

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОЛІСНИК ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.233-002:616.248]-053.2-078:577.122.088.6

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІЛКІВ КАЛЬЦІЙ-ЧУТЛИВИХ РЕЦЕПТОРІВ У
ФОРМУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ»**

за спеціальністю 228 «Педіатрія»,

галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ В.О.Колісник

Науковий керівник: Одинець Юрій Васильович,
доктор медичних наук, професор

Харків-2024

АНОТАЦІЯ

Колісник В.О. Прогностичне значення білків кальцій-чутливих рецепторів у формуванні бронхіальної астми у дітей – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я» Харківський національний медичний університет, Харків, 2024.

Бронхіальна астма є вагомою медико-соціальною проблемою в усьому світі. Дане захворювання суттєво впливає на якість життя пацієнтів усіх вікових груп. Всесвітня організація охорони здоров'я налічує понад 300 млн.людей, що страждають цим захворюванням. Останніми роками прослідковується тенденція до «омолодження» бронхіальної астми, що проявляється зростанням даної патології серед дитячого населення.

Незважаючи на сучасний науковий прогрес, питання діагностики бронхіальної астми у дітей дошкільного віку залишається відкритим. Проведення «золотих» методів діагностики бронхіальної астми у дітей <5 років є практично неможливими та малоінформативними.

На сучасному етапі науковці пропонують розглядати бронхіальну астму в більш широкому контексті. Так, з'являються нові повідомлення, що зниження рівня 25(OH)D3 та порушення фосфорно-кальцієвого обміну корелюють зі збільшенням частоти випадків загострення бронхіальної астми. У зв'язку зі значним ростом та поширенням алергічних реакцій серед пацієнтів дитячого віку виникає необхідність пошуку тригерних факторів та пускових механізмів розвитку бронхообструкції. З'являються повідомлення про значущість серед таких механізмів ряду білків, зокрема білків кальцій-чутливих рецепторів. Це унікальна структура, яка широко експресується в тканинах паразитоподібної залози, нирок, серцево-судинної та нервової систем.

Останні дослідження підтверджують підвищення експресії кальцій-чутливих рецепторів (CaSR) у біоптатах гладенької мускулатури бронхів у дорослих. У доступних наукових джерелах дослідження активності кальцій-чутливих рецепторів серед пацієнтів дитячого віку відсутні, що і спонукає до подальших досліджень.

Основна мета дослідження полягала в удосконаленні діагностики бронхіальної астми у дітей молодшого віку на підставі вивчення білків кальцій-чутливих рецепторів, стану епітеліального шару аерогематичного бар'єру та імунної відповіді.

З метою реалізації поставлених задач, до дослідження включено 77 дітей (38 хлопчиків та 39 дівчаток) у віці від 3-х місяців до 5 років 11 міс. 29 днів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальною астмою. В залежності від кількості випадків бронхообструкцій в анамнезі, відбувся розподіл пацієнтів по групах. До 1-ї групи увійшло 30 дітей, кількість епізодів гострого обструктивного бронхіту у яких не перевищувала 2 за життя; до 2-ї групи увійшло 10 дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту, кількість випадків яких становила 3 та більше за життя; до 3-ї групи увійшло 37 пацієнтів із встановленим діагнозом бронхіальна астма легкого та середньоважкого персистуючого перебігу, загострення легкого та середнього ступеню важкості, частково або повністю контрольована.

Діти, що приймали участь у дослідженні, відбирались згідно критеріїв включення та критеріїв виключення.

Критерії включення: підписання батьків пацієнтів добровільної згоди; вік пацієнтів від 3-х місяців до 5 років 11 міс. 29 днів; поточний, третій та більше епізодів БОС при надходженні у клініку; встановлений діагноз БА легкого або середньоважкого персистуючого перебігу, приступ легкого або середнього ступеню важкості, частково або повністю контрольована, період загострення; 1-2 доба загострення захворювання.

Критерії виключення: відмова батьків пацієнтів від дослідження; діти молодше 3-х місяців та старше 6 років; діти, які переведені до іншого закладу або виписані на амбулаторне лікування в стадії маніфестації клінічних проявів захворювання; наявність хронічного неспецифічного захворювання верхніх дихальних шляхів; бронхолегенева

дисплазія; вроджені вади розвитку легень та бронхіального дерева; вторинні ушкодження легень на фоні дифузних захворювань сполучної тканини та захворювання серцево-судинної системи; пацієнти з тяжким соматичним станом та декомпенсацією вітальних функцій; доведена імунна недостатність; новоутворення будь якої локалізації.

Обраний метод верифікації діагнозу ґрунтувався на вивченні анамнестичних та клінічних даних, в основу яких покладено протоколи лікування дітей із ГОБ №18 від 13.01.2005 року та БА № 2856 від 23.12.2021 року та рекомендацій GINA 2020-2022.

До групи контролю увійшло 20 практично здорових дітей подібного віку та статі, які не мали жодних проявів захворювання верхніх дихальних шляхів та іншої гострої патології впродовж останнього місяця та звернулися до клініки для планової консультації або вакцинації.

В ході проведення дослідження використовували клініко-анамнестичні, імунологічні, біохімічні та статистичні методи діагностики. Визначення рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові пацієнтів проводили в динаміці-в перші 1-2 дні захворювання та при ліквідації клінічних проявів захворювання методом імуноферментного аналізу. Спектрофотометричним методом визначали рівні загальних фосфоліпідів та кальцію у конденсаті видихуваного повітря. За допомогою статистичного аналізу отримані обґрунтовані результати.

Аналіз клініко-анамнестичних даних виявив певні фактори, які в комплексній взаємодії можуть слугувати пусковими механізмами розвитку бронхіальної астми.

Оцінка показників конденсату видихуваного повітря встановила, що критерій Н Краскла-Уоліса для показника ЗФЛ високозначущий, як в періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($H=72,309$, $p=0,0000$), так і в періоді їх ліквідації ($H=58,722$, $p=0,0000$), рівень цього параметру залежить від кількості епізодів та тяжкості бронхообструкції. Найвищий рівень даного параметру встановлено у пацієнтів 3-ї групи, як в період розпалу клінічних проявів, так і в періоді їх ліквідації, тоді як найнижчий - констатували у дітей групи контролю (усі $p=0,0000$). У дослідженні виявлено паралельне зниження рівнів кальцію у конденсаті видихуваного повітря.

Критерій Н для даного параметру вірогідно високий, як в періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($H=47,995$, $p=0,0000$), так і при їх ліквідації ($H=30,466$, $p=0,0000$). У всіх досліджених пацієнтів рівень кальцію у конденсаті видихуваного повітря достовірно нижчий, у порівнянні із дітьми групи контролю (усі $p<0,05$).

Подальший аналіз отриманих даних дозволив зробити більш широке уявлення про патофізіологічні процеси розвитку бронхіальної астми у дітей. Встановлено певні особливості показників імунної системи у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми. Виявлено, що у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту є певні порушення стану клітинної (підвищення рівнів CD16, абс. та IRI, зниження рівнів CD3, абс., CD4, абс., CD8, абс., $p<0,05$) та фагоцитраної ланок (зниження рівнів ФЧ, НФ, ІАН, МП, ЛКБ, СЦК та підвищення NST-тесту, $p<0,05$). Виявлені зміни і показників імунної відповіді у пацієнтів із бронхіальною астмою, що проявляється у порушенні стану клітинної (зниження IRI, рівнів CD3, абс., CD4, абс., CD8, абс. та підвищення рівнів CD16, абс., $p<0,05$) та фагоцитарної ланок (зниження рівнів ФЧ, НФ, ІАН, МП, ЛКБ, СЦК та підвищення NST-тесту, $p<0,05$).

Встановлено, що критерій Н Краскла-Уоліса для показника рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів статистично значимий, як в період розпалу клінічних проявів захворювання $H=71,86286$ ($p=0,0000$), так і в періоді їх ліквідації $H=48,90327$ ($p=0,0000$), а значить рівень даного параметру залежить від належності пацієнтів до тієї чи іншої групи. Проведена оцінка за допомогою тесту Манна-Уїтні показала достовірне зниження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові у пацієнтів усіх груп у порівнянні із групою контролю в різні періоди захворювання (усі $p<0,0001$). Встановлено, що рівень даного параметру достовірно низький у пацієнтів із бронхіальною астмою із найнижчими його значеннями в періоді розпалу клінічних проявів захворювання (усі $p<0,05$).

Отримані достовірні кореляційні взаємозв'язки білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові з іншими показниками свідчать про залежність цього параметру від

віку пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми ($r=+0,71$ та $r=+0,73$, $p<0,05$) відповідно. Також встановлений достовірний зв'язок рівнів білку CaSR і зростом обстежених дітей ($r=+0,73$; $r=+0,74$, $p<0,05$) та масою тіла ($r=+0,71$; $r=+0,69$, $p<0,05$) у хворих із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми. Виявлено, що у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту проявляється достовірний негативний кореляційний зв'язок білків CaSR із фосфором (P) сироватки крові ($r=-0,59$, $p<0,05$). Показовими є і виявлені достовірні негативні кореляційні показники у дітей із ГОБ рівнів білків CaSR сироватки крові та таких параметрів як ЧСС ($r=-0,68$, $p<0,05$) та ЧД ($r=-0,71$, $p<0,05$), чим обґрунтовується причетність кальцій-чутливих рецепторів до функціонального стану кардіо-респіраторної системи у хворих на гострий обструктивний бронхіт та бронхіальну астму.

Заслуговує уваги визначена наявність вірогідного кореляційного взаємозв'язку показників CaSR та IgE ($r=+0,50$, $p<0,05$) сироватки крові у дітей в період розпалу клінічних проявів БА, доводячи певну афінність їх дії. Виявлені достовірні негативні кореляційні взаємозв'язки між рівнями білку CaSR та β -глобулінами сироватки крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ ($r=-0,51$, $p<0,05$) та БА ($r=-0,58$, $p<0,05$) можуть вказувати на причетність досліджуваного параметру в імунних реакціях або процесах хронічного запалення.

Дані ROC-аналізу показали, що рівні CaSR в сироватці крові дітей $<4,213$ нг/мл у пацієнтів із повторними випадками ГОБ в період розпалу клінічних проявів захворювання може слугувати діагностичним критерієм БА із Se-97,3% та Sp-70,0%. Проймовірне формування БА може свідчити зниження рівня білку CaSR нижче, ніж 6,508 нг/мл у сироватці крові у пацієнтів із повторними випадками ГОБ в період ліквідації клінічних проявів захворювання Se-100% та Sp-100%. Зниження рівня білку CaSR в сироватці крові $<4,008$ нг/мл у пацієнтів із БА в період ремісії захворювання, передбачає можливе загострення БА із отриманими даними Se-91,89% та Sp-94,59%.

Результати дослідження показали, що рівень ЗФЛ у КВП вище за 131,16 ммоль/л та Са нижче за 0,354 ммоль/л у пацієнтів із БА може свідчити про ймовірне загострення даної патології Se-100% та Sp-91,9% для ЗФЛ та Se-91,9% і Sp-97,3%-для Са. Про ймовірне формування БА може свідчити підвищення рівнів ЗФЛ у КВП вище за 106,61 ммоль/л у дітей із частими епізодами ГОБ (більше 3-х) із Se-86,5% та Sp-72,5%.

Ключові слова: гострий обструктивний бронхіт, бронхіальна астма, респіраторна система, конденсат повітря, що видихається, білки кальцій-чутливих рецепторів, кальцієвий обмін, діти.

ABSTRACT

Kolisnyk V.O. Prognostic significance of calcium sensing receptor proteins in the development of childhood asthma- Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 «Pediatrics», 22 «Healthcare»- Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2024.

Asthma is a major medical and social problem worldwide. Patients of all ages have a significant impact on their quality of life. More than 300 million people suffer from asthma, according to the World Health Organisation. At present, there are no accurate methods for the diagnosis of asthma in children. Despite modern scientific progress, the issue of diagnosing asthma in preschool children remains open. The "golden" methods of diagnosing asthma in children <5 years of age are practically impossible and uninformative.

At this stage, scientists are suggesting that asthma should be considered in a broader context. For example, there are recent reports that a decrease in 25(OH)D3 levels and impaired phosphorus-calcium metabolism correlate with an increase in asthma exacerbations. Due to the significant increase and spread of allergic reactions in paediatric patients, there is a need to search for triggering factors and mechanisms for the development of bronchial obstruction. There are reports of the importance of a number of proteins in such mechanisms, in particular calcium-sensitive receptor proteins. This is a unique structure that is widely expressed in tissues of the parathyroid, kidney, cardiovascular and nervous systems. Recent studies have confirmed an increase in the expression of calcium sensitive receptors in adult bronchial smooth muscle biopsies. There are no studies in the available scientific literature on the activity of calcium sensitive receptors in paediatric patients. This warrants further research.

The main aim of the study was to improve the diagnosis of asthma in young children by looking at calcium sensitive receptor proteins, the state of the epithelial layer of the airway barrier and the immune response.

To achieve the objectives, the study included 77 children (38 boys and 39 girls) aged 3 months to 5 years 11 months. 29 days with repeated episodes of wheezing and asthma. Patients were divided into groups according to the number of cases of bronchial obstruction in their

medical history. Group 1 included 30 children with no more than 2 episodes of wheezing in their lifetime; group 2 included 10 children with repeated episodes of wheezing, the number of which was 3 or more in their lifetime; group 3 included 37 patients diagnosed with mild to moderate persistent asthma, exacerbations of mild to moderate severity, partially or fully controlled.

Children participating in the study were selected according to inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria: free informed consent signed by the parents of the patients; age of the patients from 3 months to 5 years 29 days. 29 days; current, third or more episodes of bronchial obstruction on admission to the clinic; diagnosis of mild or moderate persistent asthma, mild or moderate attack, partially or fully controlled, exacerbation duration; 1-2 days of exacerbation.

Exclusion criteria: parental refusal to participate in the study; children younger than 3 months and older than 6 years; children transferred to another facility or discharged for outpatient treatment at the stage of manifestation of clinical signs of the disease; presence of chronic non-specific upper respiratory disease; bronchopulmonary dysplasia; congenital malformations of the lungs and bronchial tree; secondary lung damage due to diffuse connective tissue diseases and cardiovascular diseases; patients with severe somatic conditions and decompensation of vital functions; proven immunodeficiency; neoplasms of any localisation.

