

Аквапоріни (AQP) відносяться до каналних білків, які широко представлені у різних органах та тканинах [70-73]. В останні роки AQP були запропоновані в якості мішені для лікування багатьох захворювань легень, таких як рак та хронічні запальні та/чи обструктивні захворювання легень [74-77]. У тканинах легень, здебільшого, є чотири типи функціональних AQP (AQP1, 3, 4, 5), які привертають увагу дослідників. AQP1 в основному локалізується в ендотеліальних клітинах легеневих судин та інтерстиціальних клітинах, а AQP5 знаходиться в нециліфіційованих епітеліальних клітинах малих дихальних шляхів та апікальних мембранах епітелію дихальних шляхів типу 1 та типу 2. AQP1 та AQP5 грають важливу роль у підтримці осмоляльності [78]. Основною функцією AQP1 є полегшення водного транспорту між капілярними судинами та альвеолою, а AQP5 – полегшення водного транспорту за допомогою осмосу та стимулювання секреції залоз [74].

Було доведено, що поступове збільшення осмоляльності рідини трахеобронхіального лаважу стимулює вивільнення медіаторів запалення, що вказує на зв'язок між гомеостазом рідини та запаленням [79].

AQP5 є геном єдиної копії на хромосомі людини 12q13. [80, 81] Поодинокий нуклеотидний поліморфізм (SNP) у інтроні 3 (rs3736309) був пов'язаний з наявністю ХОЗЛ у китайській популяції, але не з показниками поперечного перерізу функції легенів або тяжкості ХОЗЛ. [82] Невідомо, чи корелює поліморфізм в AQP5 зі зниженням легеневої функції, ознакою, що пов'язана із розвитком та прогресуванням ХОЗЛ. Відомо, що AQP5 має вирішальне значення для секреції слизу дихальних шляхів [83]. Зниження рівня білка AQP5 пов'язано з підвищеною секрецією слизу та зниженням секреції рідини з епітелію дихальних шляхів, що призводить до високої в'язкопружності слизу [84-86]. Зміна компонентів слизу може перешкоджати його взаємодії з війками та уповільнювати його виведення з легень [85].

За даними літератури ідентифіковано два SNP в гені AQP5, які значною мірою пов'язані зі швидкістю зниження функції легень, включаючи SNP в інтроні 3 (rs3736309), де носії алелі G мали нижчу поширеність ХОЗЛ у китайській популяції [82]. Також нами були знайдені дані досліджень Anderson et al. [86], які підтверджують, що аллель G може забезпечувати деякий захист від ХОЗЛ, оскільки аллель G у rs3736309 була пов'язана зі значним ослабленням зниження функції легенів у курців [81, 82, 85, 86].

В останні роки виник інтерес до гіпотези «загального варіанта/множинного захворювання», де передбачається, що певні гени захворювання можуть вносити внесок у родинні клінічні фенотипи. [87, 88]. Наприклад, дані літератури вказують на те, що є деякі взаємозалежні асоціації між кількома генами та хронічними захворюваннями легенів, включаючи астму, муковісцидоз та ХОЗЛ. [87, 88]. Крім того, передбачається, що AQP5 залучений до патогенезу астми, [87, 90, 91], однак, чи сприяє поліморфізм AQP5 швидкості зниження функції легень при інших захворюваннях легенів, ще остаточно не визначено.



Запалення тканин та ремоделювання є основними ознаками багатьох хронічних захворювань, наприклад, у легенях, де вони є ознаками генетичних порушень, таких як муковісцидоз (МВ), а також поширених захворювань легень, таких як астма та хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ), які стали основною причиною захворюваності і смертності в усьому світі. Традиційно передбачалося, що хронічне запалення є рушійною силою ремоделювання дихальних шляхів, але все частіше визнається, що ці ознаки захворювання можуть розвиватися паралельно та, що ремоделювання може розвиватися навіть незалежно від запалення [48, 49]. Отже, медіатори та механізми, які стимулюють ремоделювання дихальних шляхів, все ще не повністю зрозумілі, але мають вирішальне значення для визначення майбутніх зусиль з розробки ефективних стратегій лікування.

Більшість ксенобіотиків, потрапляючи в організм, піддаються біотрансформації, яка представляє собою трьохетапний процес, що включає в себе активацію (фаза 1), детоксикацію (фаза 2) і виведення (фаза 3). В результаті дії ферментів 1 фази відбувається активація ксенобіотиків з утворенням проміжних метаболітів (вільних радикалів), що пов'язане зі значною небезпекою для клітини [50, 51]. Мікросомальне епоксидгідролаза (ЕРНХ1) контролює перший етап детоксикації. ЕРНХ1 – це фермент, який бере участь в захисному механізмі від окисного стресу. ЕРНХ1 раніше вивчалася у зв'язку з ХОЗЛ [52-60].

Фермент ЕРНХ1 є частиною біоперетворення фази II, каталізуючи гідроліз різних епоксидів та реакційноздатних проміжних епоксидів на менш реакційноздатні та більш водорозчинні дегідродолі [61]. Генетичні поліморфізми в цих двох детоксикаційних та антиоксидантних ферментах можуть бути важливими ознаками, оскільки вони можуть мати вплив на функцію білків та суттєво впливати на детоксикацію та окислювальний стрес, відіграючи тим самим вирішальну роль у захворюванні. Поліморфна алель ЕРНХ1 (1q42.1) Tyr113His асоціюється із зміненою активністю ЕРНХ1 [62]. Існує чотири групи можливих фенотипів ЕРНХ1, що мають різну активність

(швидкий, нормальний, повільний і дуже повільний) [52], і фермент розглядається як можливий детермінант чутливості до ХОЗЛ, але з суперечливими результатами [52-60].

Відомо, що у популяції центральної області Тунісу поліморфізм генів ERHX1 може бути пов'язаний із варіаціями активності ERHX1. Підвищений ризик ХОЗЛ спостерігався у суб'єктів із генотипом ERHX1 His113-His113 (OR = 2,168; DI = 1,098-4,283; p = 0,02386). Була також виявлена значна асоціація між цим генотипом та емфіземою та відзначався достовірний зв'язок 113His/His ERHX1 із порушенням функції легенів [65-67]. Також нами були знайдені повідомлення про вплив поліморфних варіантів гену ERHX1 на популяцію жителів Курської області [68]. Отримані Кононихіною Н.В. та співавторами (2011) [68] результати свідчать про значний внесок мутантного генотипу 113His/His гена ERHX1 у розвиток професійного та непрофесійного бронхіту, а також дозволяють розглядати його як гена-кандидата у виникненні хронічного бронхіту (як професійного, так і непрофесійного генезу). При вивченні частоти розподілу алелей Tyr і His у дітей з пневмоніями [67] встановлено, що алель Tyr з високою часткою ймовірності зустрічається у пацієнтів з більш важкими формами захворювання, що супроводжуються синдромом візинг.

Проте, вивчення робіт Акрагова et al. (2017) [69] виявило, що при наявності алеля Tyr у поліморфізмі гена ERHX1 Tyr113His – у обстежуваних пацієнтів значно підвищується ризик розвитку ХОЗЛ у популяції Казахстану.

У зв'язку з усім перерахованим становить науково-практичний інтерес, як конкретно результати генетичного тестування зможуть допомогти в прогнозуванні розвитку ускладнень у вигляді синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту.

## РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роботу було виконано на клінічній базі кафедри педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ (завідувачка кафедри – д. мед. н., професор М. О. Гончарь) КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня» м.Харків (директор – заслужений лікар України, к. мед. н., доцент Муратов Г. Р.) у 2016–2020 роках.

Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 10 червня 2020 р.) встановлено, що зазначені дослідження проводились відповідно до етичних норм та принципів, що регулюють медичні дослідження людини. Роботу було виконано відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства з захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, настанов ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Згідно з вимогами відповідних нормативних документів і законів України дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Дане дослідження було проведене із залученням неповнолітніх пацієнтів та не містило заходів, що могли б заподіяти шкоду їхньому здоров'ю. Батьки пацієнтів були проінформовані про методи та обсяг досліджень та давали письмову згоду на участь своїх дітей у даному дослідженні.

До дослідження залучені діти хворі на гострий бронхіт (ускладнений синдромом візінг та неускладнений) [117, 118] на тлі недиференційованої сполучнотканинної дисплазії у віці від 1 до 5 років та діти хворі на гострий бронхіт (ускладнений синдромом візінг та неускладнений) без фенотипічних ознак недиференційованої сполучнотканинної дисплазії у віці від 1 до 5 років.

*Критерії включення пацієнтів для залучення до дослідження:*

- діти, хворі на гострий бронхіт ускладнений синдромом візінг та діти хворі на гострий бронхіт неускладнений;
- вік обстежених від 1 до 5 років;
- письмова згода обох батьків (або опікунів) на участь дитини у дослідженні.

*Критерії виключення пацієнтів із дослідження:*

- наявність встановленого діагнозу бронхіальна астма;
- наявність тяжких і множинних вроджених вад розвитку;
- клінічні ознаки ендокринних та генетично обумовлених захворювань;
- діти, хворі на СНІД або HIV-позитивні.

Діагноз гострий бронхіт було встановлено на основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Наказом МОЗ України від 13.01.2005 №18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальності «дитяча пульмонологія» [118] та локальними протоколами щодо надання медичної допомоги цьому контингенту хворих.

Верифікація діагнозу гострий бронхіт здійснювалася відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб 10 перегляду (1994), де відповідна категорія подана окремим X класом, блок J20 [117-119].

МХБ-10 Інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів.

*Виключені: грип та пневмонія (J09-J18), хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів (J40-J47).*

(J20) Гострий бронхіт (включені):

- бронхіт:

- без інших уточнень у осіб молодше 15 років
- гострий та підгострий (з/без):
  - ускладнений бронхоспазмом
  - фібринозний

- плівчатий
- гнійний
- септичний
- ускладнений трахеїтом

- (J20.0) Гострий бронхіт спричинений *Mycoplasma pneumoniae*
- (J20.1) Гострий бронхіт спричинений *Haemophilus influenzae*
- (J20.2) Гострий бронхіт спричинений стрептококком
- (J20.3) Гострий бронхіт спричинений вірусом Коксакі
- (J20.4) Гострий бронхіт спричинений вірусом парагрипу
- (J20.5) Гострий бронхіт спричинений респіраторно-синцитіальним вірусом
- (J20.6) Гострий бронхіт спричинений риновірусом
- (J20.7) Гострий бронхіт спричинений еховірусом
- (J20.8) Гострий бронхіт спричинений іншими уточненими агентами
- (J20.9) Гострий бронхіт, не уточнений
- (J21) Гострий бронхіоліт [117-119].

Стандартна методика обстеження хворого з гострим бронхітом включає: клінічний аналіз крові; клінічний аналіз сечі; рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (за необхідністю).

## 2.1. Клініко-анамнестичні методи дослідження

Основним методом було клінічне дослідження з аналізом та інтерпретацією клініко-лабораторних даних. З метою з'ясування причино значущих чинників для розвитку синдрому візінг детально вивчався анамнез шляхом опитування батьків обстежуваних дітей. Комплексна оцінка стану пацієнта передбачала повне фізикальне обстеження, комплекс лабораторно-інструментального дослідження для верифікації діагнозу. Комплекс додаткових параклінічних методів обстеження складено за наказами МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». Для клінічної характеристики хворих користувалися класифікаціями, що наведені в тих самих нормативних документах [117-119].

Клінічний розділ дослідження містив ретельне вивчення анамнезу (аналіз особливостей анте- та інтранатального періодів,), детальну оцінку даних об'єктивного огляду дитини (фізичний розвиток, стан та колір шкірних покривів, перкусія, аускультация легень).

У роботі були використані анамнестичні дані, отримані при заповненні обома батьками оригінального опитувальника сімейного анамнезу пульмонологічного профілю (Додаток А). У відповідних пунктах батьки обирали найбільш прийнятну відповідь або зазначали інші фактори та/або особливості анамнезу.

Напочатку опитувальника батьки за власним бажанням залишали контактну інформацію з метою подальшого спостереження у пульмонолога.

Для вирішення визначених завдань проведено обстеження 103 дітей хворих на гострий бронхіт, які знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні КНП ХОР «ОДКЛ». Обстежені пацієнти були розподілені на групи з урахуванням ускладнення гострого бронхіту синдрому

візінг у та наявності або відсутності недиференційованої сполучнотканинної дисплазії (НДСТ).

При встановленні наявності НДСТ враховували рівні стигматизації (умовний показник, який включає сумарну кількість балів НДСТ з виділенням низького (до 12 балів), середнього (13-24 балів) та високого (більше 24 балів) рівнів (із використанням таблиці «Значення показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини», Т.І. Кадуріна, Л.Н. Абакумова, 2008) (Додаток Б). [120].

Обсяг клінічного обстеження дітей усіх груп був ідентичний та проводився власноруч дослідником.

## 2.2. Біохімічні методи дослідження

Дослідження генетичних SNP поліморфізмів Tyr113His гену mEPHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5 [121, 122], та визначення вмісту в сироватці крові рівня гіалуронової кислоти, хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератинсульфату, гепарансульфату, гепарину та кератансульфатів [123-127] у сироватці крові; визначення рівня IgE сироватки крові [128-143]; визначення рівнів магнію у сироватці крові [144-151] та цинку у плазмі крові [152-155]; визначення вмісту в сечі рівня уронових кислот [156-160] проводилось у товаристві з обмеженою відповідальністю – підприємстві «Центр медично-екологічних досліджень, ЛТД» (директор – Санніков В.М.) (договір №35/02-20/н від 20 лютого 2020 р.).

Для визначення вмісту та фракційного складу ГАГів крові, рівня магнію у сироватці крові та цинку у плазмі крові, генетичних поліморфізмів 1607insG гену MMP1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену EPHX1, A2254G гену AQP5 пацієнтам проводитиметься забір крові з ліктьової вени у кількості 4,4 мл зранку натщесерце 1 раз протягом виконання роботи. Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (Епендорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при температурі +37°C. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 °C протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв. при 1500 обертах на хвилину, відокремлювали супернатант й розливали по пробірках типу «Епендорф». Зберігали зразки при температурі – 20 °C не більш 3 місяців до проведення дослідження [161]. Плазму отримували шляхом центрифугування гепаринізованої крові протягом 20 хвилин при 3000 об/хв. [162].

Для вирішення встановлених задач передбачалося використання спеціальних методів дослідження:



- Проведено визначення загального рівня глікозаміногліканів у сироватці крові з розділом на фракції (I фракція включала хондроїтин-6-сульфати, II – хондроїтин-6-сульфати, дерматансульфати, III – кератан- та гепарансульфати) у сироватці крові, методом осадження глікозаміногліканів у NaCl в концентрації, що збільшується (патент 29/198 України, МПК 2006 G01N\_33|48 «Спосіб визначення фракцій сульфатгексоаміногліканів», розроблений ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка НАМН України». Забір матеріалу: венозна кров – 2,5-3 мл. Визначаються фракційний склад ГАГів крові, для чого необхідно 1 мл сироватки крові. Умови зберігання: <7 днів при температурі 15-25°C; <2 місяців при температурі - 20°C. [123-127]

- Визначити рівень магнію сироватки крові. Натщесерце. Між останнім прийомом їжі і взяттям крові проходить не менше 8 годин (бажано 12 годин). Сік, чай, кава не допускаються, можна пити воду. Забір матеріалу: венозна кров – 0,2 мл. Рівень магнію крові визначається колориметричним методом з використанням хлорфосфоназо-III5, що зв'язується з магнієм і призводить до збільшення його всмоктування. ЕГТК (етіленбіс тетраоцтової кислоти) використовується для пригнічення зв'язування кальцію з ХФН III. Вплив неспецифічного поглинання зменшується за допомогою додавання ЕДТА (етілендіамінтетра-оцтової кислоти), яка видаляє магній з комплексу магній-ХФН III і дозволяє робити точний вимір зразка. Відмінності в поглинанні між комплексом магній-ХФН III та ЕДТА з'являються внаслідок впливу магнію [144-151]. Для аналізу необхідно необхідно 30 мкл сироватки крові. Умови зберігання: <7 днів при температурі 15-25°C [150, 151]; 1 рік при температурі - (-15)-(-25) °C [149, 151].

- Визначення рівня цинку плазми крові проводилось спектрофотометричним методом шляхом додавання до 0,5 мл плазми крові 2-(5-бром-2-перидулазо)-5-(N-пропіл-N-сульфопропіламіно)-фенолу у лужному середовищі, що формує забарвлений комплекс [152-

155]. Інтенсивність отриманого забарвлення прямо пропорційно концентрації цинку [153-155]. Умови зберігання: <7 днів при температурі 18-22°C [154, 155]; <2 місяців при температурі - 20°C [155].

- Рівень загального Ig E у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментної тест-системи фірми IMMULITE 2000 [128, 129]. У наданій тест-системі використовується принцип двосайтового імуноферментного аналізу (сендвіч-метод). У лунку планшета з іммобілізованим антигеном (специфічні анти-IgE-антитіла) вносять досліджуваний зразок. IgE загальний із зразка зв'язується з антитілами на поверхні лунки. Незв'язаний матеріал видаляється відмивкою. У лунку вносять кон'югат (другі анти-IgE-антитіла, мічені пероксидазою). Після повторної відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшета, проявляється додаванням субстрату, та вимірюється при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції прямо пропорційна кількості IgE загального у зразку [128-143]. Використовували свіжу, вільну від домішок сироватку крові у обсязі - 5 мкл. Зберігали зразки не більше 72 годин при 2–8°C [140, 142], або 6 місяців при – (-20)°C [140, 142].

- Визначити вміст в сечі рівня уронових кислот. Принцип методу полягає у визначенні вмісту уронових кислот в сечі за реакцією із карбазолом та вираження їх концентрації в мг/л. Визначення вмісту уронових кислот за інтенсивністю забарвлення з карбазолом за реакцією Dizche [156-160]. Для визначення уронових кислот використовують сечу. Для дослідження не можна використовувати сечу кольору «м'ясних помийів». Для дослідження використовують: борат (9,5 г тетраборату натрію розчиняють в 1 л сульфатної кислоти концентрованої), розчин карбазолу з масовою часткою 1,25 г/л на абсолютному спирті, розчин натрію гідроксиду (NaOH) з молярною часткою 0,2 моль/л, розчин спирту етилового у воді з масовою часткою 780 г/л (96%), розчин цетавлону з масовою часткою 125 г/л [156-160].

Для визначення вмісту уронових кислот в сечі 30,0 мл добової сечі переносять у пластикову пробірку на 50 мл, додають 1,0 мл 12,5% розчину цетавлону, потім поміщають на 6-8 годин у холодильник за температури  $6\pm 4^{\circ}\text{C}$ , після цього згусток, що утворився, відокремлюють центрифугуванням за 3 тисяч обертів за хвилину, триразово промивають 30 мл  $96^{\circ}$  етилового спирту і розчиняють у 10,0 мл 0,1 н розчину натрію гідроксиду. До 1,0 мл розчиненого осаду додають 5 мл борату і кип'ятять 10 хвилин на водяній бані. Потім пробірку охолоджують на льоду, додають 0,2 мл розчину карбазолу, і знову ставлять у киплячу водяну баню на 15 хв. Проби охолоджують і міряють інтенсивність забарвлення на фотоколориметрі (540 нм) у кюветі на 10 мм (колориметрують проти контролю). Контроль обробляють одночасно з дослідом, але замість розчиненого осаду додають 1 мл 0,1 N розчину NaOH. Оцінку результатів проводять за калібрувальним графіком, який будують із пробами за концентрацією глюкуронової кислоти 1,0, 2,0; 3,0; 4,0 та 5,0 мг/л. Рівень екскреції уронових кислот із сечею людини в нормі становить 3,5-5,5 мг/добу [156-160].

### 2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження

Визначення поліморфізму генів проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що дозволило виявити мутації в клітинах організму. Для цього з біологічного матеріалу (лейкоцитів периферичної крові) виділяли носій генів – дезоксирибонуклеїнову кислоту (геномну ДНК).

При виділенні використовували спеціальні набори фірми «Літех» (Російська Федерація): «ДНК-експрес-кров» для виділення ДНК із лейкоцитів цільної крові [121, 122].

Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «DT prime 4» (Російська Федерація) в режимі реального часу. Принцип ПЛР полягає у ферментативному отриманні великої кількості копій (ампліфікацій) досліджуваних фрагментів ДНК шляхом повторних циклів реплікації і денатурації (поділу ланцюга ДНК на окремі фрагменти). До аналізованого зразка ДНК додають у надлишку синтетичні олігонуклеотиди – праймери, і в процесі реакції ефективно ампліфікують тільки ті послідовності ДНК, що обмежені праймерами. При цьому відбувається копіювання тільки досліджуваної ділянки ДНК, оскільки тільки саме ця ділянка відповідає заданим умовам. Ампліфікатор «DT prime 4» являє собою програмований термостат, пов'язаний з оптичною системою детекції флуоресцентного сигналу по 5 каналах через дно пробірки. Система дозволяє визначати наявність шуканих продуктів ПЛР і реєструвати сигнали від зразків за заданими каналами в кожному циклі.

Виділення ДНК із лейкоцитів периферичної крові.

Цільну кров збирали в чисті хімічні пробірки з 200 мкл розчину антикоагулянту (0,05М розчин ЕДТА або 4 % розчин цитрату натрію). Проби заморожували і зберігали при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до 6 місяців відповідно до інструкції з набору.

Для виділення ДНК вміст пробірок розморожували за кімнатної температури. У пластикові пробірки типу Епандорф відбирали по 200 мкл розморожених проб і додавали таку саму кількість реактиву «ДНК-експрес-кров».

Вміст пробірок ретельно перемішували на вортексі (струшувачі), потім розташовували в сухоповітряному термостаті й витримували за температури 99 °С протягом 15 хв. Після цього пробірки встановлювали в швидкісну центрифугу й центрифугували зі швидкістю 12000 об./хв протягом 1 хв за кімнатної температури. Отриманий у результаті центрифугування супернатант був досліджуваним зразком ДНК для постановки ампліфікації.

Виявлення поліморфізмів Tgt113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5 здійснювали за допомогою наборів фірми «Літех» на ампліфікаторі «DT prime 4» (Російська Федерація) в режимі реального часу (згідно з інструкцією). Зі зразком виділеної ДНК паралельно проводили реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів: алель 1 і алель 2. Результати аналізу дозволяли отримати три типи результатів: гомозигота за алеллю 1, гетерозигота і гомозигота за алеллю 2.

Хід визначення: з компонентів комплекту готували 2 робочі суміші: із реакційною сумішшю алель 1 і з реакційною сумішшю алель 2. Робочі суміші реагентів для ампліфікації готували з розрахунку на 1 пробу: 17,5 мкл розчинника; 2,5 мкл реакційної суміші; 0,2 мкл спеціального барвника; 0,2 мкл Taq-полімерази (вноситься останньою). Для кожної проби готували 2 пробірки: алель 1 і алель 2.

У спеціальні пробірки для проведення ампліфікації місткістю 0,2 мл додавали по 20 мкл відповідної робочої ампліфікаційної суміші та вносили по 5 мкл зразка ДНК у пробірку з робочою ампліфікаційною сумішшю алель 1 і в пробірку з робочою ампліфікаційною сумішшю алель 2. У всі пробірки додавали по 15 мкл мінеральної олії. До кожної серії проведених визначень ставили позитивний і негативний контролю ампліфікаційної суміші алель 1 і алель 2.

Усі підготовлені проби переносили в програмований ампліфікатор і проводили ампліфікацію за такою програмою (табл. 2.1) для виявлення поліморфізмів Tgt113His гену mERHX1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5.

Таблиця 2.3.1

Програма ампліфікації «DT prime 4» для виявлення поліморфізму Tyr113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12 та A2254G гену AQP5

Програма ампліфікації для «DT prime 4»			
T, °C	час	детекція	кількість циклів
93 °C	1 хв	Без	–
93 °C	10 с	Без	35
64 °C	10 с	Без	
72 °C	20 с (зчитування)	Канал Green	

Детекція продуктів ампліфікації здійснювалася приладом автоматично в кожному циклі ампліфікації. На підставі цих даних керуюча програма будувала криві накопичення флуоресцентного сигналу за кожним зі зразків.

Після завершення тесту інтерпретували отримані результати. Результати, отримані в ході даного аналізу, можуть бути позитивними або негативними (табл. 2.2).

Таблиця 2.3.2

Інтерпретація результатів досліджених поліморфізмів генів Tyr113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5

Реакційна суміш Алель 1	Реакційна суміш Алель 2	Інтерпретація результату
+	–	гомозигота за алеллю 1
+	+	гетерозигота
–	+	гомозигота за алеллю 2

Для визначення частот алельних варіантів генів застосовувався закон Харді-Вайнберга [163].

## 2.4. Методи статистичного аналізу

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувалися пакети прикладних програм SPSS Statistics 19.0 та Statistica 64 version 10, «Excel for Windows», «SPSS 16.0 for Windows» (США) та «MedCalc Software» (Acaciaaan 22 B-8400 Ostend, Бельгія).

Первинне статистичне опрацювання кількісних експериментальних даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу, застосовуючи критерії Ліліфора або Шапіро-Вілка [164].

У ході статистичної обробки отриманих даних використовувалися такі методи аналізу:

1. Описова статистика (статистична оцінка параметрів розподілу).

Для кількісних ознак вираховувалися середня ( $M$ ), медіана ( $Me$ ), стандартне відхилення ( $\sigma$ ), довірчі інтервали (ДІ). Для якісних ознак – абсолютні й відносні частоти ( $p$ ), стандартні помилки відносних частот ( $\Delta_p$ ).

2. Перевірка статистичних гіпотез про наявність значущих відмінностей між порівнюваними ознаками.

Для кількісних ознак, що мають нормальний розподіл, дані представлені у вигляді середньої арифметичної та її стандартного відхилення ( $M \pm \sigma$ ), для виявлення достовірності відмінностей параметричний t-критерій Стюдента [165-167]. У випадках ненормального розподілу дані представлені медіаною ( $Me$ ), нижнім та верхнім квантилями ( $L_q$ ;  $U_q$ ), для виявлення достовірності відмінностей використовувалися непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (для порівняння двох груп) та непараметричний критерій Краскла-Уолліса (для порівняння трьох груп) [165-167]. Для бінарних та категоріальних ознак перевірка значущості відмінностей також проводилася з використанням непараметричних критеріїв: хі-квадрат ( $\chi^2$ ), точного критерію Фішера [165, 167]. Для зіставлення змін показників у двох різних умовах на одній і тій самій вибірці досліджуваних застосовувався T-критерій Вілкоксона.

3. Перевірка кореляційних взаємозв'язків між кількісними ознаками з використанням параметричного методу кореляції з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ) та критерію його статистичної значущості [165, 167].

4. Функціональний зв'язок між кількісними ознаками здійснювався за допомогою однофакторного та множинного логістичного регресійного аналізу з розрахунком відносного ризику (ВР) виникнення події, розрахованим 95% ДІ. Розраховували показник NNI, кількість, необхідна для дослідження – це орієнтовна кількість пацієнтів, яким варто проводити прогнозування (користь) або ні (шкода) з 95% ДІ [165, 166].

5. Розрахунок прогностичних моделей проводився з використанням бінарної логістичної регресії за допомогою програм «Exel for Windows», «SPSS 16.0 for Windows» (США) та «MedCalc Software» (Acaciaaan 22 B-8400 Ostend, Бельгія) [166].

За поріг статистичної значущості прийнято значення  $p < 0,05$ .



### РОЗДІЛ 3.

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ДІТЕЙ

За дизайном дослідження всі обстежувані діти, що хворіли на гострий бронхіт були розподілені на 2 групи: до основної групи увійшло ( $n = 54$ ) дитини, хворі на гострий бронхіт, ускладнений синдромом візинг; групу порівняння складо ( $n = 49$ ) дітей, хворих на гострий бронхіт, який перебігав без ускладнень (рис. 3.1). Середній вік хворих основної групи становив  $3,69 \pm 1,21$  роки, із них хлопчиків було 39 (72,2%) дівчаток – 15 (27,8%). Середній вік пацієнтів групи порівняння склав  $3,54 \pm 1,25$  роки, із них хлопчиків було 33 (67,3%), дівчаток – 16 (32,7%). Групи були порівнянні за віком і статтю, достовірної різниці за віком та статтю між групами знайдено не було.



Рис. 3.1. Дизайн дослідження

Клінічну характеристику хворих представлено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

## Клінічна характеристика хворих на гострий бронхіт

Показники	Гострий бронхіт + синдромом візінг, (n = 54)	Гострий бронхіт (n = 49)	Значимість розбіжностей (p)
Хлопчики, абс. (%)	39 (72,2 %)	33 (67,3 %)	p > 0,05
Дівчатка, абс. (%)	15 (27,8 %)	16 (32,7 %)	p > 0,05
Вік, років	3,69 ± 1,21	3,54 ± 1,25	p > 0,05

Таблиця 3.2

## Розподіл за місцем проживання хворих основної групи та групи порівняння в Харківському регіоні

Групи	Кількість обстежених, мешканців міста		Кількість обстежених, мешканців області		Значимість розбіжностей (p)	Загальна кількість дітей
	абс.	%	абс.	%		
1. Основна група	28	51,9	26	48,1	p > 0,05	54
2. Група порівняння	24	49,0	25	51,0	p > 0,05	49

При аналізі місця проживання обстежених Харківського регіону достовірної різниці не знайдено (табл. 3.2).

Проводячи аналіз скарг дітей першої групи достовірно частіше турбував непродуктивний кашель (94,4% дітей основної групи та 75,5% дітей групи порівняння, p = 0,007) та утруднене дихання (87,0% дітей основної групи, у групі порівняння таких скарг виявлено не було, p < 0,001). Дітей другої групи достовірно частіше турбував продуктивний кашель (5,6% дітей основної групи та 24,5% дітей групи порівняння, p = 0,007) та закладеність носа (46,3% дітей основної групи та 69,4% дітей групи порівняння, p = 0,018). Скарги на загальну слабкість (57,4% батьків дітей основної групи та 59,2% батьків дітей групи порівняння) та зниження апетиту (48,1% батьків дітей основної групи та 53,0% батьків дітей групи порівняння) у обстежених дітей обох груп не мали

достовірної різниці. Розподіл пацієнтів за скаргами батьків надано у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за скаргами батьків

Скарги		Основна група (n = 54)		Група порівняння (n = 49)		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)
		абс.	%	абс.	%		
Кашель	Продуктивний	3	5,6	12	24,5	7,402	0,007 <sup>1</sup>
	Непродуктивний	51	94,4	37	75,5	7,402	0,007 <sup>1</sup>
Закладеність носа		25	46,3	34	69,4	5,598	0,018 <sup>1</sup>
Утруднене дихання		47	87,0	-	-	78,442	< 0,001 <sup>1</sup>
Загальна слабкість		31	57,4	29	59,2	0,033	0,856
Зниження апетиту		26	48,1	26	53,0	0,248	0,619

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей між групами (p < 0,05).

За даними анамнезу діти основної групи достовірно частіше мали прояви респіраторних алергічних реакції, які батьки пов'язують із сезонністю (72,2% дітей основної групи та 26,5% дітей групи порівняння) та з побутовими контактами (27,8% дітей основної групи та 8,2% дітей групи порівняння) алергії (p<0,05), ніж діти групи порівняння; алергічні прояви на продукти харчування статистично не відрізняються (68,5% дітей основної групи та 55,1% дітей групи порівняння); ніхто з обстежених дітей не мав алергічних реакцій на медикаментозні препарати. Отже, наявність сезонних чи/та побутових алергічних проявів є фактором ризику розвитку синдрому візінг у дітей, що хворіють на ГБ. Розподіл пацієнтів за даними алергологічного анамнезу надано у таблиці 3.4.

Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за даними алергологічного анамнезу

Алергічні прояви	Основна група (n = 54)		Група порівняння (n = 49)		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)
	абс.	%	абс.	%		
Побутові алергічні прояви (пил, шерсть тварин, кліщі, побутова хімія та ін.)	15	27,8	4	8,2	6,570	0,011 <sup>1</sup>
Сезонні алергічні прояви (цвітіння рослин та ін.)	39	72,2	13	26,5	21,455	<0,001 <sup>1</sup>
Подукти харчування	37	68,5	27	55,1	1,965	0,161
Медикаментозні препарати	-	-	-	-	-	-

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей між групами (p < 0,05).

За даними генеалогічного анамнезу близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) обстежуваних дітей основної групи алергічні прояви мали 35 дітей (64,8%) (здебільшого за рахунок сезонної алергії та алергічних реакцій на продукти харчування), проти 14 чоловік (28,6%) близьких родичів дітей групи порівняння ( $\chi^2 = 13,530$ ; p < 0,01). У 28 пацієнтів (51,9%) близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) обстежуваних дітей основної групи мають хронічні захворювання легень (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, хронічна обструктивна емфізема легенів, хронічний бронхіт, хронічний абсцес легенів, бронхоектатична хвороба легенів, хронічні інтерстиціальні хвороби легенів, хронічна пневмонія), проти 7 дітей (14,3%) близьких родичів дітей групи порівняння ( $\chi^2 = 16,160$ ; p < 0,01). Таким чином, достовірно частіше діти з обтяженим генеалогічним анамнезом за наявності у близьких родичів алергічних проявів та/або хронічних захворювань бронхолегеневої системи мають ускладнений перебіг ГБ у вигляді синдрому візинг.

Відомо, що перебіг вагітності може вплинути на стан здоров'я майбутньої дитини. При вивченні акушерського та перинатального анамнезу виявлено, що середній вік матері на момент пологів матерів дітей основної групи –  $26,75 \pm 4,35$  років, середній вік матері на момент пологів матерів дітей групи порівняння –  $26,76 \pm 4,31$ , що не має достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ). Діти основної групи народжені у терміні гестації  $38,11 \pm 1,16$  тижнів, діти групи порівняння – у терміні гестації  $37,82 \pm 1,36$  тижнів, що також не має достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ). Матері дітей основної групи достовірно частіше мали загрозу передчасного переривання вагітності та прояви гестозу вагітних у I триместрі вагітності ( $p < 0,05$ ). Також діти основної групи достовірно частіше були народжені шляхом кесаріва розтину ( $p < 0,05$ ) та мали асфіксію при народженні ( $p < 0,05$ ).

Розподіл пацієнтів за даними акушерського та перинатального анамнезу надано у таблиці 3.5.

За даними календаря вакцинації обстежуваних дітей статистично значущих відмінностей у проведенні профілактичних щеплень знайдено не було: лише 21 дитина основної групи мала повний пакет профілактичних щеплень відповідно до свого віку (38,9%), проти 27 дітей (55,1%) групи порівняння; 26 дітей (48,1%) основної групи мали затримку у проведенні профілактичних щеплень, проти 12 дітей (24,5%) групи порівняння; 7 дітей (13,0%) основної групи та 10 дітей (20,4%) групи порівняння взагалі не мали профілактичних щеплень (за письмовою відмовою батьків у проведенні вакцинації у 100% випадків).