The method of verifying diagnosis was based on anamnestic and clinical data, following the treatment protocols for children with acute bronchitis No. 18 of January 13, 2005, asthma No. 2856 of December 23, 2021, and GINA 2020-2022 recommendations.

The study included a control group of 20 healthy children of similar age and gender who had not experienced any upper respiratory tract disease or other acute pathology in the last month.

Clinical, anamnestic, immunological, biochemical, and statistical diagnostic methods were used. The study aimed to determine the levels of calcium-sensing receptor proteins in the serum of patients during the first 1-2 days of the disease and after the clinical manifestations were eliminated. The levels of total phospholipids and calcium in the exhaled air condensate were

measured using a spectrophotometric method. Statistical analysis was conducted to obtain accurate results.

The analysis of clinical and anamnestic data has identified certain factors that, through their complex interaction, can act as triggers for the development of asthma.

The evaluation of exhaled air condensate indices showed that the Craskle-Wallis criterion H for the phospholipids is highly significant during both the height of clinical manifestations of the disease ($H=72.309$, $p=0.0000$) and their elimination ($H=58.722$, $p=0.0000$). The level of this parameter depends on the number of episodes and the severity of bronchial obstruction. The study found that the highest level of this parameter was observed in patients of group 3, both during the period of clinical manifestations and in the period of their elimination, while the lowest level was noted in children of the control group (all $p=0.0000$). Additionally, a parallel decrease in calcium levels in exhaled air condensate was observed. The H criterion for this parameter is significantly high during both the peak of clinical manifestations of the disease ($H=47.995$, $p=0.0000$) and their elimination ($H=30.466$, $p=0.0000$). In all patients studied, the level of calcium in the exhaled air condensate was significantly lower compared to children in the control group (all $p<0.05$).

Data analysis allowed us to gain a comprehensive understanding of the pathophysiological processes involved in the development of childhood asthma. We identified specific immune system parameters in children with recurrent episodes of wheezing and asthma. Patients with repeated episodes of wheezing exhibit certain cellular system disorders, including increased levels of CD16, abs. and IRI, and decreased levels of CD3, abs. ($p<0.05$), as well as phagocytosis links, such as decreased levels of phagocytic neutrophils, phagocytic number, neutrophil activation index, myeloperoxidase, lysosomal cationic proteins, and increased NST-test ($p<0.05$). Patients with asthma also experience changes in their immune response, which is manifested in a violation of the state of the cellular system, including decreased IRI, levels of CD3, abs, CD4, abs. CD8.abs. levels and CD16.abs. levels were increased ($p<0.05$). Phagocytic links were decreased for phagocytic neutrophils, phagocytic number, neutrophil

activation index, myeloperoxidase, lysosomal cationic proteins, and increased NST-test ($p < 0.05$).

The Kruskal-Wallis H criterion showed statistical significance for the calcium-sensing receptor protein indicator during both the height of clinical manifestations of the disease ($H = 71.86286$, $p = 0.0000$) and their elimination ($H = 48.90327$, $p = 0.0000$). This indicates that the level of this parameter is dependent on the patient's group. The Mann-Whitney test revealed a significant decrease in calcium-sensing receptor protein levels in the blood serum of all patient groups compared to the control group at different stages of the disease (all $p < 0.0001$). Additionally, it was observed that patients with asthma had significantly lower levels of this parameter, with the lowest values occurring during the period of highest clinical manifestations of the disease (all $p < 0.05$).

The reliable correlations of calcium-sensing receptor proteins in the blood serum and other indicators suggest a correlation with the age of sick children. This is confirmed by reliable positive correlations in patients with repeated episodes of wheezing and asthma ($r = +0.71$ and $r = +0.73$, $p < 0.05$), respectively. A significant relationship was established between CaSR protein levels and patient height ($r = +0.73$; $r = +0.74$) and body weight ($r = +0.71$; $r = +0.69$) in patients with recurrent wheezing and asthma ($p < 0.05$). Additionally, a significant negative correlation was found between CaSR proteins and serum phosphorus (P) in patients with recurrent wheezing ($r = -0.59$, $p < 0.05$). Significant negative correlations were found between the levels of serum CaSR proteins and heart rate ($r = -0.68$) and breathing rate ($r = -0.71$) in children with recurrent wheezing ($p < 0.05$). These findings suggest the involvement of calcium-sensing receptors in the functional state of the cardiorespiratory system in patients with recurrent wheezing and asthma.

The significant correlation between CaSR and IgE ($r = +0.50$, $p < 0.05$) serum levels in children during the peak of clinical manifestations of asthma is noteworthy, indicating the full affinity of their action. The study found significant negative correlations between the levels of CaSR protein and serum β -globulins in patients with recurrent wheezing ($r = -0.51$, $p < 0.05$) and asthma

($r=-0.58$, $p<0.05$), suggesting that the studied parameter may be involved in immune reactions or chronic inflammatory processes.

The ROC analysis data indicated that CaSR levels in children's serum <4.213 ng/ml can be used as a diagnostic criterion for asthma in patients with repeated cases of wheezing during the peak of clinical manifestations of the disease, with a sensitivity of 97.3% and specificity of 70.0%. A decrease in the level of CaSR protein below 6.508 ng/ml in the blood serum of patients with recurrent wheezing during the period of elimination of clinical manifestations of the disease may indicate the probable formation of asthma with a sensitivity of 100% and specificity of 100%. In patients with asthma during the period of remission of the disease, a decrease in the level of CaSR protein in the blood serum below 4.008 ng/ml suggests a possible exacerbation of asthma with a sensitivity of 91.89% and specificity of 94.59%.

The study results indicate that in patients with asthma, a possible exacerbation of the condition may be indicated by a level of phospholipides in the air condensate above 131.16 mmol/l and Ca below 0.354 mmol/l. The corresponding sensitivity and specificity values for phospholipides are 100% and 91.9%, respectively, and for Ca are sensitivity 91.9% and specificity 97.3%, respectively. In children with frequent episodes of wheezing (more than 3), an increase in air condensate phospholipides levels above 106.61 mmol/l may indicate the probable development of asthma, with corresponding sensitivity and specificity values of 86.5% and 72.5%, respectively.

Key words: recurrent wheezing, asthma, respiratory system, exhaled air condensate, calcium-sensing receptor proteins, calcium metabolism, children.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Kolisnyk VO, Odynets YV. (2023). Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7(135): 38-43. doi 10.15574/SP.2023.135.38. (Здобувач особисто провів літературний огляд та підбір хворих, провів діагностичні дослідження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).

2. Kolisnyk, V., Odinets, Y. (2023). Clinical significance of calcium-sensing receptors in the development and course of recurrent wheezing and asthma in young children. *ScienceRise: Medical Science*, 5 (56), 29–35. doi:10.15587/2519-4798.2023.295489. (Здобувач провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).

3. Kolisnyk, V., Odinets, Y. (2024). Analysis of exhaled breath condensate in patients with asthma and recurrent wheezing. *ScienceRise: Medical Science*, 1 (58), 4-10. doi: 10.15587/2519-4798.2024.298556. (Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження конденсату повітря, що видихається, опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Kolisnyk V. The role of protein calcium-sensitive receptor in the course of wheezing in children / V. Kolisnyk // ISIC-2022 : International Scientific Interdisciplinary Conference, Kharkiv, 23–25th November 2022 : abstract book / KhNMU. – Kharkiv, 2022. – P. 205–206. (Здобувачем опрацьовано вітчизнані та закордонні літературні джерела, виконано підбір хворих, проведено діагностичні дослідження, опрацьовано та проаналізовано дані).

2. Колісник В. О. Рівень білку кальцій-чутливих рецепторів при синдромі бронхообструкції у дітей молодшого віку / В. О. Колісник // Актуальні питання клінічної

медицини : тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 року / ЗМАПО. – Запоріжжя, 2022. – С. 95. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані).

3. Ю. В. Одинець, В. О. Колісник. Перебіг гострого обструктивного бронхіту в структурі легеневих захворювань у дітей м. Харкова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова LXV науково-практична конференція, Тернопіль, Україна, 9 червня 2022 року / ТНМУ. – Тернопіль, 2022. – С. 80–81. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані).

4. Колісник В.О. «Блок кальцій-чутливих рецепторів при бронхіальній астмі у дітей молодшого віку» Науково-практична конференція "ІРІР-2023" присвячена пам'яті В.Г.Майданника, 19-20 квітня, 2023 року, м.Київ. Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement №1 (137) 2023, с.48-49. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й сформулював висновки).

5. Колісник В.О. «Рівень білку кальцій-чутливих рецепторів на фоні перебігу бронхіальної астми у дітей» Міжнародна науково-практична конференція «Молодіжна наука заради миру та розвитку», 8-10 листопада 2023 року, м, Чернівці, с.53-56. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, оформив доповідь).

6. Вікторія Колісник, Юрій Одинець «Значення рівня білку кальцій-чутливих рецепторів в перебігу бронхіальної астми у дітей молодшого віку»/Колісник В.О., Одинець Ю.В.// Науково-практична конференція з міжнародною участю «V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення", 17-18 листопада 2023 року (стендова доповідь). (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, сформулював висновки, оформив доповідь).

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	15.
ВСТУП.....	20.
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОЛОГІЮ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ КОМПОНЕНТОМ.....	29.
1.1. Клініко-морфологічні особливості розвитку та прогресування бронхіальної астми у дітей.....	29.
1.2. Сучасний погляд на роль кальцій-чутливих рецепторів в контексті легеневої та нелегеневої патології.....	33.
1.3. Сучасний погляд на стан аерогематичного бар'єру легень.....	34.
Висновки до розділу1.....	35.
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	36.
2.1. Об'єкт дослідження та його характеристика.....	36.
2.2.Етичні аспекти та інформована згода на участь у дослідженні.....	38.
2.3.Методи дослідження.....	39.
2.3.1. Методика забору клінічного матеріалу.	39.
2.3.2. Методика дослідження конденсату видихуваного повітря.....	40.
2.3.3. Методи статистичного аналізу.....	42.
2.3.4. Методи статистичного аналізу.....	43.
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....	45.

3.1. Загальна клінічна характеристика досліджених хворих.....	45.
3.2. Особливості клініко-лабораторних даних пацієнтів, які прийняли участь у дослідженні.	56.
Висновки до розділу 3.....	63.
РОЗДІЛ 4. ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....	65.
4.1. Стан імунної системи у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальною астмою.....	65.
4.2. Особливості імунологічних даних з точки зору їх як прояву запального процесу у хворих на гострий обструктивний бронхіт та бронхіальну астму.....	74.
Висновки до розділу 4.....	79.
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА СТАНУ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ.....	80.
5.1. Оцінка епітеліальної реактивності аерогематичного бар'єру легень у досліджених дітей.....	80.
5.2. Діагностично-прогностичний діапазон ризику формування та загострення бронхіальної астми у дітей на основі параметрів конденсату видихуваного повітря...	89.
Висновки до розділу 5.	91.
РОЗДІЛ 6. ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ РІВНІВ БІЛКУ КАЛЬЦІЙ-ЧУТЛИВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ДІТЕЙ В АСПЕКТІ ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ.....	92.

6.1.Характеристика показників рівнів білку кальцій-чутливих рецепторів у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.....	93.
6.2. Клінічне значення білків CaSR в розвитку бронхіальної астми.....	98.
6.3.Прогностично-діагностичний діапазон розвитку та формування бронхіальної астми у дітей.	101.
Висновки до розділу 6.....	104.
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	106.
ВИСНОВКИ	114.
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	116.
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	118.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА	-	бронхіальна астма
ГОб	-	гострий обструктивний бронхіт
БОС	-	бронхообструктивний синдром
АР	-	алергічний риніт
АД	-	атопічний дерматит
ЧСС	-	частота серцевих скорочень
ЧД	-	частота дихання
КВП	-	конденсат повітря, що видихається
ЗФЛ	-	загальні фосфоліпіди
SpO ₂	-	периферична киснева сатурація
ІМТ	-	індекс маси тіла
ШОЕ	-	швидкість осідання еритроцитів
НФ	-	нейтрофіли фагоцитуючі
ФЧ	-	фагоцитарне число
ІАН	-	індекс активності нейтрофілів
МП	-	мієлопероксидаза
ЛКБ	-	лізосомальні катіонні білки
CaSR	-	кальцій-чутливі рецептори
AUC	-	Area Under Curve, площа під кривою
L _q	-	нижній квартиль

U_q	-	верхній кuartиль
Me	-	медіана
KW	-	критерій Краскела-Уолліса
MW	-	непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння незалежних груп
TW	-	T-критерій Вілкоксона для попарного порівняння залежних груп
N	-	кількість спостережень
p	-	рівень статистичної значущості
$p\%$	-	вибіркова частка, яка виражена у відсотках
g	-	коефіцієнт Спірмена
Se	-	чутливість
Sp	-	специфічність

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання органів дихання посідають одне із провідних місць у структурі загальної патології дитячого віку. Зокрема, у сучасній педіатрії проблема гострого обструктивного бронхіту (ГОб), як і раніше, зберігає свою актуальність, що обумовлено високим рівнем його поширеності та частими випадками ускладнень. У дітей раннього віку від 5 до 50% випадків гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) ускладнюються бронхообструкцією, що клінічно проявляється гострим обструктивним бронхітом. У пацієнтів дитячого віку на тлі інфекцій нижніх дихальних шляхів бронхообструктивний синдром (БОС) зустрічається в 34 % випадків, більше 50 % з них мають повторні епізоди даного синдрому [1,2]. Досить часто епізоди БОС припадають саме на перший рік життя дітей, а у 20% дані симптоми зберігаються і в подальшому [3,4]. Гострий обструктивний бронхіт (ГОб) у дітей раннього віку часто супроводжується дихальною недостатністю II-III ступеня, що потребує госпіталізації хворого і визначає соціальну значимість проблеми [5].