Близько половини дітей обох груп не відвідували дитячі дошкільні заклади 27 (50,0%) дітей основної групи та 27 (55,1%) дітей групи порівняння, що не мало статистичної відмінності.

При проведенні анкетування було виявлено, що у 39 родин дітей основної групи (72,2%) принаймні один з батьків палить, тоді як у групі порівняння паління зареєстроване у 20 родин (40,8%) обстежуваних дітей, різниця є статистично значущою ( $\chi^2 = 10,355$ ;  $p < 0,002$ ; RR = 1,93). Таким

чином, паління батьків у 1,93 рази підвищує ризик розвитку синдрому візінг у дитини при захворюванні на ГБ.

Таблиця 3.5

Особливості акушерського та перинатального анамнезу дітей основної групи та групи порівняння

Дані акушерського та перинатального анамнезу		Основна група (n = 54)		Група порівняння (n = 49)		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)
		абс.	%	абс.	%		
Загроза передчасного переривання вагітності	На I триместрі	45	83,3	30	61,2	10,696	0,002 <sup>1</sup>
	На II триместрі	6	11,1	7	14,3	0,235	0,629
	На III триместрі	10	18,5	6	12,2	0,771	0,381
Прояви гестозу під час вагітності	На I триместрі	51	94,4	36	73,5	8,614	0,004 <sup>1</sup>
	На II триместрі	10	18,5	14	28,6	1,453	0,229
	На III триместрі	2	3,7	-	-	1,851	0,174
Вагітність (за кількістю)	Перша	23	42,6	24	49,0	0,422	0,516
	Друга	25	46,3	21	42,9	0,123	0,726
	Третя та більше	6	11,1	4	8,2	0,255	0,614
Пологи (за кількістю)	Перші	37	68,5	34	69,4	0,009	0,925
	Другі	17	31,5	15	30,6	0,009	0,925
	Треті та більше	-	-	-	-	-	-
Пологи (за способом)	Фізіологічні	26	48,1	39	79,6	10,909	<0,001 <sup>1</sup>
	Кесарів розтин	28	51,9	10	20,4	10,909	<0,001 <sup>1</sup>
Асфіксія при народженні		37	68,5	24	49,0	4,061	0,044 <sup>1</sup>
Вид вигодовування дитини	Грудне (до 6 міс)	24	44,4	14	28,6	2,780	0,096
	Змішане	16	29,7	16	32,7	0,110	0,741
	Штучне	14	25,9	19	38,8	1,948	0,163

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей між групами (p < 0,05).

При оцінці рівня загального IgE сироватки крові у обстежуваних дітей основної групи рівень IgE сироватки крові коливався у межах 102,0 [52,9; 176,1] МО/мл, тоді як рівень IgE сироватки крові дітей з групи порівняння

складав 29,7 [13,5; 59,3] МО/мл, що мало достовірно значущу різницю ( $p < 0,05$ ), при нормативному віковому показнику IgE до 52 МО/мл.

### **Висновки та обговорення.**

Батькі пацієнтів основної групи при надходженні до стаціонару достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) скаржилися на утруднене дихання та непродуктивний кашель, тоді як батьки дітей групи порівняння достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) скаржилися на закладеність носа та продуктивний кашель.

При аналізі анте- та перинатального діагнозу було виявлено, що матері дітей основної групи достовірно частіше мали загрозу передчасного переривання вагітності та прояви гестозу вагітних у I триместрі вагітності ( $p < 0,05$ ), також діти основної групи достовірно частіше були народжені шляхом кесаріва розтину ( $p < 0,05$ ) та мали асфіксію при народженні ( $p < 0,05$ ).

Виявлено, що у 39 родин дітей основної групи (72,2%) принаймні один з батьків палить, тоді як у групі порівняння паління зареєстроване у 20 родин (40,8%) обстежуваних дітей ( $\chi^2 = 10,355$ ;  $p < 0,002$ ; RR = 1,93).

Рівень загального IgE сироватки крові у обстежуваних дітей основної групи був достовірно вище ( $p < 0,001$ ) за показники у дітей групи порівняння (102,0 [52,9; 176,1] МО/мл та 29,7 [13,5; 59,3] МО/мл відповідно).

Таким чином, до факторів ризику розвитку ускладнення гострого бронхіту у вигляді синдрому візинг у обстежуваних дітей можна віднести: обтяжений алергологічний анамнез – наявність побутових ( $\chi^2 = 6,570$ ;  $p = 0,011$ ) чи/та сезонних алергічних проявів ( $\chi^2 = 21,455$ ;  $p = 0,001$ ); наявність алергічних проявів у близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) ( $\chi^2 = 13,530$ ;  $p = 0,01$ ); наявність у близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) хронічних захворювань легень (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, хронічна обструктивна емфізема легенів, хронічний бронхіт, хронічний абсцес легенів, бронхоектатична хвороба легенів, хронічні інтерстиціальні хвороби легенів, хронічна пневмонія) ( $\chi^2 = 16,160$ ;  $p = 0,01$ ); ускладнений перебіг вагітності у матері у вигляді загрози передчасного

переривання вагітності у I триместрі ( $\chi^2 = 10,696$ ;  $p = 0,02$ ) та/або прояви гестозу вагітних у I триместрі ( $\chi^2 = 8,614$ ;  $p = 0,04$ ); народження дитини шляхом кесаріва розтину ( $\chi^2 = 10,909$ ;  $p < 0,001$ ) та асфіксія при народженні ( $\chi^2 = 4,061$ ;  $p < 0,044$ ). Вагомим фактором ризику формування синдрому візинг у є паління принаймні одного з батьків ( $\chi^2 = 10,355$ ;  $p < 0,002$ ). У дітей основної групи достовірно частіше ( $p < 0,001$ ) було підвищено рівень загального IgE сироватки крові.

За даними літератури існує гіпотеза, що сенсibilізація імунної системи до алергенів може відбуватися ще під час антенатального періоду життя. Добре встановлено, що схильність до продукування IgE у відповідь на стимули навколишнього середовища залежить як від генетичних, так і від факторів навколишнього середовища. Ці взаємодії, ймовірно, починаються внутрішньоутробно та через регуляторні механізми, зумовлені середовищем ("епігенетичні механізми"), вони можуть впливати на виникнення, експресію та фенотипи захворювань у більш пізньому віці чи навіть у дорослих [168]. Гігієнічна гіпотеза [169] може дати тлумачення в цьому контексті. Оточуюче середовище та повітря, яким ми дихаємо, можуть бути багатими або бідними бактеріальними ендотоксинами. Наші слизові оболонки (ніс, легені та кишківник), колонізовані мільйонами мікробів, можуть бути багатими або бідними на кілька патогенних чи непатогенних видів. Колонізація слизової є найпотужнішим імунологічним фактором, який може впливати на функцію імунної системи та викликати відповідні імунні реакції по міру виникнення потреби (нормальна модель) або, головним чином, IgE-опосередковані (алергія) або цитотоксичні (хронічні/запальні аутоімунні захворювання) запальні реакції [170-172]. Таким чином, діти, що народилися і проживають у сільській місцевості, поблизу стайні та тварин, менше страждають на астму та алергію, ніж їхні міські колеги, оскільки в перші роки (навіть внутрішньоутробно) вони піддаються непатогенним подразникам, тобто екологічним ендотоксинам [173].



Зрозуміло, що грудне вигодовування може не лише відігравати протизапальну роль, але й може спричинити колонізацію мікробіоти та дозрівання імунної слизової [174]. Усі ці процеси тісно інтегровані та призводять до різного «формування» імунної системи і, таким чином, обумовлюють схильність до розвитку захворювань, алергічних чи ні.

З появою епігенетики стало зрозуміло, що наше генетичне надбання насправді є пластичним і будь-які зміни, викликані змінами метилювання/деметилювання ДНК, можуть стати постійними та передаватися потомству [175]. Поки що, спроби втілити ці надбання у превентивні заходи були невтішними. Висока концентрація ендотоксинів у навколишньому середовищі є захисним фактором, але якщо вона пов'язана з високою швидкістю забруднення, її захисний ефект може бути повернутий до протилежного [176]. Тому профілактичні заходи не повинні обмежуватися первинною профілактикою (а саме, здоровим та не забрудненим середовищем, годуванням груддю, дієтою, збагаченою овочами/фруктами, інтенсивною та активною політикою імунізації).

#### **Матеріали розділу представлено в публікаціях:**

1. Стрелкова М. І. Оптимізація диференціальної діагностики та лікування дітей із синдромом бронхіальної обструкції / Г. С. Сенаторова, Н. В. Башкірова, М. І. Стрелкова // *Здоров'я України*. – 2017. – № 1. – С. 3–5. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

2. Стрелкова М. І. Оптимізація лікування дітей з синдромом бронхіальної обструкції / М. І. Стрелкова, Н. В. Башкірова, Г. С. Сенаторова // *Матеріали 78-ї загально університетської конференції студентів та молодих науковців, Львів, 26–28 квітня 2017 року*. – Львів, 2017. – С. 33–35. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).*

3. Strelkova M. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children / M. Strelkova, G. Senatorova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 143–147. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

4. Strelkova M. Increased body weight and burdened allergic history as a factor of risk of development of recurrent diseases of bronchopulmonary system / G. S. Senatorova, M. I. Strelkova, T. R. Tsiselskiy // Medicine of the 3rd Millennium : The scientific and practical conference of young scientists with international participation, Kharkiv, November 23, 2017. – Kharkiv, 2017. – P. 87–88. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).*

5. Strelkova M. Features of Phenotypic Manifestations, Anamnesis, Connective Tissue Metabolism among Children on the Background of Acute Bronchitis / Strelkova M. I., Senatorova G. S. // Український журнал медицини, біології та спорту 2020, 5(1): 204–209 *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ВПЛИВУ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ

#### 4.1 Особливості клінічних проявів гострого бронхіту, ускладненого синдрому візінг у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Для оцінки ступеня вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини враховували рівні стигматизації (умовний показник, який включає сумарну кількість балів НДСТ з виділенням низького (до 12 балів), середнього (13-24 балів) та високого (більше 24 балів) рівнів (із використанням таблиці «Значення показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини», Т.І. Кадуріна, Л.Н. Абакумова, 2008). [120]

Обстежених дітей основної групи та групи порівняння було розділено на підгрупи за результатами оцінки анкети «Значення показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини», Т.І. Кадуріна, Л.Н. Абакумова, 2008). [154]. До групи 1А та 2А увійшли діти, чії проказники анкетування перевищили 24 бали. Так до групи 1А увійшло 34 дитини (63,0%) основної групи, а до групи 2А – 30 дітей (61,2%) групи порівняння (рис. 4.1.).

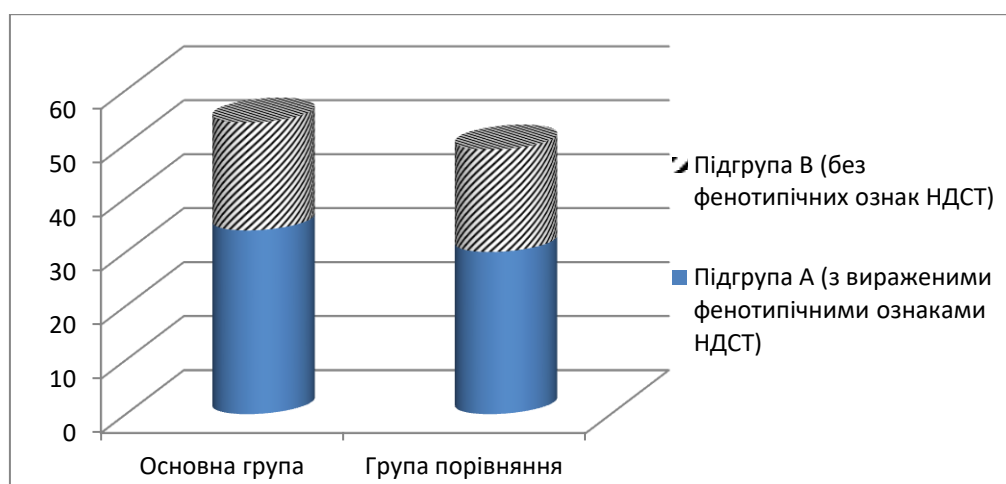


Рис. 4.1.1 Розподіл обстежених дітей за наявністю фенотипічних ознак  
НДСТ

Звертало на себе увагу те, що переважна більшість дітей обох обстежуваних груп (63,0% дітей основної групи та 61,2% дітей групи порівняння) мали фенотипічно виражені прояви НДСТ понад 24 бали.

Обстежені діти групи 1А за даними анкетування набрали  $41,56 \pm 5,64$  балів (40,5 [38,0; 44,0]), діти групи 2А –  $38,93 \pm 5,21$  балів (17,0 [13,0; 20,0]), діти групи 1В –  $16,55 \pm 3,50$  балів (39,0 [34,0; 43,0]), діти групи 2В –  $9,63 \pm 3,18$  балів (11,0 [6,0; 12,0]). Розподіл обстежених дітей за кількістю балів отриманих при оцінці ступеня тяжкості НДСТ відображено на рис. 4.1.2.

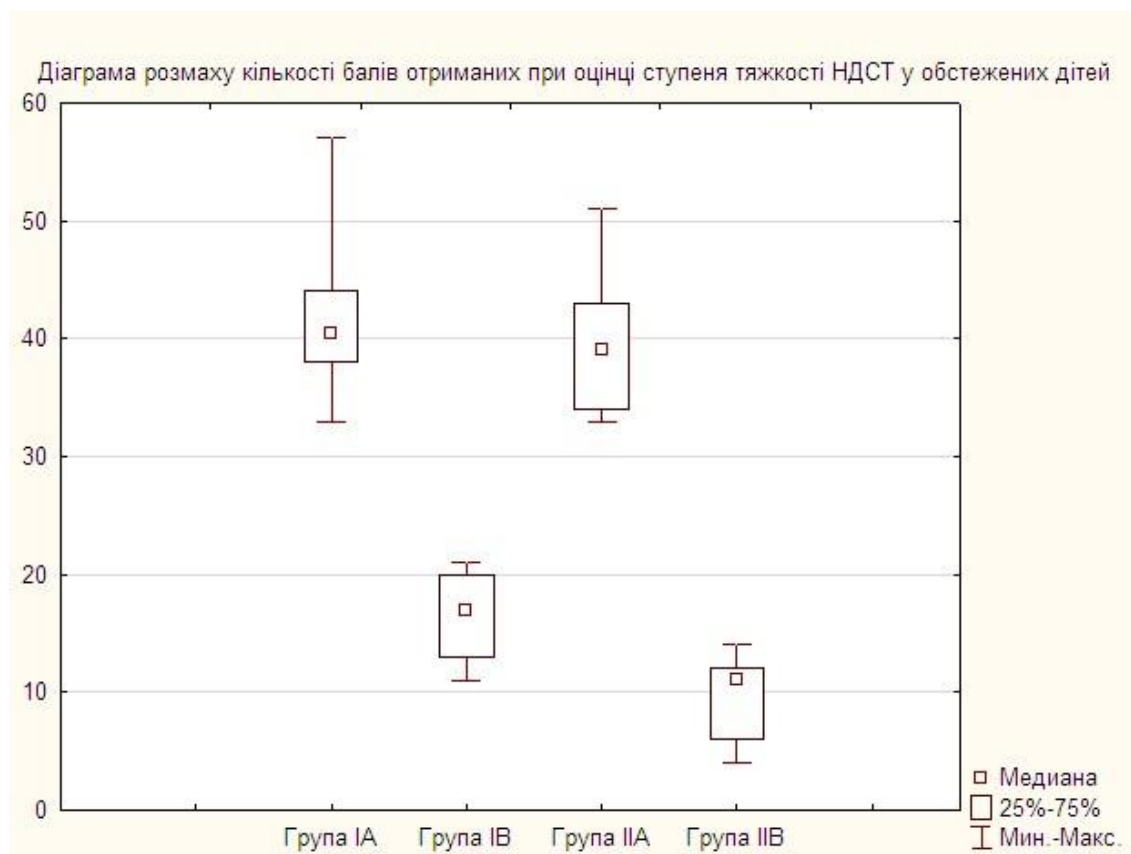


Рис. 4.1.2 Розподіл обстежених дітей за кількістю балів отриманих при оцінці ступеня тяжкості НДСТ (Me [Lq; Uq])

З переліку зовнішніх проявів дисморфогенезу дітей груп 1А та 2А, що включає 55 диспластичних ознак, 32 (58,2%) були відсутні у дітей груп 1В та 2В. Встановлено, що фенотипічний портрет дітей основної групи характеризувався диспластичними порушеннями скелету, шкіри та її придатків, очей, вух. Аналіз отриман даних надано у додатку В.

При аналізі клінічних проявів бронхіту встановлено, що тяжкість захворювання, що визначається нами за ступенем вираженості та тривалості симптомів, була пов'язана з числом ознак НДСТ. Так, фебрильна лихоманка у дітей груп 1А була зареєстрована у 31 дитини (91,2%), у група 1В – у 14 дітей (70,0%), у група 2А – у 14 дітей (46,7%), у групі 2В – у 16 дітей (84,2%). Виявлено, що у дітей основної групи з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА) фебрильна лихоманка зустрічалась достовірно частіше ( $p < 0,001$ ;  $VP = 4,3631$ ;  $ДІ = 1,516-12,553$ ) ніж у групі порівняння з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА), також достовірно частіше фебрильна лихоманка зустрічалась у дітей ІІВ групи (діти з неускладненим перебігом ГБ та без НДСТ) у порівнянні з дітьми групи ІІА (діти з неускладненим перебігом ГБ та фенотипічними проявами НДСТ) ( $p = 0,009$ ;  $VP = 0,5541$ ;  $ДІ = 0,361-0,851$ ) (таб. 4.1.1.). При цьому терміни нормалізації температури тіла у 3 дітей 1А групи та 2 дітей 1В групи затягувалися понад 5 діб.

Наявність інтоксикаційного синдрому було відмічено у 21 дитини з групи 1А (61,8%), у 12 дітей 1 В групи (60,0%), у 10 дітей 2А групи (33,3%), та у 7 дітей 2В групи (36,8%). Виявлено, що у дітей основної групи з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА) інтоксикаційний синдром зустрічалась достовірно частіше ( $p = 0,024$ ;  $VP = 1,7201$ ;  $ДІ = 1,056- 2,801$ ) ніж у групі порівняння з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА) (таб. 4.1.). Також інтоксикаційний синдром характеризувався більшою тривалістю у дітей основної групи (з ускладненням у вигляді синдрому візінг) та складав у дітей 1А групи –  $1,35 \pm 2,02$  доби, у дітей 1В групи –  $2,70 \pm 1,95$  доби, у дітей 2А групи –  $0,46 \pm 1,22$  доби, та у дітей 2В групи –  $0,84 \pm 1,17$  доби.

Таблиця 4.1.1.

## Клінічні прояви ГБ у обстежених дітей

Клінічні прояви	Група IA		Група IB		Група IIA		Група IIIB		$\chi^2$	p	Показник відносного ризику ВР (95 % ДІ)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Фебрильна лихоманка	31	91,2	14	70,0	14	46,7	16	84,2	$\chi^2_{1-2}=4,066$ $\chi^2_{1-3}=15,126^1$ $\chi^2_{1-4}=0,589$ $\chi^2_{2-3}=2,652$ $\chi^2_{2-4}=1,108$ $\chi^2_{3-4}=6,907^1$	$p_{1-2}=0,044$ $p_{1-3}<0,001^1$ $p_{1-4}=0,443$ $p_{2-3}=0,104$ $p_{2-4}=0,293$ $p_{3-4}=0,009^1$	BP <sub>1-2</sub> = 2,067 (0,804-5,315) <b>BP<sub>1-3</sub> = 4,363<sup>1</sup> (1,516-12,553)</b> BP <sub>1-4</sub> = 1,319 (0,577-3,013) BP <sub>2-3</sub> = 1,833 (0,843-3,985) BP <sub>2-4</sub> = 0,700 (0,384-1,275) <b>BP<sub>3-4</sub> = 0,554<sup>1</sup> (0,361-0,851)</b>	
Інтоксикаційний синдром	21	61,8	12	60,0	10	33,3	7	36,8	$\chi^2_{1-2}=0,017$ $\chi^2_{1-3}=5,158^1$ $\chi^2_{1-4}=3,038$ $\chi^2_{2-3}=3,463$ $\chi^2_{2-4}=2,092$ $\chi^2_{3-4}=0,063$	$p_{1-2}=0,898$ $p_{1-3}=0,024^1$ $p_{1-4}=0,082$ $p_{2-3}=0,063$ $p_{2-4}=0,149$ $p_{3-4}=0,802$	BP <sub>1-2</sub> = 1,028 (0,673-1,570) <b>BP<sub>1-3</sub> = 1,720<sup>1</sup> (1,056-2,801)</b> BP <sub>1-4</sub> = 1,442 (0,935-2,224) BP <sub>2-3</sub> = 1,909 (0,949-3,840) BP <sub>2-4</sub> = 1,579 (0,835-2,986) BP <sub>3-4</sub> = 0,941 (0,582-1,521)	
Кашель	Продуктивний	3	8,8	1	5,0	8	26,7	4	21,0	$\chi^2_{1-2}=0,044$ $\chi^2_{1-3}=3,565$ $\chi^2_{1-4}=1,90$ $\chi^2_{2-3}=3,817$ $\chi^2_{2-4}=2,246$ $\chi^2_{3-4}=0,198$	$p_{1-2}=0,834$ $p_{1-3}=0,060$ $p_{1-4}=0,208$ $p_{2-3}=0,051$ $p_{2-4}=0,134$ $p_{3-4}=0,657$	BP <sub>1-2</sub> = 1,210 (0,660-2,217) BP <sub>1-3</sub> = 0,466 (0,173-1,257) BP <sub>1-4</sub> = 0,636 (0,264-1,531) BP <sub>2-3</sub> = 0,240 (0,037-1,567) BP <sub>2-4</sub> = 0,358 (0,060-2,119) BP <sub>3-4</sub> = 0,595 (0,175-1,793)
	Непродуктивні	31	91,2	19	95,0	22	73,3	15	79,0	$\chi^2_{1-2}=0,268$ $\chi^2_{1-3}=3,565$ $\chi^2_{1-4}=1,590$ $\chi^2_{2-3}=3,817$ $\chi^2_{2-4}=2,246$ $\chi^2_{3-4}=0,198$	$p_{1-2}=0,605$ $p_{1-3}=0,060$ $p_{1-4}=0,208$ $p_{2-3}=0,051$ $p_{2-4}=0,134$ $p_{3-4}=0,657$	BP <sub>1-2</sub> = 0,827 (0,451-1,515) BP <sub>1-3</sub> = 2,145 (0,796-5,779) BP <sub>1-4</sub> = 1,572 (0,653-3,786) BP <sub>2-3</sub> = 4,171 (0,638-27,252) BP <sub>2-4</sub> = 2,794 (0,472-16,541) BP <sub>3-4</sub> = 0,892 (0,552-1,442)

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між підгрупами ( $p<0,05$ ).

Характеристика кашлю у дітей обох груп не мала суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ ) за винятком більш тривалих термінів збереження цього симптому у хворих з НДСТ: діти 1А групи –  $4,26 \pm 1,31$  доби; діти 1В групи –  $3,45 \pm 1,32$  доби; діти групи 2А –  $4,13 \pm 1,036$  доби; діти з групи 2В –  $3,79 \pm 1,51$  доби. Синдром візинг у дітей основної групи мав більш тривалий перебіг у дітей 1А групи (з вираженими фенотипічними ознаками НДСТ) та складав  $4,35 \pm 1,32$  доби, проти  $3,70 \pm 1,41$  доби у дітей 1В групи (без фенотипічних ознак НДСТ) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3).

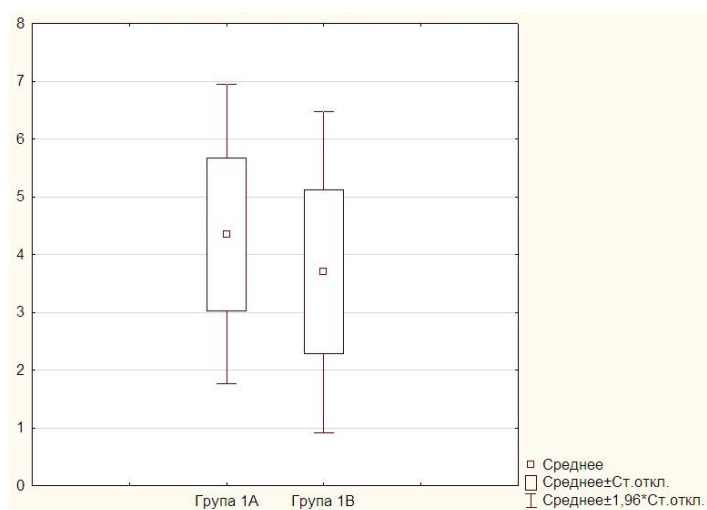


Рис. 4.1.3. Тривалість синдрому візинг у дітей основної групи

Таким чином, наявність НДСТ є фактором ризику за розвитком фебрильної лихоманки та інтоксикаційного синдрому у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, проте наявність НДСТ виявилась проєктивним фактором у дітей з неускладненим перебігом ГБ.

### Висновки та обговорення.

НДСТ діагностовано серед переважної більшості у дітей всіх обстежуваних груп (63,0% дітей основної групи та 61,2% дітей групи порівняння). У дітей з ІВ та ІІВ груп були відсутні 32 (58,2%) диспластичні ознаки з переліку зовнішніх проявів дісморфогенезу у порівнянні з дітьми груп ІА та ІІА. Встановлено, що фенотипічний портрет дітей основної групи

характеризувався диспластичними порушеннями скелету, шкіри та її придатків, очей, вух.

При аналізі клінічних проявів бронхіту встановлено, що тяжкість захворювання, який визначається за ступенем вираженості та тривалості симптомів, була пов'язана з числом ознак НДСТ. Отримані нами дані свідчать про те, що у дітей групи ІА (ГБ, ускладнений синдромом візинг, на тлі НДСТ) має місце більш тривалий перебіг інтоксикаційного синдрому та синдрому візинг ( $p < 0,05$ ).

При аналізі отриманих результатів, звертало на себе увагу те, що переважна більшість дітей обох обстежуваних груп (63,0% дітей основної групи та 61,2% дітей групи порівняння) мали фенотипічно виражені прояви НДСТ понад 24 бали (за результатами оцінки анкети «Значення показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини», Т.І. Кадуріна, Л.Н. Абакумова, 2008). [120]). Фенотипічний портрет дітей, які мали за результатами анкетування понад 24, характеризувався диспластичними порушеннями скелету, шкіри та її придатків, очей, вух.

За даними Краснової Е.Е. та співавторів (2018), для дітей з НДСТ характерна більш тривалі терміни збереження кашлю та вираженість проявів інтоксикації, що обумовлено пролонгованою персистенцією інфекційних агентів у бронхіальному дереві, частим приєднанням бактеріальної мікрофлори у зв'язку зі значним порушенням евакуації мокротиння [177].

При проведенні дослідження Нестеренко З.В. (2017) було виявлено, що виникнення повторних епізодів гострого бронхіту тісно пов'язане з наявністю у пацієнтів НДСТ, а також з впливом несприятливих факторів оточуючого середовища, наявністю обтяженого перинатального та сімейного респіраторного анамнезу. У роботі було зазначено значну роль НДСТ у формуванні рецидивів бронхітів у дітей [178].

В результаті проведеного дослідження Калмиковою А.С. (2019) у обстежені пацієнти з НДСТ мали більш тривалим синдромом бронхіальної обструкції (кашель купувався на  $6 \pm 0,6$  днів, а хрипи в легенях зникали на  $3 \pm$



0,3 дня пізніше, ніж у дітей, які не мали проявів НДСТ ( $< 0,001$ ). У дітей з фенотипічними проявами НДСТ та проявами синдрому візінг доцільно розглядати НДСТ не тільки як фонову патологію, а й як додатковий прогностичний фактор, що вимагає особливих підходів до діагностики, лікування та реабілітації таких дітей [179].

Таким чином, у дітей у віці 1-5 років має місце різноманіття диспластичних проявів, що вказує на недостатню зрілість сполучної тканини в цей період життя. Множинність ураження обумовлено тим, що тератогенний період для багатьох органів та систем приблизно однаковий. У даній ситуації особливого значення набуває виявлення чинників, що порушують нормальний морфогенез сполучної тканини.

НДСТ має модифікуючий вплив на перебіг гострих бронхітів, впливаючи на їх клінічну характеристику, яка проявляється більш тривалим перебігом захворювання, пролонгованим збереженням температурної реакції та ознак інтоксикації, як за отриманими нами даними, так і за даними інших досліджень.

**4.2. Оцінка впливу вмісту рівня хондроїтин-6-сульфатів, хондроїтин-4-сульфатів, дерматансульфатів, кератинсульфатів, гепарансульфатів крові та уронових кислот сечі при повторних епізодах бронхіту у дітей.**

Під час аналізу показників обміну сполучної тканини у сироватці крові дітей було виявлено значне зниження загальних ГАГ у дітей групи 1А (9,5 [9,0; 9,5]), 1В (10,3 [9,5; 12]) та 2А (9,5 [9,0; 10,1]), і лише у групі 2В показники загальних ГАГ наближалися до нормальних вікових показників (11,4 [11,4; 12,2]), (норма за віком – 11,3-13,1 ОД) (таблиця 4.2.1.) (рис. 4.2.1.).

Таблиця 4.2.1.

**Характеристика показників обміну сполучної тканини в сироватці крові та сечі у дітей на тлі гострих бронхітів (Ме [Lq; Uq])**

Показник	Діти з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візінг		Діти з гострим бронхітом без ускладнень	
	1А група	1В група	2А група	2В група
Сироватка крові				
Загальний рівень ГАГ, ОД	9,5 [9,0; 9,5]	10,3 [9,5; 12]	9,5 [9,0; 10,1]	11,4 [11,4; 12,2]
1 фракція, ОД	6,3 [6,1; 6,7]	6,9 [6,3; 7,2]	6,3 [6,1; 6,9]	7,1 [6,3; 7,6]
2 фракція, ОД	1,7 [1,3; 2,0]	2,1 [1,6; 3,0]	1,7 [1,4; 2,0]	2,2 [2,0; 3,0]
3 фракція, ОД	1,3 [1,2; 1,7]	1,3 [1,2; 2,2]	1,3 [1,2; 1,6]	1,9 [1,5; 2,1]
Хондроїтинсульфати, г/л	0,100 [0,095; 0,113]	0,128 [0,108; 0,133]	0,108 [0,095; 0,125]	0,130 [0,097; 0,162]
Добова сеча				
Уронові кислоти, мг/мл	4,77 [3,40; 5,73]	3,79 [2,50; 5,56]	4,36 [3,61; 5,23]	5,01 [3,38; 6,47]

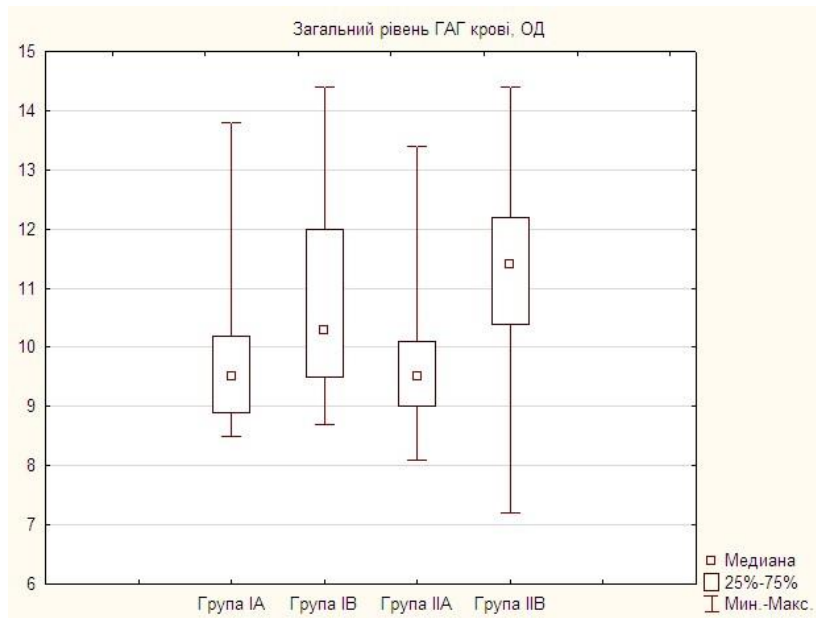


Рис. 4.2.1. Рівень загальних ГАГ у обстежених дітей.

1 фракція ГАГ крові до якої входить хондроїтин-6-сульфати у 1А (6,3 [6,1; 6,7]) та 2А (6,3 [6,1; 6,9]) групі були у межах вікової норми (вікова норма – 5,4-6,3 ОД), а у групі 1В (6,9 [6,3;7,2]) та 2В (7,1 [6,3; 7,6]) (діти без фенотипічних ознак НДСТ) дещо перевищували нормативні показники (таблиця 4.2.1.) (рис. 4.2.2.).

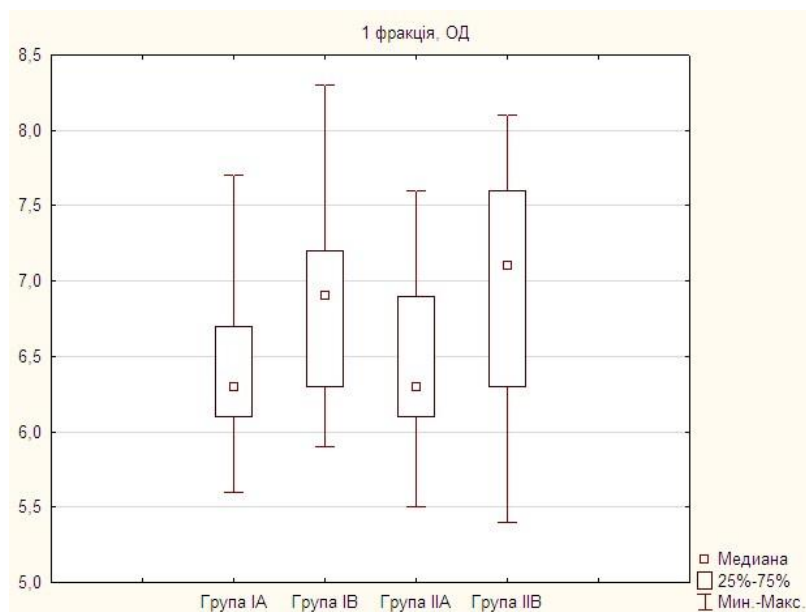


Рис. 4.2.2. Рівень хондроїтин-6-сульфатів (1 фракція) у обстежених дітей.

Найбільш суттєве зниження показників обміну сполучної тканини було зареєстровано у дітей всіх обстежуваних груп за рахунок 2 та 3 фракції, до яких входять хондроїтин-4-сульфати та дерматансульфати (2 фракція) та кератан- і гепарансульфати (3 фракція), що присутні у тканині легенів (рис. 4.2.3. та рис. 4.2.4.).