Висока частота БОС при ГРВІ у дітей раннього віку багато в чому визначається не лише анатомо-фізіологічними особливостями їх бронхолегеневої системи, але й специфічністю впливу низки респіраторних вірусів на нижні дихальні шляхи із подальшим розвитком бронхообструкції. Очевидно, що два і більше випадків гострого обструктивного бронхіту у дітей призводять до наступного діагнозу-бронхіальної астми (БА), яка є вагомою медико-соціальною проблемою для педіатрії, оскільки значною мірою корегує життя маленьких пацієнтів. За даними епідеміологічних досліджень, рівень поширеності БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дітей — від 5 до 10%. Серед пускових механізмів розвитку ГОб та БА особливе значення приділяють респіраторно-синцитіальному вірусу та метапневмовірусу, вірусам грипу та герпесвірусам, що мають високий ступінь спорідненості до епітелію середніх та малих бронхів [6]. Особливу значимість проблемі БА у дітей надає положення, згідно з яким

рецидивні хвороби органів дихання у дітей є початком хронічної бронхолегеневої патології дорослого періоду життя [7].

Останніми десятиріччями відбувається активне розповсюдження алергічних захворювань у всьому світі. Так, відомо, що близько 700 мільйонів жителів мають ті чи інші прояви алергії. Питому частку серед них складають і діти [8,9].

У зв'язку зі значним ростом та поширенням алергічних реакцій серед пацієнтів дитячого віку виникає необхідність пошуку тригерних факторів та пускових механізмів розвитку бронхообструкції [10,11]. З'являються повідомлення про значущість серед таких механізмів ряду білків, зокрема білків кальцій-чутливих рецепторів (CaSR). Відомо, що CaSR-це унікальний рецептор, пов'язаний з G-білками (GPCR). Його активність залежить від концентрації позаклітинного Ca^{2+} та інших фізіологічних катіонів, включаючи Mg^{2+} , амінокислоти та поліаміни. Доведено, що CaSR експресується на високому рівні у паразитоподібній залозі, нирках, кишечнику та кістковій системі, де регулює секрецію паратиреоїдного гормону (ПТГ), синтез вітаміну D та поглинання і резорбцію Ca^{2+} відповідно [12].

CaSR також виконує ряд функцій в тканинах, які не беруть участь у гомеостазі Ca^{2+} , виконуючи, так звану, некальцитропну роль. Так, доведена його причетність до розвитку легень та нейронів, регуляції судинного тонуусу, поглинанні поживних речовин шлунково-кишкового тракту, загоєнні ран та секреції інсуліну. Крім того, аномальна експресія або функція CaSR пов'язана з серцево-судинними та неврологічними захворюваннями, а також БА. Зокрема, відомо, що CaSR також експресується в пізній ембріональній мезенхімі легень, регулюючи рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} та, тим самим, функції скорочувальної здатності гладких м'язів дихальних шляхів плода [13]. Це, в свою чергу, підтверджує вагомість Ca^{2+} у виконанні вказаного процесу. Його роль, як посередника регуляції метаболізму, пов'язана із наявністю різноманітних систем транспортування. Так, у разі утворення актин-міозинового комплексу відбувається скорочення бронхіальних міофібрил – розвивається бронхоспазм, що можливе лише за умови наявності іонів Ca.

Невід’ємна роль в кальцієвому обміні також належить активним формам вітаміну D₃, зокрема, 1,25(OH)₂D₃ (кальцитріол), що підсилює продукцію специфічного кальційзв’язуючого білка, який переносить Ca²⁺ від апікального до базального полюсу клітини і тим самим забезпечує активне всмоктування кальцію з кишечника, підтримуючи його рівень у крові [14].

Виходячи із вищеперерахованого, правомірною буде думка, що CaSR відіграє значну роль у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, де має значимість роль вітаміну D₃. Широка експресія CaSR включає також не пов’язані з гомеостазом Ca²⁺ тканини, в яких він повноцінно виконує свої функції, наприклад, регулює секрецію травних гормонів, серцево-судинні ефекти, звуження дихальних шляхів, клітинну диференціацію та проліферацію. В доступних наукових джерелах відсутня інформація щодо вивчення активності CaSR при бронхообструктивних захворюваннях саме у дитячому організмі, а це наштовхує на подальше його дослідження.

Зв’язок роботи з науковими програмами, темами

Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету (ХНМУ) за темою: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0118U000925).

Здобувачем проаналізовано вітчизняні та зарубіжні літературні дані, проведено інформаційно-патентний пошук, обстеження й формування груп дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальною астмою, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Тема дисертації затверджена Проблемною комісією за фахом «Педіатрія» АМН та МОЗ України (протокол №1 від 28.09.2020 р.) та на засіданні Вченої ради ХНМУ (протокол № 9 від 15.10.2020 р.).

Мета дослідження: удосконалення діагностики та прогнозування формування і загострення бронхіальної астми у дітей молодшого віку на підставі вивчення білків кальцій-чутливих рецепторів, стану епітеліального шару аерогематичного бар'єру та імунної відповіді.

Завдання дослідження:

1. Визначити рівень білку кальцій-чутливих рецепторів (CaSR) в сироватці крові дітей при повторних епізодах гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми в залежності від віку, статі та особливостей фізичного розвитку.
2. Дослідити показники фосфорно-кальцієвого обміну в сироватці крові дітей та рівнів 25-гідрохолекальциферолу (25(OH)D3) та їх значення у формуванні та перебігу бронхіальної астми.
3. Оцінити стан епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень в динаміці.
4. Оцінити діагностичну та прогностичну значущість рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів, показників епітеліального шару аерогематичного бар'єру у формуванні бронхіальної астми у дітей.

Об'єкт дослідження: гострий обструктивний бронхіт та бронхіальна астма у дітей.

Предмет дослідження: рівень білків кальцій-чутливих рецепторів сироватки крові, показники імунітету та стан епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень у дітей, із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми в різні періоди хвороби.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

З метою вирішення поставлених задач, використані такі методи дослідження:

- 1) визначення рівнів білків CaSR у сироватці крові пацієнтів із повторними епізодами ГОБ та БА в періоді розпалу клінічних проявів захворювання та в період їх ліквідації, методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів реагентів;

- 2) визначення рівнів загального кальцію сироватки крові комплексометричним титруванням, неорганічного фосфору – молібденово-кислим методом- в динаміці захворювання, рівні 25(OH)D3-методом імуноферментного аналізу;
- 3) визначення рівнів загальних фосфоліпідів та кальцію у конденсаті повітря, що видихається, спектофотометрично, методом тонкошарової хроматографії;
- 4) статистична обробка отриманих результатів за допомогою параметричних та непараметричних методів, математичного моделювання з використанням елементів логіко-ймовірного аналізу.

Наукова новизна.

Доповнено наукові дані про функціональну активність кальцій-чутливих рецепторів у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми в динаміці захворювання на основі рівнів його білкової фракції.

Встановлено, що при бронхіальній астмі відбувається зниження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові із виявленою залежністю від періоду захворювання. Визначено, що рівні білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові у пацієнтів із бронхіальною астмою в різні періоди захворювання статистично знижувались у порівнянні з іншими групами ($p < 0,05$), із найнижчими його показниками у періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($p < 0,05$).

Набули подальшого розвитку дані щодо пошкодження мембран клітин епітелію бронхолегеневої системи у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми. Встановлено, що рівні загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря в періоді розпалу клінічних проявів захворювання підвищувались із максимальними його значеннями при бронхіальній астмі, а рівні кальцію-знижувались ($p < 0,05$).

Поглиблено наукові дані щодо змін імунологічних показників у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту, що проявляються у порушенні стану клітинної (підвищення рівнів CD16, абс. та IRI, зниження рівнів

CD3,абс.,CD4,абс.,CD8.абс., $p<0,05$) та фагоцитраної ланок (зниження рівнів ФЧ, НФ, ІАН, МП (СЦК), ЛКБ (СЦК) та підвищення NST-тесту, $p<0,05$).Розширено наукові дані щодо змін показників імунної відповіді у пацієнтів із бронхіальною астмою, що проявляється у порушенні стану клітинної (зниження ІRI, рівнів CD3,абс.,CD4,абс.,CD8.абс. та підвищення рівнів CD16,абс., $p<0,05$) та фагоцитарної ланок (зниження рівнів ФЧ, НФ, ІАН, МП (СЦК), ЛКБ (СЦК) та підвищення NST-тесту, $p<0,05$).

Визначено додаткові маркери діагностики, формування та загострення бронхіальної астми з високим рівнем чутливості та специфічності, а саме: зниження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів у сироватці крові дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в періоді розпалу клінічних проявів захворювання $<4,213$ нг/мл для ймовірної діагностики бронхіальної астми із чутливістю 97,3% та специфічністю 70%; зниження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові $< 6,508$ нг/мл з чутливістю 100% та специфічністю 100% та підвищення рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря $>106,61$ ммоль/л з чутливістю 86,5% та специфічністю 72,5% у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту для ймовірного прогнозування формування бронхіальної астми; зниження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів у сироватці крові $<4,008$ нг/мл з чутливістю 91,89% та специфічністю 94,59%, підвищення рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря $>131,16$ ммоль/л з чутливістю 100% та специфічністю 91,9% та зниження рівнів кальцію у конденсаті видихуваного повітря $< 0,354$ ммоль/л з чутливістю 91,9% та специфічністю 97,3% у дітей із бронхіальною астмою в періоді ремісії для ймовірного прогнозування загострення бронхіальної астми.

Практичне значення одержаних результатів

Обґрунтовано доцільність, з метою ранньої діагностики, прогнозування формування та загострення бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми, до стандартів комплексного обстеження додати визначення показників рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові дітей та загальних фосфоліпідів і кальцію у конденсаті видихуваного повітря.

Для діагностики бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту (більше 3-х) в періоді розпалу клінічних проявів захворювання рекомендується використовувати рівні білку кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові $< 4,213$ нг/мл (чутливість -97,3%, специфічність -70%).

Для прогнозування формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту (більше 3-х) в періоді ліквідації клінічних проявів захворювання рекомендується використовувати наступні показники: зниження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів у сироватці крові $< 6,508$ нг/мл (чутливість -100%, специфічність-100%) та підвищення рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря $>106,61$ ммоль/л (чутливість-86,5%, специфічність-72,5%).

Для прогнозування загострення бронхіальної астми у дітей із бронхіальною астмою в періоді ремісії, рекомендується використовувати наступні показники: зниження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові $<4,008$ нг/мл (чутливість-91,89%, специфічність-94,59%), підвищення рівнів загальних фосфоліпідів $>131,16$ ммоль/л (чутливість-100%,специфічність-91,9%) та зниження рівнів кальцію у конденсаті видихуваного повітря $< 0,354$ ммоль/л (чутливість 91,9% , специфічність- 97,3%).

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР» м. Вінниця (акти впровадження від 25.12.2023р.), КНП «Дитяча клінічна лікарня святої Зінаїди» міста Суми (акти впровадження від 20.12.2023 р.), КП «Міська дитяча клінічна лікарня» Полтавської міської ради (акти впровадження від 30.11.2023 р.), КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради (акти впровадження від 18.12.2023 р.).

Особистий внесок здобувача

Автор особисто провів аналіз наукових даних вітчизняної та закордонної літератури, патентно-інформаційний пошук. Здобувач самостійно провів клінічний етап роботи (відбір та опитування хворих, документальне оформлення анамнестичних та клінічних даних обстежуваних дітей). Особисто сформував групи пацієнтів, проаналізував результати лабораторних досліджень. Здобувачем створено бази даних обстежених дітей, виконана статистична обробка, проведено аналіз отриманих даних та узагальнення результатів дослідження, сформульовано висновки, наукову новизну та практичні рекомендації. На підставі кінцевих результатів, підготовлено матеріали до публікацій та написані розділи дисертації.

Апробація роботи

Основні положення дисертаційної роботи були предметом доповідей та дискусій на всеукраїнських та міжнародних конференціях та конгресах: online International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2022 for medical students and young scientists Kharkiv National Medical University (Харків, 23-24 листопада 2022 р.); XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», Запорізька медична академія післядипломної освіти (Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 р.); підсумковій LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопільський національний

медичний університет (Тернопіль, 09 червня 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «ІПП-2023:Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» пам'яті академіка В.Г. Майданникам (Київ, 19-20 квітня 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (Полтава, 17-18 листопада 2023 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку» (Чернівці, 8-10 листопада 2023 р.).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 3 статті, у тому числі 1 стаття в науковому вітчизняному виданні, яке індексується у базі Scopus, 2 статті у фаховому науковому виданні; 5 тез у матеріалах конференцій, конгресів та форумів, 1 стендова доповідь.

Обсяг і структура дисертації

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 134 сторінках (114 основного тексту) машинопису й складається з анотації, вступу, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 16 рисунками, 15 таблицями, додатками. Перелік використаної літератури містить 113 джерел, із яких –38 кириличною графікою і 75 –латинською графікою, що нараховує 14 сторінок.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОЛОГІЮ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ КОМПОНЕНТОМ.

1.1. Особливості розвитку та прогресування бронхіальної астми у дітей.

Захворювання органів респіраторної системи серед пацієнтів дитячого віку залишається актуальною проблемою сьогодення [15]. Анатомо-фізіологічні особливості дихальної системи дітей молодшого віку, вплив негативних факторів навколишнього середовища, специфічність впливу низки респіраторних вірусів на нижні дихальні шляхи слугує визначаючим вектором частоти виникнення запальних та бронхообструктивних захворювань серед пацієнтів даної когорти [16-19,21]. Особливу увагу слід приділяти повторним випадкам бронхообструктивного синдрому (БОС) у дітей молодшого віку, оскільки даний патологічний стан часто супроводжується ускладненнями (дихальна недостатність) і потребує госпіталізації хворого [20].

Відомо, що задуха та свистяче дихання є частими симптомами БОС, але, з іншого боку, дані прояви можуть супроводжувати і нелегенові захворювання [23,24]. Саме це викликає ряд занепокоєння серед лікарів та дослідників. Актуальним залишається питання щодо розвитку бронхообструктивного синдрому, зважаючи на його відомі «фенотипи», що пов'язані з респіраторними інфекціями, транзиторними патологічними станами, хронічними захворюваннями (серцево-судинної, легеневої системи). Особливу зацікавленість проявляють часті випадки БОС алергічного генезу без трансформації у бронхіальну астму (БА) [4,25,26].