2 фракція (хондроїтин-4-сульфати та дерматансульфати) була знижена у дітей усіх груп: група 1А (1,7 [1,3; 2,0]), група 1В (2,1 [1,6; 3,0]), група 2А (1,7 [1,4; 2,0]), та у групі 2В (2,2 [2,0; 3,0]), при нормі за віком 3,5-4,3 ОД (рис. 4.2.3.).

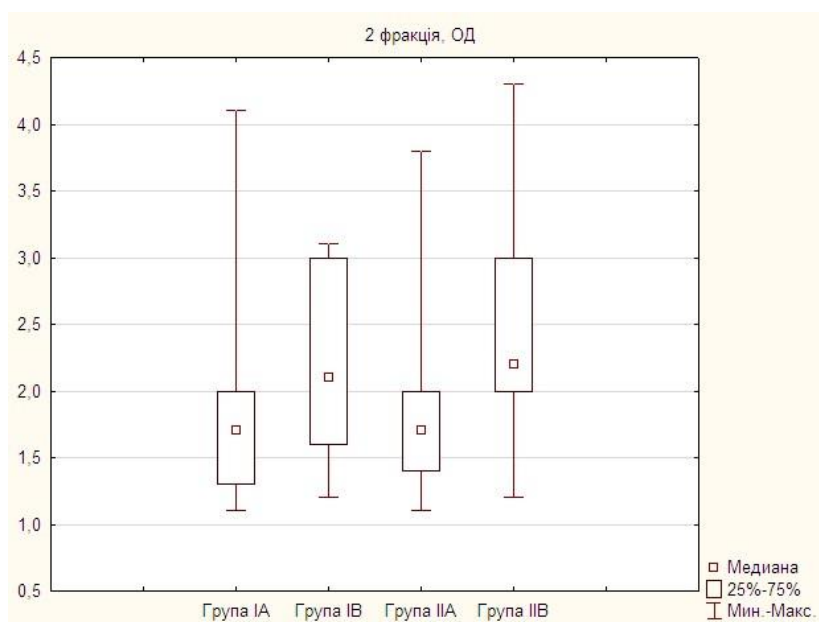


Рис. 4.2.3. Рівень хондроїтин-4-сульфатів і дерматансульфатів (2 фракція) крові у обстежених дітей.

3 фракція (кератан- і гепарансульфати) була також знижена у дітей усіх груп: група 1А (1,3 [1,2; 1,7]), група 1В (1,3 [1,2; 2,2]), група 2А (1,3 [1,2; 1,6]), та у групі 2В (1,9 [1,5; 2,1]), при нормі за віком 2,5-3,1 ОД (таблиця 4.2.4.).

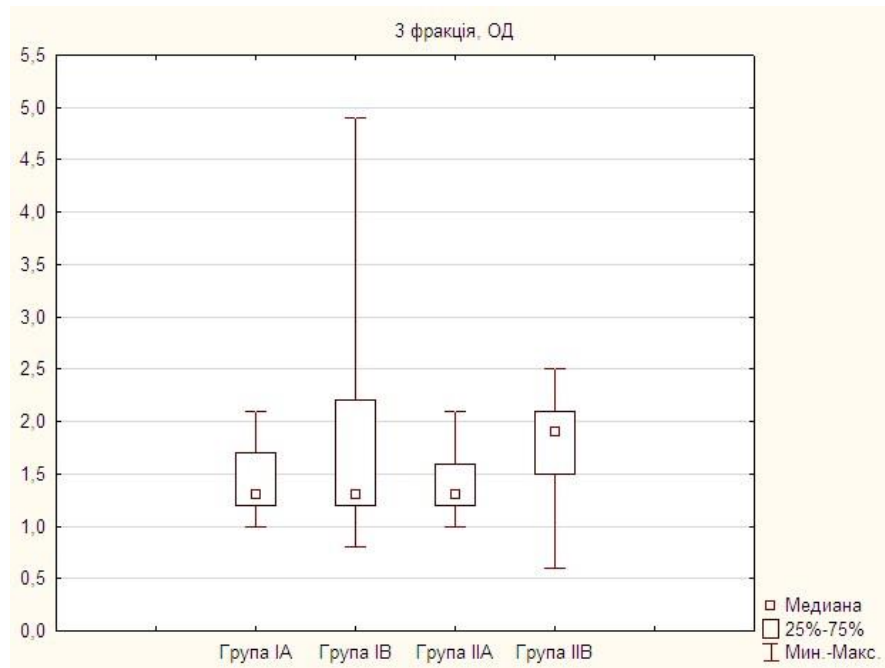


Рис. 4.2.4. Рівень кератан- і гепарансульфатів (3 фракція) крові у обстежених дітей.

Рівень загальних хондроїтинсульфатів у пацієнтів груп 1А та 2А був ближчим до нормативних показників (вікова норма до 100 г/л) та склав відповідно 0,100 [0,095; 0,113] г/л та 0,128 [0,108; 0,133] г/л; тоді як у дітей без фенотипічних ознак НДСТ (групи 1В та 2В) було зазначено підвищення рівня загальних хондроїтинсульфатів до 0,108 [0,095; 0,125] г/л та 0,130 [0,097; 0,162] г/л відповідно (рис. 4.2.5.).

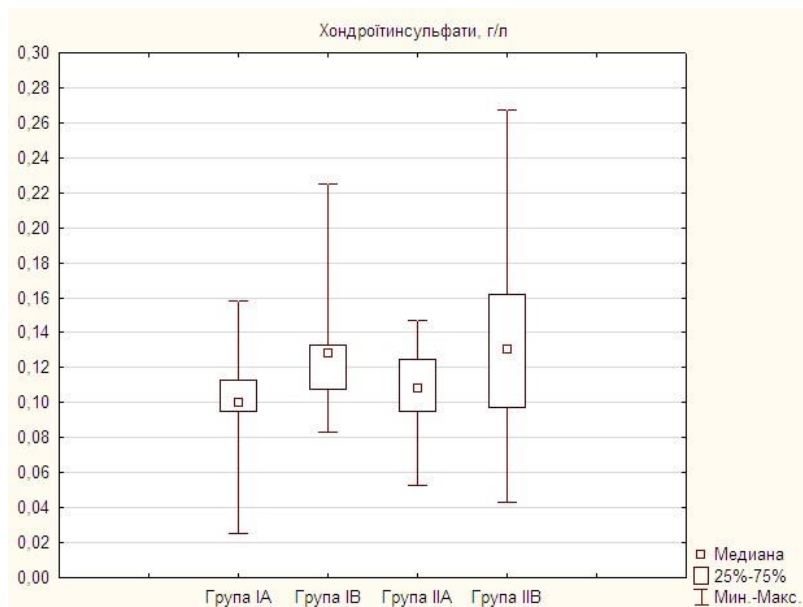


Рис. 4.2.5. Рівень загальних хондроїтинсульфатів крові у обстежених дітей.

Рівень уронових кислот сечі у дітей усіх груп залишався у межах вікової норми (3,5-5,5 мг/доба). Так у дітей 1А групи середній рівень уронових кислот сечі склав 4,77 [3,40; 5,73] мг/доба, у дітей 1В групи – 3,79 [2,50; 5,56] мг/доба, у дітей 2А групи – 4,36 [3,61; 5,23] мг/доба, та у дітей 2В групи – 5,01 [3,38; 6,47] мг/доба (рис. 4.2.6).

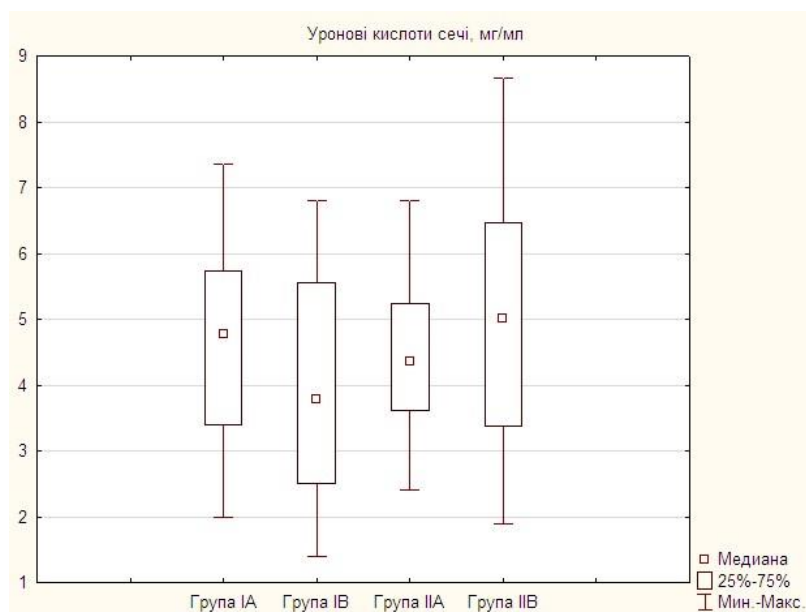


Рис. 4.2.6. Рівень уронових кислот сечі у обстежених дітей.

## **Висновки та обговорення.**

При оцінюванні рівнів біохімічних маркерів обміну сполучної тканини (рівень глікозаміногліканів сироватки крові та уронових кислот сечі) статистично значущих відмінностей між показниками обстежених дітей не було знайдено. Проте, було відзначено суттєве зниження показників обміну сполучної тканини у дітей всіх обстежуваних груп за рахунок 2 та 3 фракції, до яких входять хондроїтин-4-сульфати та дерматансульфати (2 фракція) та кератан- і гепарансульфати (3 фракція).

Дефіцит хондроїтин-4-сульфат (який є компонентом судинної стінки) та гепарансульфату (основний компонент судинного глікокаркасу) відображає функціональні та структурні порушення ендотелію під час захворювань бронхолегеневої системи. Більшість функцій ендотелію реалізується завдяки його взаємодії з міжклітинним матриксом сполучної тканини, ГАГ входять до складу глікокаліксу ендотелію та представлені в базальній мембрані судинної стінки. Під час гострих захворювань дихальних шляхів на тлі вентиляційних порушень та альвеолярної гіпоксії дезорганізація матриксу сполучної тканини є патогномонічними у підтримці патологічного процесу у дихальних шляхах [180, 181].

ГАГ відіграють значну роль у багатьох патофізіологічних процесах, що відбуваються в ЕСМ легенів: вони регулюють гідратацію та водяний гомеостаз; підтримують структуру та функціонування; модулюють запальну реакцію; впливають на відновлення та реконструкцію тканин [98].

У сполучній тканині всі ГАГ ковалентно з'єднані з білками, створюючи макромолекулярні протеогліканові агрегати. Під час руйнування сполучної тканини кількість вільних ГАГ у крові збільшується, що може підвищувати їх екскрецію із сечею [182].

Таким чином, визначення метаболітів сполучної тканини крові та сечі не мало суттєвого впливу на прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей до 5 років на тлі гострого бронхіту.

### **Матеріали розділу представлено в публікаціях:**

1. Стрелкова М. І. Клінічне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з обструктивним бронхітом / Г. С. Сенаторова, М. І. Стрелкова, Н. В. Башкірова, Д. А. Кормилець, С. В. Глущенко // Медичний форум. – 2017. – № 12 (12). – С. 47–54. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

2. Стрелкова М. І. Особливості перебігу обструктивного бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Г. С. Сенаторова, М. І. Стрелкова, Н. В. Башкірова // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 22–23 березня 2018 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2018. – С. 6–7. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).*

3. Strelkova M. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children / M. Strelkova, G. Senatorova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 143–147. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

4. Strelkova M. Features of Phenotypic Manifestations, Anamnesis, Connective Tissue Metabolism among Children on the Background of Acute Bronchitis / Strelkova M. I., Senatorova G. S. // Український журнал медицини, біології та спорту 2020, 5(1): 204–209 *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*



## РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМІВ G-1607GG ГЕНУ MMP1, A-82G ГЕНУ MMP12, TYR113HIS ГЕНУ ERH1, A2254G ГЕНУ AQP5 НА ПЕРЕБІГ БРОНХІТУ У ДІТЕЙ ЗІ СПОЛУЧНОТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ.

### 5.1 Оцінка впливу поліморфізмів G-1607GG гену MMP1 та A-82G гену MMP12 на формування синдрому візінг у дітей

Аналіз генотипування MMP-1 (G-1607GG) - послідовності продукту ПЛР та індукованого гетеродуплексного генератора (IHG). Чотири різних згенерованих гетеродуплекса ділили на чотири смуги: дві верхні смуги (~ 250 і 300 п.н., аллель GG), дві нижні смуги (~ 200 п.н., аллель G). Гомодуплекси з'являються як одна смуга на ~ 130 п.н.

Аналізу генотипування MMP-12 (-82 A/G). Після реакції ПЛР продукт ампліфікації становив 199 п.н. Після реакції рестрикції аллель типу А залишалася незмінною (розміром 199 п.н.). Що стосується аллели варіанту G, рестрикція PvuII привела до появи 2 фрагментів - 175 п.н. та 24 п.н. Гетерозиготи були візуалізовані двома фрагментами - один довжиною 199 п.н., другий - 175 п.н. (Таблиця 5.1.1).

Таблиця 5.1.1.

#### ПЛР-праймери та умови RFLP для поліморфізмів, оцінені методом ПЛР

Ген	Поліморфізм	ПЛР-праймери та температура (Ta)	Розмір продукту ПЛР	Рестрикційний фермент	Фрагменти, що ідентифікують генотипи (пари основ)
MMP-1	-1607 1G/2G rs1799750	5'-TGC CAC TTA GAT GAC CAA ATT G-3' (sense) 5'-GAT TCC TGT TTT CTT TCT GCG T-3' (antisense) Ta = 53°C	~ 200 bp  ~ 250 и 300 bp	AluI (Fermentas)	1G/1G 1G/2G 2G/2G
MMP-12	-82 A/G rs2276109	5'-GAGATAGTCAAGGGATGATATCAGC-3' (sense) 5'-AAGAGCTCCAGAAGCAGTGG-3' (antisense) Ta = 60°C	199 bp (A) 175 + 24 bp (G)	PvuII (Fermentas)	A/A A/G G/G

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу G-1607GG гена MMP-1 у основній групі хворих та в групі порівняння відповідав очікуваному при

рівновазі Харді-Вайнберга. Результати дослідження поліморфного локусу локусу G-1607GG гена *MMP-1* представлені у таблиці 5.1.2.

Таблиця 5.1.2.

Частота виявлення генотипів поліморфного локусу G-1607GG гена *MMP-1* у основній групі хворих та в групі порівняння

Показники		Група 1		Група 2		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)	Показник відносного ризику ВР (95 % ДІ)
		Абс.	%	Абс.	%			
Генотипи поліморфного локусу G-1607GG гена <i>MMP-1</i>	1G/1G	27	50,0	15	30,6	3,999	= 0,0539	1,63 (0,9-2,6)
	1G/2G	12	22,2	11	22,4	0,001	= 0,978	0,98 (0,4-2,3)
	2G/2G	15	27,8	23	47,0	4,051	= 0,0493	0,59 (0,226 - 0,638)

Рівень розподілу генотипу за SNP *MMP-1* -1607 2G між пацієнтами основної групи та контрольною групою не виявив статистично значущі відмінності ( $p > 0,017$  з урахуванням поправки Бенферроні). Із 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг у 27 дітей (50,0%) було виявлено гомозиготний генотип 1G/1G, 12 дітей (22,2%) були гетерозиготними (1G/2G), а 15 (27,8%) мали гомозиготний генотип 2G/2G. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним чином: 15 пацієнтів (30,6%) генотип 1G/1G, 11 (22,4%) були гетерозиготними (1G/2G), та 23 (47,0%) мали гомозиготний генотип 2G/2G (Рис. 5.1.1.).

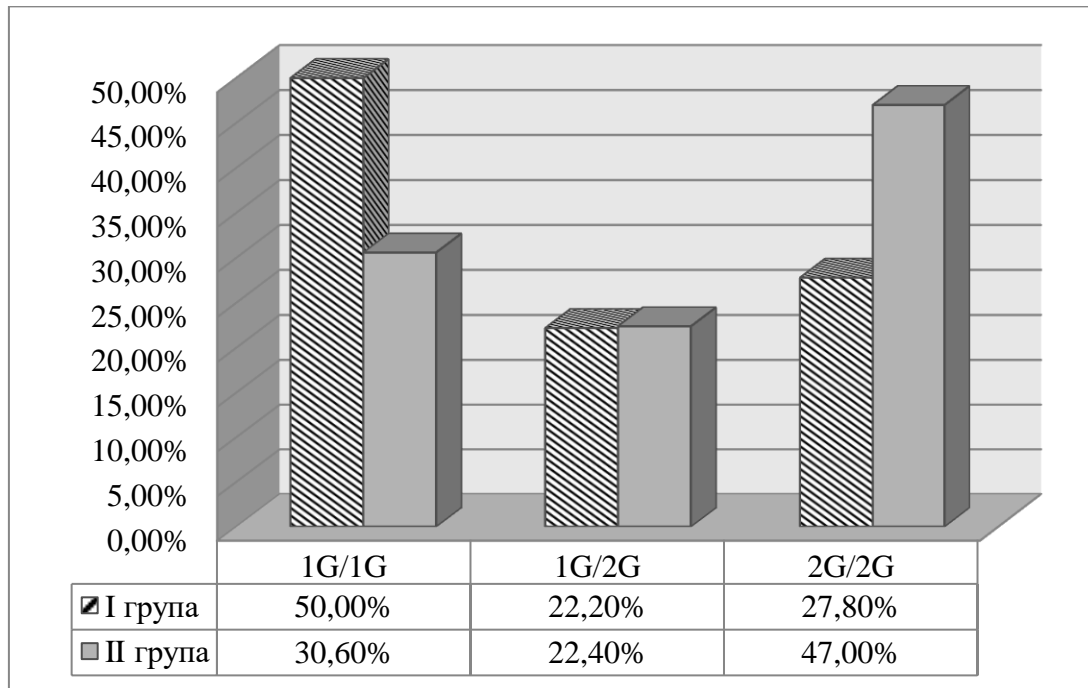


Рис. 5.1.1. Аналіз однонуклеотидного поліморфізму MMP-1 -1607 1G/2G (SNP)

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі 1G, були частіше виявлені (1G/1G + 1G/2G, 39 [72,2%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж у групі порівняння (1G/1G + 1G/2G, 26 [53,1%]), проте, при статистичному аналізі отриманих результатів значущої різниці впливу однонуклеотидного поліморфізму MMP-1 -1607 1G/2G на ризик розвитку синдрому візинг у дітей, що хворіють на гострий бронхіт знайдено не було.

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу 82 A/G гена *MMP-12* у основній групі хворих та в групі порівняння представлено у таблиці 5.1.3.

Таблиця 5.1.3.

Частота виявлення генотипів поліморфного локусу 82 A/G гена *MMP-12* у основній групі хворих та в групі порівняння

Показники		Група 1		Група 2		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)	Показник відносного ризику ВР (95 % ДІ)
		Абс.	%	Абс.	%			
Генотипи поліморфного локусу 82 A/G гена <i>MMP-12</i>	A/A	30	55,6	17	34,7	4,507	= 0,034	1,60 (1,01-2, 50)
	A/G	12	22,2	6	12,2	1,773	= 0,183	1,82 (0,70- 4,40)
	G/G	12	22,2	26	53,0	10,494	= 0,002 <sup>1</sup>	0,41 (0,20-0,70)

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей між групами (p < 0,017).

Порівняння розподілу генотипу за SNP *MMP-12* -82 A>G між пацієнтами основної і контрольної групи виявило статистично значущу відмінність (p < 0,017 з урахуванням поправки Бенферроні). З 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг 30 дітей (55,6%) мали гомозиготний генотип AA, 12 дітей (22,2%) були гетерозиготними (AG), та 12 (22,27%) мали гомозиготний генотип GG. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним чином: 17 пацієнтів (34,7%) генотип AA, 6 (12,2%) були гетерозиготними (AG), та 26 (53,0%) мали гомозиготний генотип GG (Рис. 5.1.2.).

Генотипи, що містить принаймні один варіант алелі А, зустрічалися частіше (AA+AG, 42 [77,8%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж в контрольній групі (AA+AG, 23 [46,9%]). Таким чином, у доміантних моделях носії генотипів А-алелей, у 2 рази мають більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівняно з пацієнтами, що мають генотип GG (ВР = 2,05; 95% ДІ (СІ) = 1,23-3,38; p = 0,002).

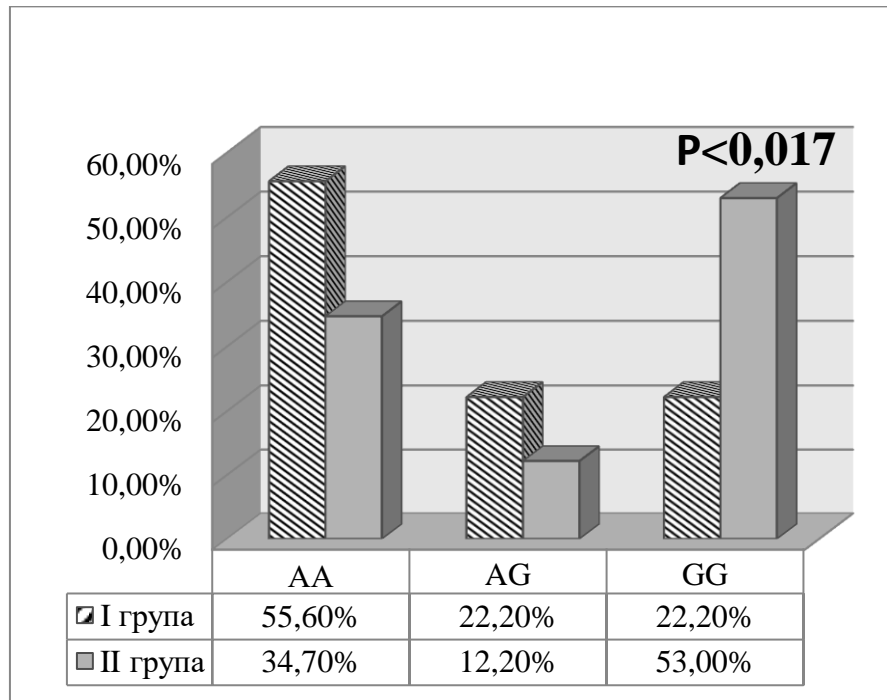


Рис. 5.1.2. Аналіз однонуклеотидного поліморфізму MMP-12 -82 A>G (SNP)

### Висновки та обговорення

У цьому дослідженні ми виявили роль поліморфізмів у промоторах генів MMP-1 та MMP-12 при формуванні синдрому візинг у дітей із гострим бронхітом. Доведено достовірний вплив поліморфізму MMP-12 -82 A>G на ризик формування синдрому візинг (OR = 2,05; 95% ДІ (CI) = 1,23-3,38;  $p = 0,002$ ), проте, при статистичному аналізі отриманих результатів значущої різниці впливу однонуклеотидного поліморфізму MMP-1 -1607 1G/2G на ризик розвитку синдрому візинг у дітей, що хворіють на гострий бронхіт знайдено не було.

MMP є цікавими кандидатами в гени відповідальні за ремоделювання бронхолегеневої системи. Великий інтерес до MMP, та велика кількість дослідників показали участь MMP у запальних захворюваннях дихальних шляхів [183-187]. Зверхекспресія людського MMP-1 приводила до еміфіземи у трансгенних мишей [187]. Хоча актуальність цих моделей тварин для хворих людей не була доведена, вони припускають критичну роль цих протеїназ в руйнуванні тканин легенів.

За даними Huang CD та ін. (2009) [189] довели, що генотипи 1G поліморфізму MMP-1 з'язані з постійною обструкцією дихальних шляхів за наявності БА, а носії гетерозиготного генотипу 1G (1G/2G) найбільш схильні до персистуючої обструкції дихальних шляхів при астмі.

Раніше було показано, що більшість досліджуваних поліморфізмів змінюють експресію генів [184, 1861]. Вставка G в положенні -1607 у промотор гену MMP-1 створює сайт, що підтримує фактори транскрипції, ETS-1 [187]. Joos L. та ін. (2002) відмічають, що гаплотип MMP-1 був пов'язаний зі швидким зменшенням функцій легких [187]. Алель -1607 2G/2G пов'язується із зменшенням експресії гену MMP-1 та, відповідно, очікується, що вона виконує протекторну функцію від швидкого зниження функції легень.

Дані літератури вказують на вплив 1G поліморфізму MMP-1 при хронічному запаленні за наявності БА, проте, впливу однонуклеотидного поліморфізму MMP-1 -1607 на розвиток синдрому візинг у дітей при гострому бронхіті знайдено не було.

Ми досліджували роль поліморфізму MMP-12 -82 A>G в розвитку синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом та виявили, що алель варіанту G може надавати захисну дію. Експресія гену MMP регулюється безліччю стимулюючих та пригнічують чинників, які впливають на множинні сигнальні шляхи. Комплекси AP-1 грають критичну роль в регуляції кількох MMP, включаючи MMP-12. На базальні та індукційні рівні експресії гена MMP можуть впливати генетичні варіації, які, в свою чергу, впливають на розвиток або прогресування деяких захворювань.

Наші результати показали, що алель A, а також генотипи A (AA, AG) частіше зустрічались в групі дітей, які мали ускладнений перебіг бронхіту у вигляді синдрому візинг, що приблизно в 2 рази підвищує ризик розвитку синдрому візинг. До теперішнього часу, наскільки нам відомо, ніяке інше дослідження в літературі не описує вплив SNP MMP-12 -82A>G на ризик розвитку синдрому візинг у дітей.

MMP-12-82 A> G SNP було досліджено Т. Tacheva і ін. (2017) [30], і так само Hunninghake GM та ін. (2009) [190] в популяціях Польщі та Болгарії, як фактор, що впливає на функцію легенів у дітей з БА. Було висловлено припущення, що аллель варіанту G пов'язана з кращими показниками функції легень. Та ж група дослідників повідомила, що аллель варіанту G була пов'язана зі зниженням ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) серед курців та інших хронічних запальних захворювань легенів. Наші дані припускають аналогічний зв'язок: носії генотипів GG-генопитів мають приблизно у 2 рази менший ризик розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту. Два інших дослідження підтверджують захисний ефект аллеля варіанту G промоторного поліморфізму ХОЗЛ [191, 192].

Багато типів клітин відіграють роль у формуванні синдрому візинг, включаючи епітелій дихальних шляхів, клітини гладеньких м'язів, еозинофіли і макрофаги. Результати, представлені Woodruff PG. та ін. (2004) [193], показали збільшення маси гладком'язових клітин дихальних шляхів уздовж бронхіального дерева, з ознаками гіпертрофії клітин та гіперплазії при бронхіальній астмі. Клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів людини можуть секретувати MMP та їх природні інгібітори, тканинні інгібітори металопротейназ (ТІМП), які грають роль в імуномодуючих механізмах, що регулюють склад позаклітинного матриксу (ECM) у пацієнтів з астмою [194]. Альвеолярні макрофаги, які, як відомо, грають важливу роль в гострому та хронічному запаленні легенів, є основним джерелом MMP-12.

Таким чином, наші дослідження показали доцільність проведення виявлення генетичної мутації у SNP MMP-12 -82A>G, через те, що наявність генотипу А (AA, AG) 2 рази підвищує ризик розвитку синдрому візинг у дітей до 5 років на тлі гострого бронхіту.

## 5.2 Оцінка впливу поліморфізму TYR113HIS гену EPHX1 на формування синдрому візінг у дітей

Мікросомальне епоксидгідролаза (EPHX1) – це фермент, який бере участь в захисному механізмі від окисного стресу. EPHX1 раніше вивчалася у зв'язку з ХОЗЛ [52-60].

Фермент EPHX1 – важливий фермент біоперетворення фази II, каталізуючи гідроліз різних епоксидів та реакційноздатних проміжних епоксидів на менш реакційноздатні та більш водорозчинні дегідродолі [61]. Генетичні поліморфізми в цих двох детоксикаційних та антиоксидантних ферментах можуть бути важливими ознаками, оскільки вони можуть впливати на функцію білків та суттєво впливати на детоксикацію та окислювальний стрес, відіграючи тим самим вирішальну роль у захворюванні. Поліморфна алель EPHX1 (1q42.1) Tyr113His асоціюється із зміненою активністю EPHX1 [62]. Повідомлялося про чотири групи можливих фенотипів EPHX1, що мають різну активність (швидкий, нормальний, повільний і дуже повільний) [52], і фермент розглядається як можливий детермінант чутливості до ХОЗЛ, але з суперечливими результатами [52-60].

Отриманий нами розподіл частот генотипів поліморфного локусу Tyr113His гена *EPHX1* у основній групі хворих та в групі порівняння представлено у таблиці 5.2.1.



Частота виявлення генотипів поліморфного локусу Tyr113His гена *EPHX1*  
у основній групі хворих та в групі порівняння

Показники		Група 1		Група 2		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)	Показник відносного ризику ВР (95 % ДІ)
		Абс.	%	Абс.	%			
Генотипи поліморфного локусу Tyr113His гена <i>EPHX1</i>	Tyr/Tyr	24	44,4	9	18,4	8,023	= 0,008 <sup>1</sup>	2,41 (1,20- 4,60)
	Tyr/His	23	42,6	14	28,6	2,194	= 0,139	0,45 (0,19-1,00)
	His/His	7	13,0	26	53,0	18,970	= 0,05	0,86 (0,53 -1,21)

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей між групами (p < 0,017).

Рівень розподілу генотипу за SNP Tyr113His гена *EPHX1* Tyr/Tyr між пацієнтами основної групи та контрольною групою виявив статистично значущі відмінності (p < 0,017 з урахуванням поправки Бенферроні). Із 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візінг ом у 24 дітей (44,4%) було виявлено гомозиготний генотип Tyr/Tyr, 23 дитини (42,6%) були гетерозиготними (Tyr/His), а 7 (27,8%) мали гомозиготний генотип His/His. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним чином: 9 пацієнтів (18,4%) мали генотип Tyr/Tyr, 14 (28,6%) були гетерозиготними (Tyr/His), та 26 (53,0%) мали гомозиготний генотип His/His (Рис. 5.2.1.).

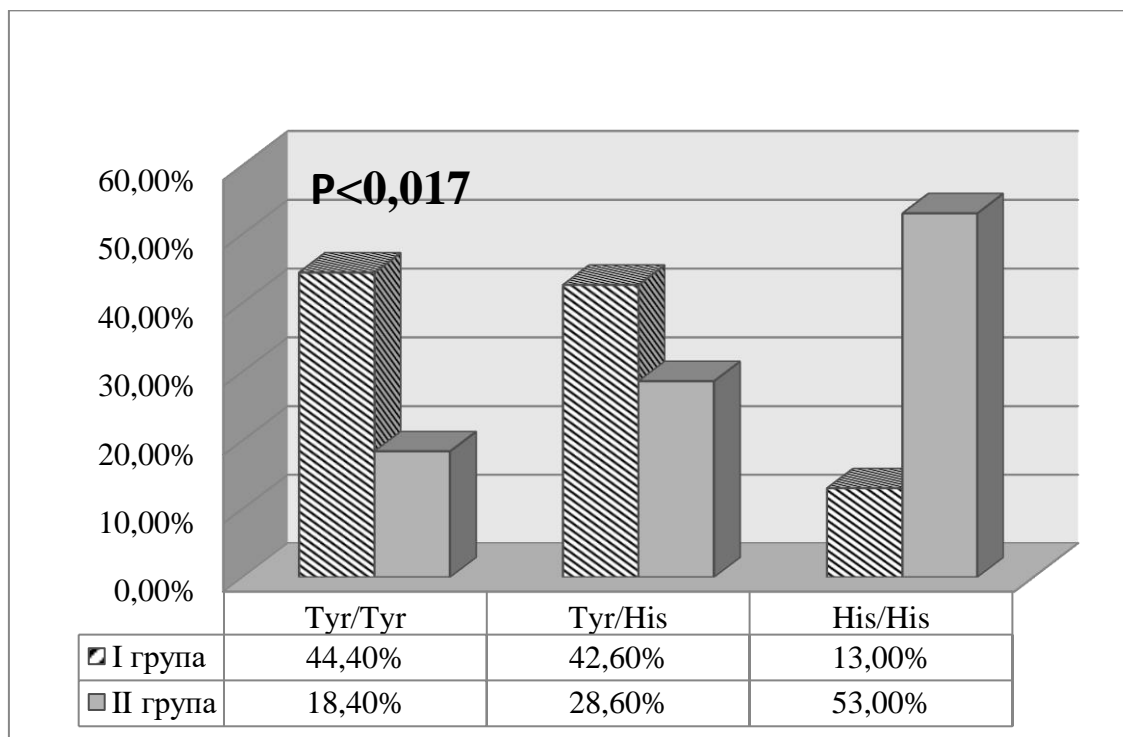


Рис. 5.2.1. Аналіз однонуклеотидного поліморфізму Tyr13His гена *EPHX1* (SNP)

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі Tyr, були частіше виявлені (Tyr/Tyr + Tyr/His, 47 [87,0%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візінг ом, ніж в контролі (Tyr/Tyr + Tyr/His, 15 [47%]). Таким чином, у домінантних моделях носії генотипів Tyr-аллелей, мають у 4,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візінг у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип Tyr/Tyr (BP = 4,45; 95% ДІ: 2,23 – 8,84, p = 0,008).

### Висновки та обговорення.

Проведений аналіз отриманих нами результатів генного поліморфізму виявив, що серед дітей, які мали синдром візінг у 4,5 рази частіше зустрічався генотип Tyr/Tyr, ніж у дітей групи порівняння (p = 0,008). Таким чином, встановлено, що у дітей на тлі «ослабленого» генотипу Tyr/His та His/His вірогідність формування ускладненого перебігу у вигляді синдрому візінг у зменшується.

Повідомлялося, що у популяції центральної області Тунісу поліморфізм генів ERHX1 може бути пов'язаний з варіаціями активності ERHX1. Підвищений ризик ХОЗЛ спостерігався у суб'єктів з генотипом ERHX1 His113-His113 (відношення шансів = 2,168; довірчий інтервал 1,098-4,283;  $p = 0,02386$ ). Була також виявлена значна асоціація між цим генотипом та емфіземою та відзначався достовірний зв'язок 113His/His ERHX1 з порушенням функції легенів [165-167]. Також нами були знайдені повідомлення про вплив поліморфних варіантів гену ERHX1 на популяцію жителів Курської області [68]. Отримані Кононихіною Н.В. та співавторами (2011) [68] результати свідчать про значний внесок мутантного генотипу 113His/His гена ERHX1 в розвиток професійного та непрофесійного бронхіту, а також дозволяють розглядати його як гена-кандидата у виникненні хронічного бронхіту (як професійного, так і непрофесійного генезу). При вивченні частоти розподілу алелей Tyr і His у дітей з пневмоніями (за роботами Козлової О.А. та співавторів (2011)) [195] встановлено, що алель Tyr з високою часткою ймовірності зустрічається у пацієнтів з більш важкими формами захворювання, що супроводжуються синдромом візинг.

Проте, вивчення робіт Акрагова А. та співавторів (2017) [69] виявило, що при наявності алеля Tyr у поліморфізмі гена ERHX1 Tyr113His – у обстежуваних пацієнтів значно підвищується ризик розвитку ХОЗЛ у популяції Казахстану.

Таким чином, отримані нами дані відносно впливу поліморфізму гена ERHX1 Tyr113His на обстежуваних дітей свідчать про протекторну дію поліморфізму 113 His/His у дітей з гострим бронхітом щодо формування синдрому візинг, через здатність його «гальмувати» механізми окисного стресу при гострих захворюваннях у дітей, але, зважаючи на дані літератури, можна припустити, що за умов рекурентних запальних процесів бронхолегеневої системи поліморфізм 113His/His завдяки притаманним йому «гальмівним» механізмам буде сприяти хронізації запальних процесів у більш дорослому віці.

### 5.3 Оцінка впливу поліморфізму A2254G гену AQP5 на формування синдрому візинг у дітей

Відомо, що AQP5 має вирішальне значення для секреції слизу дихальних шляхів [71-73]. Зниження рівня білка AQP5 пов'язано з підвищеною секрецією слизу та зниженням секреції рідини з епітелію дихальних шляхів, що призводить до високої в'язкопружності слизу [74-77]. Зміна компонентів слизу може перешкоджати його взаємодії з війками та уповільнювати його виведення з легень [78].

За даними літератури поодинокий нуклеотидний поліморфізм (SNP) у інтроні 3 (rs3736309) був пов'язаний з наявністю ХОЗЛ у китайській популяції, але не з показниками поперечного перерізу функції легенів або тяжкості ХОЗЛ. [11] Невідомо, чи корелює поліморфізм в AQP5 зі зниженням легеневої функції, ознакою, що пов'язана із розвитком та прогресуванням ХОЗЛ.

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу A2254G гену AQP5 у основній групі хворих та в групі порівняння відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга [164]. Результати дослідження поліморфного локусу локусу A2254G гену AQP5 представлені у таблиці 5.3.1.

Таблиця 5.3.1.

Частота виявлення генотипів поліморфного локусу A2254G гену AQP5 у основній групі хворих та в групі порівняння

Показники		Група 1		Група 2		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)	Показник відносного ризику ВР (95 % ДІ)
		Абс.	%	Абс.	%			
Генотипи поліморфного локусу A2254G гену AQP5	A/A	26	48,2	12	24,5	6,176	= 0,018	1,96 (1,11 – 3,40)
	A/G	24	44,4	24	49,0	0,12	= 0,017 <sup>1</sup>	0,27 (0,10– 0,70)
	G/G	4	7,4	13	26,5	6,817	= 0,64	0,91 (0,60 – 1,30)

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей між групами (p<0,017).

Рівень розподілу генотипу за SNP A2254G гену AQP5 A>G між пацієнтами основної групи та контрольною групою виявив статистично значущі відмінності ( $p < 0,017$  з урахуванням поправки Бенферроні). Із 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг у 26 дітей (48,2%) було виявлено гомозиготний генотип A/A, у 24 дітей (44,4%) були гетерозиготними (A/G), а 4 дитини (7,4%) мали гомозиготний генотип G/G. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним чином: 12 пацієнтів (24,5%) генотип A/A, 11 (49,0%) були гетерозиготними (A/G), та 13 (26,5%) мали гомозиготний генотип G/G (Рис. 5.3.1.).

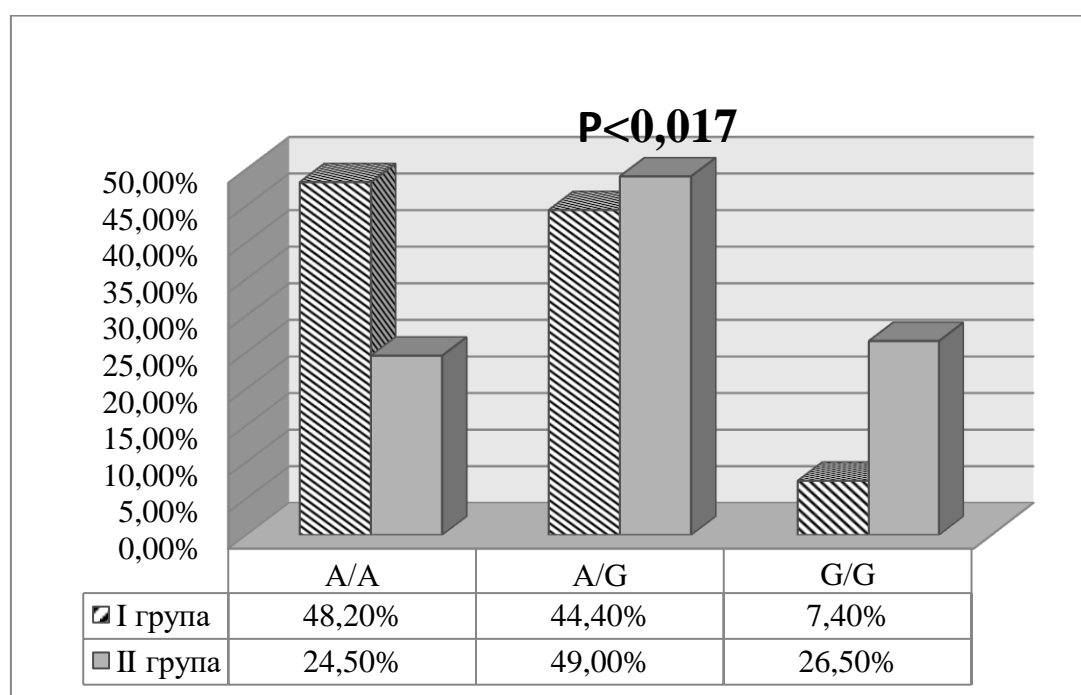


Рис. 5.3.1. Аналіз однонуклеотидного поліморфізму A2254G гену AQP5 (SNP)

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі 1G, були частіше виявлені (A/A + A/G, 50 [92,6%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг ом, ніж в контролі (A/A + A/G, 36 [73,5%]). Таким чином, у домінантних моделях носії генотипів А-аллелей, мають у 2,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип G/G (BP = 2,47; ДІ = 1,02-5,93;  $p = 0,017$ ).

## **Висновки та обговорення.**

Отримані нами дані підтверджують протекторний вплив алелі G тому, що носії генотипів A-аллелей, мають у 2,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип G/G (BP = 2,47; ДІ = 1,02-5,93; p = 0,017).

За даними літератури ідентифіковано два SNP в гені AQP5, які значною мірою пов'язані зі швидкістю зниження функції легень, включаючи SNP в інтроні 3 (rs3736309), де носії алелі G мали нижчу поширеність ХОЗЛ у китайській популяції. [82] також нами були знайдені дані досліджень Anderson et al. [86], які підтверджують, що аллель G може забезпечувати деякий захист від ХОЗЛ, оскільки аллель G у rs3736309 була пов'язана зі значним ослабленням зниження функції легень у курців [81, 82, 85, 86].

Отже, отримані нами дані підтверджують протекторну дію щодо обструктивних ускладнень з боку бронхолегеневої системи у носіїв генотипу G/G в гені AQP5.

## **Матеріали розділу представлено в публікаціях:**

1. Стрелкова М. І. Оптимізація диференціальної діагностики та лікування дітей із синдромом бронхіальної обструкції / Г. С. Сенаторова, Н. В. Башкірова, М. І. Стрелкова // Здоров'я України. – 2017. – № 1. – С. 3–5. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

2. Strelkova M. Polymorphism of EPOX1 Gene in Children with an Acute Bronchitis with Wheezing Syndrome / M. Strelkova, G. Senatorova, Ye. Ivanova, N. Bashkirova // European Journal of Pediatrics. – 2019. – Vol. 178, Issue 11 : European Academy of Paediatrics (EAP) 2019 Congress and Master Course, Porto, September 19–22, 2019. – P. 1797–1798. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку).*

3. Strelkova M. Features of Phenotypic Manifestations, Anamnesis, Connective Tissue Metabolism among Children on the Background of Acute Bronchitis / Strelkova M. I., Senatorova G. S. // Український журнал медицини, біології та спорту 2020, 5(1): 204–209 *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ РІВНЯ ЦИНКУ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА МАГНІЮ СИРОВАТКИ КРОВІ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ГОСТРОГО БРОНХІТУ

Серед факторів, що мають особливе значення для підтримки здоров'я людини, одна з найважливіших ролей належить мікронутрієнтам — життєво важливим мінеральним речовинам. Мікронутрієнти, або мікроелементи, забезпечують функціонування близько 200 ферментів, каталітична активність яких залежить від адекватного надходження останніх в організм людини [196-198]. Дисбаланс мікроелементів призводить до порушення функціонування всіх органів і систем організму, змін метаболізму, що може спричинити зниження імунологічної та загальної резистентності, розвиток хронічних хвороб [199-201].

Нормальний вміст цинку в плазмі крові дітей віком від 1 до 5 років становить 10,0-18,0 мкмоль/л [152-154]. Отримані нами результати свідчать, що у підгрупах ІВ та ІІВ (діти без фенотипічних ознак НДСТ) вміст сироваткового цинку трохи вище та коливається в межах 15,36 [14,17; 16,57] мкмоль/л та 16,34 [10,60; 17,79] мкмоль/л відповідно, тобто знаходиться на верхній межі норми. У дітей групи ІА та ІІА середній вміст сироваткового цинку теж був у межах вікової норми, але був кілька знижений в порівнянні з показниками підгруп В та коливався в межах 13,56 [12,03; 14,65] мкмоль/л та 16,34 [10,60; 17,79] мкмоль/л відповідно (рис. 6.1., талл. 6.1. та 6.3), проте статистичної різниці між підгрупами знайдено не було.



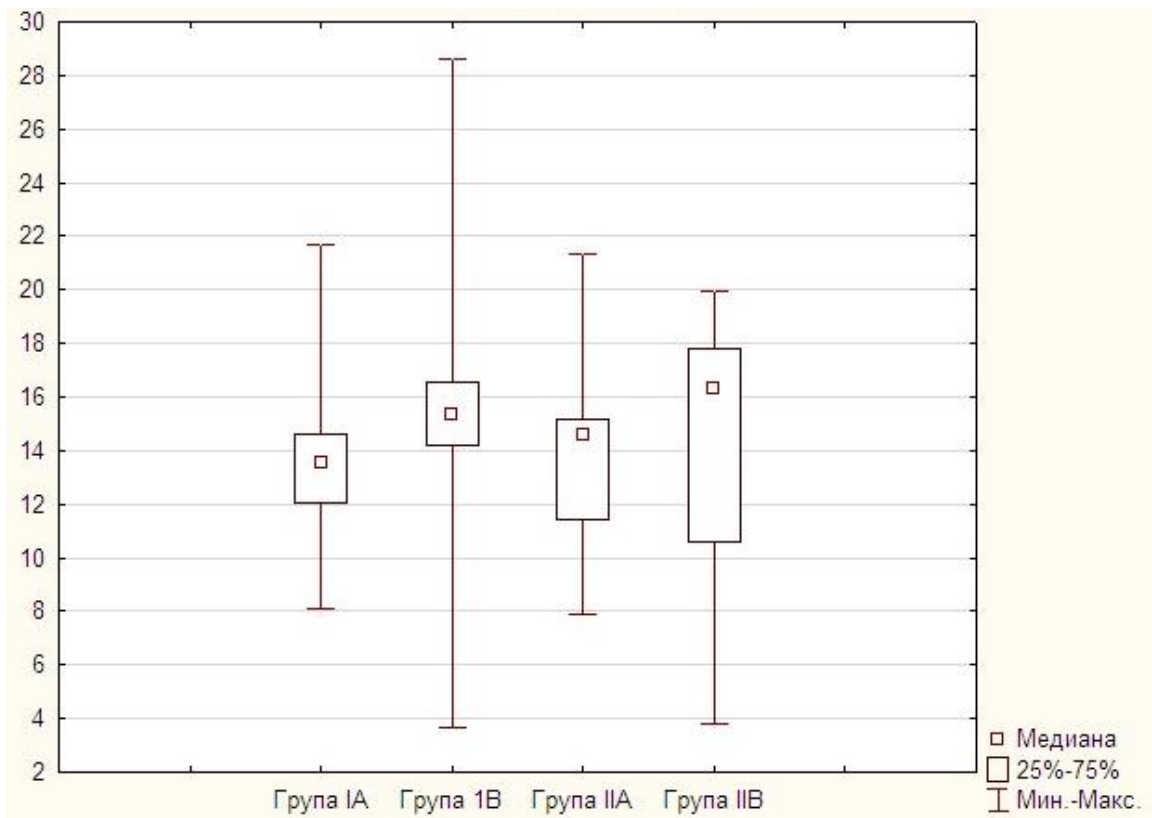


Рис. 6.1. Аналіз рівня Zn крові у дітей в залежності від клінічного перебігу гострого бронхіту та наявності НДСТ

Таблиця 6.1

Показники рівня Zn плазми крові у дітей, хворих на гострий бронхіт (Me [Lq; Uq])

Група	IA	IB	IIA	IIB
Zn, мкмоль/л	13,56 [12,03; 14,65]	15,36 [14,17; 16,57]	14,61 [11,45; 15,14]	16,34 [10,60; 17,79]

Проте, в процесі аналізу отриманих даних щодо рівня цинку плазми крові було виявлено статистично значущу різницю між рівнем цинку крові у хлопчиків (15,2 [14,2; 17,08] ) та дівчат (11,67 [11,45; 14,71]) (Рис. 6.2.), у обстежуваних хлопчиків рівень цинку сироватки крові достовірно вищий за показники дівчат.

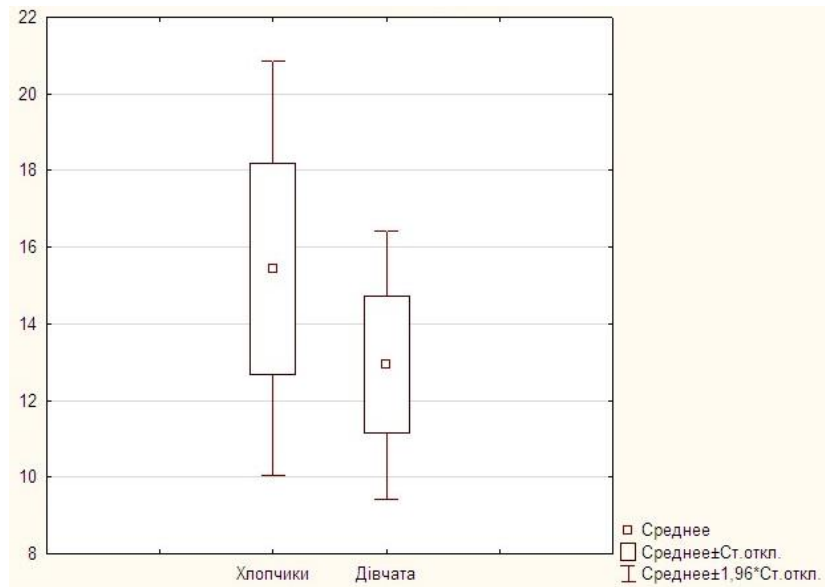


Рис. 6.2. Рівень Zn крові у дітей з гострим бронхітом в залежності від статі

Магній є кофактором понад 300 ферментів та бере участь у багатьох фізіологічних функціях [202]. Оскільки він є природним антагоністом кальцію, він призводить до розслаблення гладенької мускулатури [203]. На додаток, магній пригнічує збудливість м'язових волокон за рахунок зменшення секреції ацетилхоліну з рухових нервових терміналів. Він також пригнічує вироблення медіаторів запалення, сприяючи стабілізації Т-клітин та інгібуючи дегрануляцію тучних клітин. Вищезазначені дії магнію вказують на можливу роль дефіциту магнію, як фактора ризику розвитку синдрому візінг у дітей [204].

Таблиця 6.2

Показники рівня Mg сироватки крові у дітей, хворих на гострий бронхіт  
(Me (Lq; Uq))

Група	IA	IB	IIA	IIB
Mg, ммоль/л	0,88 [0,83; 0,94]	0,92 [0,87; 0,95]	0,91 [0,86; 0,95]	0,91 [0,88; 0,95]

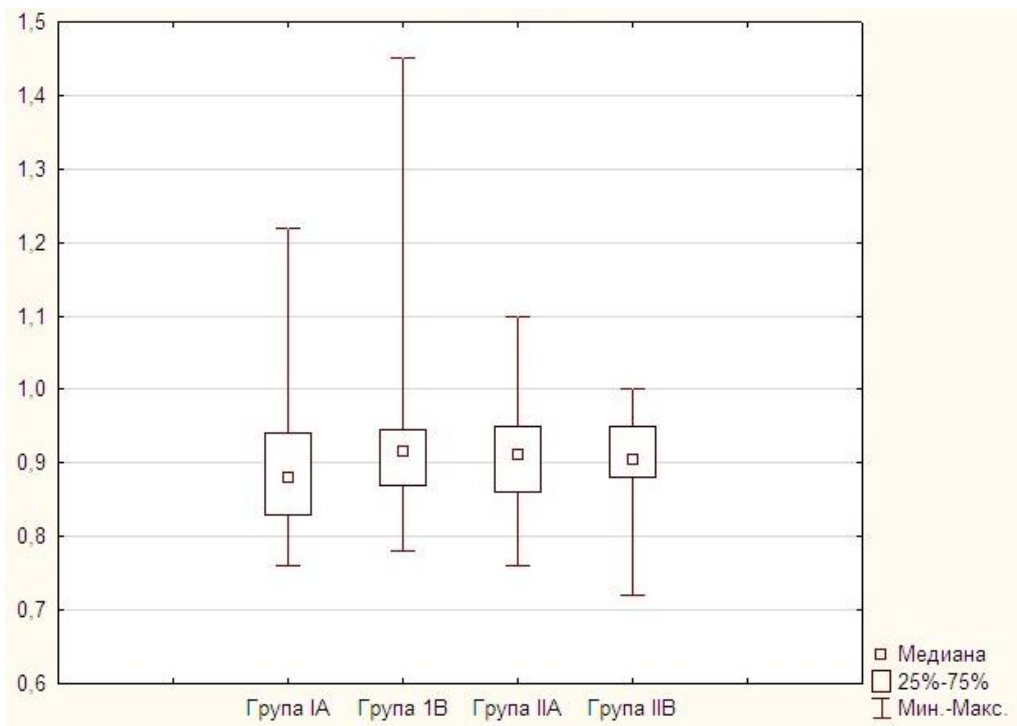


Рис. 6.2. Аналіз рівня Mg сироватки крові у дітей в залежності від клінічного перебігу гострого бронхіту та наявності НДСТ

Нормальний вміст магнію у сироватці крові дітей віком від 1 до 5 років становить 0,70-0,95 ммоль/л [143-146]. Після статистичного аналізу отриманих результатів достовірно значущої різниці між пацієнтами всіх обстежуваних груп за рівнем магнію сироватки крові знайдено не було (рис. 6.2, табл. 6.2. та табл. 6.3.), рівень магнію сироватки крові у дітей групи IA склав 0,88 [0,83; 0,94] ммоль/л, у дітей групи IB – 0,92 [0,87; 0,95] ммоль/л, у дітей групи IIA – 0,91 [0,86; 0,95] ммоль/л, та у дітей групи IIB – 0,91 [0,88; 0,95] ммоль/л. Також не було знайдено відмінностей за статтю та віком обстежуваних дітей.

Таб 6.3.

Рівень магнію сироватки крові та цинку плазми крові у обстежених дітей

Показник	ВР	95% ДІ	z	p
Магній, > 0,95 або <0,7 ммоль/л	1,02	0,4-2,4	0,04	0,9630
Цинк, > 18 або < 10 мкмоль/л	1,08	0,3-3,3	0,14	0,8818

## **Висновки та обговорення.**

При оцінці рівня цинку сироватки крові у дітей усіх досліджуваних груп не було виявлено відхилень від нормативних показників, проте, в процесі аналізу отриманих даних щодо рівня цинку плазми крові було виявлено статистично значущу різницю між рівнем цинку плазми крові у хлопчиків (15,2 [14,2; 17,08] ) та дівчат (11,67 [11,45; 14,71]), при нормативному показнику – 10,0-18,0 мкмоль/л.

При оцінці рівня магнію сироватки крові у дітей усіх досліджуваних груп також не було виявлено відхилень від нормативних показників, при нормативному показнику – 0,7-0,95 ммоль/л.

Рівень Zn крові часто використовується для оцінки запальних захворювань [205]. Крім того, багато досліджень повідомляють, що дефіцит Zn може призвести до низки ускладнень, включаючи затримку росту, затримку загоєння ран, хронічну діарею та підвищення сприйнятливості до інфекцій [206].

Це також може порушити баланс між Т-хелперами 1-го та 2-го типу, що викликає посилення запалення; той же механізм був виявлений при алергічній гіперчутливості дихальних шляхів [207].

Під час аналізу у деяких дослідженнях було знайдено суперечливі данні щодо рівня цинку крові. У дослідженнях Razi C. H. та співавторів (2012), de Cássia Ribeiro-Silva та співавторів (2014), Kutı B. P. та співавторів (2019) [207-209] встановлено знижений вміст Zn у плазмі крові у дітей хворих на гострий бронхіт.

Так, під час обстеження 130 дітей з Анкари (Туреччина) (65 дітей із наявністю синдрому візінг у) та 65 дітей без синдрому візінг) рівень Zn у волоссі (мкг/г) у основні групі був нижчим порівняно із групою порівняння (162, 43 ± 91,52 проти 236,38 ± 126,44,  $p < 0,001$ ) [207].

Під час обстеження 592 дітей у північно-східній Бразилії було визначено позитивний та значний зв'язок між низьким рівнем цинку у сироватці крові та

наявністю синдрому візинг; у дітей зі зниженим рівнем Zn у сироватці крові спостерігається майже в 1,9 рази збільшення частоти поширеності рецидивуючого перебігу синдрому візинг у (OR = 1,9; 95% ДІ 1,03-3,53) [208].

Дані літератури підтверджують значне зниження рівня Zn у плазмі крові серед дітей із сформованою бронхіальною астмою (БА).

При обстеженні 80 дітей з Нігерії рівень Zn у сироватці крові був значно знижений серед дітей з БА  $71,0 \pm 30,3$  мкг/дл порівняно з  $84,2 \pm 31,7$  мкг/дл ( $p = 0,008$ ) [209].

Однак, у ряді робіт такий зв'язок не встановлено [210, 211]. Під час обстеження дітей із Стамбула (Туреччина) (73 дитини з синдромом візинг ом та 75 дітей без проявів синдрому візинг у) рівень Zn у плазмі серед дітей з синдромом візинг становив  $0,70 \pm 0,13$  та  $0,73 \pm 0,15$  серед дітей групи порівняння ( $p < 0,187$ ) [210].

Під час обстеження дітей із міських та сільських районів Саудівської Аравії також не було виявлено статистично значущих відмінностей між рівнем Zn у плазмі крові у дітей із синдромом візинг (114 осіб)  $14,2 \pm 2,2$  мг та серед дітей контрольної групи (202 особи)  $14,7 \pm 2,3$  ( $p < 0,09$ ) [211].

Згідно з літературою, рівень цинку в крові повинен знижуватися під впливом тяжкості основного захворювання. Наші дані не суперечать світовій літературі та виявляють деяку різницю між рівнями цинку плазми крові серед дітей підгруп ІА та ІІА (пацієнти мали значні показники більш тривалого перебігу захворювання, а клінічні симптоми (кашель, лихоманка) були більш вираженими та зберігалися довший час), ніж діти груп ІВ та ІІВ.

За даними Сміян О.І. (2015), у дітей, хворих на ГБ без супутньої патології, у період розпалу хвороби спостерігався дисбаланс мікро-, макроелементного складу крові, що характеризувався достовірним зниженням рівня цинку, заліза та магнію [212].

Як повідомлялося Anna Bednarek та співавтори (2004), концентрація магнію в сироватці крові до лікування у дітей, хворих на гострий бронхіт, була дещо нижчою за нормативні показники, та значно зросла після лікування [213].

Проте, у обстежених нами дітей не було знайдено відхилень від нормативних вікових показників а ні цинку плазми крові, а ні магнію сироватки крові, тому подальше вивчення цієї проблеми залишається актуальним.

## РОЗДІЛ 7

### ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО БРОНХІТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ, ФЕНОТИПУ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧЕНОЇ ТКАНИНИ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ А-82G ГЕНУ MMP12, TYR113HIS ГЕНУ ERHX1, A2254G ГЕНУ AQP5.

На сьогодні у клінічній практиці є ситуації, які вимагають визначення оптимальної тактики ведення хворого в залежності від подальшого перебігу захворювання. Тому ця тактика має базуватися на прогнозуванні подальшого розвитку патологічного процесу задля визначення ймовірності тривалості захворювання, виникнення загрозливих станів та додаткових методів лікування, й насамкінець для покращення психоемоційного стану пацієнта та його родини. Практично реалізувати це можна завдяки застосуванню методик оцінки ризику патологічного стану залежно від набору певного переліком факторів, що формують цей патологічний процес. Отже, не завжди один несприятливий фактор модифікує перебіг захворювання, як правило, у цьому задіяне багато факторів. Зважаючи на багатофакторність та виконуючи останнє завдання нашого дослідження, а саме, розробити прогностичні критерії перебігу обструктивного бронхіту в залежності від клінічних проявів захворювання, а також від рівня глікозаміногліканів сироватки кров та сечі, та від виду генетичних поліморфізмів 1607insG гену MMP1, А-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5, застосовано математичні моделі прогнозування на однофакторному (попарне порівняння груп з визначенням відносного ризику (ВР)) та багатофакторному підходах (множинна логістична регресія).

Для визначення ВР обирали перелік симптомів та ознак не довільно, а лише такі, що були інформативні, тобто мали статистично значущу відмінність за частотою або показником, які зустрічалися при гострому бронхіті, ускладненому синдромом візінг, чи без ускладнень.

Прогнозування перебігу гострого бронхіту за допомогою однофакторного логістичного регресійного аналізу анамнестичних даних довело асоціації (взаємозв'язок) між цими факторами (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

**Асоціації (відносний ризик) для перебігу гострого бронхіту з синдромом візинг у дітей віком до п'яти років за даними анамнестичних даних та його операційні характеристики**

Прогностична змінна	ВР	95% ДІ	z	P	NNI	95% ДІ*
Загроза переривання вагітності I тримест	1,36	<b>1,1-1,7</b>	2,39	0,0168	4,5	2,5-18,3
Прояви гестозу під час вагітності I триместр	1,28	<b>1,1-1,5</b>	2,73	0,027	4,7	2,9-13,2
Пологи за допомогою операції Кесарева розтину	2,02	<b>1,1-3,6</b>	2,32	0,0199	3,8	2,2-14,9
Асфіксія при народженні	1,39	0,99-1,9	1,94	0,0517	5,11	2,6-109
Стать дитини	1,07	0,8-1,3	0,53	0,5921	20,5	4,4-7,7
Побутові алергічні прояви	3,40	<b>1,2-9,5</b>	2,32	0,0201	5,09	2,9-19,6
Сезонні алергічні прояви	2,72	<b>1,6-4,5</b>	3,97	0,0001	2,18	1,6-3,5
Алергічний анамнез у членів родини	2,26	<b>1,4-3,6</b>	3,31	0,0009	2,75	1,8-5,4
Хворі на хронічні захворювання бронхолегеневої системи у родині	3,62	<b>1,7-7,5</b>	3,45	0,0006	2,66	1,8-4,8

\*Примітка: тут та табл. 7.2, 7.3 – ДІ для шкоди-користі

Серед анамнестичних даних факторами ризику розвитку гострого бронхіту із синдромом візинг можна вважати усі, що зазначені у табл. 7.1 за винятком асфіксії при народженні, оскільки ДІ містить «1»,  $p=0,0517$  та статі дитини  $p=0,5921$ . Операційними характеристиками таких прогностичних



змінних, як перебіг вагітності та алергологічний анамнез, є не лише показник ВР, а й показник NNI, в нашому окремому випадку скільки пацієнтів варто обстежити, щоб отримати достовірний результат – від 2 до 20 в залежності від фактору. Найбільше підвищують ризик розвитку синдрому візинг у дітей віком до п'яти років такі фактори, як сімейний анамнез, а саме наявність хронічних захворювань бронхолегеневої системи у родині – у 4 рази, побутові чи сезонні алергічні прояви у дитини та сімейний алергологічний анамнез – у 3 рази та народження за допомогою операції кесаріва розтину – у 2 рази.

Ми не проводили регресійний однофакторний аналіз проявів клінічних ознак, оскільки вони є достовірними діагностичними критеріями гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг, що продемонстровано у Розділі 3 («Клінічна характеристика обстежуваних дітей»). Та при обстеженні пацієнта одна з цих ознак вже надає клініцисту підозру на розвиток синдрому візинг.

Враховуючи значну долю участі у формуванні синдрому візинг «алергічної» складової, ми визначили відносний ризик для її розвитку рівня загального IgE сироватки крові понад 50 МО/мл - ВР = 2,26 (95% ДІ 1,4-3,7);  $z = 3,3$ ;  $P=0,0009$  NNI=2,8; (95% ДІ 1,8-5,4). Отже, цей показник має певну прогностичну значущість та підвищує ризик розвитку обструкції при гострому бронхіті у 2,2 рази. Якщо у дитини не визначено сімейного алергічного анамнезу, то використання визначення цього показника може прогнозувати перебіг гострого бронхіту та модифікувати в подальшому образ життя та середовища, надавати рекомендації батькам.

Іншими виявилися результати наступного кроку однофакторного аналізу: прогнозування перебігу гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг в залежності від фенотипічних клінічних проявів НДСТ та отриманих результатів обміну НДСТ, а саме підвищення ГАГів крові та сечі (табл. 7.2).

**Асоціації (відносний ризик) для перебігу гострого бронхіту з синдромом візинг у дітей віком до п'яти років за даними фенотипічних проявів НДСТ та його операційні характеристики**

Прогностична змінна	ВР	95% ДІ	z	p	NNI	95% ДІ
<b>ГАГ крові</b>						
Загальні, > 13,1 ОД	1,08	0,8-1,4	0,55	0,5761	19,0	4,2-7,6
1-а фракція, > 6,3 ОД	1,02	0,6-1,5	0,12	0,9024	82,6	4,8-5,5
2-а фракція, > 4,3 ОД	0,97	0,8-1,1	0,25	0,7970	49,9	5,7-7,5
3-а фракція, > 3,1 ОД	0,97	0,8-1,2	0,29	0,7693	45,6	5,9-8,0
Хондроїтінсульфат, > 0,100 г/л	0,98	0,6-1,4	0,10	0,9176	98,0	4,9-5,4
<b>ГАГ сечі</b>						
Уронові кислоти, >5,5 мг/добу	1,49	0,9-2,3	1,70	0,0884	5,8	2,7-57,6
<b>Фенотипічні ознаки НДСТ</b>						
Шкала фенотипічних ознак НДСТ понад 24 бали	1,02	0,7-1,3	0,18	0,8560	57,5	4,8-5,8
<b>Мікроелементи</b>						
Магній, > 0,95 або <0,7 ммоль/л	1,02	0,4-2,4	0,04	0,9630	294	6,8-7,1
Цинк, > 18 або < 10 мкмоль/л	1,08	0,3-3,3	0,14	0,8818	110	7,7-9,06

Завдяки застосуванню однофакторного логістичного аналізу з визначенням ВР показано, що фенотипічні прояви НДСТ та експресія метаболітів сполучної тканини в крові та сечі не впливають на перебіг гострого бронхіту з залежності від наявності синдрому візинг або без нього. Також саме продемонстровано такою операційною характеристикою, як показник NNI, в нашому окремому випадку скільки пацієнтів варто обстежити, щоб отримати достовірний результат – від 6 до 98 в залежності від фактору.

Не визначено асоціацій між концентрацією мікроелементів, які впливають на розвиток та дозрівання сполученої тканини та розвитком синдрому візинг у дітей.

У Розділі 5 («Особливості впливу та оцінка ступіня взаємозв'язку поліморфізмів G-1607GG гену MMP1, A-82G гену MMP12, TYR113HIS гену ERHX1, A2254G гену AQP5 на перебіг гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг у дітей зі сполучнотканинною дисплазією») ретельно визначено фактори відносного ризику для формування синдрому візинг в залежності від поліморфізму генів, зведені дані яких наведено у табл. 7.3

Таблиця 7.3

**Асоціації (відносний ризик) для перебігу гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг ом за даними поліморфізму генів та їх операційні характеристики**

Прогностична змінна	BP	95% ДІ	z	P	NNT	95% ДІ
<i>Мутація -1607insG в гені MMP1</i>						
Гомозигота за алеллю 1	1,63	0,9-2,6	1,99	0,0539	5,1	2,6-132
Гомозигота за алеллю 2	0,59	0,3-0,99	1,99	0,0493	5,2	2,6-114
Гетерозигота	0,98	0,4-2,3	0,02	0,9780	441	6,1-6,2
<i>Мутація A-82G в гені MMP12</i>						
Гомозигота за алеллю 1	<b>1,6</b>	<b>1,01-2,5</b>	<b>2,04</b>	<b>0,0413</b>	<b>4,7</b>	<b>2,5-49,3</b>
Гомозигота за алеллю 2	<b>0,41</b>	<b>0,2-0,7</b>	<b>3,02</b>	<b>0,0025</b>	<b>3,24</b>	<b>2,0-7,6</b>
Гетерозигота	1,82	0,7-4,4	1,29	0,1946	10,0	4,0-21,0
<i>Мутація T113His в гені ERHX1</i>						
Гомозигота за алеллю 1	<b>2,41</b>	<b>1,2-4,6</b>	<b>2,61</b>	<b>0,0088</b>	<b>3,83</b>	<b>2,3-11,4</b>
Гомозигота за алеллю 2	0,86	0,53-1,2	1,0	0,2893	9,55	3,3-11,4
Гетерозигота	0,45	0,19-1,0	1,8	0,0591	6,4	3,2-309
<i>Мутація A2254G в гені AQP5</i>						
Гомозигота за алеллю 1	<b>1,96</b>	<b>1,1-3,4</b>	<b>2,4</b>	<b>0,0189</b>	<b>4,2</b>	<b>2,3-17,9</b>
Гомозигота за алеллю 2	0,91	0,6-1,3	0,4	0,6447	22,0	4,2-6,7
Гетерозигота	<b>0,27</b>	<b>0,1-0,7</b>	<b>2,3</b>	<b>0,0174</b>	<b>5,2</b>	<b>3,0-19,0</b>

Проведений однофакторний регресійний аналіз довів, що на формування синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей достовірно впливають

поліморфізм генів, а саме: мутація А-82G в гені MMP12 (гомозигота за алеллю 1); мутація Tlr113His в гені ERHX1 (гомозигота за алеллю 1); мутація A2254G в гені AQP5 (гомозигота за алеллю 1).