Зважаючи на адаптаційні особливості імунної реактивності у дітей молодшого віку, частіше всього БОС супроводжує гострий обструктивний бронхіт (ГОБ) після перенесених ГРЗ [1]. Згідно наукових даних, часті випадки ГРЗ у дітей можуть призводити до гіперпродукції імуноглобуліну Е (IgE), зниження синтезу IFN γ , а це, в свою чергу, провокує гіперреактивність бронхів і підвищену чутливість організму дитини до неінфекційних алергенів [27]. З іншого боку, доведені порушення імунної відповіді у пацієнтів із частими епізодами ГОБ, дозволяють розглядати дане

захворювання в більш широкому аспекті патофізіологічних механізмів [28,29]. І не дарма, оскільки відомо, що три і більше епізодів гострого обструктивного бронхіту можуть призвести до визначення наступного діагнозу-бронхіальної астми (БА), яка є вагомою медико-соціальною проблемою для педіатрії, оскільки значною мірою корегує життя маленьких пацієнтів.

Незважаючи на те, що БА є мультифакторним захворюванням із досить складним патофізіологічним каскадом розвитку, вона набула достатнього розповсюдження у всьому світі. Так, за даними ВООЗ на БА страждають близько 340 млн. жителів планети. Також деякі експерти вважають, що ця патологія набуває «омолодження», оскільки більша частка дітей і молодих дорослих страждають на БА (14% та 8,6% відповідно) [30,31]. Наряду із цим постає проблема діагностики БА у пацієнтів молодшого дитячого віку.

За даними Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), у більшості випадків БА розвивається у дітей до 5 років, а у більше, ніж 50% дебют даного захворювання виникає у віці до 3-х років. З іншого боку, не виключений і активний вплив респіраторних інфекцій у даної вікової групи, що пов'язується із більш соціально активним способом життя. Нажаль, проведення таких «золотих стандартів» діагностики БА, як вимірювання функції зовнішнього дихання та пікфлоуметрія у дітей <5 років не є інформативною і майже завжди недоступною для цієї вікової когорти. Тобто, у дітей дошкільного віку БА залишається клініко-анамнестичним діагнозом [32].

Однак, останні літературні дані підтверджують практичне та діагностичне значення однієї із моделей визначення критеріїв індексу ризику астми («Asthma Predictive Index» (API)) [33], що в більшості випадків базується на виявленні несприятливих анамнестичних чинників. Вважається, що використання даного методу діагностики доцільне лише у пацієнтів із кількістю епізодів БОС, що становила більше 3-х. З іншого боку, літературними даними підтверджене більш ефективне використання прогностичної шкали «Clinical Asthma Prediction Score» (CAPS) [34]. За допомогою даної шкали можна встановити не тільки анамнестичні дані, а й розвиток сенсibiliзації, на

основі підвищення рівнів IgE. Так чи інакше, проблема діагностики БА у дітей дошкільного віку залишається відкритою і досить проблематичною [35,36].

Не менш проблематичним є і уявлення про патофізіологію БА. На сьогодні відомо, що існують три основні елементи розвитку даного захворювання: алергічне запалення, бронхіальна гіперреактивність та ремоделювання дихальних шляхів [37]. Дані патологічні процеси регулюються різноманітними клітинними елементами і медіаторами запалення, що перебувають в більш активному стані, навіть при досягненні ремісії, підтримуючи хронічне запалення при БА. Звідси постає проблема виявлення тих тригерних факторів, що впливають на ранній дебют розвитку захворювання.

Першим і важливим етапом формування органів і систем плоду є антенатальний період [38]. Наразі доведена причетність стану здоров'я вагітної жінки, впливу різноманітних екзогенних та ендогенних факторів на внутрішньоутробний розвиток майбутньої дитини та ризик формування БА в майбутньому [39-42]. Слід зауважити про дію таких шкідливих чинників саме у період імплантації заплідненої яйцеклітини та плацентації, що призводить до ряду негативних наслідків [43]. Наразі доведений вплив низки інфекційних агентів, і, як наслідок, прийом лікарських препаратів, зокрема антибактеріальних, протизапальних, в перші триместри вагітності та ризик формування вроджених вад розвитку бронхолегеневої системи плоду або формування БА в подальшому [44-47].

Слизова оболонка бронхолегеневої системи часто піддається негативному впливу певних екзогенних факторів, до яких особливо вразливі діти молодшого віку. Сюди можна віднести тютюновий дим, екологічний стан навколишнього середовища, використання різних побутових хімічних речовин [48,49,50]. Також необхідно пам'ятати і про вплив інфекційних агентів (вірусних, бактеріальних, грибкових) [51,52].

Дослідники відносять стан здоров'я дитини першого року життя, як один із факторів подальшого розвитку хронічних захворювань. Так, важливим підґрунтям для розвитку БА можна вважати часті випадки гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), епізоди

БОС, прийом лікарських препаратів, ранній дебют алергічних захворювань, стан мікробіоти кишківника та ін. [53-56].

Ранній дебют хронічного захворювання респіраторної системи призводить до характерних структурних змін бронхолегеневого дерева, так званого ремоделювання. Відбувається запуск цілого каскаду місцевих реакцій від гіпертрофії гладеньких м'язів, збільшення кількості келихоподібних клітин до дисбалансу протеаз [37]. Маючи дане несприятливе підґрунтя, будь-який вплив патологічних чинників призводить до гіперреактивності бронхолегеневого дерева [57,58]. Подальший розвиток патофізіологічних процесів проявляється клінічними симптомами астми: задуха, кашель, свистяче дихання [32]. Послідуючі біологічні, нейрогенні, імунні механізми при БА призводять до розвитку хронічного запалення [59].

Останні дослідження спонукають розглядати БА в більш широкому контексті. Так, деякі наукові праці демонструють розвиток даного захворювання в аспекті порушення метаболізму вітаміну D (25(OH)D3) та кальцію (Ca), що займає вагоме положення в процесах мінерального обміну дітей молодшого віку. Дані наукової літератури доводять про зв'язок між дефіцитом 25(OH)D3 і підвищеним ризиком розвитку БА, збільшенням поширеності цього захворювання, госпіталізації, кількості відвідувань невідкладної допомоги, а також погіршенням функції легенів і підвищеною гіперчутливістю дихальних шляхів [60-62]. Також доведене зниження рівнів 25(OH)D3 у пацієнтів із частими повторними епізодами ГОБ [63]. Як продовження цього, актуальними є дослідження, які підтверджують позитивний вплив прийому препаратів вітаміну D3 на розвиток та перебіг БА [64,65].

Питання діагностика БА в дитячому віці, як мультифакторного гетерогенного захворювання, досих пір залишається нерозкритим. Певні труднощі в прогнозуванні розвитку та загострення даної патології у дітей молодшого віку спонукають до пошуку нових тригерних факторів.

1.2.Сучасний погляд на стан аерогематичного бар'єру легень.

Процес газообміну є одним із найважливіших складових життєдіяльності організму. Даний комплекс фізіологічних циклів забезпечує потрапляння кисню в організм та його послідуєчу участь в біологічних реакціях, направлених на видалення вуглекислого газу [66]. Основним функціонально-структурним елементом, що забезпечує процес газообміну є аерогематичний бар'єр. Він складається з епітеліальних, ендотеліальних та інтерстиціальних компонентів [67]. Основним структурним елементом епітеліального шару є епітеліоцити I типу (мають плоску форму та вистилають близько 95% структури) та II типу (характеризуються округлою формою із зернистими тільцями в цитоплазмі, при виділенні яких формується шар сурфактанту). Також морфологічно виділяють базальну мембрану епітелію, прошарки інтерстиціального компоненту та шар ендотеліальних клітин із базальною мембраною капілярів.

Наразі відомі наукові роботи, що засвідчують роль порушення тієї чи іншої структури аерогематичного бар'єру в розвитку патологічних станів [66,68]. Поглибленому вивченню підлягає ендогенний компонент аерогематичного бар'єру. Існують наукові праці, що відображають ендотеліальну дисфункцію у дітей із гострими і хронічними бронхолегеневими захворюваннями [69-71]. Окремі наукові роботи присвячені вивченню порушення функції цього шару саме у пацієнтів із БА [72-74]. Також встановлено пошкодження стану аерогематичного бар'єру і у дітей із гострою лейкемією під час хіміотерапії та в період ремісії [75]. На сьогоднішній день вивчення порушення функції ендотеліального компоненту проводять шляхом визначення метаболітів азоту, фактору росту судинного ендотелію (VEGF),тромбоцитарного фактору росту (PDGF), трансформуючого ростового фактору α (TGF- α), ангіотензину II, фактору росту фібробластів (FGF) та пригнічення вазодилатуючих речовин (оксиду азоту та простагландину 12), фактору Віллебранда [72,76,77].

Немаловажливим у вивченні розвитку патологічного процесу посідає і епітеліальний компонент аерогематичного бар'єру. Зважаючи на те, що це верхній шар даної структури, її зміни виявляють шляхом збору конденсату повітря, що видихається (КВП)

(79,80). Відомо, що хронічне запалення при БА призводить до порушення біліпідного шару мембран епітеліальних клітин бронхолегеневого дерева. Одним із основних компонентів діагностики даного процесу вважаються показники загальних фосфоліпідів [81]. При зміні структури біліпідного шару мембран епітеліальних клітин бронхіального дерева можливий розвиток порушення електролітного обміну, що стимулює подальший апоптоз клітин. Вбачається актуальним подальше вивчення стану епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень на етапі формування хронічного запалення та при його наявності.

1.3.Сучасний погляд на роль кальцій-чутливих рецепторів в аспекті патології.

Одним із важливих механізмів регуляції фізіологічних процесів в організмі людини є функціональна активність рецепторів. На сьогоднішній день досліджено значну кількість рецепторних взаємодій, на основі яких можна передбачати розвиток патологічного процесу. В останні роки все більше приділяють увагу пошуку патофізіологічних процесів розвитку БА, де особливу зацікавленість віддають кальцій-чутливим рецепторам (CaSR).

CaSR-це унікальний CG-рецептор, що експресується в таких тканинах, як паращитоподібні залози, нирки, кишківник та кісткова тканина, де виконує, так звані, кальцитропні функції регуляції екскреції паратиреоїдного гормону (ПТГ), синтезу вітаміну D та поглинання і резорбцію Ca^2 відповідно [11,12]. Його функціональна активність заключається в передачі сигналів через G-білки та β -арестину за активної участі позаклітинного кальцію,магнію, амінокислот та поліамінів [12,82,83]. Доведена участь CaSR в ряді патологічних змін. Зокрема, в розвитку онкологічних процесів в кістковій тканині та кишківнику, захворюваннях паращитовидної залози [84-86].

Наряду із широкою експресією CaSR в органах, що приймають активну участь у метаболізмі Ca, визначено його функціональну активність в розвитку тканин легенів, нейронів, судинному тонусі, процесах репарації епітелію та секреції інсуліну. Більше того, аномальна експресія або функція рецептору пов'язана з серцево-судинними та неврологічними захворюваннями, а також БА [12,13,87]. Встановлено, що експресія

CaSR підвищується в біоптатах епітелію гладкої мускулатури бронхів у людей, хворих на БА, та активно взаємодіє з іонами Ca. Дані процеси сприяють збільшенню концентрації іонів Ca в тканинах гладенької мускулатури бронхів, сприяючи бронхоспазму [88]. Виявлено активну участь CaSR і в розвитку запальних процесів шляхом активації вивільнення інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактору некроза опухолі (TNF α), регуляції активності макрофагів та інших клітин імунної системи [88-90]. Також встановлена прямо-пропорційна залежність величини експресії CaSR та IgE сироватки крові, що вказує на його участь у розвитку запалення алергічного генезу [91].

CaSR являється унікальним біологічним елементом, що приймає участь в багатьох патофізіологічних процесах в організмі, велика частка яких ще достеменно не вивчена.

Висновки до розділу 1.

Питання діагностики БА у дітей до 6 років на сьогоднішній день залишається актуальним та відкритим. Незважаючи на певні досягнення в даному науковому напрямку, встановлення діагнозу БА у дітей дошкільного віку базується лише на клініко-анамнестичному рівні. Механізми патофізіологічних реакцій при БА залишаються маловивченими. Актуальним залишається питання вивчення стану епітеліального шару аерогематичного бар'єру, як безпосереднього середовища запалення при даній патології. Зважаючи на те, що методика оцінки стану даного компоненту є неінвазивною та безболісною, збір КВП можна проводити навіть дітям грудного віку.

Прогнозування БА на ранніх етапах її розвитку несе за собою пошук нових діагностичних маркерів. Аналіз наукових робіт встановив, що експресія кальцій-чутливих-рецепторів підвищується в біоптаті епітеліальної тканини бронхолегеневого дерева при БА. Відсутність доступних наукових даних щодо визначення активності цих рецепторів у дітей молодшого віку в більш досяжному діагностичному аспекті привернула увагу до проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося з 2020 по 2024 роки на базі пульмонологічного відділення у КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» ХМР (директор-Кучеренко М.В.), що являється клінічною базою кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету (завідувачка кафедри - професор, д.мед.н. Макєєва Н.І.), а також на базі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

2.1. Об'єкт дослідження та його характеристика

Проведено когортне проспективне дослідження, в якому брали участь 77 пацієнтів (38 хлопчиків та 39 дівчаток) із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому, що клінічно проявлявся у вигляді гострого обструктивного бронхіту та уже встановленим діагнозом бронхіальної астми у віці від 3-х місяців до 6 років. В залежності від кількості випадків БОС проведено розподіл пацієнтів на групи. До 1 групи увійшло 30 дітей (10 хлопчиків та 20 дівчаток), що мали не більше 2-х випадків ГОБ за життя. До 2 групи віднесено 10 дітей (6 хлопчиків та 4 дівчинки), у яких за весь період життя трапилось 3 і більше випадків ГОБ. До Групи 3 увійшло 37 пацієнтів (22 хлопчики та 15 дівчаток) із діагнозом БА легкого та середньоважкого персистуючого перебігу, приступ легкого або середнього ступеню важкості, повністю або частково контрольована.

Пацієнти брали участь у дослідженні за умов відповідності критеріям включення: підписанням батьків пацієнтів добровільної згоди; вік пацієнтів від 3-х місяців до 6 років; поточний, третій та більше епізодів БОС при надходженні у клініку; встановлений діагноз БА легкого або середньоважкого персистуючого перебігу, приступ легкого або середнього ступеню важкості, частково або повністю контрольована, період загострення; 1-2 доба загострення захворювання.