Навпаки, якщо дитина має мутацію А-82G в гені MMP12 (гомозигота за алеллю 2) та мутацію A2254G в гені AQP5 (гетерозигота), синдром візинг при гострому бронхіті розвивається вкрай рідко.

Мутація -1607insG в гені MMP1 (гомозигота за алеллю 1, гомозигота за алеллю 2 та гетерозигота) взагалі не показала достовірної асоціації між розвитком синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'ятирічного віку.

Отже, за нашими даними генетична модель «Мутація Tlr113His в гені ERHX1 (Гомозигота за алеллю 1)» збільшує ризик розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у 2,4 рази; генетична модель «Мутація A2254G в гені AQP5 (Гомозигота за алеллю 1)» збільшує ризик розвитку синдрому візинг у 1,96 разів; генетична модель «Мутація А-82G в гені MMP12 (Гомозигота за алеллю 1)» збільшує ризик розвитку синдрому візинг у 1,6 разів.

Таким чином, мутація кожного вивченого нами гену надає «різну можливість у реалізації» бронхіту ускладненого синдромом візинг у дітей.

Це має також суттєве клінічне значення, оскільки:

- надає можливість визначити ризик розвитку синдрому візинг у родинах з алергічними захворюваннями в анамнезі;
- виокремити розвиток синдрому візинг етіологічного, середовищного та психосоматичного генезу;
- прогнозувати перебіг гострого бронхіту індивідуально;
- поводити цілеспрямовану просвітницьку роботу з батьками.

Отже, як доведено результатом однофакторного аналізу, наведеному в цьому розділі та Розділах 3, 4 та 5 можна побачити, що на розвиток синдрому візинг при гострому бронхіті впливають генетичні, вроджені та середовищні фактори. Але застосування однофакторного логістичного аналізу не дозволяє визначити взаємозв'язок та вплив цих факторів один на інший. Тому для уявлення загальної картини взаємозв'язку усіх факторів, які застосовували у

нашому дослідженні та були вірогідно значущими, та задля створення прогнозування розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті, застосовували наступний етап – етап створення математичної моделі (формули) багатофакторного (множинного) логістичного регресійного аналізу.

Визначено, що при множинній дії факторів ризику, достовірність яких було доведено простим статистичним аналізом, тільки деякі з них мають суттєвий вплив, зокрема збільшують шанси дитини мати синдром візинг при захворюванні на гострий бронхіт (анамнестичні дані, алергологічний анамнез, IgE, генетичні).

Тому в прогностичну модель, яка слугувала підґрунтям для створення алгоритму виявлення осіб високого ризику щодо розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років життя включено саме ці прогностичні змінні та змінні, які вивчалися прицільно (фенотипічні прояви обміну сполученої тканини крові та сечі, мікроелементи), для чого виконували багатофакторний аналіз множинної статистичної логістичної регресії з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі та обчислюванням коефіцієнту конкордації для кожного рівняння.

В якості бінарної залежної змінної ( $y$ ) були обрані «наявність ознаки» або при збільшенні показників номінальних значень ( $y=1$ ), від'ємний ( $y=0$ ) при відсутності ознаки, або нормальних номінальних значеннях.

Для прогнозування розраховувалась ймовірність віднесення дитини до тієї чи іншої групи (див. Розділ 3 «Клінічна характеристика обстежуваних дітей»). При значенні  $p$  понад 0,5 подія вважалася вірогідною, менше – навпаки. Статистичну значущість одержаних результатів (ймовірність того, що дитину буде віднесено за ознакою, яка оцінюється, до конкретної групи спостереження) оцінювали за допомогою статистики Wald, яка уявляє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнту до його стандартної помилки. Для процедури аналізу було включено 31 змінну із залученням даних 87 дітей віком до п'яти років, які мали різний перебіг гострого бронхіту: з синдромом візинг ( $n=45$ ) та без ( $n=42$ ).

Загальна характеристика предикторів (змінних) для прогностичної моделі характеризувалася наступним:

- перинатальний анамнез (n=4);
- алергологічний та сімейний анамнез (n=5);
- клінічні – бали за оцінюванням НДСТ (n=1);
- метаболіти сполученої тканини сироватки крові (n=5);
- метаболіти сполученої тканини сечі (n=1);
- мікроелементи крові (n=2);
- загальний IgE сироватки крові (n=1);
- SNP поліморфізм генів (n=12).

Крок 1. Залучення до аналізу 31 предиктору (змінних) для прогнозування порушень у вигляді синдрому візінг не показало високу валідність математичної моделі та продемонструвало незручність практичного використання внаслідок:

а) займає на збір та обробку багато часу та результатів додаткового обстеження пацієнта;

б) має складатися із дорогівартісних досліджень:

**Константа ( $\alpha$ ) = (-0,099); SD – 0.199, Wald =0,247; df =1, p=0,619, Exp (B) 0,906** (1)

Тому, для Кроку 2 множинного логістичного аналізу із загальної бази було вилучено 15 предикторів (змінних), які мали найменші значення коефіцієнту регресії  $\beta$  та було залишено найбільші значення коефіцієнту регресії  $\beta$  при значенні Константи = (11,137), p=0.041 (n=16), (табл.7.4).

Отримано наступні операційні характеристики рівняння Кроку 2:

**Константа ( $\alpha$ ) = (-0,118); SD – 0.198, Wald =0,353; df =1, p=0,553, Exp (B) 0,889** (2)

**Результати другого кроку множинної логістичної регресії для прогнозування ускладненого перебігу гострого бронхіту синдромом візинг**

Предиктори (змінні)	Статистична характеристика					
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
ГАГи загальні, > 13,1 ОД	2,107	1,897	1,233	1	0,267	8,221
ГАГи 1-а фракція, > 6,3 ОД	-2,670	1,984	1,811	1	0,178	0,069
ГАГи 3-а фракція, > 3,4 ОД	-1,881	2,227	0,713	1	0,398	0,152
Уронові кислоти, >5,5 мг/добу	2,934	1,526	3,693	1	0,055	18,795
Шкала діагностики НДСТ, >12	3,383	2,050	2,723	1	0,099	29,445
Мутація А-82G в гені MMP12 (гомозигота алеллю 2)	2,593	1,467	3,126	1	0,077	13,374
Мутація T1r113His в гені EMPOX1 (гомозигота алеллю 1)	-5,223	3,330	2,461	1	0,117	0,005
Мутація T1r113His в гені EMPOX1 (гомозигота алеллю 2)	-3,477	2,666	1,700	1	0,192	0,031
Мутація А2254G в гені AQP5 (гомозигота алеллю 1)	-3,866	1,877	4,244	1	0,039	0,021
Мутація А2254G в гені AQP5 (гомозигота алеллю 2)	-5,071	2,459	4,254	1	0,039	0,006
Загальний IgE > 50 МО/мл	-3,899	1,713	5,179	1	0,023	0,020
Сезонні алергічні прояви	-3,131	1,622	3,726	1	0,054	0,044
Обтяжений алергоанамнез у родині	-4,368	1,955	4,993	1	0,025	0,013
Народження шляхом операції Кесаріва розтину	-2,314	1,263	3,359	1	0,067	0,099
Загроза переривання вагітності у I триместрі	-1,364	1,624	0,705	1	0,401	0,256
Прояви гестозу у I триместрі вагітності	-1,335	2,047	0,425	1	0,514	0,263

Не одержано статистичної значущості для прогнозування синдрому візинг у дітей до п'ятирічного віку, хворих на гострий бронхіт, із залученням предикторів:

- перинатальний анамнез (n=3);
- алергологічний та сімейний анамнез (n=2)
- клінічні – бали за оцінюванням НДСТ (n=1);
- метаболіти сполученої тканини сироватки крові (n=3);
- метаболіти сполученої тканини сечі (n=1);
- загальний IgE сироватки крові (n=1);
- SNP поліморфізм генів (n=5).

Крок 3. Проведено вилучення предикторів з найменшими значеннями коефіцієнту регресії  $\beta$  (табл.7.5).

Таблиця 7.5

**Результати третього кроку множинної логістичної регресії для прогнозування перебігу гострого бронхіту, ускладненого синдромом візінг**

Предиктори (змінні)	Статистична характеристика					
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
Уронові кислоти, >5,5 мг/добу	-0,857	0,716	1,430	1	0,232	0,425
Шкала діагностики НДСТ, >12	1,673	0,883	3,595	1	0,058	5,330
Мутація А-82G в гені ММР12 (гомозигота алеллю 2)	1,590	0,762	4,358	1	0,037	4,904
Мутація А2254G в гені АQP5 (гомозигота алеллю 1)	-2,438	1,034	5,557	1	0,018	0,087
Мутація А2254G в гені АQP5 (гомозигота алеллю 2)	-2,175	1,006	4,676	1	0,031	0,114
Загальний IgE > 50 МО/мл	-2,467	0,785	9,876	1	0,002	0,085
Сезонні алергічні прояви	-2,808	0,932	9,065	1	0,003	0,060
Обтяжений алергоанамнез у родині	-2,794	0,881	10,057	1	0,002	0,061
Народження шляхом операції Кесаріва розтину	-1,600	0,735	4,742	1	0,029	0,202

Отримано наступні операційні характеристики рівняння Кроку 3:



**Константа ( $\alpha$ ) = (4,472); SD – 1.248, Wald =12,851; df =1, p=0,001, Exp (B) 87,542** (3)

Третім Кроком множинного логістичного аналізу отримано статистичну значущість для прогнозування синдрому візинг у дітей віком до п'яти років, хворих на гострий бронхіт, із залученням 9 предикторів:

- перинатальний анамнез (n=1);
- алергологічний та сімейний анамнез (n=2);
- клінічні – бали за оцінюванням НДСТ (n=1);
- метаболіти сполученої тканини сечі (n=1);
- загальний IgE у сироватці крові (n=1);
- поліморфізм генів (n=3).

Якість наближення регресійної моделі оцінюється за допомогою функції подібності. Мірою правдоподібності служить негативне подвоєне значення логарифма цієї функції (-2LL) та R-квадратом Наделькеркеса ( $R^2$ ): -2 логарифмічна правдоподібність – 53,347;  $R^2=0,87$ ; Chi-square=87,7, p=0,001.

З отриманої моделі прогнозування розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей віком до п'яти років, яка статистично значуща, видно, що лише один предиктор – уронові кислоти не має статистичної значущості (p = 0,232), тобто це свідчить про те, що асоціації між показниками метаболітів сполучної тканини та розвитком синдрому візинг не відбувається.

Крок 4. Проведено з метою визначення комбінацій впливу предикторів на розвиток синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом, а саме, генної складової та анамнестичних даних п'ять регресійних моделей (Табл. 7.6).

Представлені логістичні регресійні моделі довели, що комбінації лише анамнестичних даних, які включають ретельний збирання алергологічного анамнезу та перинатальних чинників, не може прогнозувати розвиток синдрому візинг у дітей віком до п'яти років, які мають гострий бронхіт.

**Результати четвертого кроку множинної логістичної регресії для прогнозування ускладненого перебігу гострого бронхіту синдромом візинг в залежності від комбінації предикторів**

Предиктори (змінні)	Статистична характеристика				
	B	S.E.	df	p	Exp(B)
1	2	3	4	5	6
<b>Комбінація анамнестичних предикторів:</b>					
перинатального анамнезу та алергологічного анамнезу					
Алергічні прояви у дитини	-0,314	65,0	1	0,9920	4,0
Обтяжений алергологічний анамнез у родині	-19,111	53,7	1	0,9972	5,0
Побутові алергічні прояви	-18,737	38,83	1	0,9962	5,3
Сезонні алергічні прояви	-19,051	58,79	1	0,9974	4,9
Народження шляхом операції Кесаріва розтину	-18,934	55,44	1	0,9973	6,0
Загроза переривання вагітності I триместр	-0,04	97,34	1	0,9991	6,0
Операційні характеристики моделі: -2 логарифмічна правдоподібність – 9,95; Константа ( $\alpha$ )=76,1; Chi-square=7,18, AUC-0.991; p=0,3039					
<b>Комбінація генетичних та середовищних факторів:</b>					
Гетерозиготи поліморфізму генів та перинатального анамнезу					
Мутація 1607insG в гені MMP1 (гетерозигота)	-0,005	0,1124	1	0,9642	0,04
Мутація A-82G в гені MMP12 (гетерозигота)	-0,156	0,1226	1	0,2042	1,25
Мутація T113His в гені ERHX1 (гетерозигота)	0,1480	0,1183	1	0,2139	2,69
Мутація A2254G в гені AQP5 (гетерозигота)	0,3397	0,1259	1	0,0083	2,86
Народження шляхом операції Кесаріва розтину	-0,2952	0,0995	1	0,0038	2,96

1	2	3	4	5	6
Загроза переривання вагітності I триместр	-0,2393	0,1047	1	0,0244	2,28
Операційні характеристики моделі: -2 логарифмічна правдоподібність – 9,95; Константа ( $\alpha$ )=1,69; коефіцієнт детермінації – 0,6505; <b>p=0,0001</b>					
<b>Комбінація генетичних та середовищних факторів:</b>					
Гомозиготи по першій алелі та даних перинатального анамнезу, на які можна впливати					
Мутація 1607insG в гені MMP1 (гомозигота алеллю 1)	17,411	48,50	1	0,9971	5,00
Мутація A-82G в гені MMP12 (гомозигота алеллю 1)	18,371	51,20	1	0,9971	4,00
Мутація T113His в гені ERHX1 (гомозигота алеллю 1)	17,670	52,57	1	0,9973	5,00
Мутація A2254G в гені AQP5 (гомозигота алеллю 1)	-0,568	63,37	1	0,9999	6,00
Народження шляхом операції Кесаріва розтину	-17,394	73,09	1	0,9999	5,00
Асфіксія при народженні	-0,917	73,09	1	0,9971	5,00
Операційні характеристики моделі: -2 логарифмічна правдоподібність – 9,95; Константа ( $\alpha$ )=19,63; Chi-square=6,17, AUC-0.981; p=0,4077					
<b>Комбінація генетичних та середовищних факторів:</b>					
Гомозиготи по другій алелі та даних перинатального анамнезу, на які можна впливати					
Мутація 1607insG в гені MMP1 (гомозигота алеллю 2)	-18,196	46,12	1	0,9969	4,00
Мутація A-82G в гені MMP12 (гомозигота алеллю 2)	-0,3312	83,62	1	0,9999	5,00
Мутація A2254G в гені AQP5 (гомозигота алеллю 2)	-16,46	39,42	1	0,9967	6,00
Мутація A2254G в гені AQP5 (гомозигота алеллю 2)	17,059	49,03	1	0,9972	7,00

1	2	3	4	5	6
Народження шляхом операції Кесаріва розтину	-17,030	48,42	1	0,9972	7,00
Асфіксія при народженні	-1,097	67,35	1	0,9999	5,00
Операційні характеристики моделі: -2 логарифмічна правдоподібність – 9,95; Константа ( $\alpha$ )=53,84; Chi-square=5,46, AUC-0.972; p=0,4862					
<b>Комбінація генетичних та середовищних факторів:</b>					
Гомозиготи по другій алелі та даних перинатального анамнезу, на які можна впливати					
Мутація 1607insG в гені MMP1 (гетерозигота)	17,005	66,83	1	0,9642	0,04
Мутація A-82G в гені MMP12 (гетерозигота)	-18,402	40,51	1	0,2042	1,25
Мутація T113His в гені ERH1 (гетерозигота)	1,008	105,2	1	0,2139	2,69
Мутація A2254G в гені AQP5 (гетерозигота)	0,5698	132,0	1	0,0083	2,86
Народження шляхом операції Кесаріва розтину	-16,593	54,38	1	0,0038	2,96
Асфіксія при народженні	-16,644	55,80	1	0,0244	2,28
Операційні характеристики моделі: -2 логарифмічна правдоподібність – 9,95; Константа ( $\alpha$ )=53,24; Chi-square=4,55, AUC-0.953; p=0,6023					

Не виключаючи важливість у практичній діяльності лікаря визначення анамнезу, тим не менш, ми стверджуємо, що лікар не зможе остаточно спрогнозувати синдром візінг у дитини з гострим бронхітом, проте це має позитивний ефект при спілкуванні з батьками, оскільки дає надію та запобігає виникненню страхів у батьків щодо розвитку бронхіальної астми в майбутньому.

При виконанні однофакторного регресійного аналізу було виявлено статистично достовірну асоціацію народження дитини шляхом операції

Кесаріва розтину та розвитком синдрому візинг при гострому бронхіті. З урахуванням високої частоти операції Кесаріва розтину у обстежених дітей, варто продовжувати дослідження в цьому напрямку про віддалені наслідки та працювати з вагітними жінками щодо заохочення їх народжувати природнім шляхом для запобігання порушень мікробіоти [214-218]. Отже, на предиктор операції Кесаріва розтину можна впливати – зменшувати шляхом просвітницької роботи.

На предиктор асфіксії під час народження також можна впливати, але реалізація комбінації обох цих факторів (асфіксії та операції Кесаріва розтину) у дитини з різним поліморфізмом генів (гомозіготи та гетерозіготи), які вивчаються, не показали асоціації з розвитком синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років життя.

Отримано статистично достовірну модель прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом при комбінації генетичних та середовищних предикторів – гетерозігот по генах, які вивчаються, а також при наявності скомпрометованого перинатального анамнезу, а саме, з наявністю таких предикторів, як: загроза переривання вагітності на I триместрі та народження дитини шляхом операції Кесаріва розтину.

Отже, якщо у дітей віком до п'яти років життя на тлі гострого бронхіту розвивається синдром візинг, а також в анамнезі у матері була загроза переривання вагітності на I триместрі, варто провести генетичне дослідження для виявлення гетерозігот мутацій 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, T1r13His в гені ERHX1, A2254G в гені AQP5.

Виконуючи мету дослідження, а саме, удосконалення прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту, шляхом вивчення ролі сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів (SNP поліморфізмів генів T1r13His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5); рівнем магнію сироватки крові та рівнем цинку плазми крові, визначали вплив НДСТ на розвиток синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом. Резюмуючи дані результатів проведеного логістичного

регресійного аналізу, який показав статистичну достовірність предикторів, які можуть впливати на прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом (таблиця 7.5.), можна побудувати остаточне рівняння:

$$Z = 4,472 - (0,857 * \text{Уронові кислоти} > 5,5 \text{ мг/доб}) + (1,673 * \text{понад 24 бали за шкалою значень показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини}) + (1,590 * \text{мутація 1607insG в гені MMP1 гомозигота алелю 2}) - (2,438 * \text{мутація A2254G в гені AQP5; гомозигота алелю 1}) - (2,175 * \text{мутація A2254G в гені AQP5; гомозигота алелю 2}) - (2,467 * \text{IgE} > 50 \text{ МО/мл}) - (2,808 * \text{сезонні алергічні прояви у дитини}) - (2,794 * \text{алергічні захворювання в родині}) - (1,600 * \text{народження дитини шляхом операції Кесаріва розтину})$$

(4)

Де,  $Z$  – коефіцієнт прогнозування синдрому візинг у при гострому бронхіті, який є ступенем експоненти ( $e$ ) вірогідності події:  $p=1/1+e^{-z}$ .

Таким чином, розвиток синдрому візинг при гострому бронхіту у дітей до п'яти років життя з НДСТ з рівнем уронових кислот сечі понад 5,5 мг/добу реалізується лише при:

- 1) наявності генетичної складової – мутацій A-82G в гені MMP12 та A2254G в гені AQP5;
- 2) алергологічному фенотипі – підвищеному загальному IgE сироватки крові понад 50 МО/мл з наявністю клінічних ознак сезонної алергії або алергічних захворюваннях у родині;
- 3) при народженні шляхом операції Кесаріва розтину.

З метою об'єктивної оцінки індивідуальної діагностичної цінності рівня загального IgE сироватки крові, рівня уровових кислот сечі та кількості набраних балів при оцінці рівня НДСТ було проведено ROC-аналіз з визначенням площі під кривою (AUC) з наданням довірчого інтервалу (95 % ДІ). Також було розраховано статистичні показники цінності запропонованих

тестів, зокрема, чутливість, специфічність, позитивна та негативна прогностична цінність, відношення правдоподібності позитивних та негативних результатів. Наявність синдрому візинг кодували значенням 1, відсутність як 0. За побудованим кривим проведена оцінка критичних порогів прогнозу щодо розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гостого бронхіту.

Характеристичні ROC криві для досліджуваних показників та їх статистичні оцінки наведені у наступних графіках (рис. 7.1, 7.2, 7.3).

За результатами ROC-аналізу для рівнів загального IgE сироватки крові було отримано криву, що не перетинала контрольну діагональ (рис. 7.1) та забезпечувала оптимальну чутливість (71,1%) та специфічність (82,1%).

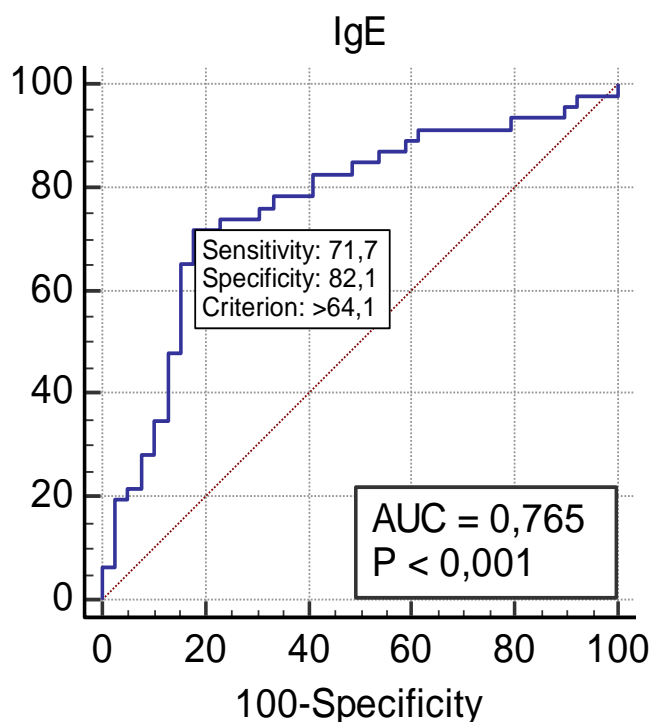


Рис. 7.1 Критичні порогові значення загального IgE сироватки крові для ризику розвитку синдрому візинг у дітей.

За результатами ROC-аналізу для рівнів уонових кислот сечі було отримано криву, що перетинала контрольну діагональ (рис. 7.2) та забезпечувала оптимальну специфічність (88,9%), проте низьку чутливість (26,8%).

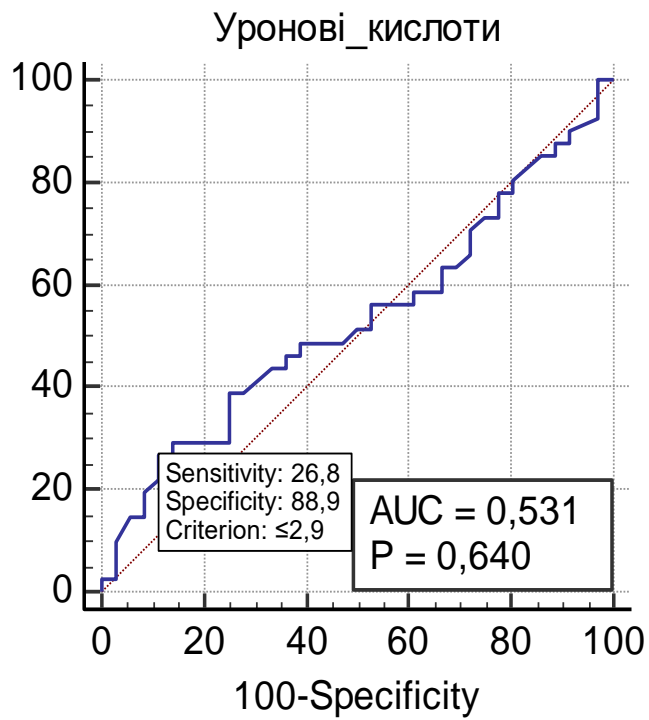


Рис. 7.2 Критичні порогові значення уонових кистлот сечі для розвитку розвитку синдрому візинг у дітей.

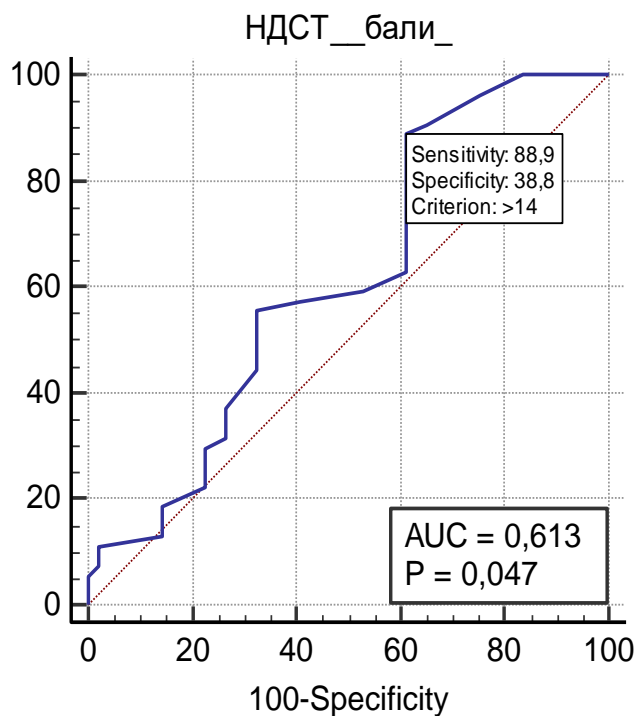


Рис. 7.3 Критичні порогові значення кількості балів при оцінці рівня НДСТ для розвитку синдрому візинг у дітей



За результатами ROC-аналізу для рівнів ІМА було отримано криву, що була близькою до контрольної діагоналі (рис. 7.3), проте забезпечувала оптимальну чутливість (88,9%) та нижчу специфічність (38,8%).

Таким чином, за результатами ROC-аналізу рівень загального ІgЕ сироватки крові було виявлено предикторні властивості щодо розвитку синдрому візинг на тлі гострого бронхіту при значенні рівня загального ІgЕ сироватки крові  $> 64,1$  МО/мл, що обумовлює можливість його використання як маркера ускладненого перебігу з урахуванням високої чутливості (71,7%) та специфічності (82,1%); у якості предикторного значення за даними аналізу ROC кривої було отримано кількість балів при оцінці рівня НДСТ  $> 14$  балів, що з чутливістю – 88,9% та специфічністю 38,8%, також дозволяє прогнозувати ускладнений перебіг гострого бронхіту.

Вищенаведене ще раз підкреслює складність прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей віком до п'яти років при гострому бронхіті, та підтверджує той факт, що окремо кожний фактор не може остаточно впливати на розвиток синдрому візинг, а лише складна комбінація факторів (предикторів) може провети прогнозування при обов'язковій складовій – генетичному дослідженні мутацій.

## **Висновки.**

1. При простому регресійному логістичному аналізі достовірними факторами ризику розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років виявилися перинатальні фактори: загроза переривання вагітності на I триместрі (ВР 1,36; 95% ДІ 1,1-1,7,  $p < 0,05$ ), прояви гестозу під час вагітності на I триместрі (ВР 1,28; 95% ДІ 1,1-1,5,  $p < 0,05$ ), народження за допомогою операції кесаріва розтину (ВР 2,02; 95% ДІ 1,1-3,6,  $p < 0,05$ ).

2. При простому регресійному логістичному аналізі достовірними факторами ризику розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років виявилися анамнестичні дані: побутові алергічні прояви (ВР 3,40;

95%ДІ 1,2-9,5,  $p < 0,05$ ), сезонні алергічні прояви (ВР 2,72; 95% ДІ 1,6-4,5,  $p < 0,05$ ), обтяжений алергологічний анамнез у членів родини (ВР 2,26; 95% ДІ 1,4-3,6,  $p < 0,05$ ), обтяжений анамнез у членів родини за хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи (ВР 3,62; 95% ДІ 1,7-7,5,  $p < 0,05$ ).

3. При простому регресійному логістичному аналізі достовірними факторами ризику розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років виявилися генетичні фактори: мутації А-82G в гені MMP12 (гомозигота за алеллю 1) (ВР 1,60; 95% ДІ 1,01-2,5,  $p < 0,05$ ), мутація Tyr113His в гені ERHX1 (гомозигота за алеллю 1) (ВР 2,41; 95% ДІ 1,2-4,6,  $p < 0,05$ ), мутація А2254G в гені AQP5 (гомозигота за алеллю 1) (ВР 1,96; 95% ДІ 1,1-3,4,  $p < 0,05$ ).

4. При багатофакторному логістичному регресійному аналізі прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей віком до п'яти років з гострим бронхітом виявлено комбінацію генетичних та середовищних предикторів – гетерозигот за генами з мутаціями Tyr113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, А-82G гену MMP12, А2254G гену AQP5 та при загрозі переривання вагітності на I триместрі у матері, а також народження дитини шляхом операції Кесаріва розтину.

5. Розвиток синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років життя з НДСТ з рівнем уронових кислот сечі понад 5,5 мг/добу реалізується лише при наявності генетичної складової – мутацій А-82G в гені MMP12 та А2254G в гені AQP5; алергологічному фенотипі – підвищеному загальному IgE сироватки крові понад 52 МО/мл з наявністю клінічних ознак сезонної алергії або алергічних захворюваннях у родині; при народженні шляхом операції Кесаріва розтину.

6. Генетична модель – мутації в А-82G алеллю 1 гену MMP12 (гостре алерген-чутливе прозапальне та хронічне ремоделювання дихальних шляхів) та мутації А2254G алеллю 1 гену AQP5 (підвищена секреція слизу зі зниженням секреції рідини з епітелію дихальних шляхів, висока в'язкопружність слизу) достовірно асоціюється з розвитком синдрому візинг у дітей з НДСТ при

наявності обтяженого сімейного алергологічного анамнезу та народження шляхом операції Кесаріва розтину.

7. Генетична модель – гетерозиготи мутацій 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, T113His в гені ERHX1, A2254G в гені AQP5 можуть сприяти розвитку синдрому візінг при гострому бронхіті до п'яти років життя лише за наявності перинатальних чинників: загрози переивання вагітності на 1 триместрі та при народженні дитини шляхом операції Кесаріва розтину ( $R^2=0,65$ ;  $p<0,05$ ).

### **Матеріали розділу представлено в публікаціях:**

1. Стрелкова М. І. Оптимізація диференціальної діагностики та лікування дітей із синдромом бронхіальної обструкції / Г. С. Сенаторова, Н. В. Башкірова, М. І. Стрелкова // Здоров'я України. – 2017. – № 1. – С. 3–5. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

2. Strelkova M. Features of Phenotypic Manifestations, Anamnesis, Connective Tissue Metabolism among Children on the Background of Acute Bronchitis / Strelkova M. I., Senatorova G. S. // Український журнал медицини, біології та спорту 2020, 5(1): 204–209. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

3. Strelkova M. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children / M. Strelkova, G. Senatorova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 143–147. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Головним напрямком дослідження стала розробка концепції оптимізації діагностики та прогнозування перебігу гострого бронхіту у дітей до п'яти років на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини, на підставі дослідження генетичних факторів, а також з урахуванням показників рівня загального IgE сироватки крові, рівня магнію сироватки крові та рівня цинку плазми крові.

Планування роботи розпочали з формулювання критеріїв включення та виключення. Згідно з ними, всі обстежені були мешканцями Харківщини, оскільки планувалося проводити генетичні дослідження, а, як відомо, існують міжрегіональні та міжпопуляційні відмінності генотипів, що могло позначитись на отриманих результатах.

Відповідно до мети та задач дослідження проведене комплексне обстеження 103 хворих на гострий бронхіт, які знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні КНП ХОР «ОДКЛ», яка є базовим лікувальним закладом кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження всі хворі на гострий бронхіт були розподілені на групи: до основної групи увійшло (n=54) дитини, хворі на гострий бронхіт, ускладнений синдромом візинг; групу порівняння склало (n=49) дітей, хворих на гострий бронхіт, який протікав без ускладнень. Середній вік хворих основної групи становив  $3,69 \pm 1,21$  роки, із них хлопчиків було 39 (72,2 %) дівчаток – 15 (27,8 %). Середній вік пацієнтів групи порівняння склав  $3,54 \pm 1,25$  роки, із них хлопчиків було 33 (67,3 %), дівчаток – 16 (32,7 %). Групи були порівнянні за віком і статтю.

При встановленні діагнозу: гострий бронхіт, ми користувались МКХ-10 [117] та Національний класифікатор НК 025:2019 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» (ICD-10-AM ENG-UKR) [118], синдром візинг представлений як ускладнення гострого бронхіту.

Пацієнтам основної групи та групи порівняння проведено комплексне клінічне обстеження та лікування згідно до наказів (МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» та відповідними рекомендаціями.

Дослідження генетичних SNP поліморфізмів Tyr113His гену mEPHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5 [121, 122], та визначення вмісту в сироватці крові рівня гіалуронової кислоти, хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератинсульфату, гепарансульфату, гепарину та кератансульфатів [123-127] у сироватці крові; визначення рівня IgE сироватки крові [128-143]; визначення рівнів магнію у сироватці крові [144-151] та цинку у плазмі крові [152-155]; визначення вмісту в сечі рівня уонових кислот [156-160] проводилось у товаристві з обмеженою відповідальністю – підприємстві «Центр медично-екологічних досліджень, ЛТД» (директор – Санніков В.М.).

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувалися пакети прикладних програм SPSS Statistics 19.0 та Statistica 64 version 10, «Exel for Windows», «SPSS 16.0 for Windows» (США) та «MedCalc Software».

Для кількісних ознак, що мають ненормальний розподіл, дані представлені медіаною (Me), нижнім та верхнім квантилями (Lq; Uq), для виявлення достовірності відмінностей використовувалися непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (для порівняння двох груп) та непараметричний критерій Краскла-Уоллісан (для порівняння трьох груп) [165-167]. Для бінарних та категоріальних ознак перевірка значущості відмінностей також проводилася з використанням непараметричних критеріїв: хі-квадрат ( $\chi^2$ ), точного критерію Фішера [165, 167]. Для зіставлення змін показників у двох різних умовах на одній і тій самій вибірці досліджуваних застосовувався T-критерій Вілкоксона.

Функціональний зв'язок між кількісними ознаками здійснювався за допомогою однофакторного та множинного логістичного регресійного аналізу з розрахунком відносного ризику (ВР) виникнення події, розрахованим 95% ДІ. Розраховували показник NNI, кількість, необхідна для дослідження – це

орієнтовна кількість пацієнтів, яких потрібно обстежити за даним методом дослідження, а не стандартним (кількість пацієнтів, яким варто проводити прогнозування (користь) або ні (шкода) з 95% ДІ [165, 167].

Розрахунок прогностичних моделей проводився з використанням бінарної логістичної регресії за допомогою програм «Excel for Windows», «SPSS 16.0 for Windows» (США) та «MedCalc Software» (Acaciaaan 22 B-8400 Ostend, Бельгія) [166].

За поріг статистичної значущості прийнято значення  $p < 0,05$ .

Обстежувані хворі (чи їх батьки) найчастіше скаржилися на продуктивний (5,6% батьків дітей основної групи та 24,5% батьків дітей групи порівняння) чи непродуктивний (94,4% батьків дітей основної групи та 75,5% батьків дітей групи порівняння) кашель, закладеність носа (46,3% батьків дітей основної групи та 69,4% батьків дітей групи порівняння), задишку (90,7% батьків дітей основної групи, у групі порівняння таких скарг виявлено не було), утруднене дихання (87,0% батьків дітей основної групи, у групі порівняння таких скарг виявлено не було), загальну слабкість (57,4% батьків дітей основної групи та 59,2% батьків дітей групи порівняння), зниження апетиту (48,1% батьків дітей основної групи та 53,0% батьків дітей групи порівняння).

За даними анамнезу діти основної групи достовірно частіше мали прояви сезонної (72,2% дітей основної групи та 26,5% дітей групи порівняння) та побутової (27,8% дітей основної групи та 8,2% дітей групи порівняння) алергії ( $p < 0,05$ ), ніж діти групи порівняння; алергічні прояви на продукти харчування статистично не відрізняються (68,5% дітей основної групи та 55,1% дітей групи порівняння); ніхто з обстежених дітей не мав алергічних реакцій на медикаментозні препарати.

За даними генеалогічного анамнезу близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) обстежуваних дітей основної групи алергічні прояви мали 35 чоловік (64,8%) (здебільшого за рахунок сезонної алергії та алергічних реакцій на продукти харчування), проти 14 чоловік (28,6%) близьких родичів дітей групи порівняння ( $\chi^2 = 13,530$ ;  $p < 0,01$ ). У 28 чоловік

(51,9%) близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) обстежуваних дітей основної групи мають хронічні захворювання легень (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, хронічна обструктивна емфізема легень, хронічний бронхіт, хронічний абсцес легень, бронхоектатична хвороба легень, хронічні інтерстиціальні хвороби легень, хронічна пневмонія), проти 7 чоловік (14,3%) близьких родичів дітей групи порівняння ( $\chi^2 = 16,160$ ;  $p < 0,01$ ).

Відомо, що перебіг вагітності може вплинути на стан здоров'я майбутньої дитини. При вивченні акушерського та перинатального анамнезу виявлено, що середній вік матері на момент пологів матерів дітей основної групи –  $26,75 \pm 4,35$  років, середній вік матері на момент пологів матерів дітей групи порівняння –  $26,76 \pm 4,31$ , що не має достовірної відмінності. Діти основної групи народжені у терміні гестації  $38,11 \pm 1,16$  тижнів, діти групи порівняння – у терміні гестації  $37,82 \pm 1,36$  тижнів, що також не має достовірної відмінності. Матері дітей основної групи достовірно частіше мали загрозу передчасного переривання вагітності та прояви гестозу вагітних у I триместрі вагітності ( $p < 0,05$ ). Також діти основної групи достовірно частіше були народжені шляхом кесаріва розтину та мали асфіксію при народженні ( $p < 0,05$ ).

При проведенні анкетування було виявлено, що у 39 родин дітей основної групи (72,2%) принаймні один з батьків палить, тоді як у групі порівняння паління зареєстроване у 20 родин (40,8%) обстежуваних дітей, різниця є статистично значущою ( $\chi^2 = 10,355$ ;  $p < 0,002$ ).

Рівень загального IgE сироватки крові у обстежуваних дітей основної групи був достовірно вище ( $p < 0,001$ ) за показники у дітей групи порівняння (102,0 [52,9; 176,1] МО/мл та 29,7 [13,5; 59,3] МО/мл відповідно), при нормативному віковому показнику IgE до 52 МО/мл.

Таким чином, до факторів ризику розвитку ускладнення гострого бронхіту у вигляді синдрому візинг у обстежуваних дітей можна віднести: обтяжений алергологічний анамнез – наявність побутової ( $\chi^2 = 6,570$ ;  $p = 0,011$ ) чи/та сезонної алергії ( $\chi^2 = 21,455$ ;  $p = 0,001$ ); наявність алергічних проявів у

близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) ( $\chi^2=13,530$ ;  $p=0,01$ ); наявність у близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) хронічних захворювань легень (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, хронічна обструктивна емфізема легенів, хронічний бронхіт, хронічний абсцес легенів, бронхоектатична хвороба легенів, хронічні інтерстиціальні хвороби легенів, хронічна пневмонія) ( $\chi^2=16,160$ ;  $p=0,01$ ); ускладнений перебіг вагітності у матері у вигляді загрози передчасного переривання вагітності у I триместрі ( $\chi^2= 10,696$ ;  $p=0,02$ ) та/або прояви гестозу вагітних у I триместрі ( $\chi^2= 8,614$ ;  $p=0,04$ ); народження дитини шляхом кесаріва розтину ( $\chi^2= 10,909$ ;  $p <0,001$ ) та асфіксія при народженні ( $\chi^2= 4,061$ ;  $p<0,044$ ). Вагомим фактором ризику формування синдрому візинг у є паління принаймні одного з батьків ( $\chi^2= 10,355$ ;  $p< 0,002$ ). У дітей основної групи достовірно частіше ( $p<0,05$ ) було підвищено рівень загального IgE сироватки крові.

За даними літератури існує гіпотеза, що сенсibilізація імунної системи до алергенів може відбуватися ще під час антенатального періоду життя. Добре встановлено, що схильність до продукування IgE у відповідь на стимули навколишнього середовища залежить як від генетичних, так і від факторів навколишнього середовища. Ці взаємодії, ймовірно, починаються внутрішньоутробно та через регуляторні механізми, зумовлені середовищем ("епігенетичні механізми"), вони можуть впливати на виникнення, експресію та фенотипи захворювань у більш пізньому віці чи навіть у дорослих [168]. Гігієнічна гіпотеза [169] може дати тлумачення в цьому контексті. Оточуюче середовище та повітря, яким ми дихаємо, можуть бути багатими або бідними бактеріальними ендотоксинами. Наші слизові оболонки (ніс, легені та кишечник), колонізовані мільйонами мікробів, можуть бути багатими або бідними на кілька патогенних чи непатогенних видів. Колонізація слизової є найпотужнішим імунологічним фактором, який може впливати на функцію імунної системи та викликати відповідні імунні реакції по міру виникнення потреби (нормальна модель) або, головним чином, IgE-опосередковані (алергія) або цитотоксичні (хронічні/запальні аутоімунні захворювання) запальні реакції



[170-172]. Таким чином, діти, що народилися і проживають у сільській місцевості, поблизу стайні та тварин, менше страждають на астму та алергію, ніж їхні міські колеги, оскільки в перші роки (навіть внутрішньоутробно) вони піддаються непатогенним подразникам, тобто екологічним ендотоксинам [173].

З появою епігенетики стало зрозуміло, що наше генетичне надбання насправді є пластичним і будь-які зміни, викликані змінами метилювання/деметилювання ДНК, можуть стати постійними та передаватися потомству [175]. Поки що, спроби втілити ці надбання у превентивні заходи були невтішними. Висока концентрація ендотоксинів у навколишньому середовищі є захисним фактором, але якщо вона пов'язана з високою швидкістю забруднення, її захисний ефект може бути повернутий до протилежного [176]. Тому профілактичні заходи не повинні обмежуватися первинною профілактикою (а саме, здоровим та не забрудненим середовищем, годуванням груддю, дієтою, збагаченою овочами/фруктами, інтенсивною та активною політикою імунізації).

Для оцінки ступеня вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини враховували рівні стигматизації (умовний показник, який включає сумарну кількість балів НДСТ з виділенням низького (до 12 балів), середнього (13-24 балів) та високого (більше 24 балів) рівнів (із використанням таблиці «Значення показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини», Т.І. Кадуріна, Л.Н. Абакумова, 2008) [120]. До групи 1А та 2А увійшли діти, чий проказники анкетування перевищили 24 бали. Так до групи 1А увійшло 34 дитини (63,0%) основної групи, а до групи 2А – 30 дітей (61,2%) групи порівняння.

Обстежені діти групи 1А за даними анкетування набрали  $41,56 \pm 5,64$  балів, діти групи 2А –  $38,93 \pm 5,21$  балів, діти групи 1В –  $16,55 \pm 3,50$  балів, діти групи 2В –  $9,63 \pm 3,18$  балів.

Переліку зовнішніх проявів дісморфогенезу дітей груп 1А та 2А, що включає 55 диспластичних ознак, 32 (58,2%) були відсутні у дітей груп 1В та 2В. Встановлено, що фенотипічний портрет дітей основної групи

характеризувався диспластичними порушеннями скелету, шкіри та її придатків, очей, вух. Аналіз отриман даних надано у додатку В.

При аналізі клінічних проявів бронхіту встановлено, що тяжкість захворювання, що визначається нами за ступенем вираженості та тривалості симптомів, була пов'язана з числом ознак НДСТ. Так, фебрильна лихоманка у дітей груп 1А була зареєстрована у 31 дитини (91,2%), у група 1В – у 14 дітей (70,0%), у група 2А – у 14 дітей (46,7%), у групі 2В – у 16 дітей (84,2%). Виявлено, що у дітей основної групи з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА) фебрильна лихоманка зустрічалась достовірно частіше ( $p < 0,001$ ;  $VP = 4,3631$ ;  $ДІ = 1,516-12,553$ ) ніж у групі порівняння з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА), також достовірно частіше фебрильна лихоманка зустрічалась у дітей ІВ групи (діти з неускладненим перебігом ГБ та без НДСТ) у порівнянні з дітьми групи ІА (діти з неускладненим перебігом ГБ та фенотипічними проявами НДСТ) ( $p = 0,009$ ;  $VP = 0,5541$ ;  $ДІ = 0,361-0,851$ ). При цьому терміни нормалізації температури тіла у 3 дітей 1А групи та 2 дітей 1В групи затягувалися понад 5 діб.

Наявність інтоксикаційного синдрому було відмічено у 21 дитини з групи 1А (61,8%), у 12 дітей 1 В групи (60,0%), у 10 дітей 2А групи (33,3%), та у 7 дітей 2В групи (36,8%). Виявлено, що у дітей основної групи з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА) інтоксикаційний синдром зустрічалась достовірно частіше ( $p = 0,024$ ;  $VP = 1,7201$ ;  $ДІ = 1,056- 2,801$ ) ніж у групі порівняння з фенотипічними ознаками НДСТ (підгрупа ІА). Також інтоксикаційний синдром характеризувався більшою тривалістю у дітей основної групи (з ускладненням у вигляді синдрому візінг) та складав у дітей 1А групи –  $1,35 \pm 2,02$  доби, у дітей 1В групи –  $2,70 \pm 1,95$  доби, у дітей 2А групи –  $0,46 \pm 1,22$  доби, та у дітей 2В групи –  $0,84 \pm 1,17$  доби.

Характеристика кашлю у дітей обох груп не мала суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ ) за винятком більш тривалих термінів збереження цього симптому у хворих з НДСТ: діти 1А групи –  $4,26 \pm 1,31$  доби; діти 1В групи –  $3,45 \pm 1,32$  доби; діти групи 2А –  $4,13 \pm 1,036$  доби; діти з групи 2В –  $3,79 \pm 1,51$  доби.

Синдром візинг у дітей основної групи мав більш тривалий перебіг у дітей 1А групи (з вираженими фенотипічними ознаками НДСТ) та складав  $4,35 \pm 1,32$  доби, проти  $3,70 \pm 1,41$  доби у дітей 1В групи (без фенотипічних ознак НДСТ) ( $p < 0,05$ ).

Наявність НДСТ є фактором ризику за розвитком фебрильної лихоманки та інтоксикаційного синдрому у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, проте наявність НДСТ виявилась проєктивним фактором у дітей з неускладненим перебігом ГБ.

Таким чином, у дітей у віці 1-5 років має місце різноманіття диспластичних проявів, що вказує на недостатню зрілість сполучної тканини в цей період життя. Множинність ураження обумовлено тим, що тератогенний період для багатьох органів та систем приблизно однаковий. У даній ситуації особливого значення набуває виявлення чинників, що порушують нормальний морфогенез сполучної тканини.

НДСТ має модифікуючий вплив на перебіг гострих бронхітів, впливаючи на їх клінічну характеристику, яка проявляється пролонгованим збереженням температурної реакції та ознак інтоксикації, як за отриманими нами даними, так і за даними інших досліджень.

При оцінюванні рівнів біохімічних маркерів обміну сполучної тканини (рівень глікозаміногліканів сироватки крові та уронових кислот сечі) статистично значущих відмінностей між показниками обстежених дітей не було знайдено. Проте, було відзначено суттєве зниження показників обміну сполучної тканини у дітей всіх обстежуваних груп за рахунок 2 та 3 фракції, до яких входять хондроїтин-4-сульфати та дерматансульфати (2 фракція) та кератан- і гепарансульфати (3 фракція).

Дефіцит хондроїтин-4-сульфат (який є компонентом судинної стінки) та гепарансульфату (основний компонент судинного глікокаркасу) відображає функціональні та структурні порушення ендотелію під час захворювань бронхолегеневої системи. Більшість функцій ендотелію реалізується завдяки його взаємодії з міжклітинним матриксом сполучної тканини, ГАГ входять до

складу глікокаліксу ендотелію та представлені в базальній мембрані судинної стінки. Під час гострих захворювань дихальних шляхів на тлі вентиляційних порушень та альвеолярної гіпоксії дезорганізація матриксу сполучної тканини є патогномонічними у підтримці патологічного процесу у дихальних шляхах.

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу G-1607GG гена *MMP-1* у основній групі хворих та в групі порівняння відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга.

Рівень розподілу генотипу за SNP *MMP-1* -1607 2G між пацієнтами основної групи та контрольною групою не виявив статистично значущі відмінності ( $p > 0,017$  з урахуванням поправки Бенферроні). Із 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг у 27 дітей (50,0%) було виявлено гомозиготний генотип 1G/1G, 12 дітей (22,2%) були гетерозиготними (1G/2G), а 15 (27,8%) мали гомозиготний генотип 2G/2G. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним чином: 15 пацієнтів (30,6%) генотип 1G/1G, 11 (22,4%) були гетерозиготними (1G/2G), та 23 (47,0%) мали гомозиготний генотип 2G/2G.

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі 1G, були частіше виявлені (1G/1G + 1G/2G, 39 [72,2%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж у групі порівняння (1G/1G + 1G/2G, 26 [53,1%]), проте, при статистичному аналізі отриманих результатів значущої різниці впливу однонуклеотидного поліморфізму *MMP-1* -1607 1G/2G на ризик розвитку синдрому візинг у дітей, що хворіють на гострий бронхіт знайдено не було.

Порівняння розподілу генотипу за SNP *MMP-12* -82 A>G між пацієнтами основної і контрольної групи виявило статистично значущу відмінність ( $p < 0,017$  з урахуванням поправки Бенферроні). З 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг 30 дітей (55,6%) мали гомозиготний генотип AA, 12 дітей (22,2%) були гетерозиготними (AG), та 12 (22,27%) мали гомозиготний генотип GG. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним

чином: 17 пацієнтів (34,7%) генотип AA, 6 (12,2%) були гетерозиготними (AG), та 26 (53,0%) мали гомозиготний генотип GG.

Генотипи, що містить принаймні один варіант алелі А, зустрічалися частіше (AA+AG, 42 [77,8%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж в контрольній групі (AA+AG, 23 [46,9%]). Таким чином, у доміантних моделях носії генотипів А-алелей, у 2 рази мають більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівняно з пацієнтами, що мають генотип GG (BP = 2,05; 95% ДІ (CI) = 1,23-3,38; p = 0,002).

ММР є цікавими кандидатами в гени відповідальні за ремоделювання бронхолегеневої системи.

У цьому дослідженні ми виявили роль поліморфізмів у промоторах генів ММР-1 та ММР-12 при формуванні синдрому візинг у дітей із гострим бронхітом. Доведено достовірний вплив поліморфізму ММР-12 -82 А>G на ризик формування синдрому візинг (BP = 2,05; 95% ДІ (CI) = 1,23-3,38; p = 0,002), проте, при статистичному аналізі отриманих результатів значущої різниці впливу однонуклеотидного поліморфізму ММР-1 -1607 1G/2G на ризик розвитку синдрому візинг у дітей, що хворіють на гострий бронхіт знайдено не було.

За даними Huang CD та ін. (2009) [189] довели, що генотипи 1G поліморфізму ММР-1 з'язані з постійною обструкцією дихальних шляхів за наявності БА, а носії гетерозиготного генотипу 1G (1G/2G) найбільш схильні до персистуючої обструкції дихальних шляхів при астмі.

Раніше було показано, що більшість досліджуваних поліморфізмів змінюють експресію генів [184, 186]. Вставка G в положенні -1607 у промотор гену ММР-1 створює сайт, що підтримує фактори транскрипції, ETS-1 [188]. Joos L. та ін. (2002) відмічають, що гаплотип ММР-1 був пов'язаний зі швидким зменшенням функцій легких [188]. Алель -1607 2G/2G пов'язується із зменшенням експресії гену ММР-1 та, відповідно, очікується, що вона виконує протекторну функцію від швидкого зниження функції легень.

Дані літератури вказують на вплив 1G поліморфізму MMP-1 при хронічному запаленні за наявності БА, проте, впливу однонуклеотидного поліморфізму MMP-1 -1607 на розвиток синдрому візинг у дітей при гострому бронхіті знайдено не було.

Ми досліджували роль поліморфізму MMP-12 -82 A>G в розвитку синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом та виявили, що аллель варіанту G може надавати захисну дію. Експресія гену MMP регулюється безліччю стимулюючих та пригнічують чинників, які впливають на множинні сигнальні шляхи. Комплекси AP-1 грають критичну роль в регуляції кількох MMP, включаючи MMP-12. На базальні та індукційні рівні експресії гена MMP можуть впливати генетичні варіації, які, в свою чергу, можуть впливати на розвиток або прогресування деяких захворювань.

Наші результати показали, що аллель A, а також генотипи A (AA, AG) частіше зустрічались в групі дітей, які мали ускладнений перебіг бронхіту у вигляді синдрому візинг, що приблизно в 2 рази підвищує ризик розвитку синдрому візинг. До теперішнього часу, наскільки нам відомо, ніяке інше дослідження в літературі не описує вплив SNP MMP-12 -82A>G на ризик розвитку синдрому візинг у дітей.

MMP-12-82 A> G SNP було досліджено T. Tacheva і ін. (2017) [175, 176], і так само Hunninghake GM та ін. (2009) [190] в популяціях Польщі та Болгарії, як фактор, що впливає на функцію легенів у дітей з БА. Було висловлено припущення, що аллель варіанту G пов'язана з кращими показниками функції легень. Та ж група дослідників повідомила, що аллель варіанту G була пов'язана зі зниженням ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) серед курців та інших хронічних запальних захворювань легенів. Наші дані припускають аналогічний зв'язок: носії генотипів GG-генотипів мають приблизно у 2 рази менший ризик розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту. Два інших дослідження підтверджують захисний ефект аллеля варіанту G промоторного поліморфізму ХОЗЛ [191, 192].

Багато типів клітин відіграють роль у формуванні синдрому візинг, включаючи епітелій дихальних шляхів, клітини гладеньких м'язів, еозинофіли і макрофаги. Результати, представлені Woodruff PG. та ін. (2004) [193], показали збільшення маси гладком'язових клітин дихальних шляхів уздовж бронхіального дерева, з ознаками гіпертрофії клітин та гіперплазії при бронхіальній астмі. Клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів людини можуть секретувати MMP та їх природні інгібітори, тканинні інгібітори металопротейназ (ТІМП), які грають роль в імуномодулюючих механізмах, що регулюють склад позаклітинного матриксу (ECM) у пацієнтів з астмою [194]. Альвеолярні макрофаги, які, як відомо, грають важливу роль в гострому та хронічному запаленні легенів, є основним джерелом MMP-12.

Рівень розподілу генотипу за SNP Tyr113His гена *EPHX1* Tyr/Tyr між пацієнтами основної групи та контрольною групою виявив статистично значущі відмінності ( $p < 0,017$  з урахуванням поправки Бенферроні). Із 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг ом у 24 дітей (44,4%) було виявлено гомозиготний генотип Tyr/Tyr, 23 дитини (42,6%) були гетерозиготними (Tyr/His), а 7 (27,8%) мали гомозиготний генотип His/His. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним чином: 9 пацієнтів (18,4%) мали генотип Tyr/Tyr, 14 (28,6%) були гетерозиготними (Tyr/His), та 26 (53,0%) мали гомозиготний генотип His/His.

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі Tyr, були частіше виявлені (Tyr/Tyr + Tyr/His, 47 [87,0%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж в контролі (Tyr/Tyr + Tyr/His, 15 [47%]). Таким чином, у домінантних моделях носії генотипів Tyr-аллелей, мають у 4,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип Tyr/Tyr (OR = 4,45; 95% ДІ: 2,23 – 8,84,  $p = 0,008$ ).

Проведений аналіз отриманих нами результатів генного поліморфізму виявив, що серед дітей, які мали синдром візинг у 4,5 рази частіше зустрічався генотип Tyr/Tyr, ніж у дітей групи порівняння ( $p = 0,008$ ). Таким чином,

встановлено, що у дітей на тлі «ослабленого» генотипу Tyr/His та His/His вірогідність формування ускладненого перебігу у вигляді синдрому візинг у зменшується.

Повідомлялося, що у популяції центральної області Тунісу поліморфізм генів ERNХ1 може бути пов'язаний з варіаціями активності ERNХ1. Підвищений ризик ХОЗЛ спостерігався у суб'єктів з генотипом ERNХ1 His113-His113 (відношення шансів = 2,168; довірчий інтервал 1,098-4,283;  $p = 0,02386$ ). Була також виявлена значна асоціація між цим генотипом та емфіземою та відзначався достовірний зв'язок 113His/His ERNХ1 з порушенням функції легенів [65-67]. Також нами були знайдені повідомлення про вплив поліморфних варіантів гену ERNХ1 на популяцію жителів Курської області [68]. Отримані Кононихіною Н.В. та співавторами (2011) [68] результати свідчать про значний внесок мутантного генотипу 113His/His гена ERNХ1 в розвиток професійного та непрофесійного бронхіту, а також дозволяють розглядати його як гена-кандидата у виникненні хронічного бронхіту (як професійного, так і непрофесійного генезу). При вивченні частоти розподілу алелей Tyr і His у дітей з пневмоніями (за роботами Козлової О.А. та співавторів (2011)) [195] встановлено, що алель Tyr з високою часткою ймовірності зустрічається у пацієнтів з більш важкими формами захворювання, що супроводжуються синдромом візинг.

Проте, вивчення робіт Акрагова А. та співавторів (2017) [69] виявило, що при наявності алеля Tyr у поліморфізмі гена ERNХ1 Tyr113His – у обстежуваних пацієнтів значно підвищується ризик розвитку ХОЗЛ у популяції Казахстану.

Таким чином, отримані нами дані відносно впливу поліморфізму гена ERNХ1 Tyr113His на обстежуваних дітей свідчать про протекторну дію поліморфізму 113 His/His у дітей з гострим бронхітом щодо формування синдрому візинг, через здатність його «гальмувати» механізми окисного стресу при гострих захворюваннях у дітей, але, зважаючи на дані літератури, можна припустити, що за умов рекурентних запальних процесів



бронхолегеневої системи поліморфізм 113His/His завдяки притаманним йому «гальмівним» механізмам буде сприяти хронізації запальних процесів у більш дорослому віці.

Рівень розподілу генотипу за SNP A2254G гену AQP5 A>G між пацієнтами основної групи та контрольною групою виявив статистично значущі відмінності ( $p < 0,017$  з урахуванням поправки Бенферроні). Із 54 дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг у 26 дітей (48,2%) було виявлено гомозиготний генотип A/A, у 24 дітей (44,4%) були гетерозиготними (A/G), а 4 дитини (7,4%) мали гомозиготний генотип G/G. 49 дітей групи порівняння розподілилися наступним чином: 12 пацієнтів (24,5%) генотип A/A, 11 (49,0%) були гетерозиготними (A/G), та 13 (26,5%) мали гомозиготний генотип G/G.

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі 1G, були частіше виявлені (A/A + A/G, 50 [92,6%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж в контролі (A/A + A/G, 36 [73,5%]). Таким чином, у домінантних моделях носії генотипів A-аллелей, мають у 2,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип G/G (BP = 2,47; ДІ = 1,02-5,93;  $p = 0,017$ ).

Отримані нами дані підтверджують протекторний вплив алелі G тому, що носії генотипів A-аллелей, мають у 2,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип G/G (BP = 2,47; ДІ = 1,02-5,93;  $p = 0,017$ ).

За даними літератури ідентифіковано два SNP в гені AQP5, які значною мірою пов'язані зі швидкістю зниження функції легень, включаючи SNP в інтроні 3 (rs3736309), де носії алелі G мали нижчу поширеність ХОЗЛ у китайській популяції. [82] також нами були знайдені дані досліджень Anderson et al. [86], які підтверджують, що алель G може забезпечувати деякий захист від ХОЗЛ, оскільки алель G у rs3736309 була пов'язана зі значним ослабленням зниження функції легень у курців [81, 82, 85, 86].

Отже, отримані нами дані підтверджують протекторну дію щодо обструктивних ускладнень з боку бронхолегеневої системи у носіїв генотипу G/G в гені AQP5.

При оцінці рівня цинку сироватки крові у дітей усіх досліджуваних груп не було виявлено відхилень від нормативних показників, проте, в процесі аналізу отриманих даних щодо рівня цинку плазми крові було виявлено статистично значущу різницю між рівнем цинку плазми крові у хлопчиків (15,2 [14,2; 17,08] ) та дівчат (11,67 [11,45; 14,71]), при нормативному показнику – 10,0-18,0 мкмоль/л.

При оцінці рівня магнію сироватки крові у дітей усіх досліджуваних груп також не було виявлено відхилень від нормативних показників, при нормативному показнику – 0,7-0,95 ммоль/л.

Рівень Zn крові часто використовується для оцінки запальних захворювань [207]. Крім того, багато досліджень повідомляють, що дефіцит Zn може призвести до низки ускладнень, включаючи затримку росту, затримку загоєння ран, хронічну діарею та підвищення сприйнятливості до інфекцій [208].

Під час аналізу даних у деяких дослідженнях [209, 210] встановлено знижений вміст Zn у плазмі крові у дітей хворих на гострий бронхіт.

При обстеженні 80 дітей з Нігерії рівень Zn у сироватці крові був значно знижений серед дітей з БА  $71,0 \pm 30,3$  мкг/дл порівняно з  $84,2 \pm 31,7$  мкг/дл ( $p = 0,008$ ) [211].

Однак, у ряді робіт такий зв'язок не встановлено [212, 213]. Під час обстеження дітей із Стамбула (Туреччина) (73 дитини з синдромом візинг та 75 дітей без проявів синдрому візинг у) рівень Zn у плазмі серед дітей з синдромом візинг становив  $0,70 \pm 0,13$  та  $0,73 \pm 0,15$  серед дітей групи порівняння ( $p < 0,187$ ) [212].

Під час обстеження дітей із міських та сільських районів Саудівської Аравії також не було виявлено статистично значущих відмінностей між рівнем

Zn у плазмі крові у дітей із синдромом візінг (114 осіб)  $14,2 \pm 2,2$  мг та серед дітей контрольної групи (202 особи)  $14,7 \pm 2,3$  ( $p < 0,09$ ) [213].

Згідно з літературою, рівень цинку в крові повинен знижуватися під впливом тяжкості основного захворювання. Наші дані не суперечать світовій літературі та виявляють деяку різницю між рівнями цинку плазми крові серед дітей підгруп IA та IIА (пацієнти мали значні показники більш тривалого перебігу захворювання, а клінічні симптоми (кашель, лихоманка) були більш вираженими та зберігалися довший час), ніж діти груп IB та IIB.

За даними Сміян О.І. (2015), у дітей, хворих на ГБ без супутньої патології, у період розпалу хвороби спостерігався дисбаланс мікро-, макроелементного складу крові, що характеризувався достовірним зниженням рівня цинку, заліза та магнію [205].

Як повідомлялося Anna Bednarek та співавтори (2004), концентрація магнію в сироватці крові до лікування у дітей, хворих на гострий бронхіт, була дещо нижчою за нормативні показники, та значно зросла після лікування [206].

Проте, у обстежених нами дітей не було знайдено відхилень від нормативних вікових показників а ні цинку плазми крові, а ні магнію сироватки крові.

На сьогодні у клінічній практиці є ситуації, які вимагають визначення оптимальної тактики ведення хворого в залежності від подальшого перебігу захворювання. Тому ця тактика має базуватися на прогнозуванні подальшого розвитку патологічного процесу задля визначення ймовірності тривалості захворювання, виникнення загрозливих станів та додаткових методів лікування, й насамкінець для покращення психоемоційного стану пацієнта та його родини. Практично реалізувати це можна завдяки застосуванню методик оцінки ризику патологічного стану залежно від набору певного переліком факторів, що формують цей патологічний процес. Отже, не завжди один несприятливий фактор модифікує перебіг захворювання, як правило, у цьому задіяне багато факторів. Зважаючи на багатфакторність та виконуючи останнє завдання нашого дослідження, а саме, розробити прогностичні критерії перебігу

обструктивного бронхіту в залежності від клінічних проявів захворювання, а також від рівня глікозаміногліканів сироватки крові та сечі, та від виду генетичних поліморфізмів Tyr113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5, застосовано математичні моделі прогнозування на однофакторному (попарне порівняння груп з визначенням відносного ризику (ВР)) та багатофакторному підходах (множинна логістична регресія).

Для визначення ВР обирали перелік симптомів та ознак не довільно, а лише такі, що були інформативні, тобто мали статистично значущу відмінність за частотою або показником, які зустрічалися при гострому бронхіті, ускладненому синдромом візинг, чи без ускладнень.

Найбільше звищують ризик розвитку синдрому візинг у дітей віком до п'яти років такі фактори, як сімейний анамнез, а саме наявність хронічного бронхіту у родині – у 4 рази, побутова, сезонна та сімейна алергія – у 3 рази та народження за допомогою операції кесаріва розтину – у 2 рази.

Враховуючи значну долю участі у формуванні синдрому візинг «алергічної» складової, ми визначили відносний ризик для її розвитку рівня загального IgE сироватки крові понад 52 МО/мл - ВР = 2,26 (95% ДІ 1,4-3,7);  $z = 3,3$ ;  $P=0,0009$  NNI=2,8; (95% ДІ 1,8-5,4). Отже, цей показник має певну прогностичну значущість та підвищує розвиток обструкції при гострому бронхіті у 2,2 рази. Якщо у дитині до п'яти років життя не визначено сімейного алергічного анамнезу за будь яких причин, то використання визначення цього показника може прогнозувати перебіг гострого бронхіту та модифікувати в подальшому образ життя та середовища, надавати рекомендації батькам.

Іншими виявилися результати наступного кроку однофакторного аналізу: прогнозування перебігу гострого бронхіту, ускладненого синдромом візинг в залежності від фенотипічних клінічних проявів НДСТ та отриманих результатів обміну НДСТ, а саме підвищення ГАГів крові та сечі.

Завдяки застосуванню однофакторного логістичного аналізу з визначенням ВР показано, що фенотипічні прояви НДСТ (клінічні ознаки,

експресія метаболітів СТ в крові та сечі) не впливають на перебіг гострого бронхіту з залежності від проявів синдрому візинг або без нього. Також саме продемонстровано такою операційною характеристикою, як показник NNI, в нашому окремому випадку скільки пацієнтів варто обстежити, щоб отримати достовірний результат – від 6 до 98 в залежності від фактору.

Проведений однофакторний регресійний аналіз довів, що на формування синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей достовірно впливають поліморфізм генів, а саме: мутація A-82G в гені MMP12 (гомозигота за алеллю 1); мутація Tlr113His в гені ERHX1 (гомозигота за алеллю 1); мутація A2254G в гені AQP5 (гомозигота за алеллю 1).

Навпаки, якщо дитина має мутацію A-82G в гені MMP12 (гомозигота за алеллю 2) та мутацію A2254G в гені AQP5 (гетерозигота), синдром візинг при гострому бронхіті розвивається вкрай рідко.

Мутація -1607insG в гені MMP1 (гомозигота за алеллю 1, гомозигота за алеллю 2 та гетерозигота) взагалі не показала достовірної асоціації між розвитком синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'ятирічного віку.

Отже, за нашими даними генетична модель «Мутація Tlr113His в гені ERHX1 (Гомозигота за алеллю 1)» збільшує ризик розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у 2,4 рази; генетична модель «Мутація A2254G в гені AQP5 (Гомозигота за алеллю 1)» збільшує ризик розвитку синдрому візинг у у 1,96 разів; генетична модель «Мутація A-82G в гені MMP12 (Гомозигота за алеллю 1)» збільшує ризик розвитку синдрому візинг у у 1,6 разів.

Видно, що мутація кожного вивченого нами гену надає «різну можливість у реалізації» бронхіту ускладненого синдромом візинг у дітей.

Визначено, що при множинній дії факторів ризику, достовірність яких було доведено простим

Отже, як доведено результатом однофакторного аналізу, наведеному в цьому розділі та Розділах 3, 4 та 5 видно, що на розвиток синдрому візинг при гострому бронхіті впливають генетичні, вроджені та середовищні фактори. Але застосування однофакторного логістичного аналізу не дозволяє визначити

взаємозв'язок та вплив цих факторів один на інший. Тому для уявлення загальної картини взаємозв'язку усіх факторів, які застосовували у нашому дослідженні та були вірогідно значущими, та задля створення прогнозування розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті, застосовували наступний етап – етап створення математичної моделі (формули) багатофакторного (множинного) логістичного регресійного аналізу.

Визначено, що при множинній дії факторів ризику, достовірність яких було доведено простим статистичним аналізом, тільки деякі з них мають суттєвий вплив, зокрема збільшують шанси дитини мати синдром візинг при захворюванні на гострий бронхіт (анамнестичні дані, алергологічний анамнез, IgE, генетичні).

Не виключаючи важливість у практичній діяльності лікаря визначення анамнезу, тим не менш, ми стверджуємо, що лікар не зможе остаточно спрогнозувати синдром візинг у дитини з гострим бронхітом, проте це має позитивний ефект при спілкуванні з батьками, оскільки дає надію та запобігає виникненню страхів у батьків щодо розвитку бронхіальної астми в майбутньому.