Критерії виключення: відмова батьків пацієнтів від дослідження; діти молодше 3-х місяців та старше 6 років; діти, які переведені до іншого закладу або виписані на амбулаторне лікування в стадії манфестації клінічних проявів захворювання; наявність

хронічного неспецифічного захворювання верхніх дихальних шляхів; бронхолегенева дисплазія; вроджені вади розвитку легень та бронхіального дерева; вторинні ушкодження легень на фоні дифузних захворювань сполучної тканини та захворювання серцево-судинної системи; пацієнти з тяжким соматичним станом та декомпенсацією вітальних функцій; доведена імунна недостатність; новоутворення будь якої локалізації.

Проводилось динамічне дослідження пацієнтів, а саме на 1-2 добу від початку загострення захворювання та після проведеного лікування- перед випискою зі стаціонару за умови ліквідації клінічних проявів (відсутність задишки, кашлю, аускультативних даних обструкції дихальних шляхів).

До групи контролю увійшло 20 практично здорових дітей подібного віку та статі, які не мали жодних проявів захворювання верхніх дихальних шляхів та іншої гострої патології впродовж останнього місяця та звернулися до клініки для планової консультації або вакцинації. (рис.2.1).





Рисунок 1. Дизайн наукового дослідження.

2.2. Етичні аспекти та інформована згода на участь у дослідженні

Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №16 від 07.02.2024 р.) встановлено, що проведені медичні дослідження за участю людей відповідають етичним принципам. Наукова робота проведена відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7,8,12, 1996), настанови ICH GCP (2008), GLP (2002), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового

положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 та № 616 від 03.08.2012. Наукова робота проведена із мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Батькам пацієнтів надана визначальна інформація щодо методики та об'єму досліджень.

2.3.Методи дослідження.

2.3.1. Методи верифікації діагнозу.

Обраний метод верифікації діагнозу ґрунтувався на вивченні анамнестичних та клінічних даних, в основу яких покладено протоколи лікування дітей із ГОБ №18 від 13.01.2005 року та БА № 2856 від 23.12.2021 року та рекомендацій GINA 2020-2022.

Для визначення ролі білків кальцій-чутливих рецепторів у формуванні бронхіальної астми у дітей, робота розпочалась із ретельного вивчення анамнестичних даних, а саме: вік матері пацієнта при пологах, особливості перебігу вагітності (від якої вагітності дитина, наявність гестозу, загрози переривання вагітності, наявність гострих захворювань або загострення хронічних, контакт з можливими алергенами в різних триместрах вагітності); триместр народження дитини (передчасні пологи); ускладнення при пологах (асфіксія під час пологів); наявність затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), стигм дизембріогенезу; наявні щеплення та їх можливі ускладнення; перенесені захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів, ангіни; часті випадки гострих респіраторних захворювань (більше 5-ти разів на рік); хронічні інфекції; наявність супутніх алергійних захворювань (атопічний дерматит та алергічний риніт); розвиток кісткової тканини та кальцієвий обмін (перенесений рахіт, час прорізування першого зуба, кількість зубів у дітей до 1-го року життя, наявність карієсу), а також наявність алергічних захворювань та БА у родичів першого ступеня спорідненості.

Звертали увагу на соціально-побутовий анамнез, де оцінювали місце проживання дитини (квартира, приватний сектор) та умови (задовільні та незадовільні (проживання у гутрожитку, наявність пічного опалення)), тютюнопаління у сім'ї. Аналіз анамнестичних даних проводилося за допомогою анкетування батьків пацієнтів.

Дітям, що приймали участь у дослідженні проводилась ретельна оцінка фізикального обстеження з урахуванням фізичного розвитку, згідно класифікації ВООЗ та розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) в модифікації Qutelet за відомою формулою: маса тіла (кг)/зріст (м²).

2.3.2. Методика забору клінічного матеріалу.

Клінічні дослідження крові та сечі виконувались за загальноприйнятими методиками (В.Е. Предтеченський, 1960). Застосовували гематологічний аналізатор ВС-5500. Результат отримали за допомогою використання фотометричного методу вимірювання із функцією лазерної технології та кондуктометрично.

Оцінка стану імунної системи базувалась на аналізі показників клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок. Дослідження гуморальної ланки здійснювали визначенням рівня IgE у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА), циркулюючих імунних комплексів (ЦК)-методом V. Naskova et al. у модифікації Ю.А. Гриневича й А.Н. Алфьорова (1978), та рівня В-лімфоцитів (CD22). Рівень В-лімфоцитів (CD22) та субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16), як показників клітинної ланки, в абсолютних та відносних величинах проводили за допомогою діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна); стан фагоцитарної ланки оцінювали за показниками фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарного числа (ФЧ) та індексу активності нейтрофілів (ІАН), що здійснювали за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру. Особливості кисневонезалежних механізмів кілінгу (перетравлення) оцінювали за результатами NST-тесту за Стюарт (1975) в модифікації Б.С. Нагосва (1983), вмісту мієлопероксидази (МП) визначаючи середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) вмісту МП в нейтрофілах за методом Грехема-Кнолля, а кисневонезалежних механізмів- по значенню лізосомальних катіонних білків (ЛКБ), розраховуючи середній цитохімічний коефіцієнт вмісту ЛКБ за методом М.Г. Шубіча (Д.В. Белокриницький, 1987).

Дослідження протеїнограми, а саме вміст загального білка в сироватці крові проводився уніфікованим біуретовим методом (В.Г. Колб, В.С. Камишніков, 1972), фракціонування білків – методом горизонтального електрофорезу.

Окрім стандартизованих протокольних методик обстеження дітей проводилася оцінка електролітів сироватки крові із визначенням рівня загального кальцію (Ca), калію (K), натрію (Na) -комплексонометричним титруванням; неорганічного фосфору (P) – молібденово-кислим методом (А.А. Покровський, 1974). Дослідження Ca та P сироватки крові проводилось двічі- в перші 2 дні захворювання та при ліквідації клінічних проявів. Визначення рівня вітаміну D3 (25(OH)D3) в сироватці крові проводилось методом ІФА.

Дослідження рівня білку кальцій-чутливих рецепторів (CaSR) проводилося двічі- на 1-2 добу захворювання та при ліквідації клінічних проявів захворювання. Зразки крові відбирались під час рутинного обстеження дітей висококваліфікованою медсестрою пульмонологічного відділення. Забір матеріалу проводився натщесерце, у ранкові години (7-9 години), за стандартною методикою венепункції, або з венозного катетера, при його наявності, у положенні пацієнтів сидячи або лежачи. Рука пацієнта знаходилась на твердій поверхні, в такому положенні, щоб плече та передпліччя утворювали пряму лінію. Джгут накладався не більше ніж на 1-2 хвилини, що запобігало ушкодженню клітин крові. Місце венепункції дезінфікували спеціальною серветкою, змоченою 70° спиртом, та чекали до повного висихання антисептика (30-60 секунд).

Зразки крові усіх досліджуваних дітей відбиралася у спеціальні пробірки без наповнювачів. Після забору проведено центрифугування протягом 10 хвилин при швидкості 1300 об/хв. Всі отримані зразки були заморожені та зберігалися при температурі – 80 °С. Через 6 місяців після відбору, сироватка у пробірках розморожена та одразу досліджена на вміст кількості білку CaSR методом ІФА за допомогою комерційних наборів (CaSR ELISA Kit Human E-EL-H0621 компанія «Elabscience», США, протокол № 2301070).

2.3.3. Методика дослідження конденсату видихуваного повітря.

Для оцінки стану епітеліального шару аерогематичного бір'єру в роботі виконувалось дослідження конденсату повітря, що видихається (КВП). Забір матеріалу проводився за допомогою розробленого пристрою, модифікованого на базі кафедри педіатрії №2 ХНМУ (патент № 108795 від 25.07.2016, бюл. №14). Прилад складається зі скляної переносної U-подібної трубки, що охолоджується за допомогою холодоагентів. Підтримуваний температурний діапазон сягав від -5°C до -10°C . Забір повітря що видихається проводився за допомогою мундштука, з'єданого з одностороннім клапаном видиху для запобігання вдихання конденсату. Повітря, що видихалося, конденсувалося у скляній трубці у вигляді рідини, об'ємом до 0,5–1,0 мл. В залежності від вікових параметрів пацієнта звичайний час збору матеріалу становив 10-15 хвилин. Отриманий матеріал негайно переміщували у середовище, де він зберігався до проведення дослідження при -70°C (MODEL:5809 / ULT390-10V REVCO з 230V/50HZ, No 300390987). Забори зразків проведено у ранкові години (8-10 години). При проведенні забору матеріалу, пацієнтами використовувався затискач для носа. Для пацієнтів молодше двох років використовувався клапан видиху з інгаляційною маскою.

Визначення рівнів ЗФЛ у КПВ виконувалось спектрофотометрично, методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) за допомогою спектрофотометру СФ-46 (Н.А. Ізмайловим і М.С. Шрайбер 1938). Принцип методу ґрунтується на розділенні суміші фосфоліпідів між двома фазами – рухомою та нерухомою. Згідно даного методу, нерухома тверда фаза тонким шаром наноситься на пластинку. У 2–3 см від краю пластинки на стартову лінію наносять пробу речовини і край пластинки занурюють у розчинник, який діє як рухлива фаза. Під дією капілярних сил розчинник рухається уздовж шару сорбента та з різною швидкістю переносить компоненти суміші, що приводить до їх розділення. В тонкому шарі дифузія відбувається у поздовжньому та поперечному напрямках. Сорбційні властивості системи в ТШХ характеризуються хроматографічною рухливістю, а саме величиною R_f , яка розраховується з результатів експерименту згідно рівняння:

$$R_f = X_i / X_f, \text{ де}$$

X_i – відстань від стартової лінії до центра зони 1-го компонента;

X_f – відстань від стартової лінії, яку пройшов розчинник.

Ідентифікацію речовин і подальший аналіз починали після прояву хроматограми. Найбільш загальний підхід до якісного аналізу заснований на значеннях R_f . Кількісні визначення виконано безпосередньо на пластинці, вимірено площу плями та по заздалегідь побудованому градувальному графіку знайдено кількість речовини.

Рівень Са у КВП визначався фотометричним методом, згідно інструкції до набору реактивів для визначення Са у біологічній рідині. Принцип методу заключається в тому, що в лужному середовищі іони Са реагують з о-крезолфталеїн-комплексом і утворюють кольоровий комплекс. Інтенсивність забарвлення комплексу фіолетового кольору вважалася пропорційною концентрації Са в дослідній пробі. Розрахунок концентрації Са у КВП проводили за формулою:

$$C = (E_{\text{досл.}} / E_{\text{кал.}}) \times 2,5(10), \text{ де}$$

- 2,5(10) – концентрація Са в калібрувальному розчині, ммоль/л (мг%);
- $E_{\text{досл.}}$ - оптична щільність дослідної проби, од. опт. щільності;
- $E_{\text{кал.}}$ - оптична щільність калібрувальної проби, од. опт. щільності;
- C – концентрація кальцію в дослідній пробі, ммоль/л (мг%).

2.3.4. Методи статистичного аналізу.

Для аналізу статистичних даних у дослідженні використовувалися програми «Excel» з пакета «Microsoft office 2010», «STATISTICA 8» (Tulsa, OK) і «MedCalc 17.2». Для перевірки розподілу щодо відповідності закону Гаусса використано тест Шапіро-Вілка. Для вибірок з розподілом, що не відповідає закону Гаусса, обчислювали медіану (Me) та інтерквартильний діапазон [L_q – нижній квартиль; U_q – верхній квартиль].

Для порівняння двох незалежних зразків використовувався непараметричний U-тест Манна-Уїтні (MW). Різницю в параметрах вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для перевірки статистично значущих відмінностей між трьома та більше незалежними

групами використовували Н критерій Краскела-Уолліса (KW). В даному випадку відмінності вважалися вірогідними з поправкою Бонферроні (при $p^* = p/k$, де k – кількість парних порівнянь), яку обчислювали за формулою $p^* = p/m-1$, де m – число груп в експерименті. При порівняльному аналізі двох залежних вибірок був використаний непараметричний критерій Вілкоксона (T). Вірогідною різницею в параметрах двох залежних вибірок вважали при $<0,05$. Для визначення сили взаємозв'язків між параметрами застосовувався кореляційний аналіз Спірмена (r), а статистично значущою кореляція вважалася при $p < 0,05$. Криві receiver operating characteristic (ROC) використовувались для визначення оптимальних значень «відсічення» («cut-off point») з метою прогнозування кінцевої точки й оцінки чутливості та специфічності методу. Площа під кривою ROC (AUC) представляє загальну здатність класифікатора розрізняти дві категорії. Ідеальний класифікатор матиме AUC 1,0, що зазначатиме на ідеальну дискримінацію, тоді як випадковий класифікатор матиме AUC 0,5- вказуватиме на відсутність дискримінації. Враховували показники чутливості (Sensitivity, Se) та специфічності (Specificity, Sp), що являли собою відсотки правильно визначених передбачуваним методом справжньо-позитивних випадків та правильно визначених передбачуваним методом справжньо-негативних випадків відповідно. Оцінювалось відношення правдоподібності для позитивного результату (positive likelihood ratio, +LR), що являє собою відношення між правильною позитивною відповіддю тесту та ймовірністю неправильної позитивної відповіді тесту. Відношення правдоподібності для негативного результату (negative likelihood ratio, -LR) -це відношення між ймовірністю правильної від'ємної відповіді тесту та ймовірністю неправильної від'ємної відповіді тесту.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

3.1. Загальна клінічна характеристика досліджених хворих.

З метою раннього прогнозування формування бронхіальної астми (БА) у дітей молодшого віку, досліджено та проаналізовано клінічний матеріал 77 пацієнтів віком від 3-х місяців до 6 років, з них 38 хлопчиків та 39 дівчаток.

Згідно даних наукових джерел, при захворюваннях респіраторної системи доведена гендерна відмінність, де частіше всього випадки ГОБ трапляються у хлопчиків. У нашому дослідженні цей факт не підтверджується. Аналіз розподілу усіх пацієнтів за статевим деморфізмом показав, що невелика кількість епізодів ГОБ (до 2-х випадків) частіше всього бувають у дівчаток 20/30 (67%, $p=0,0441$). Даний факт ми пов'язуємо із тим, що невелика кількість бронхообструкцій може виникати внаслідок підвищеної реактивності бронхолегеневої системи на контакт із респіраторною інфекцією.

Оцінка вікових параметрів виявила достовірну різницю у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ та хворих на БА. Очевидною залишається загальна тенденція зв'язку формування БА з віковими параметрами пацієнтів. Так, вік пацієнтів, хворих на БА становив Me 5,11 (4,00; 6,00) років, що значно перевищувало такі показники у дітей із повторними епізодами ГОБ, Me 2,10 (0,80; 3,00)-до 2-х епізодів ГОБ та Me 3,50 (1,10;5,00) –більше 3-х епізодів ГОБ. Цей результат підтверджує факт того, що ГОБ більш розповсюджений у дітей грудного віку та раннього дитинства, тоді як формування БА припадає на віковий діапазон дітей дошкільного та молодшого шкільного віку [3,4,92,93].

Складність прогнозування та діагностики БА, в першу чергу, залежить від вікових параметрів пацієнтів, тому проведено більш детальний розподіл хворих за віком з урахуванням періодизації дитячого віку, в основі якого покладена схема М.П.Гундобіна (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Розподіл пацієнтів за віком і статтю, з урахуванням періодизації дитячого віку

Вік Стать		від 3 міс.- 11 міс.29 днів		від 1 року-2 років 11 міс.29 днів		від 3-х років- до 5 років 11 міс.29 днів		Усього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-ша група (діти із повторними епізодами ГОб (до 2-х)) (n=30)	хлопчики	3	42,9	4	57	3	18,8	10	33,3*
	дівчатка	4	57,1	3	43	13	81,2	20	66,7*
2-га група (діти із повторними епізодами ГОб (>3-х)) (n=10)	хлопчики	3	100	1	25	2	66,7	6	60*
	дівчатка	-	-	3	75	1	33,3	4	40*
3-тя група (діти із БА) (n=37)	хлопчики	-	-	-	-	22	59,5	22	59,5*
	дівчатка	-	-	-	-	15	40,5	15	40,5*

Примітки: (тут і далі в рисунках і таблицях) абс. - абсолютна кількість досліджуваних дітей; % - відсоток випадків у даній групі; * - відсоток від загальної кількості у групі; n - кількість дітей у групі.

Встановлено, що серед усіх пацієнтів найбільшу загальну частку випадків бронхообструкцій мали діти у віковому діапазоні від 3-х років- до 5 років 11 міс.29 днів 56/77 (72,7%, $p=0,0002$). Отриманий результат можна пов'язати із тим, що в даному віковому проміжку діти починають вести більш соціально насичений спосіб життя, контактують із новими харчовими та нехарчовими алергенами, на що імунна відповідь може бути в деякій мірі «скомпрометованою». Серед вказаної когорти пацієнтів діагноз

БА встановлений у 37/56 (66,1%, $p=0,0133$) дітей. Отримані нами результати дозволяють зробити висновок, що у віковому аспекті дана патологія більш поширена серед дітей старше 3-х років, у порівнянні із віковими параметрами пацієнтів із рецидивуючим ГОБ. Хоча серед даної когорти пацієнтів діагноз БА не так розповсюджений, у порівнянні із дітьми молодшого та старшого шкільного віку [36].

Зважаючи на доведений вплив низки тригерних факторів на формування та розвиток бронхолегеневої, імунної систем плоду в перших триместрах вагітності, нами ретельно проаналізований антенатальний період життя пацієнтів (табл.3.2).

Таблиця 3.2.

Загальна характеристика акушерського анамнезу матерів обстежених дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми

Дані анамнезу		Діти із повторними епізодами ГОБ (до 2-х випадків) (n=30)	Діти із повторними епізодами ГОБ (3 і більше) (n=10)	Діти із встановленим діагнозом БА (n=37)
1		2	3	4
Вік матері при пологах	до 20 років	5/30	2/10	3/37
	20-35 років	16/30	5/10	26/37
	старше 35 років	9/30	3/10	8/37
Від якої вагітності дитина	1-ша	12/30	4/10	15/37
	2-га	14/30	2/10	14/37
	3-тя та більше	4/30	4/10	8/37

Продовження табл.3.2.

Загострення хронічних захворювань під час вагітності матері пацієнта	БА	5/30	3/10	9/37
	АР	7/30	1/10	11/37
	АД	-	-	2/37
Патологія вагітності	Гестоз у I триместрі	2/30	-	3/37
	Гестоз у II триместрі	3/30	1/10	1/37
	Загроза переривання вагітності	5/30	-	3/37
	Інфекції	10/30	-	7/37
Строк гестації при пологах	В строк	24/30	10/10	29/37
	До 37-ми тижнів	4/30	-	3/37
	Після 40 тижнів	2/30	-	5/37
Маса тіла при народженні	< 3000 г.	12/30	3/10	15/37
	3000-4000 г.	20/30	3/10	13/37
	>4000 г.	8/30	4/10	9/37
Тютюнопаління матері під час вагітності		3/30	1/10	7/37
Пологи шляхом кесаріва розтину		7/30	3/10	10/37

Зважаючи на залежність зрілості жіночого організму та його здатності до нормального виношування плоду, звертали увагу на вік матерів пацієнтів на момент родів. Аналіз

отриманих даних показав, що більшість матерів (61%) мали вік від 20-35 років. Вагома частка дітей, а саме 79%, народжені від I-ї та II-ї вагітності.

Аналіз анамнестичних даних встановив, що у 23% серед усіх матерів проявлялись симптоми гестозу хоча б протягом одного триместру вагітності. Цікавим є факт, що 22% матерів мали хоча б одне загострення БА за всю вагітність, а у 25% відмічались прояви АР. Ми не дарма враховували наявність БА та її загострення у матерів під час вагітності, не лише з точки зору її спадковості, а й з точки зору розвитку плацентарної дисфункції на фоні даної патології [99]. Не виключена гіпотеза про так зване «порочне коло», в основі якої наявне хронічне запалення бронхолегеневої системи матері впливає на подальший розвиток бронхолегеневої системи плоду. Виходячи з цього, звертали увагу на кількість дітей, народжених шляхом кесаревого розтину. Отримані результати показали, що у 20/77 жінок (26%) пологи проходили даним шляхом.

Одним із факторів розвитку бронхообструктивних захворювань серед пацієнтів молодшого дитячого віку є вплив тютюнового диму. Ми не дарма звернули увагу на таку проблему, оскільки в ході дослідження встановили, що 11/77 матерів продовжували курити на фоні вагітності, а 16/77-піддавалися пасивному впливу тютюнового диму. Отримані показники можуть сигналізувати про вплив гіпоксії на плід на фоні вказаних патологічних процесів та тригерних факторів, що в свою чергу, здатні впливати на розвиток бронхолегеневої системи [96].

Розвиток патології бронхолегеневої системи включає бачення ще деяких факторів, зокрема виникала зацікавість щодо вивчення строку гестації та маси тіла дитини при народженні [2,94]. Виявлено, що кількість передчасно народжених дітей (строк гестації від 22 до 37 тижнів) склала 7/77 (9%), а кількість дітей із низькою масою тіла при народженні (менше 2500 г.) сягала 5/77 (6,5%). Не дивлячись на отримані дані, звернули увагу і на кількість дітей, із надмірною масою тіла при народженні (більше 4000 г.), частка яких становила 27% (21/77 дітей). Слід зазначити, що у дітей із такими фізичними параметрами частота випадків бронхообструктивних захворювань та їх ускладнень значно більша, що реєстрували і інші дослідники [95]. Залишалось важливим

питання щодо наявності ускладнень під час пологів, а саме асфіксії плоду, оскільки відомо, що даний патологічний стан причетний до розвитку гострих та хронічних бронхолегеневих захворювань в подальшому. Аналіз отриманих даних встановив, що 9/77 (12%) дітей мали такі ускладнення в період новонародженості та сформували в БА в майбутньому.

Детальний аналіз пренатального періоду життя дитини дозволяє мати більш розширене уявлення про можливі патофізіологічні механізми розвитку хронічних захворювань бронхолегеневої системи у дітей.

Важлива увага приділялася чинникам, які впливали на подальший розвиток та здоров'я дітей. В першу чергу оцінювали наявність природнього вигодовування. Встановлено, що 32/77 (41,6%) дітей отримували молоко матері до 1 року. Більшість дітей мали штучне вигодовування з першого місяця життя-30/45, а 15/45-з 6-ти місяців. Недарма ми звернули увагу на оцінку даних параметрів, оскільки літературними джерелами доведена залежність штучного вигодовування та надмірної маси тіла і як наслідок-розвиток алергічних та бронхообструктивних захворювань у дітей грудного віку [97-98].

В літературних джерелах зустрічаються дослідження, які підтверджують раннє виникнення епізодів бронхообструкції як фактору подальшого формування БА у дітей [100]. Аналіз даних встановив, що найбільша кількість дебюту БОС спостерігалась у віковому діапазоні від 6 міс.-11 міс.29 днів ($p=0,00046$), тоді як найменша – у віці до 3-х місяців. (табл.3.3).

Таблиця 3.3.

Дебют гострого обструктивного бронхіту у досліджених пацієнтів

Дебют гострого обструктивного бронхіту (вік)	Діти із поворними епізодами ГОБ (до 2-х) (n=30)		Діти із поворними епізодами ГОБ (3 та більше) (n=10)		Діти із встановленим діагнозом БА (n=37)		Усього	
	1	2	3	4	5	6	7	8
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 2 міс.,29 днів	-	-	2	20	6	16	8	10*
3 міс.- 5 міс.29 днів	3	10	3	30	9	24	15	19*
6 міс.-11 міс.29 днів	12	40	2	20	12	32	26	34*
1 рік-2 років, 11 міс., 29 днів	10	33	3	30	6	16	19	25*
3 роки-5 років,11 міс.,29 днів	5	17	-		4	11	9	12*

При подальшому дослідженні виявлено, що більшість дітей мають супутню алергопатологію. Найбільше поширення серед даної когорти пацієнтів мав atopічний

дерматит (АД)-34/77 (44,0%), при чому у 22/34 (65,0%) дітей спостерігалися локальні його прояви, а у 12 дітей -генералізовані. Іншу частку серед супутньої алергопатології займав алергічний риніт (АР)-13/77 (16,9%). Цілорічний (персистуючий) перебіг АР зустрічався у 5/13 дітей, а сезонний (інтермітуючий)-у 8/13 дітей. Відмічено, що у 11 дітей мало місце поєднання цих двох патологій. Подальший аналіз встановив, що прояви атопічного дерматиту у віці до 1 року відмічались у 12 дітей, які згодом сформували БА. Отримані результати підтверджують відомий постулат про етапність розвитку сенсibiliзації та трансформації клінічних проявів алергії в залежності від віку дитини з атопією, що носить назву так званого «атопічного маршу» [101,102].

В доступних літературних джерелах вказується на спадковість алергічних захворювань, як чинників розвитку респіраторних алергозів [103]. Проведений нами аналіз анамнестичних даних показав, щоу 50,6 % батьків пацієнтів відмічались ті чи інші прояви алергічних захворювань, а найбільшу питому вагу склали батьки пацієнтів із встановленим діагнозом БА ($p=0,0153$).

Оцінюючи скарги пацієнтів при надходженні до стаціонару, встановлено, що основним проявом захворювання являвся сухий кашель-88,3%. Задишка експіраторного характеру зустрічалася лише серед групи пацієнтів, хворих на БА-94,6%. Такі симптоми як дистанційні хрипи, млявість та підвищення температури тіла в більшості випадків спостерігалися у пацієнтів із ГОБ, що може свідчити на користь розвитку даного захворювання на фоні інфекції. Нежить та закладеність носу були проявами запалення інфекційного або алергійного генезу, а наявний свербіж шкіри-проявом атопічного дерматиту (табл.3.4).

Таблиця 3.4.

Порівняльна характеристика основних скарг обстежених дітей,%

Скарги пацієнтів при надходженні	Група 1 (до 2-х епізодів ГОБ) (n=30)	Група 2 (3 та більше епізодів ГОБ) (n=10)	Група 3 (встановлений діагноз БА) (n=37)	Статистичний параметр при міжгруповому порівнянні (p)
1	2	3	4	5
Малопродуктивний кашель	41,2	10,3	48,5	$p_{1-2}=0,0665$, $p_{1-3}=0,2929$, $p_{2-3}=0,0375$
Задишка	17,2	10,3	72,4	$p_{1-2}=0,3969$, $p_{1-3}=0,0162$, $p_{2-3}=0,0239$
Дистанційні хрипи	36,8	21,1	42,1	$p_{1-2}=0,2975$, $p_{1-3}=0,4233$, $p_{2-3}=0,2005$
Підвищення температури тіла	60	20	20	$p_{1-2}=0,1289$, $p_{1-3}=0,1289$, $p_{2-3}=0,5000$

Продовження табл.3.4.

Млявість	70,6	11,8	17,6	$p_{1-2}=0,0682$, $p_{1-3}=0,0297$, $p_{2-3}=0,4378$
Нежить/закладеність носу	51,9	14,8	33,3	$p_{1-2}=0,1034$, $p_{1-3}=0,1905$, $p_{2-3}=0,2580$
Свербіж шкіри	10,5	10,5	68,4	$p_{1-2}=0,5000$, $p_{1-3}=0,0713$, $p_{2-3}=0,0713$

Аналіз даних фізикального обстеження встановив наступне: задишка експіраторного характеру та подовжений видих відмічалися лише серед пацієнтів із загостренням БА (у 94,6% в обох випадках). Основними проявами загострення захворювання у 89,6% випадків виявлений наявний коробковий відтінок легеневого звуку, у 94,8% - жорстке дихання, 96,1%- мали свистячі хрипи. Загальний стан пацієнтів оцінювався як легкий або середньоважкий (табл.3.5).

Таблиця 3.5.

Порівняльна характеристика фізикального обстеження досліджуваних дітей, %

Виявлені симптоми та фізикальні дані	Група 1 (до 2-х епізодів ГОБ) (n=30)	Група 2 (3 та більше епізодів ГОБ) (n=10)	Група 3 (встановлени й діагноз БА) (n=37)	Статистичний параметр при міжгруповому порівнянні (p)
1	2	3	4	5
Блідий колір шкірних покривів	13,3	10,0	13,5	$p_{1-2}=0,4366$, $p_{1-3}=0,5000$, $p_{2-3}=0,4366$.