При виконанні однофакторного регресійного аналізу було виявлено статистично достовірну асоціацію народження дитини шляхом операції Кесаріва розтину та розвитком синдрому візинг при гострому бронхіті. З урахуванням високої частоти операції Кесаріва розтину у обстежених дітей, варто продовжувати дослідження в цьому напрямку про віддалені наслідки та працювати з вагітними жінками щодо заохочення їх народжувати природнім шляхом. Отже, на предиктор операції Кесаріва розтину можна впливати – зменшувати шляхом просвітницької роботи.

На предиктор асфіксії під час народження також можна впливати, але реалізація комбінації обох цих факторів (асфіксії та операції Кесаріва розтину) у дитини з різним поліморфізмом генів (гомозіготами та гетерозіготами), які вивчаються, не показали асоціації з розвитком синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років життя.

Отримано статистично достовірну модель прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом при комбінації генетичних та середовищних предикторів – гетерозігот по генах, які вивчаються, а також при наявності скомпрометованого перинатального анамнезу, а саме, з наявністю таких предикторів, як: загроза переривання вагітності на I триместрі та народження дитини шляхом операції Кесаріва розтину.

Отже, якщо у дітей віком до п'яти років життя на тлі гострого бронхіту розвивається синдром візинг та в анамнезі у матері була загроза переривання вагітності на I триместрі, варто провести генетичне дослідження для виявлення гетерозігот мутацій 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, T113His в гені ERHX1, A2254G в гені AQP5.

Виконуючи мету дослідження, а саме, удосконалення прогнозування ризику розвитку синдрому візинг у дітей на тлі гострого бронхіту, шляхом вивчення ролі сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів (SNP поліморфізмів генів T113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, A2254G гену AQP5); рівнем магнію сироватки крові та рівнем цинку плазми крові, визначали вплив НДСТ на розвиток синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом. Резюмуючи дані результатів проведеного логістичного регресійного аналізу, який показав статистичну достовірність предикторів, які можуть впливати на прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей з гострим бронхітом (таблиця 7.5.), можна побудувати остаточне рівняння:

$$Z = 4,472 - (0,857 * \text{Уронові кислоти} > 5,5 \text{ мг/доб}) + (1,673 * \text{понад 24 бали за шкалою значень показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини}) + (1,590 * \text{мутація 1607insG в гені MMP1 гомозигота алелю 2}) - (2,438 * \text{мутація A2254G в гені AQP5; гомозигота алелю 1}) - (2,175 * \text{мутація A2254G в гені AQP5; гомозигота алелю 2}) - (2,467 * \text{IgE} > 50 \text{ МО/мл}) - (2,808 * \text{сезонні алергічні прояви у дитини}) - (2,794 * \text{алергічні захворювання в родині}) - (1,600 * \text{народження дитини шляхом операції Кесаріва розтину})$$

(4)

Де,  $Z$  – коефіцієнт прогнозування синдрому візинг у при гострому бронхіті, який є ступенем експоненти ( $e$ ) вірогідності події:  $p=1/1+e^{-z}$ .

Розвиток синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років життя з НДСТ з рівнем уонових кислот сечі понад 5,5 мг/добу реалізується лише при

- 1) наявності генетичної складової – мутацій А-82G в гені MMR12 та А2254G в гені AQP5;
- 2) алергологічному фенотипі – підвищеному загальному IgE сироватки крові понад 52 МО/мл з наявністю клінічних ознак сезонної алергії або алергічних захворюваннях у родині;
- 3) при народженні шляхом операції Кесаріва розтину.

Вищенаведене ще раз підкреслює складність прогнозування розвитку синдрому візинг у дітей віком до п'яти років при гострому бронхіті, та підтверджує той факт, що окремо кожний фактор не може остаточно впливати на розвиток синдрому візинг, а лише складна комбінація факторів (предикторів) може провети прогнозування при обов'язковій складовій – генетичному дослідженні мутацій.

1. При простому регресійному логістичному аналізі достовірними факторами ризику розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років виявилися перинатальні фактори: загроза переривання вагітності у I триместрі (ВР 1,36; 95% ДІ 1,1-1,7,  $p<0,05$ ), прояви гестозу під час вагітності у I триместрі (ВР 1,28; 95% ДІ 1,1-1,5,  $p<0,05$ ), народження за допомогою операції Кесаріва розтину (ВР 2,02; 95% ДІ 1,1-3,6,  $p<0,05$ ).

2. При простому регресійному логістичному аналізі достовірними факторами ризику розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років виявилися анамнестичні дані: побутові алергічні прояви (ВР 3,40; 95%ДІ 1,2-9,5,  $p<0,05$ ), сезонні алергічні



прояви (ВР 2,72; 95% ДІ 1,6-4,5,  $p < 0,05$ ), обтяжений алергологічний анамнез у членів родини (ВР 2,26; 95% ДІ 1,4-3,6,  $p < 0,05$ ), обтяжений анамнез у членів родини за хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи (ВР 3,62; 95% ДІ 1,7-7,5,  $p < 0,05$ ).

3. При простому регресійному логістичному аналізі достовірними факторами ризику розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років виявилися генетичні фактори: мутації А-82G в гені MMP12 (гомозигота за алеллю 1) (ВР 1,60; 95% ДІ 1,01-2,5,  $p < 0,05$ ), мутація T113His в гені ERHX1 (гомозигота за алеллю 1) (ВР 2,41; 95% ДІ 1,2-4,6,  $p < 0,05$ ), мутація А2254G в гені AQP5 (гомозигота за алеллю 1) (ВР 1,96; 95% ДІ 1,1-3,4,  $p < 0,05$ ).

4. При багатофакторному логістичному регресійному аналізі прогнозування розвитку синдрому візинг у у дітей віком до п'яти років з гострим бронхітом виявлено комбінацію генетичних та середовищних предикторів – гетерозигот за генами з мутаціями T113His гену ERHX1, 1607insG гену MMP1, А-82G гену MMP12, А2254G гену AQP5 та при загрозі переривання вагітності у І триместрі у матері, а також народження дитини шляхом операції кесаріва розтину.

5. Розвиток синдрому візинг при гострому бронхіті у дітей до п'яти років життя з НДСТ з рівнем уонових кислот сечі понад 5,5 мг/добу реалізується лише при наявності генетичної складової – мутацій А-82G в гені MMP12 та А2254G в гені AQP5; алергологічному фенотипі – підвищеному загальному IgE сироватки крові понад 50 МО/мл з наявністю клінічних ознак сезонної алергії або алергічних захворювань у родині; при народженні шляхом операції кесаріва розтину.

6. Генетична модель – мутації в А-82G алеллю 1 гену MMP12 (гостре алерген-чутливе прозапальне та хронічне ремоделювання дихальних шляхів) та мутації А2254G алеллю 1 гену AQP5 (підвищена секреція слизу зі зниженням секреції рідини з епітелію дихальних шляхів, висока в'язкопружність слизу) достовірно асоціюється з розвитком

синдрому візинг у дітей з НДСТ при наявності сімейного алергологічного анамнезу та народження шляхом Кесаріва розтину.

7. Генетична модель – гетерозиготи мутацій 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, T1r113His в гені ERHX1, A2254G в гені AQP5 можуть сприяти розвитку синдрому візинг у при гострому бронхіті до п'яти років життя лише за наявності перинатальних чинників: загрози переивання вагітності у I триместрі та при народженні шляхом операції Кесаріва розтину ( $R^2=0,65$ ;  $p<0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Особливостями клінічного перебігу гострого бронхіту у дітей до п'яти років на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини є більш тривалий перебіг інтоксикаційного синдрому та синдрому візинг ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що фенотипічний портрет дітей основної групи характеризувався диспластичними порушеннями скелету, шкіри та її придатків, очей, вух. Виявлено те, що тяжкість захворювання, яка визначається за ступенем вираженості та тривалості симптомів, була пов'язана з числом ознак НДСТ. Рівень глікозаміногліканів сироватки крові та уронових кислот сечі відіграють не таку значну роль у формуванні синдрому візинг у дітей до 5 років, хворих на гострий бронхіт.

2. До факторів ризику розвитку ускладнення гострого бронхіту у вигляді синдрому візинг у обстежуваних дітей можна віднести: обтяжений алергологічний анамнез – наявність побутових ( $\chi^2 = 6,570$ ;  $p = 0,011$ ) чи/та сезонних алергічних реакцій ( $\chi^2 = 21,455$ ;  $p = 0,001$ ); наявність алергічних проявів у близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) ( $\chi^2 = 13,530$ ;  $p = 0,01$ ); наявність у близьких родичів (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі) хронічних захворювань бронхолегеневої системи (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, хронічна обструктивна емфізема легенів, хронічний бронхіт, хронічний абсцес легенів, бронхоектатична хвороба легенів, хронічні інтерстиціальні хвороби легенів, хронічна пневмонія) ( $\chi^2 = 16,160$ ;  $p = 0,01$ ); ускладнений перебіг вагітності у матері у вигляді загрози передчасного переривання вагітності у I триместрі ( $\chi^2 = 10,696$ ;  $p = 0,02$ ) та/або прояви гестозу вагітних у I триместрі ( $\chi^2 = 8,614$ ;  $p = 0,04$ ); народження дитини шляхом Кесаріва розтину ( $\chi^2 = 10,909$ ;  $p < 0,001$ ) та асфіксія при народженні ( $\chi^2 = 4,061$ ;  $p < 0,044$ ). Вагомим фактором ризику формування синдрому візинг є паління принаймні одного з батьків ( $\chi^2 = 10,355$ ;  $p < 0,002$ ). А також підвищення рівня загального IgE сироватки крові більше 52 МО/мл ( $p < 0,05$ ).

3. Встановлено наступні особливості виявлення SNP поліморфізмів у дітей з гострим бронхітом: генотипи, що містить принаймні один варіант алелі

A (SNP MMP-12), зустрічалися частіше (AA+AG, 42 [77,8%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж в контрольній групі (AA+AG, 23 [46,9%]). Таким чином, у доміантних моделях носії генотипів А-алелей, у 2 рази мають більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівняно з пацієнтами, що мають генотип GG (BP = 2,05; 95% ДІ (CI) = 1,23-3,38; p = 0,002).

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі Tyr (SNP EPOX1), були частіше виявлені (Tyr/Tyr + Tyr/His, 47 [87,0%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж в контролі (Tyr/Tyr + Tyr/His, 15 [47%]). Таким чином, у доміантних моделях носії генотипів Tyr-алелей, мають у 4,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип Tyr/Tyr (BP = 4,45; 95% ДІ: 2,23 – 8,84, p = 0,008).

Генотипи, що містять принаймні один варіант алелі 1G (SNP AQP5), були частіше виявлені (A/A + A/G, 50 [92,6%]) у дітей з гострим бронхітом, ускладненим синдромом візинг, ніж в контролі (A/A + A/G, 36 [73,5%]). Таким чином, у доміантних моделях носії генотипів А-алелей, мають у 2,5 рази більш високий рівень ризику розвитку синдрому візинг у порівнянні з пацієнтами, які мають генотип G/G (BP = 2,47; ДІ = 1,02-5,93; p = 0,017).

4. До прогностичних критеріїв формування синдрому візинг у дітей, хворих на гострий бронхіт можна віднести: мутації в А-82G алеллю 1 гену MMP12 (гостре алерген-чутливе прозапальне та хронічне ремоделювання дихальних шляхів) та мутації A2254G алеллю 1 гену AQP5 (підвищена секреція слизу зі зниженням секреції рідини з епітелію дихальних шляхів, висока в'язкопружність слизу), що достовірно асоціюється з розвитком синдрому візинг у дітей з НДСТ при наявності сімейного алергологічного анамнезу та народження шляхом Кесаріва розтину. А також гетерозиготи мутацій 1607insG в гені MMP1, А-82G в гені MMP12, T1r113His в гені EPHX1, A2254G в гені AQP5, які можуть сприяти розвитку синдрому візинг при гострому бронхіті до п'яти років життя лише за наявності перинатальних чинників: загрози

переривання вагітності у I триместрі та при народженні шляхом операції Кесаріва розтину ( $R^2=0,65$ ;  $p<0,05$ ).

5. До групи ризику розвитку синдрому візинг у дітей до 5 років на тлі гострого бронхіту можна віднести:

- дітей народжених шляхом операції Кесаріва розтину, матері яких мали загрозу переривання вагітності на I триместрі;
- дітей з обтяженим сімейним алергологічним анамнезом;
- діти, які мають підвищення рівня загального IgE сироватки крові більше 52 МО/мл та рівня уонових кислот сечі понад 5,5 мг/добу;
- діти з фенотипічними ознаками НДСТ;
- діти з генетичним профілем: гомозигота за алеллю 1 SNP поліморфізму T1r113His в гені EPHX1, SNP поліморфізму A-82G в гені MMP12 чи SNP поліморфізму A2254G в гені AQP5; або гомозигота за алеллю 2 SNP поліморфізму A2254G в гені AQP5.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації діагностика загрози розвитку синдрому візинг на тлі гострого бронхіту у дітей до п'яти років пропонується лікарям практичної ланки охорони здоров'я використовувати ступінчасту модель обстеження, що дозволить прискорити встановлення діагнозу та зменшить витрати на обстеження.

2. За допомогою «Опитувальника сімейного анамнезу пульмонологічно профілю для батьків дитини хворої на гострий бронхіт» лікар може визначити наявність або відсутність у дитини перинатальних факторів ризику розвитку синдрому візинг (загрози переривання вагітності у матері на I триместрі та народження шляхом операції Кесаріва розтину), а також обтяженого сімейного алергологічного анамнезу.

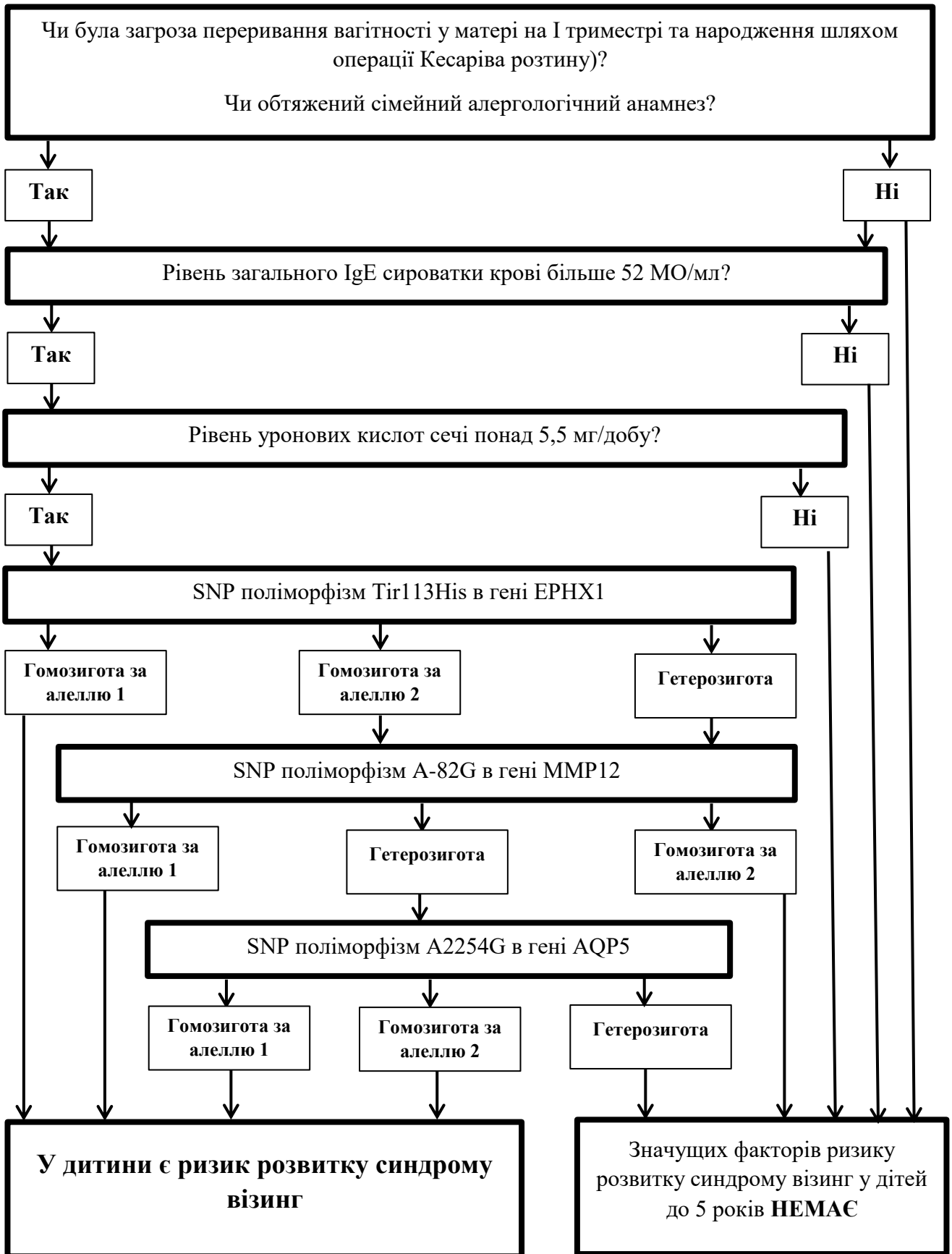
3. При виявленні за допомогою опитувальника значущих факторів ризику розвитку синдрому візинг лікар може доповнити лабораторне обстеження дитини з визначенням рівня загального IgE сироватки крові та рівня уронових кислот сечі для визначення впливу алергічної складової та НДСТ на розвиток синдрому візинг у дитини.

4. За наявності значущих анамнестичних факторів ризику розвитку синдрому візинг, підвищенні рівня загального IgE сироватки крові більше 52 МО/мл та рівня уронових кислот сечі понад 5,5 мг/добу, і якщо цього недостатньо для прогнозування ризику розвитку синдрому візинг, лікар може продовжити лабораторне обстеження дитини та провести дослідження SNP поліморфізмів 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, T1r113His в гені ERHX1, A2254G в гені AQP5.

5. За допомогою розробленою експертної системи (з урахуванням даних перинатального та сімейного алергологічного анамнезу, рівня загального IgE сироватки крові та рівня уронових кислот сечі, SNP поліморфізмів 1607insG в гені MMP1, A-82G в гені MMP12, T1r113His в гені ERHX1, A2254G в гені AQP5) лікар може проаналізувати ризик розвитку синдрому візинг при

гострому бронхіті у дітей до п'яти років (8.1. Блок-схема для виявлення лікарем значущих факторів ризику розвитку синдрому візінг у дітей до 5 років).

**8.1. Блок-схема для виявлення значущих факторів ризику розвитку синдрому візинг у дітей до 5 років**





## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. GALEN (global allergy and asthma european network) addresses the allergy and asthma 'epidemic' / Bousquet J. et al. *Allergy*. 2009;64:969–77.
2. Заклади охорони здоров'я та Державна служба статистики України захворюваність населення України у 2017 році (Статистичний збірник). / за ред. О. О. Кармазіна. 2018. <http://www.ukrstat.gov.ua>
3. Габорець Ю.Ю., Дудіна О.О. Динаміка захворюваності дитячого населення України в регіональному аспекті та поширеності між ними хвороб. Україна. *Здоров'я нації*. 2017. № 4 (45).
4. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1) / Антипкін Ю.Г. та ін. *Здоров'я ребенка*. 2018;13(1):1-11. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059
5. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 р. / за ред. В. В. Шафранського; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – 452 с.
6. Management of Acute Respiratory Diseases in the Pediatric Population: The Role of Oral Corticosteroids / Renato Cutrera et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017 Mar 23;43(1):31. doi: 10.1186/s13052-017-0348-x.
7. ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) <http://isaac.auckland.ac.nz/>
8. Дмитришин Б. Я., Яскевич О. І., Бовкун О. А., Єсіпова С. І. Особливості психоневрологічних змін у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому. *Психологічний часопис* № 5 (9) 2017: 44-57
9. Atiar Rahman. Wheezing in Pre School Children-Approach to Diagnosis and Management-Review. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 7.6 (2018): 424-445.
10. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: challenges to early intervention / Indinnimeo L. et al. *Int J*

*Immunopathol Pharmacol.* 2016;29:308–19.

11. Gordon B, Mackay R, Rehfuss E. Inheriting the world: The atlas of children's health and the environment. *Hong Kong: Phoenix Offset Limited*; 2017. 64 p
12. Центр медичної статистики МОЗ України. 2017. <https://moz.gov.ua/article/statistic/centr-medichnoi-statistiki-moz-ukraini>
13. Number of Ukrainian children needing aid nearly doubles to 1 million over the past year – UNICEF. Available from: [https://www.unicef.org/media/media\\_94886.html](https://www.unicef.org/media/media_94886.html). Accessed: February 17, 2017.
14. Moiseenko RA, Dudina EA, Goyda NG. Analysis of incidence and prevalence of diseases among children in Ukraine for the 2011-2015 period. *Sovremennaya pediatriya.* 2017; 2(82):17-27. doi: 10.15574/SP.2017.82.17.
15. Желенина Л.А., Галустьян А.Н., Платонова Н.Б., Куропатенко М.В. Вклад перинатальных факторов риска в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте. *Педиатр.* – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 47–56. doi: 10.17816/PED7247-56
16. Нестеренко З.В. Рецидивирующий бронхит как клинический вариант функциональных изменений респираторной системы у детей. *Педиатр.* – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 44–48. doi: 10.17816/PED8544-48
17. Гапархоева З.М., Башкина О.А., Селиверстова. Е.Н. Сравнительная характеристика триггерных механизмов формирования бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом. *Казанский медицинский журнал*, 2016 г., том 97, №1, стр. 66-69.
18. Волошин О.М., Чумак О.Ю. Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків. *Здоровье Ребенка.* Том 12, №6, 2017
19. Абатуров О. Є. Молекулярні механізми формування повторних гострих

- обструктивних бронхітів у дітей раннього віку. *Медичні перспективи*. - 2015. - Т. 20, № 2. - С. 88-94.
20. Абатуров О.Є., Русакова О.О. Прогнозування індивідуального ризику розвитку бронхіальної обструкції при гострих бронхітах у дітей раннього віку. *Здоров'я ребенка*, № 1 (60), 2015. С. 55-60.
  21. Свиридова Н.К. Пянтковський О.С. Аналіз частоти проявів дисплазії сполучної тканини. *Східно-європейський неврологічний журнал*. № 5 (11) 2016, с. 29-33
  22. Semianchuk V, Haridzhuk L, Bobrykovych O. Secretory IgA in children with bronchial asthma secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia. *Georgian Med News*. 2016 Nov; (Issue):61-67.
  23. Лапшин В.Ф. Рецидивуючий бронхит у дітей: дискуссионные вопросы диагностики и лечения. *Педиатрія*, №2 (41), 2017 р., с. 10-11
  24. Федоров И.А., Рыбакова О.Г., Степанов О.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. *Human. Sport. Medicine* 2017, vol. 17, no. 1, pp. 28–35
  25. Нестеренко З.В. Рецидивующий бронхит как клинический вариант функциональных изменений респираторной системы у детей. *Педиатр*. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 44–48. doi: 10.17816/PED8544-48
  26. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: challenges to early intervention / Indinnimeo L. et al. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:308–19
  27. Mallol J, Garcia-Marcos L, Sole D, Brand P. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65:1004–9
  28. Lee P. A review of current bronchoscopic interventions for obstructive airway diseases / P. Lee, K. L. Khoo // *Ther. Adv. Respir. Dis*. — 2012.
  29. Parks WC. Matrix metalloproteinases in lung repair. *Eur Respir J Suppl*. 2003; 44: 36s-8s.

30. Association of the MMP12 – promoter polymorphism with early onset of chronic obstructive pulmonary disease / Tacheva T. et al. *Balkan J Med Genet.* 2017 Dec 29;20(2):59-66. doi: 10.1515/bjmg-2017-0023.
31. Vandembroucke RE, Dejonckheere E, Libert C. A therapeutic role for matrix metalloproteinase inhibitors in lung diseases? *Eur Respir J.* 2011; 38(5): 1200-1214.
32. McCawley, LJ Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: They're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol.* 2001; 13(5): 534-540.
33. MMP12 Polymorphism Affects Plasma Matrix Metalloproteinase (MMP)-12 Levels, and Correlates with the Decline in Lung Function in Hypersensitivity Pneumonitis Positive to Autoantibodies Patients / Luis Santiago-Ruiz et al. *Biomolecules.* 2019 Oct; 9(10): 574. doi: 10.3390/biom9100574
34. Jie Zhu, Zheng Wang, Fengzhe. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 4353–4361. doi: 10.12659/MSM.916525
35. Coussens LM, Shapiro SD, Soloway PD, Werb Z. Models for gain-of-function and loss-of-function of MMPs. Transgenic and gene targeted mice. *Methods Mol Biol.* 2001;151:149–79.
36. Ishii Y, Ogura T, Tatemichi M. Induction of matrix metalloproteinase gene transcription by nitric oxide and mechanisms of MMP-1 gene induction in human melanoma cell lines. *Int J Cancer.* 2003;103(2):161–68.
37. The role of MMP-12 gene polymorphism – 82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study / Iwona Gilowska et al. *BMC Med Genet.* 2019; 20: 19. doi: 10.1186/s12881-019-0751-9
38. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Bioch Bioph Acta.* 2010;1803:55–57. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003.
39. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis.*

2008;12:361–367.

40. Andrea Page-McCaw, Andrew J. Ewald, Zena Werb. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Mar; 8(3): 221–233. doi: 10.1038/nrm2125
41. The collagenase-1 (MMP-1) gene promoter polymorphism - 1607/2G is associated with favourable prognosis in patients with colorectal cancer / Hettiaratchi A. et al. *British Journal of Cancer* 2007: 783–792.
42. Contribution of matrix metalloproteinases-1 genotypes to gastric cancer susceptibility in Taiwan / Mei-Due Yang et al. *Biomedicine.* 14 Jun 2017, 7(2):10 doi: 10.1051/bmdcn/2017070203
43. Matrix metalloproteinase-1 polymorphism is associated with persistent airway obstruction in asthma in the Taiwanese population / Huang C.D. et al. *Asthma.* 2009 Feb;46(1):41-6. doi: 10.1080/02770900802252077.
44. Chang Jj, Stanfill A, Pourmotabbed T. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in ischemic stroke. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1323.
45. Warner RL, Lukacs NW, Shapiro SD. Role of metalloelastase in a model of allergic lung responses induced by cockroach allergen. *Am J Pathol.* 2004;165(6):1921–1930.
46. Chiba Y, Yu Y, Sakai H, Misawa M. Increase in the expression of matrix metalloproteinase-12 in the airways of rats with allergic bronchial asthma. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(2):318–323.
47. Mukhopadhyay S, Sypek J, Tavendale R. Matrix metalloproteinase-12 is a therapeutic target for asthma in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):70–6.e16.
48. Combined analysis of EPHX1, GSTP1, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms in relation to chronic obstructive pulmonary disease risk and lung function impairment / Ramzi Lakhdara et al. *Disease Markers.* 30 (2011) 253–263 253 DOI 10.3233/DMA-2011-0782
49. Celli B.R., MacNee W. Task Force Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper, *Eur*

*Respir J* 23 (2004), 932–946.

50. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях / Ляхович В.В. [и др.] // Бюл. СО РАМН. 2005. №4. С.7–12
51. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / Спицын В.А [и др.] // Информ. вестн. ВОГиС. 2006. №1. С.97–105.
52. Smith C.A., Harrison D.J., Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema, *Lancet* 350 (1997), 630–633.
53. Sandford A.J., Chagani T., Weir T.D., Connett J.E. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study, *Am J Respir Crit Care Med* 163 (2001), 469–473.
54. Park J.Y., Chen L., Wadhwa N., Tockman M.S. Polymorphisms for microsomal epoxide hydrolase and genetic susceptibility to COPD, *Int J Mol Med* 15 (2005), 443–448.
55. Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations / Hersh C.P. et al., *Am J Respir Cell Mol Biol* 33 (2005), 71–78.
56. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1 / Yim J.J et al. *Thorax* 55 (2000), 121– 125.
57. Gene polymorphism for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema in a Japanese population. Takeyabu K. et al. *Eur Respir J* 15 (2000), 891–894.
58. Cheng S.L., Yu C.J., Chen C.J., Yang P.C. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD. *Eur Respir J* 23 (2004), 818–824.
59. Glutathione S-transferase and Microsomal Epoxide Hydrolase Gene Polymorphisms and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in

- Slovak Population. Zidzik J. et al. *Croat Med J* 49 (2008), 182–191.
60. Lee J., Nordestgaard B.G., Dahl M., EPHX1 polymorphisms, COPD and asthma in 47,000 individuals and in metaanalysis. *Eur Respir J* (2010), doi: 10.1183/09031936.00012110.
  61. Study on the Relationship Between EPHX1 Gene Polymorphism and Antioxidant Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y Luo et al. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2019 Oct 12;42(10):760-764. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.009.
  62. Effect of N-acetylcysteine in COPD patients with different microsomal epoxide hydrolase genotypes / Zhang J.Q. et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 May 13;10:917-23. doi: 10.2147/COPD.S79710.
  63. Curtis J.O., Hassett C., Hosagrahara V. Epoxide hydrolase – polymorphism and role in toxicology. *Toxicol Lett* 112 (2000) 365–370.
  64. Hassett C., Aicher L., Sidhu J.S., Omiecinski C.J. Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression in vitro of amino acid variants. *Hum Mol Genet* 3 (1994), 421–428.
  65. Lakhdar R. et al. Association between GST M1 and GSTT1 polymorphisms with COPD in Tunisian population, *J Biochem Genet* 48 (2010), 647–657.
  66. Lakhdar R. et al. Relationship between glutathione S-transferase P1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in Tunisian population, *Genet Mol Res* 9 (2010), 897–907.
  67. Lakhdar R., et al. Microsomal epoxide hydrolase gene (EPHX1) polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Tunisian population, *Genet Test Mol Biomarkers*. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0168.
  68. Вовлеченность полиморфных вариантов гена EPHX1 в формирование хронической патологии легких профессионального и непрофессионального генеза в популяции жителей Курской области / Кононыхина Н.В. и др. *Пульмонология*. 2011;(5):25-28. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-25-28>

69. Akparova A., Abdrakhmanova B., Banerjee N., Bersimbaev R.. EPHX1 Y113H Polymorphism Is Associated With Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Kazakhstan Population. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2017 Apr; 816-817:1-6. doi: 10.1016/j.mrgentox.2017.02.004.
70. Ishibashi K., Morishita Y., Tanaka Y. The evolutionary aspects of Aquaporin family. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. 969, 35–50 10.1007/978-94-024-1057-0
71. Li Y., Wang W., Jiang T., Yang B. Aquaporins in urinary system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. 969, 131–148 10.1007/978-94-024-1057-0\_9
72. Beitz E., Golldack A., Rothert M., von Bulow J. Challenges and achievements in the therapeutic modulation of aquaporin functionality. *Pharmacol. Ther.* 2015. 155, 22–35 10.1016/j.pharmthera.2015.08.002
73. Sevoflurane modulates AQPs (1,5) expression and endoplasmic reticulum stress in mice lung with allergic airway inflammation / Chang-Ming Lv. et al. *Biosci Rep.* 2019 Nov 29; 39(11): BSR20193282. doi: 10.1042/BSR20193282
74. Pelagalli A., Squillacioti C., Mirabella N., Meli R. Aquaporins in health and disease: an overview focusing on the gut of different species. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17, E1213.10.3390/ijms17081213
75. Progress in AQP research and new developments in therapeutic approaches to ischemic and hemorrhagic stroke / Prevlisch L.E. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17, E1146.10.3390/ijms17071146
76. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders / Verkman A.S. et al. *Expert Opin. Ther. Targets* 21, 1161–1170 10.1080/14728222.2017.1398236
77. Jensen H.H., Login F.H., Koffman J.S., Kwon T.H., Nejsum L.N. The role of aquaporin-5 in cancer cell migration: a potential active participant. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016. 79, 271–276
78. Protective effects of puerarin on acute lung and cerebrum injury induced by hypobaric hypoxia via the regulation of aquaporin (AQP) via NF-kappaB signaling pathway / Wang C. et al. *Int. Immunopharmacol.* 2016. 40, 300–309



10.1016/j.intimp.2016.09.010

79. Wang W., Ji H.L. Epithelial sodium and chloride channels and asthma. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2015. 128, 2242–2249 10.4103/0366-6999.162494
80. Aquaporin 5 Polymorphisms and Rate of Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Nadia N. et al. *PLoS One.* 2010; 5(12): e14226. doi: 10.1371/journal.pone.0014226
81. The human Aquaporin-5 gene. Molecular characterization and chromosomal localization / Lee MD et al. *J Biol Chem.* 1996;271(15):8599–8604.
82. Polymorphisms of aquaporin5 gene in chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population / Ning Y. et al. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(39-40):573–578.
83. Johnson D.C. Airway mucus function and dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2011. 364, 978.10.1056/NEJMc1014719
84. S-allylmercapto-l-cysteine modulates MUC5AC and AQP5 secretions in a COPD model via NF-small ka, CyrillicB signaling pathway / Yang M. et al. *Int. Immunopharmacol.* 2016. 39, 307–313 10.1016/j.intimp.2016.08.002
85. Decreased expression of human aquaporin-5 correlated with mucus overproduction in airways of chronic obstructive pulmonary disease / Wang K. et al. *Acta Pharmacol. Sin.* 2007. 28, 1166–1174 10.1111/j.1745-7254.2007.00608.x
86. The relationship of mucus concentration (hydration) to mucus osmotic pressure and transport in chronic bronchitis / Anderson W.H. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. 192, 182–190 10.1164/rccm.201412-2230OC
87. Aquaporin 5-deficient mouse lungs are hyperresponsive to cholinergic stimulation. Krane C.M. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(24):14114–14119.
88. Becker K.G. The common variants/multiple disease hypothesis of common complex genetic disorders. *Med Hypotheses.* 2004;62(2):309–317.
89. Polymorphisms in the transforming growth factor-beta1 gene and the risk of asthma: A meta-analysis / Zhang Y. et al. *Respirology.* 2010;15(4):643–650.

90. Altered regulation of aquaporin gene expression in allergen and IL-13-induced mouse models of asthma / Krane C.M. et al. *Cytokine*. 2009; 46(1):111–118.
91. Role of Aquaporin 5 in antigen-induced airway inflammation and mucous hyperproduction in mice / Shen Y. et al. *J Cell Mol Med* 2010. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1582-4934.2010.01103.x/pdf>.
92. Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr* 2016;5(1):31-36. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.01
93. Barros de Sousa, R, Medeiros, D., Sarinho, E., Rizzo, J. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a casecontrol study. *Rev. Saude Publica*. 2016. 50, 15.
94. Beigelman, A., & Bacharier, L.B. Management of preschool recurrent wheezing and asthma: a phenotypebased approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. 17 (2). 131—138.
95. Abdullah Al-Shamrani, Khalid Bagais, Ayed Alenazi, Mansour Alqwaiee. Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2019 Jun; 6(2): 68–73. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.02.003
96. Laura Tenero, Michele Piazza, Giorgio Piacentini. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr*. 2016 Jan; 5(1): 31–36. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.01
97. Ioana M.Ciucu, Elena Margau. Recurrent Wheezing. *Central Eur J Clin Res* 2018;1(1):4-8. DOI: 10.2478/cejcr-2018-0002
98. Papakonstantinou E., Karakiulakis G.. The ‘sweet’ and ‘bitter’ involvement of glycosaminoglycans in lung diseases: pharmacotherapeutic relevance. *Br J Pharmacol*. 2009; 157(7): 1111–1127. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00279.x
99. Johnson Z, Proudfoot AE, Handel TM. Interaction of chemokines and glycosaminoglycans: a new twist in the regulation of chemokine function with opportunities for therapeutic intervention. *Cytokine Growth Factor Rev*.