Продовження табл.3.5.

Задишка	-	-	94,6	-
ЧСС, (уд./за хв.), Me (Lq; Uq)	108,00 (96,00;120,00)	112,00 (100,00;128,00)	102,00 (99,00;107,00)	$p_{1-2}=0,3427,$ $p_{1-3}=0,2830,$ $p_{2-3}=0,1057.$
ЧД (за хв.), Me (Lq; Uq)	26,00 (24,00;32,00)	27,00 (26,00;30,00)	24,00 (22,00;26,00)	$p_{1-2}=0,3427,$ $p_{1-3}=0,000,$ $p_{2-3}=0,0032.$
Периферична киснева сатурація (SpO ₂), Me (Lq; Uq)	98,00 (97,00;98,00)	98,00 (97,00;98,00)	97,00 (97,00;98,00)	$p_{1-2}=0,5000,$ $p_{1-3}=0,0378,$ $p_{2-3}=0,0545.$
Коробковий віддіток легеневого звуку	80,0	80,0	100,0	$p_{1-2}=0,5000,$ $p_{1-3}=0,0000,$ $p_{2-3}=0,0000.$
Жорстке дихання	93,3	80,0	100,0	$p_{1-2}=0,1425,$ $p_{1-3}=0,0000,$ $p_{2-3}=0,0000.$
Подовжений видих	6,7	10,0	94,6	$p_{1-2}=0,0095,$ $p_{1-3}=0,1064,$ $p_{2-3}=0,0003.$
Сухі свистячі хрипи	90,0	100,0	100,0	$p_{1-2}=0,0000,$ $p_{1-3}=0,0000,$ $p_{2-3}=0,5000.$

Примітки: тут і далі в таблицях Me – медіана, Lq – нижній кватиль, Uq – верхній кватиль.

Оцінка фізичного розвитку досліджуваних пацієнтів показала, що більшість дітей-67/77 (87%) мали нормальний фізичний розвиток, 3/77 (3,9%)-низький, а у 7/77 (9,1%) - вище середнього. Оцінка індексу маси тіла (ІМТ) обстежуваних пацієнтів не виявила статистично значущої відмінності серед дітей 1 та 3 групи. У досліджуваних хворих 1 групи ІМТ становив $20,11 \text{ кг/м}^2$, у дітей групи 3- $22,08 \text{ кг/м}^2$. У пацієнтів 3-ї групи ІМТ дещо перевищував рівні нормативних показників, та склав $28,09 \text{ кг/м}^2$, за рахунок 2 пацієнтів із надмірною вагою. Отримані дані узгоджуються із науковою літературою щодо несприятливого впливу надмірної ваги та розвитком і прогресуванням респіраторного алергозу у дітей із повторними епізодами ГОБ.

У дослідженні звертали увагу та оцінювали розвиток кісткової тканини із можливими ознаками порушення кальцієво-фосфорного обміну. Так, серед досліджуваної когорти пацієнтів встановлено, що у 20% дітей виявлено пізнє закриття великого тім'ячка (у віці старше 1,5 року), а у 28,4% пацієнтів виявлені ознаки карієсу (наявний або пролікований), в більшості, серед хворих 1-ї та 3-ї групи.

3.2. Особливості клініко-лабораторних даних пацієнтів, які прийняли участь у дослідженні.

Усім пацієнтам, прийнявши участь у дослідженні, проведені стандартні методи лабораторної діагностики (клінічні та біохімічні), згідно протоколів обстеження та лікування. Статистичні дані аналізу деяких клінічних показників наведено у табл. 3.6.

Таблиця 3.6.

Статистичні характеристики показників клінічного аналізу крові у обстежених дітей в період розпалу клінічних проявів захворювання, Ме (Lq; Uq)

Показники	Група 1 (до 2-х епізодів ГОб) (n=30)	Група 2 (3 та більше епізодів ГОб) (n=10)	Група 3 (встановлений діагноз БА) (n=37)
1	2	3	4
Гемоглобін крові ,г/л	129,00 (120,00;137,00)	117,50 (114,00; 130,00)	129,00 (122,50; 135,50)
Еритроцити, $\times 10^{12}$	4,20 (4,00; 4,40)	4,20 (4,10; 4,40)	4,30 (4,20; 4,45)
Кольоровий показник	0,92 (0,89; 0,93)	0,90 (0,90; 0,94)	0,90 (0,90; 0,92)
Лейкоцити, $\times 10^9$	6,00 (4,70; 7,70)	6,80 (4,70; 7,70)	5,70 (5,10; 7,30)
Нейтрофіли,%	46,50 (38,00; 54,00)	50,00 (42,00; 58,00)	51,00 (46,50; 59,00)
Лімфоцити,%	42,50 (34,00; 56,00)	39,50 (34,00; 44,00)	37,50 (30,50; 42,00)
Еозинофіли,%	3,00 (1,00; 5,00)	5,00 (2,00; 7,00)	6,50 (4,00; 8,00)
Моноцити,%	4,50 (3,00; 8,00)	3,50 (1,00; 4,00)	3,00 (3,00; 5,00)

Продовження табл.3.6.

Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	9,50 (5,00; 10,00)	10,00 (8,00; 12,00)	7,50 (5,50; 9,50)
---	-----------------------	------------------------	----------------------

Оцінка клінічного аналізу крові пацієнтів показала, що 7/77 (9%) хворих мали високий рівень гемоглобіну, що може свідчити на користь компенсаторної реакції у відповідь на гіпоксію у когорти дітей із встановленим діагнозом БА. Підвищення рівня нейтрофілів спостерігалось у 12/77 (15,6%) пацієнтів, що говорить про наявність хронічного запального процесу. Привертає увагу факт, що у 34/77 (44,2%) пацієнтів виявлено підвищення рівнів лімфоцитів, а питома частка цих хворих мали діагноз ГОБ. У даному випадку ми розцінюємо цей результат як вплив вірусної інфекції в якості одного із тригерних факторів розвитку бронхообструктивного синдрому. Цікавими являються дані, які вказують на взаємозв'язок рівня сенсibiliзації організму через підвищення рівня еозинофілів та кількості бронхообструкцій, що спостерігали у пацієнтів 2 та 3 груп ($p=0,018$).

При дослідженні рівня деяких біохімічних показників виявлено: у 23/77 пацієнтів зниження рівня загального білку сироватки крові, з найнищими його рівнями в більшості серед пацієнтів 2-ї групи. У 41/77 хворих спостерігали помірну диспротеїнемію за рахунок підвищення рівнів $\alpha 1$ -та $\alpha 2$ -глобулінів, а у 12/77 пацієнтів -за рахунок підвищення рівнів γ -глобулінів. Отримані дані підтверджують активацію імунної відповіді на наявне гостре або хронічне запалення серед обстежених дітей (табл.3.7).

Таблиця 3.7.

Статистична характеристика протеїнограми та електролітів сироватки крові у обстежених пацієнтів у період розпалу клінічних симптомів захворювання,

Me (Lq; Uq)

Показник	Група 1 (до 2-х епізодів ГОб) (n=30)	Група 2 (3 та більше епізодів ГОб) (n=10)	Група 3 (встановлений діагноз БА) (n=37)
1	2	3	4
Загальний білок, г/л	64,00 (61,00;67,00)	60,00 (59,00; 65,00)	66,00 (65,00; 70,00)
Альбуміни,%	60,00 (58,00; 63,20)	61,50 (61,00;63,20)	58,90 (57,00; 60,10)
α 1-глобуліни,%	4,05 (2,40; 5,60)	7,50 (5,10; 8,00)	4,10 (3,00; 5,60)
α 2-глобуліни,%	8,30 (7,00; 10,80)	8,00 (7,60; 11,00)	8,50 (7,30; 10,00)
β -глобуліни,%	10,00 (8,40; 10,90)	10,00 (9,00; 11,00)	11,00 (9,30; 11,40)
γ -глобуліни,%	16,40 (12,00;20,20)	13,00 (10,00;15,00)	17,00 (15,50; 20,00)
Na (ммоль/л)	133,90 (129,00;139,00)	133,50 (124,00;140,00)	132,50 (129,60; 135,00)
K (ммоль/л)	3,97 (3,79;4,30)	3,97 (3,80;4,60)	4,60 (4,10; 5,10)

Враховуючи літературні дані, щодо впливу рівня вітаміну D3 (25ОН)D3 на загострення та розвиток БА [60,104], ми провели аналіз показників фосфорно-кальцієвого обміну у досліджених пацієнтів в динаміці (табл.3.8).

Таблиця 3.8.

Порівняльна характеристика показників фосфорно-кальцієвого обміну в обстежених дітей в динаміці захворювання, (Me (Lq; Uq))

Групи обстежених дітей	Показники у період розпалу клінічних проявів захворювання	Показники у період ліквідації клінічних проявів захворювання	TW
	Са крові (ммоль/л)		-
Група 1 (до 2-х випадків ГОБ) n=(30)	2,10 (1,90; 2,30)	2,23 (2,00; 2,30)	p=0,0428
Група 2 (>3 випадків ГОБ) n=(10)	2,22 (2,00; 2,30)	2,25 (2,20;2,30)	p=0,1775
Група 3 (БА) n=(37)	2,20 (2,00;2,25)	2,20 (2,10;2,25)	p=0,0660

Продовження табл.3.8.

	KW: H=20,7014, p=0,0001. MW:p ₁₋₂ =0,4899,p ₁₋₃ =0,8000, p ₂₋₃ =0,5832, p _{K-1} = 0,0000 , p _{K-2} = 0,0000 , p _{K-3} = 0,0043 .	KW: H= 18,9316, p=0,0003. MW:p ₁₋₂ =0,4230, p ₁₋₃ =0,7134, p ₂₋₃ =0,2939, p _{K-1} = 0,0000 , p _{K-2} = 0,0003 , p _{K-3} = 0,0083 .	
	Р крові (ммоль/л)		
Група 1 (до 2-х випадків ГОБ) n=(30)	1,40 (1,10; 1,70)	1,40 (1,20;1,56)	p=0,5090
Група 2 (>3-х випадків ГОБ) n=(10)	1,61 (1,40;1,80)	1,30 (1,20;1,40)	p=0,0117
Група 3 (БА) n=(37)	1,40 (1,20;1,45)	1,40 (1,20; 1,45)	p=0,0277
	KW: H=11,3710, p=0,0099 MW: p ₁₋₂ =0,1028,p ₁₋₃ =0,3792, p ₂₋₃ = 0,0049 ,p _{K-1} =0,0996, p _{K-2} = 0,0031 ,p _{K-3} =0,0660.	KW: H=5,0314, p=0,1693 MW:p ₁₋₂ =0,1495, p ₁₋₃ =0,1797, p ₂₋₃ =0,7073,p _{K-1} =0,0581, p _{K-2} =0,5810, p _{K-3} =0,2535.	-

Продовження табл.3.8.

	25(OH) D3 (нг/мл)	
Група 1 (до 2-х випадків ГОБ) n=(30)	28,00 (26,62; 30,00)	-
Група 2 (>3-х випадків ГОБ) n=(10)	27,50 (25,10; 29,00)	-
Група 3 (БА) n=(20)	28,00 (26,62; 30,00)	-
	KW: H=6,7908, p=0,0486 MW: p ₁₋₂ =0,5208, p ₁₋₃ =0,2172, p ₂₋₃ =0,9895, p _{к-1} =0,0751, p_{к-2}=0,0051, p_{к-3}=0,0431.	-

Статистичний аналіз отриманих даних встановив, що у пацієнтів усіх груп виявлений в деякій мірі дисбаланс електролітів в периферичній крові. Так, рівні кальцію (Ca) в більшості випадків нижчі від норми, а фосфору (P)-вищі. У пацієнтів 1-ї групи рівень Ca вірогідно нижче у період розпалу клінічних проявів, ніж у період їх ліквідації (p=0,0428). Зазначено, що критерій Краскла-Уолліса H для даного показника у дітей досліджуваних груп є високозначущим, як в період розпалу клінічних проявів (H=20,7014, p=0,0000), так і в період їх ліквідації (H=18,9316, p=0,0003), а значить рівень цього параметру залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (кількості бронхообструкцій). Вірогідної різниці між рівнями Ca у групах не виявлено, як в період розпалу клінічних проявів, так і в період їх ліквідації.

Рівень Р у крові у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп вірогідно вище у період розпалу клінічних проявів, ніж у період їх ліквідації ($p_2=0,0117$, $p_3=0,0277$). Критерій Краскла-Уолліса Н для даного параметру високозначущий лише у період розпалу клінічних проявів ($H=11,3708$, $p=0,0099$). Встановлена вірогідна різниця між рівнями Р у сироватці крові між пацієнтами 2 та 3 груп в період розпалу клінічних проявів ($p_{2-3}=0,0049$), тоді як в період ліквідації клінічних проявів такі дані вже не виявлені.

При аналізі рівнів 25(OH) D3 визначено, що 53/77 пацієнтів мають його недостатність. Зазначено, що критерій Краскла-Уолліса Н високозначущий для даного параметру ($H=6,79$, $p=0,0486$), а його рівень залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи. Рівень 25(OH) D3 у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп вірогідно нижчі у порівнянні із дітьми групи контролю ($p_{к-2}=0,0051$, $p_{к-3}=0,0431$).

Отримані результати можуть свідчити про певну причетність рівнів досліджуваних електролітів, 25(OH) D3 та їх метаболізму на фоні повторних випадків ГОБ та БА.

Висновки до розділу 3.

Аналіз клінічної характеристики обстежених пацієнтів встановив такі особливості. За гендерною ознакою достовірна різниця виявлена серед пацієнтів 1-ї групи, де переважали дівчатка ($p=0,0441$).

Встановлено переважання пацієнтів у віковому діапазоні від 3-х років- до 5 років 11 міс.29 днів, в більшості серед яких мали встановлений діагноз бронхіальної астми.