- 2005;16:625–636. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.04.006.
100. Gerdin B, Hallgren R. Dynamic role of hyaluronan (HYA) in connective tissue activation and inflammation. *J Intern Med.* 1997;242:49–55. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00173.x.
  101. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1169–1175. doi: 10.1164/rccm.200205-449PP.
  102. Tammi MI, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. *J Biol Chem.* 2002;277:4581–4584. doi: 10.1074/jbc.R100037200.
  103. Irradiation induced expression of hyaluronan (HA) synthase 2 and hyaluronidase 2 genes in rat lung tissue accompanies active turnover of HA and induction of types I and III collagen gene expression / Li.Y et al. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;23:411–418.
  104. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo / Cantor J.O. et al. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000; 225:65–71. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22508.x.
  105. Handel TM, Johnson Z, Crown SE, Lau EK, Proudfoot AE. Regulation of protein function by glycosaminoglycans – as exemplified by chemokines. *Annu Rev Biochem.* 2005; 74:385–410. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161747.
  106. Whitelock JM, Iozzo RV. Heparan sulfate: a complex polymer charged with biological activity. *Chem Rev.* 2005; 105:2745–2764. doi: 10.1021/cr010213m.
  107. Nader HB, Dietrich CP, Buonassisi V, Colburn P. Heparin sequences in the heparan sulfate chains of an endothelial cell proteoglycan. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1987;84:3565–3569. doi: 10.1073/pnas.84.11.3565.
  108. Suki B, Ito S, Stamenovic D, Lutchen KR, Ingenito EP. Biomechanics of the lung parenchyma: critical roles of collagen and mechanical forces. *J Appl Physiol.* 2005; 98:1892–1899. doi: 10.1152/jappphysiol.01087.2004.
  109. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by

- recruitment/derecruitment / Farias L.L. et al. *J Appl Physiol*. 2005;98:53–61. doi: 10.1152/jappphysiol.00118.2004.
110. Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem*. 1998; 67:609–652. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.609.
111. Al Jamal R, Roughley PJ, Ludwig MS. Effect of glycosaminoglycan degradation on lung tissue viscoelasticity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280:L306–L315.
112. Аббакумова Л.Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. *Педиатр*. – 2016. – Т. 7 (2). – С. 5–39.
113. Луценко Ю.А., Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Ледяев М.Я. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. Выпуск 3 (71). 2019. С.58-61. DOI 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-58-61
114. Закиров И.И., Сафина А.И., Шагиахметова Д. С. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61: 5: 141–148. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–141–148
115. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М., Хоменя А.А. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани. *Пульмонология*. 2013;(6):21-26. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-6-713-717>
116. Почивалов А.В., Иванникова А.С., Бугримов Д. Ю. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение респираторной патологии у детей. *Научные ведомости. Серия медицина и фармацевтика* 2013; 25: 24: 45–49
117. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J20-J22>
118. Національний класифікатор НК 025:2019 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» (ICD-10-AM ENG-UKR)

<https://moz.gov.ua/dokumenty>

119. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: протокол лікування дітей з гострим обструктивним бронхітом. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р. [https://zakononline.com.ua/documents/show/139797\\_530183](https://zakononline.com.ua/documents/show/139797_530183)
120. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н.. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник северного кавказа*, № 2, 2008. С. 15-20.
121. <http://lytech.ru/product/genetika-cheloveka/vydelenie-dnk/dna-express-blood/> «Инструкция ДНК-экспресс-кровь»
122. <http://lytech.ru/product/genetika-cheloveka/snp-ekspress-rv/> (инструкция к комплекту реагентов)
123. Морозенко Д.В., Леонтьева Ф.С. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині. *Молодий вчений*, № 2 (29), лютий, 2016 р. с. 168-172.
124. Абдуллаева Д.Т. Клинико-биохимические изменения у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани. *Врач-аспирант*. – 2010. – № 1 (38). – С. 84–88.
125. Smits N. C. Heparan sulfates in the lung: structure, diversity, and role in pulmonary emphysema. *Anat. Rec.* (Hoboken). – 2010. – № 293 (6). – P. 955–956.
126. Клінічна біохімія / О. П. Тимошенко, Л. М. Вороніна, В. М. Кравченко [та ін.]. – Харків: НфаУ; Золоті сторінки, 2003. – 239 с.
127. Патент на корисну модель 29198 Україна. МПК (2006) G01N 33/48. Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів / Леонтьєва Ф. С., Філіпенко В. А., Тимошенко О. П. та ін.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка АМН України»; Харківська державна зооветеринарна академія – № U 200708505. заявл.24.07.2007.– опубл. 10.01.2008. – Бюл. № 1. – 4с.

128. Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex and allergen skin test reactivity / Barbee RA. et al. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:106–11.
129. Geha RS. Human IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:109–20.
130. Immunoglobulin E and the eczema-asthma syndrome in early childhood / Gordon RR, et al. *Lancet* 1982;1:72–74.
131. Halpern GM. Markers of human allergic disease. *J Clin Immunoassay* 1983 Jun;6(2):131–39.
132. Hamilton RG, Adkinson NF. Clinical laboratory methods in allergic disease. *Lab Management* 1983 Dec;21(12):37–50.
133. Hamilton RG, Adkinson NF. Quantitation of allergen-specific IgE in serum using the radioallergosorbent test. *J Clin Immunoassay* 1983 Jun;6(12):147–54.
134. Homberger HA, Yunginger JW. Laboratory testing in the diagnosis and management of allergic diseases. *Clin Lab Annual* 1983;2:351–88.
135. Kjellman N-IM, Johansson SGO, Roth A. Serum IgE levels in healthy children. *Clin Allergy* 1976;6:51–59.
136. Mandy FF, Perelmutter L. Laboratory measurement of total human serum IgE. *J Clin Immunoassay* 1983 Jun;6(2):140–46.
137. Norman PS. The clinical significance of IgE. *Hosp Pract* 1975 Aug;10(8):41–9.
138. Clinical significance of IgE / Yunginger JW. et al. *Allergy principles and practice*. Vol 2. 3rd ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1988:849-60.
139. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4, Wayne, PA: NCCLS, 1998.
140. Bazaral M, Hamburger RN. Standardization and stability of immunoglobulin

- E (IgE). *J Allerg Clin Immunol* 1972;49:189-91.
141. Nye L, Merrett TG, Landon J, White RJ. A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. *Clin Allergy* 1975;1:13-24.
  142. Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:358.
  143. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
  144. Tsang R, Marder H. Bone disease. Clinical Chemistry, theory, analysis, and correlation. St. Louis: Mosby Company 1984;439-459.
  145. Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1990;380-383.
  146. Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem.* 1991;28:19-26.
  147. Simultaneous spectrophotometric determination of calcium and magnesium with Chlorophosphonazo III / Ferguson JW. et al. *Anal Chem* 1964;63:796-799.
  148. Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2. Jan. 2002.
  149. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
  150. Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
  151. Wu AHB, ed. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 2006:706-709. 10 Bablok W, Passing H, Bender

- R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
152. O Johnsen, R Eliasson. Evaluation of a Commercially Available Kit for the Colorimetric Determination of Zinc in Human Seminal Plasma. *Int J Androl.* 1987 Apr;10 (2):435-40. doi: 10.1111/j.1365-2605.1987.tb00216.x.
153. Fuentes J, Miró J, Riera J. Simple colorimetric method for seminal plasma zinc assay. *Andrologia.* 1982 Jul-Aug;14(4):322-7. doi: 10.1111/j.1439-0272.1982.tb02270.x.
154. Lampugnani L, Maccheroni M. Rapid colorimetry of zinc in seminal fluid. *Clin Chem.* 1984 Aug;30(8):1366-8.
155. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Клиническое значение цинка: результаты проспективного наблюдения за детьми в течение 14 лет. *Медицинский совет*, 11, 2018, pp. 147-153.
156. Морозенко Д.В., Леонтьева Ф.С. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині. *Молодий вчений* № 2 (29) , 2016 р. с. 168-172.
157. Абдуллаева Д.Т., Сотиболдиева Н. Р. Клинико-биохимические изменения у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани. *Врач-аспирант.* – 2010. – № 1 (38). – С. 84–88.
158. Вахрушев Я. М., Ермаков Г. И., Шараев П. Н. Оценка метаболизма основного вещества соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 13–17.
159. Smits N. C., Shworak N. W., Dekhuijzen P. N. Heparan sulfates in the lung: structure, diversity, and role in pulmonary emphysema. *Anat. Rec. (Hoboken).* – 2010. – № 293 (6). – P. 955–956.



160. Патент на корисну модель 29198 Україна. МПК (2006) G01N 33/48. Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів / Леонтєва Ф. С., Філіпенко В. А., Тимошенко О. П. та ін.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка АМН України»; Харківська державна зооветеринарна академія – № U 200708505. заявл.24.07.2007.– опубл. 10.01.2008. – Бюл. № 1. – 4с.
161. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник: В 2-х томах. - 2-е изд. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.
162. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник: В 2-х томах. - 2-е изд. - Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
163. Allendorf F. W., Luikart G., Antunes A. Conservation and the genetics of populations. *Blackwell Publishing*. 2007. 663 p.
164. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
165. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион. 2008. 320 с.
166. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. The Elements of Statistical Learning. 2nd edition. Springer, 2009. 745 p.
167. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська. – Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2008. – 248 с.
168. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:621–31.
169. Эрнazarова Х. Х., Адылова З. У. Распространенность аллергических заболеваний в мире. *International scientific review*, no. 2 (33), 2017, pp. 111-113.

170. Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: the infant respiratory microbiome moves to center stage. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:15–22.
171. Jeffrey R. Stokes, Leonard Benjamin Bacharier. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.018>
172. Developmental Origins of Health and Disease: Impact of environmental dust exposure in modulating microbiome and its association with non-communicable diseases / Delicia Shu-Qin Ooi et al. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease.* 2020. 16, 1-12.
173. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children / Lynch S.V. et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:593–601 e12.
174. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze / Oksel C. et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1783-1790.e11
175. Vercelli D. Does epigenetics play a role in human asthma? *Allergol Int.* 2016;65:123–6.
176. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders / A statement of the world allergy organization. D’Amato et al. *World Allergy Organ J.* 2015;8:25.
177. Краснова Е. Е., Чемоданов В. В. Диагностика и принципы лечения острых бронхитов на фоне дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста. *Лечащий врач* № 10/2018; 32-34
178. Нестеренко З.В. Рецидивирующий бронхит как клинический вариант функциональных изменений респираторной системы у детей. *Педиатр.* 2017. Т. 8. № 5. С. 44-48. doi: 10.17816/PED8544-48
179. Клинико-функциональная характеристика бронхообструктивного синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани / Калмыкова А. С. и др. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(1.1):88-90. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14057>

180. Нестеренко З.В., Грицай А.А. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани. – Харьков: Щедра сидиба плюс, 2014.
181. Калмыкова, А. С. Семейные проявления недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани и ассоциированная соматическая патология. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. - 2016. - Т. 11, № 2. -С. 264-267.
182. Желенина Л.А., Галустьян А.Н., Платонова Н.Б., Куропатенко М.В. Вклад перинатальных факторов риска в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте. *Педиатр*. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 47–56. doi: 10.17816/PED7247-56.
183. Segura-Valdez,L., Pardo,A., Gaxiola,M., Uhal,B.D., Becerril,C. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest*, 2000. 117, 684–694.
184. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema / Finlay,G.A. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997, 156, 240–247.
185. MMP-2- and MMP-9-linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / Cataldo,D. et al. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2000. 123, 259–267.
186. Matrix metalloproteinases and TIMP-1 production by peripheral blood granulocytes from COPD patients and asthmatics / Cataldo. D. et al. *Allergy*. 2001, 56, 145–151.
187. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema / Imai,K. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001, 163, 786–791.
188. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function / Ladina Joos et al. *Human Molecular Genetics*, Volume 11, Issue 5, 1 March 2002, Pages 569–576, <https://doi.org/10.1093/hmg/11.5.569>
189. Matrix metalloproteinase-1 polymorphism is associated with persistent airway

- obstruction in asthma in the Taiwanese population / Huang C.D. et al. *J Asthma*. 2009 Feb;46(1):41-6. doi: 10.1080/02770900802252077.
190. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations / Hunninghake G.M. et al. *N Engl J Med*. 2009;361(27):2599–2608.
191. Association of MMP-2 polymorphisms with severe and very severe COPD: a case control study of MMPs-1, 9 and 12 in a European population / Haq I. et al. *BMC Med Genet*. 2010;11:7.
192. Arja C, Ravuri RR, Pulamaghatta VN. Genetic determinants of chronic obstructive pulmonary disease in South Indian male smokers. *PLoS One*. 2014;9(2):e89957.
193. Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression / Woodruff P.G. et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(9):1001–1006.
194. Matrix metalloproteinase expression and activity in human airway smooth muscle cells / Elshaw S. R. et al. *Br J Pharmacol*. 2004;142(8):1318–1324.
195. Козлова Е.А., Морозова О.И., Холодок Г.Н., Козлов В.К. Генетическая предрасположенность к развитию бронхолегочной патологии у детей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011.№40, с.25-28.
196. Корчина Т.Я., Козлова Л.А., Корчин И.В., Лапенко И.В. Роль микронутриентов в формировании избыточной массы тела у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии*. - 2013. - № 1. - С. 34-38.
197. Скальный АВ. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. Москва 2017: Эксмо: 288.
198. Охупкіна О.В., Амаш А.Г. Вплив виду вигодовування на макро- та мікроелементний профіль дітей раннього віку. *Science Rise. Medical science*. 2016. 4 (3):38—42.
199. Смиян А.И., Романова Т.А., Плахута В.А. Особенности популяционного состава лимфоцитов и иммуноглобулинов периферической крови у детей с острым обструктивным бронхитом на фоне тимомегалии. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*.

200. Di Maggio DM, Cox A, Porto AF. Updates in Infant Nutrition. *Pediatrics in review.* 2017. 38(10): 449. <http://pedsinreview.aappublications.org/content/38/10/449>
201. Охалкіна О.В., Амаш А.Г., Дубоносов В.Л. Мінеральний профіль дітей раннього віку та його вплив на рівень фізичного розвитку. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2016. 16; 4—1 (56).
202. Mohammed NS, Brahma RM, Ruchi G, Bhavita P, Mitu C. Serum magnesium and vitamin D as indicators of asthma. *Pulm Med.* 2016; 2016: 1643717.
203. Somashekar AR, Ramakrishnan KG, Gowda V. Role of Serum Magnesium levels in Asthmatic with children. *Arch Asthma Allergy Immunol.* 2018; 2: 003-005. DOI: 10.29328/journal.aaai.1001010
204. Daliparty VM, Manu MK, Mohapatra AK. Serum magnesium levels and its correlation with level of control in patients with asthma: A hospital-based, cross-sectional, prospective study. *Lung India.* 2018;35(5):407-410. doi:10.4103/lungindia.lungindia\_55\_18
205. Сміян О.І., Плахута В.А., Моцич О.П., Моцич О.О.. Мікро- та макроелементне забезпечення в дітей з тимомегалією, хворих на гострий обструктивний бронхіт. *Перинатологія та педіатрія.* 2015. 4(64): 4649; doi10.15574/PP.2015.64.46
206. Aida M. Yousef, Ekramy Elmorsy. Serum zinc level in bronchial asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.10.009>
207. Wagdy A. Elsayed ,Shahenaz H. Alkalyouby, Eman Essa. Serum lead, copper and zinc in children with bronchial asthma. *Z.U.M.J.* Vol. 23; No.2 March; 2017. P. 76-86.
208. Zare A, Saremi A, Hajhashemi M, Kardar GA, Moazzeni SM, Pourpak Z, et al. Correlation between serum zinc levels and successful immunotherapy in

- recurrent spontaneous abortion patients. *Journal of human reproductive sciences*. 2013;16(2):147–151.
209. Meng Chen, Yongye Sun, Yili Wu. Lower circulating zinc and selenium levels are associated with an increased risk of asthma: evidence from a meta-analysis. *Public Health Nutrition*. Volume 23 Issue 9. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980019003021>
210. de Cássia Ribeiro-Silva R, Fiaccone RL, Barreto M, da Silva LA, Santos LF, Alcantara-Neves NM. The prevalence of wheezing and its association with serum zinc concentration in children and adolescents in Brazil. *J Trace Elem Med Biol*. 2014 Jul;28(3):293-7. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.02.007
211. Kuti BP, Kuti DK, Smith OS. Serum Zinc, Selenium and Total Antioxidant Contents of Nigerian Children with Asthma: Association with Disease Severity and Symptoms Control. *J Trop Pediatr*. 2019 Nov 20. pii: fmz078. doi: 10.1093/tropej/fmz078.
212. Metin Uysalol, Ezgi Pasli Uysalol, Yasin Yilmaz, Gunes Parlakgul, Tulin Ayse Ozden, Hayriye Vehid Ertem, Beyhan Omer, and Nedret Uzel. Serum level of vitamin D and trace elements in children with recurrent wheezing: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 270. doi: 10.1186/1471-2431-14-270
213. Nariman Hijazi, Bahaa Abalkhail, Anthony Seaton. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax*. 2000;55:775–779 doi: 10,1136 / thorax.55.9.775
214. Johnson CC, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl Res*. 2017; 179:60-70. doi:10.1016/j.trsl.2016.06.010
215. von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):680-689. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1301
216. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016; 22(7):713-722.

doi:10.1038/nm.4142

217. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis.* 2018; 9(6):590-597. doi:10.1017/S2040174418000119
218. Lista G, Meneghin F, Bresesti I, Castoldi F. Functional nutrients in infants born by vaginal delivery or Cesarean section. *Pediatr Med Chir.* 2017; 39(4):184. Published 2017 Dec 22. doi:10.4081/pmc.2017.184

# ДОДАТКИ

Додаток А

## Карта обстеження пацієнта

<b>Карта обстеження пацієнта № _____</b>	
Пацієнт _____	
Дата обстеження _____	
Дата народження _____	Вік _____
Батьки _____	підпис _____
Батьки _____	підпис _____
Домашня адреса _____	
_____	
№ телефону батьків _____	
Діагноз _____	
_____	
№ Історії хвороби _____	
Вага _____	Зріст _____

### Дані анамнезу

Ваша дитина хворіє на гострий бронхіт (простий, обструктивний):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вперше;</li> <li>• 1 раз на рік;</li> <li>• 2 рази на рік;</li> <li>• 3-5 разів на рік;</li> <li>• 5-7 разів на рік;</li> <li>• 8-10 разів на рік;</li> <li>• більше 10 разів на рік.</li> </ul>
На яку добу Ви звернулися за медичною допомогою з приводу захворювання Вашої дитини?	
Де Ви зазвичай лікували гострий бронхіт, на який хворіла дитина (в минулому):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• у стаціонарі;</li> <li>• амбулаторно в домашніх умовах (під наглядом та за рекомендаціями дільничного лікаря);</li> <li>• вдома (самолікування).</li> </ul>
Чи є у Вашої дитини алергічні прояви:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• побутова алергія (пил, шерсть тварин, кліщі, побутова хімія та ін., вкажіть на що саме _____);</li> <li>• сезонна алергія (цвітіння рослин, якщо знаєте, вказати яких саме _____);</li> <li>• подукти харчування (якщо знаєте, вказати які саме _____);</li> <li>• медикаментозні препарати (якщо знаєте, вказати які саме _____);</li> <li>• інше (вказати на що саме _____).</li> </ul>
Чи є у близьких родичів Вашої дитини алергічні прояви (батько, мати, брати, сестри, бабусі, дідусі (у трьох поколіннях))?	(вказати у кого та на що) _____ _____



Додаток А (продовження)

<p>Чи є у Вашій родині хворі на хронічні обструктивні (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, хронічна обструктивна емфізема легенів) чи не обструктивні захворювання легенів (хронічний бронхіт, хронічний абсцес легенів, бронхоектатична хвороба легенів, хронічні інтерстиціальні хвороби легенів, хронічна пневмонія) у трьох поколіннях?</p>	<p>(вказати у кого та яка хвороба )</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>Яка вагітність та пологи були у матері з цією дитиною</p>	<p>_____ вагітність _____ пологи (фізіологічні, шляхом кесарева розтину, якщо так, вказати причину _____), у _____ тижнів.</p>
<p>Вкажіть вік матері на момент пологів</p>	<p>_____ років</p>
<p>Чи не мала мати загрозу передчасного переривання вагітності?</p>	<p>Не мала Мала,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• на першому триместрі</li> <li>• на другому триместрі</li> <li>• на третьому триместрі</li> </ul>
<p>Чи не мала мати проявів гестозу під час вагітності?</p>	<p>Не мала. Мала,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• на першому триместрі</li> <li>• на другому триместрі</li> <li>• на третьому триместрі</li> </ul>
<p>До якого віку дитина знаходилась на грудному вигодовуванні?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дитина була на штучному вигодовуванні;</li> <li>• Дитина була на змішаному вигодовуванні до _____ місяців;</li> <li>• Дитина була на грудному вигодовуванні до _____ місяців.</li> </ul>
<p>Чи дитина росла та розвивалась за віком?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так.</li> <li>• Мала затримку за вагою та/чи зростом,</li> <li>• Мала затримку у психомоторному розвитку.</li> </ul>
<p>Ваша дитина має профілактичні щеплення?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так.</li> <li>• Має, але не за календарем щеплень (із запізненням, або не має деяких щеплень взагалі (вказати яких саме _____)) та з якої причини _____</li> <li>• Не має взагалі (вказати з якої причини _____)</li> </ul>

**Значення показників в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної  
тканини (Т.І. Кадуріна, Л.Н. Абакумова, 2008)**

<b>Фенотипічні прояви</b>	<b>Бали</b>
Астенічний тип конституції	2
<b><i>Шкіра, волосся, нігті, вушні раковини, рогівка, м'язи</i></b>	
Шкіра оксамитова, ніжна	2
Шкіра тонка (помітна венозна сітка)	3
Гіпереластичність шкіри:	
• легка;	2
• помірна;	3
• виражена	4
Келоїдні рубці	3
Гіперпігментація шкіри над остистими відростками хребців	4
Атрофічні стрії на спині	6
Симптом «цигаркового паперу» на шкірі:	
• маленькі ділянки;	3
• великі ділянки	6
Нігті (м'які/ламкі/розшаровуються)	2
Вушні раковини (м'які/згортаються в трубочку)	3
Блакитні склери	2
Петехії/екхімози/носові кровотечі	3
Міотонічний синдром/діастаз прямих м'язів живота	3
Кили/опущення органів/післяопераційні кили	4
Волосся (тонке/ламке/ділянки алопеції)	2
<b><i>Щелепно-лицьова область</i></b>	
Хрускіт, підвивих скронево-нижньощелепного суглоба	4
Готичне/високе піднебіння	3
Великі розміри/аномалія прорізування зубів	3
Порушення прикусу	2
Некаріозні ураження емалі: гіпоплазія/ерозія/клиновидні дефекти	3
Карієс зубів	2
Вузкий лицьовий череп/звуження щелеп	2
<b><i>Кістково-суглобова система</i></b>	
Доліхостеномелія	4
Гіпермобільність суглобів: помірний ступінь	4
Виражена гіпермобільність	6
Арахнодактилія	6

## Додаток Б (продовження)

Сколіоз 1-го ступеня	3
Сколіоз 2-го ступеня	4
Сколіоз 3-го ступеня	6
Патологічний кіфоз грудного відділу хребта	4
Патологічний лордоз поперекового відділу хребта	2
Асиметрія стояння лопаток, «млява спина»	2
Пряма спина	2
Болі в області хребта	4
Воронкоподібна деформація грудної клітини: 1-го ступеня	3
2-го ступеня	4
3-го ступеня	6
Килевидная деформація грудної клітини помірна	4
Виражена деформація грудної клітини	6
Плоскостопість поперечне/поздовжнє	3
Вальгусна установка стоп. Варусна/вальгусная деформація нижніх кінцівок	3
Натоптиші на тильній поверхні стоп	3
Макродактілія першого пальця стопи	2
Hallux valgus	2
Артралгії/мікротравматичний тимчасовий синовіїт	4
Рецидивуючі вивихи/підвивихи суглобів	3
Дисплазія тазостегнових суглобів в анамнезі	3
Асиметрія довжини ніг	2
Асиметрія кісток таза	2
Хрускіт в суглобах	2
<b>Статева система</b>	
Затримка статевого розвитку	2
Ювенільні маткові кровотечі	2
«Млява» калитка	2
Варикоцеле	3
Пахові/пахово-каліткові кили	3

*\* Визначення ступеня вираженості ДСТ у кожної дитини проводиться за сумою балів. При оцінюванні фенотипічних ознак, при 1-му ступені тяжкості дисплазії сполучної такни (варіант норми) сума балів не повинна перевищувати 12 балів, при 2-му (помірному) - 13-23 балів, при 3-му (вираженому) - 24 і більше балів.*

## Особливості фенотипічного портрету у обстежуваних дітей

Фенотипічні прояви	Група 1А (n = 34)		Група 1В (n = 20)		Група 2А (n = 30)		Група 2В (n = 19)		$\chi^2$	Значимість розбіжностей (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Астенічний тип конституції	28	82,6	7	35,0	16	53,3	-	-	$\chi^2_{1-2}$ 12,382 $\chi^2_{1-3}$ 6,247 $\chi^2_{1-4}$ 33,172 $\chi^2_{2-3}$ 1,624 $\chi^2_{2-4}$ 8,105 $\chi^2_{3-4}$ 15,046	P <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> 0,03 <sup>1</sup> P <sub>1-4</sub> <0,001 <sup>1</sup> P <sub>2-3</sub> 0,203 P <sub>2-4</sub> 0,005 <sup>1</sup> P <sub>3-4</sub> <0,001 <sup>1</sup>
Шкіра оксамитова, ніжна	25	73,5	14	70,0	16	53,3	2	10,5	0,078 2,824 19,360 1,389 14,245 9,172	0,780 0,093 <0,001 <sup>1</sup> 0,239 <0,001 <sup>1</sup> 0,003 <sup>1</sup>
Шкіра тонка (помітна венозна сітка)	22	64,7	11	55,0	22	73,3	-	-	15,263 0,552 21,019 1,797 14,555 25,286	<0,001 <sup>1</sup> 0,458 <0,001 <sup>1</sup> 0,181 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>
Гіпереластичність шкіри: • легка;	12	35,3	10	50	8	26,7	10	52,6	1,128 0,552 1,509 2,836 0,027 3,375	0,289 0,458 0,220 0,093 0,870 0,067
• помірна;	11	32,6	10	50	22	73,3	-	-	1,650 3,815 7,757 0,134 12,214 24,369	0,199 0,050 <sup>1</sup> 0,006 <sup>1</sup> 0,715 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>
• виражена	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Келоїдні рубці	1	2,9	-	-	-	-	-	-	0,599 0,599 0,599 - - -	0,439 0,439 0,439 - - -
Гіперпигментація шкіри над остистими відростками хребців	20	58,8	4	20,0	17	56,7	-	-	7,687 0,030 17,950 6,623 4,234 16,486	0,006 <sup>1</sup> 0,862 <0,001 <sup>1</sup> 0,011 <sup>1</sup> 0,040 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>
Атрофічні стрії на спині	1	2,9	-	-	-	-	1	5,7	0,896 0,896 0,181 - 1,612 1,612	0,344 0,344 0,671 - 1,612 1,612
Симптом «цигаркового паперу» на шкірі: • маленькі ділянки; • великі ділянки	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -

Додаток В (продовження)

Нігті (м'які/ламкі/розшаровуються)	34	100	5	25,0	30	100,0	1	5,7	35,308 NaN 48,776 32,143 2,916 44,924	<0,001 <sup>1</sup> 1,000 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup> 0,088 <0,001 <sup>1</sup>
Вушні раковини (м'які/згортаються в трубочку)	22	64,7	3	15,0	13	43,3	3	15,8	12,514 2,938 11,704 4,427 0,005 9,753	<0,001 <sup>1</sup> 0,087 <0,001 <sup>1</sup> 0,036 <sup>1</sup> 0,946 0,002 <sup>1</sup>
Блакитні склери	23	67,6	3	15,0	23	76,7	-	-	19,138 0,000 28,521 18,283 3,087 27,453	<0,001 <sup>1</sup> 0,986 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup> 0,079 <0,001 <sup>1</sup>
Петехії/екхімози/носові кровотечі	7	20,6	3	15,0	-	-	-	-	0,261 6,935 4,507 4,787 3,087 -	0,610 0,009 <sup>1</sup> 0,034 <sup>1</sup> 0,029 <sup>1</sup> 0,079 -
Міотонічний синдром/діастаз прямих м'язів живота	31	91,2	5	25,0	30	100,0	3	15,8	24,816 2,777 30,121 32,143 0,507 37,512	<0,001 <sup>1</sup> 0,096 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup> 0,477 <0,001 <sup>1</sup>
Кили/опущення органів/післяопераційні кили	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Волосся (тонке/ламке/ділянки алопеції)	25	73,5	14	70,0	22	73,3	6	31,6	0,078 0,000 8,835 0,066 5,757 8,281	0,780 0,986 0,003 <sup>1</sup> 0,798 0,017 <sup>1</sup> 0,005 <sup>1</sup>
Хрускіт, підвивих скронево- нижньощелепного суглоба	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Готичне/високе піднебіння	7	20,6	1	5,0	5	16,7	-	-	2,425 0,161 4,507 1,547 0,975 3,527	0,120 0,689 0,034 <sup>1</sup> 0,214 0,324 0,061
Великі розміри/аномалія прорізування зубів	8	25,5	3	15,0	3	10,0	3	15,8	0,565 2,050 0,444 0,284 0,005 0,363	0,453 0,153 0,506 0,595 0,946 0,547
Порушення прикусу	13	38,2	-	-	7	23,3	-	-	10,072 1,647 9,626 5,426 - 5,172	0,002 <sup>1</sup> 0,200 0,002 <sup>1</sup> 0,020 <sup>1</sup> - 0,023 <sup>1</sup>
Некаріозні ураження емалі: гіоплазія/ерозія/клиновидні дефекти	6	17,6	-	-	6	20,0	-	-	3,971 0,058 3,781 4,545 - 4,330	0,047 <sup>1</sup> 0,810 0,050 <sup>1</sup> 0,034 <sup>1</sup> - 0,038 <sup>1</sup>

Додаток В (продовження)

Карієс зубів	33	97,0	5	25,0	30	100,0	-	-	31,360 0,896 48,869 32,143 5,449 49,000	<0,001 <sup>1</sup> 0,344 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>
Вузький лицьовий череп/звуження щелеп	16	47,1	-	-	16	53,3	5	26,3	13,375 0,251 2,192 15,686 6,037 3,467	<0,001 <sup>1</sup> 0,617 2,192 <0,001 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup> 0,063
Доліхостеномелія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гіпермобільність суглобів: помірний ступінь	34	100	3	15,0	30	100,0	11	57,9	42,178 NaN 16,861 38,636 7,791 15,096	<0,001 <sup>1</sup> 1,000 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup> 0,006 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>
Виражена гіпермобільність	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Арахнодактилія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сколіоз 1-го ступеня	21	61,8	1	5,0	7	23,3	-	-	16,807 9,565 19,437 3,001 0,975 5,172	<0,001 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup> 0,084 0,324 0,023 <sup>1</sup>
Сколіоз 2-го ступеня	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сколіоз 3-го ступеня	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Патологічний кіфоз грудного відділу хребта	4	11,8	-	-	1	3,3	-	-	2,541 1,573 2,418 0,680 - 0,647	0,111 0,210 0,120 0,410 - 0,422
Патологічний лордоз поперекового відділу хребта	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Асиметрія стояння лопаток, «млява спина»	34	100	4	20,0	30	100,0	2	10,5	38,653 NaN 44,787 35,294 0,672 41,102	<0,001 <sup>1</sup> 1,000 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup> 0,413 <0,001 <sup>1</sup>
Пряма спина	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Болі в області хребта	1	2,9	-	-	-	-	1	5,7	0,599 0,896 0,181 - 1,080 1,612	0,439 0,344 0,671 - 0,299 0,205
Воронкоподібна деформація грудної клітини: 1-го ступеня	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-го ступеня	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-го ступеня	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Килевидная деформація грудної клітини помірна	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Виражена деформація грудної клітини	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Плоскостопість поперечне/поздовжнє	12	35,3	-	-	6	20,0	1	5,7	9,076 1,844 5,938 4,545 1,080 2,063	0,003 <sup>1</sup> 0,175 0,015 <sup>1</sup> 0,034 <sup>1</sup> 0,299 0,151

Додаток В (продовження)

Вальгусна установка стоп. Варусна/вальгусная деформація нижніх кінцівок	10	29,4	-	-	1	3,3	-	-	7,219 7,615 6,888 0,680 - 0,647	0,008 <sup>1</sup> 0,006 <sup>1</sup> 0,009 <sup>1</sup> 0,410 - 0,422
Натоптиші на тильній поверхні стоп	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Макродактілія першого пальця стопи	29	85,3	11	55,0	23	76,7	1	5,7	6,018 0,779 31,782 2,589 11,315 23,733	0,015 <sup>1</sup> 0,378 <0,001 <sup>1</sup> 0,108 <0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>
Hallux valgus	-	-	7	35,0	-	-	1	5,7	13,672 - 1,824 12,209 5,284 1,612	<0,001 <sup>1</sup> - 0,177 <0,001 <sup>1</sup> 0,022 <sup>1</sup> 0,205
Артралгії/мікротравматичний тимчасовий синовіт	20	58,8	5	25,0	28	93,3	6	31,6	5,794 10,123 3,620 24,970 0,208 20,885	0,017 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup> 0,058 <0,001 <sup>1</sup> 0,649 <0,001 <sup>1</sup>
Рецидивуючі вивихи/підвивихи суглобів	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Дисплазія тазостегнових суглобів в анамнезі	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Асиметрія довжини ніг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Асиметрія кісток таза	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Хрускіт в суглобах	15	44,1	6	30,0	17	56,7	11	57,9	0,801 1,004 0,926 3,435 3,083 0,007	0,371 0,317 0,336 0,064 0,080 0,933
Затримка статевого розвитку	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ювенільні маткові кровотечі	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Млява» калитка	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Варикоцеле	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Пахові/пахово-каліткові кили	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей між групами (p<0,05).