Міжгруповий аналіз факторів ризику формування бронхіальної астми встановив серед таких пацієнтів певні чинники, що можуть сприяти розвитку хронічного запального процесу бронхолегеневої системи. Виявлені перинатальні чинники першої половини вагітності, що впливали на формування та розвиток бронхолегеневої системи; обтяжений алергічний анамнез, вплив тютюнового диму. Встановлено і вплив постнатальних факторів на формування респіраторного алергозу, де особливу роль відіграло раннє штучне вигодовування, ранній дебют бронхообструктивного синдрому та наявність у дітей атопічного дерматиту та алергічного риніту. Аналіз

фізичного розвитку дітей виявив певну схильність хворих із встановленим діагнозом бронхіальної астми до надмірної ваги.

Вищезазначені виявлені фактори не можна вважати основопологаючими у розвитку бронхообструктивних захворювань, але в сукупності, імовірно, вони мають певне значення.

Оцінка показників лабораторних (клінічних та біохімічних) методів дослідження статистично значущої відмінності не показала, але виявила певні тенденції розвитку патологічних процесів, в залежності від приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи. Так, у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту зміни в лабораторних показниках більш направлені у бік запального процесу вірусного генезу, а у пацієнтів із бронхіальною астмою прослідковувались ознаки сенсibiliзації. Визначений певний дисбаланс електролітів із можливою залежністю рівнів показників від перебігу захворювання. Виявлене зниження рівнів 25(OH)D3 у пацієнтів із частими епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальною астмою у порівнянні із дітьми групи контролю.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в цьому розділі, апробовані на конгресах та конференціях, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

1. Kolisnyk, V., Odinets, Y. (2023). Clinical significance of calcium-sensing receptors in the development and course of recurrent wheezing and asthma in young children. *ScienceRise: Medical Science*, 5 (56), 29–35. doi:10.15587/2519-4798.2023.295489. (Здобувач особисто зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

2. Kolisnyk VO, Odynets YV. (2023). Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7(135): 38-43. doi 10.15574/SP.2023.135.38. (Здобувач зробив підбір хворих, набір

клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

3. Ю. В. Одинець, В. О. Колісник. Перебіг гострого обструктивного бронхіту в структурі легеневих захворювань у дітей м. Харкова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова LXV науково-практична конференція, Тернопіль, Україна, 9 червня 2022 року / ТНМУ. – Тернопіль, 2022. – С. 80–81. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистичне опрацювання, та аналіз даних).

РОЗДІЛ 4. ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

4.1. Стан імунної системи у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальною астмою.

Зважаючи на те, що повторні випадки ГОБ призводять до виникнення хронічного запалення, яке є обґрунтуванням розвитку БА, ми вирішили дослідити стан імунної системи у пацієнтів та прослідкувати її зміни у векторі від найменшої кількості епізодів БОС у вигляді ГОБ, до уже встановленого діагнозу БА [105].

Заслуговує уваги фагоцитарна ланка імунної системи, як найбільш еволюційно прадавня форма неспецифічного захисту організму. В ході дослідження виявлено, що нормативні показники для пацієнтів різних вікових груп вірогідно не відрізнялись (табл.4.1).

Таблиця 4.1.

Порівняльна характеристика показників фагоцитарної ланки імунітету у дітей в періоді розпаду клінічних проявів захворювання, Me (Lq; Uq).

Показник	Група 1 (до 2-х випадків ГОб) n=(30)	Група 2 (>3-х випадків ГОб) n=(10)	Група 3 (БА) n=(20)	Група контролю (n=20)
1	2	3	4	5
НФ, %	76,00 (70,00;80,00)	77,00 (70,00; 80,00)	77,00 (74,00; 88,00)	86,00 (84,00;90,00)
KW: H=17,68, p=0,0005, MW: p₁₋₂=0,6160; p₁₋₃=0,8053; p₂₋₃=0,5317; p_{к-1}=0,0001; p_{к-2}=0,0018; p_{к-3}=0,0007				
ФЧ	3,25 (3,10; 4,20)	3,85 (3,00;4,10)	3,10 (3,00; 3,60)	4,85 (4,30; 5,25)
KW: H=36,044, p=0,0000, MW: p₁₋₂=0,6706; p₁₋₃=0,0138; p₂₋₃=0,0740; p_{к-1}=0,0000; p_{к-2}=0,0004; p_{к-3}=0,0000				
ІАН	1,00 (0,80; 1,20)	0,95 (0,70;1,10)	1,00 (0,90; 1,00)	1,20 (1,10; 1,35)
KW: H=32,47, p=0,0000, MW: p₁₋₂=0,6338; p₁₋₃=0,1589; p₂₋₃=0,1648; p_{к-1}=0,0000; p_{к-2}=0,0005; p_{к-3}=0,0000				

Продовження табл.4.1.

МП (СЦК), у.о.	2,50 (2,20;2,55)	2,40 (2,20;2,55)	2,32 (2,18; 2,43)	2,56 (2,55; 2,56)
KW: H=27,86 p=0,0005, MW: p₁₋₂=0,4300; p₁₋₃=0,8944; p₂₋₃=0,3484; p_{K-1}=0,0002; p_{K-2}=0,0006; p_{K-3}=0,0000				
ЛКБ (СЦК), у.о.	1,20 (1,00;1,30)	1,20 (1,13;1,23)	1,24 (1,20; 1,30)	2,56 (2,55; 2,56)
KW: H=57,30, p=0,0000, MW: p₁₋₂=0,5399; p₁₋₃=0,0002; p₂₋₃=0,0124; p_{K-1}=0,0000; p_{K-2}=0,0000; p_{K-3}=0,0000				
NST -тест, %	23,50 (18,00;27,00)	22,50 (15,00;27,00)	20,00 (17,00; 35,00)	9,00 (7,50;10,00)
KW: H=44,97, p=0,0000, MW: p₁₋₂=0,8261; p₁₋₃=0,0566; p₂₋₃=0,1037; p_{K-1}=0,0000; p_{K-2}=0,0001; p_{K-3}=0,0000				

Примітки: НФ – нейтрофіли фагоцитуючи; ФЧ – фагоцитарне число; ІАН – індекс активності нейтрофілів; МП (СЦК) - мієлопероксидаза; ЛКБ (СЦК) - лізосомальні катіонні білки; NST –тест.

Статистична обробка отриманих результатів встановила зниження показників фагоцитарної ланки імунної системи у період розпалу клінічних проявів захворювання у пацієнтів із ГОБ та БА. В наведеній табл.4.1. відмічено зниження рівня фагоцитарного числа (ФЧ) та нейтрофілів фагоцитуючих (НФ) у всіх досліджуваних пацієнтів у порівнянні із дітьми групи контролю. Достовірно найнижчий рівень ФЧ виявлено у дітей із БА. Індекс активності нейтрофілів (ІАН), та такі показники як мієлопероксидаза (МП), фагоцитарна активність нейтрофілів (NST-тест) достовірно нижчі у пацієнтів усіх груп, у порівнянні із дітьми групи контролю. Привертає увагу виявлена достовірна різниця

рівнів лізосомальних катіонних білків (ЛКБ) у пацієнтів із повторними випадками ГОБ та БА із найвищими його показниками серед пацієнтів 3-ї групи. Отримані нами результати дозволяють розглядати заключну відповідь кілінга (перетравлення) кисневої функції фагоцитарної ланки імунної системи в аспекті кисневозалежних (МП, NST-тест) та кисневонезалежних (ЛКБ) механізмів фагоцитозу.

В якості підсумку, ми можемо констатувати як зниження активності фагоцитозу, так і порушення фагоцитарної функції, зокрема на етапі завершення фагоцитозу за рахунок суттєвого зниження кисневонезалежних (ЛКБ, СЦК), і що особливо важливо, кисневозалежних (МП, NST-тест) його механізмів. Причини цього, напевне, багатогранні. Це, можливо, і незрілість даної ланки імунітету, спадкова чи генетична детермінанта, на що ми вказували раніше; це і збільшення ризику інфекційного впливу (зокрема вірусних, бактеріальних, паразитарних, грибкових), несприятливих екологічних факторів, що сприяють сенсibiliзації організму. Так чи інакше, вказані порушення факторів фагоцитозу презентують разом із дендритними клітинами етіологічний чинник і «запрошують» допомоги у специфічних (гуморальної, клітинної) ланок імунітету, стан яких ми характеризуємо у досліджених пацієнтів у табл.4.2.

Таблиця 4.2.

Порівняльна характеристика стану клітинної та гуморальної ланок імунітету у досліджуваних пацієнтів, (Me (Lq; Uq))

Показники	Група 1 (до 2-х випадків ГОБ) n=(30)	Група 2 (>3-х випадків ГОБ) n=(10)	Група 3 (БА) n=(20)	Група контролю (n=20)
CD 22, абс. x10 ⁹ /л	0,70 (0,50;1,40)	0,75 (0,50;1,50)	0,90 (0,80;1,00)	1,10 (0,95;1,20)

Продовження табл.4.2.

KW: H= 7,40, p=0,0602, MW: p₁₋₂ =0,1322; p₁₋₃ =0,1340; p₂₋₃ =0,5542; p_{K-1} =0,0704; p_{K-2} =0,3405; p_{K-3} =0,0036.				
CD22,%	32,00 (22,00;50,00)	32,50 (20,00;48,00)	38,00 (28,00;42,00)	24,00 (23,00;25,50)
KW: H=12,12, p=0,0070, MW: p₁₋₂ =0,1110; p₁₋₃ =0,7860; p₂₋₃ =0,6770; p_{K-1} =0,0212; p_{K-2} =0,2792; p_{K-3} =0,0000.				
IgE,Мо/мл	41,75 (27,00; 66,00)	73,50 (26,30;100,00)	700,00 (320,00;877,00)	-
MW: p₁₋₂ =0,1504; p₁₋₃ =0,0000; p₂₋₃ =0,0000;				
CD3, абс. x10 ⁹ /л	1,80 (1,00; 2,20)	1,85 (1,10;2,20)	2,00 (1,80;2,10)	2,40 (2,20;2,70)
KW: H=26,67, p=0,0000 MW: p₁₋₂ =0,4326; p₁₋₃ =0,0421 ; p₂₋₃ =0,5559; p_{K-1} =0,0000; p_{K-2} =0,0033; p_{K-3} =0,0000.				
CD3,%	64,00 (47,00;68,00)	64,50 (49,00;67,00)	66,00 (63,00;70,00)	65,00 (63,50;67,50)
KW: H= 7,73, p=0,0519, MW: p₁₋₂ =0,7777; p₁₋₃ =0,0108; p₂₋₃ =0,532; p_{K-1} =0,4142; p_{K-2} =0,4000; p_{K-3} =0,0023.				
CD4, абс. x10 ⁹ /л	1,15 (0,90;1,70)	1,25 (1,10;1,60)	1,10 (0,90; 1,20)	1,50 (1,35;1,65)
KW: H=24,98, p=0,0000, MW: p₁₋₂ =0,0491; p₁₋₃ =0,2022; p₂₋₃ =0,0211; p_{K-1} =0,0321; p_{K-2} =0,1098; p_{K-3} =0,0000.				

Продовження табл.4.2.

CD4,%	45,50 (37,00;55,00)	41,50 (36,00;50,00)	38,00 (36,00;40,00)	36,00 (34,50; 37,00)
KW: H=26,55,p=0,0000, MW: p₁₋₂ =0,089; p₁₋₃ =0,0008; p₂₋₃ =0,1693; p_{K-1} =0,0000; p_{K-2} =0,0154; p_{K-3} =0,0037.				
CD8, абс. x10 ⁹ /л	0,80 (0,70; 1,00)	0,75 (0,70;1,10)	1,00 (0,90;1,30)	1,30 (1,10;1,50)
KW: H=29,52, p=0,0000, MW: p₁₋₂ =0,0487; p₁₋₃ =0,0002; p₂₋₃ =0,0205; p_{K-1} =0,0000; p_{K-2} =0,0019; p_{K-3} =0,0216.				
CD8,%	26,00 (14,00; 29,00)	29,50 (25,00;38,00)	32,00 (30,00;42,00)	28,00 (27,00;30,00)
KW: H=24,42, p=0,0000, MW: p₁₋₂ =0,0985; p₁₋₃ =0,0000; p₂₋₃ =0,1697; p_{K-1} =0,0272; p_{K-2} =0,0321; p_{K-3} =0,0001.				
CD4/CD8 (IRI)	1,80 (1,30;2,50)	1,50 (1,30;2,50)	1,20 (1,10;1,40)	1,30 (1,20;1,45)
KW: H=19,67, p=0,0002, MW: p₁₋₂ =0,0456; p₁₋₃ =0,000; p₂₋₃ =0,0355; p_{K-1} =0,0030; p_{K-2} =0,0536; p_{K-3} =0,0003.				
CD16, абс. x10 ⁹ /л	0,70 (0,50;1,70)	0,55 (0,40;1,80)	0,60 (0,50;0,70)	0,40 (0,30; 0,50)
KW: H=22,61, p=0,0000, MW: p₁₋₂ =0,2920; p₁₋₃ =0,0745; p₂₋₃ =0,8170; p_{K-1} =0,0000; p_{K-2} =0,0167; p_{K-3} =0,0001.				

Продовження табл.4.2.

CD16,%	40,00 (19,00; 48,00)	32,50 (20,00;48,00)	20,00 (15,00;30,00)	11,00 (9,50; 13,50)
KW: H=44,48, p=0,0000, MW: p₁₋₂=0,4600; p₁₋₃=0,0005; p₂₋₃=0,7314;				
p_{K-1}=0,0000; p_{K-2}=0,0001; p_{K-3}=0,0000.				

Аналіз отриманих даних встановив достовірно нижчі рівні абсолютних CD 22 у пацієнтів 1-ї та 3-ї групах у порівнянні із дітьми групи контролю ($p < 0,05$). Найвищі рівні IgE виявлені серед пацієнтів із БА ($p_{1-2}=0,1507$, $p_{1-3}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0000$), що підтверджує алергійний фенотип даного захворювання.

Послідувача оцінка показників встановила, що рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) підвищені у пацієнтів із повторними випадками ГОБ та БА із максимальними їх значеннями у пацієнтів, хворих на БА. Так, у хворих 1-ї групи рівень ЦІК становив 76,00 (70,00; 78,00) у.о., 2-ї групи- 88,50 (70,00; 90,00) у.о. та у хворих на БА- 91,00 (78,00; 100,00) у.о.. Вірогідну різницю між групами демонструє визначений нами критерій Краскла-Уолліса $H=45,92$, $p=0,0000$, що дозволяє розцінювати наявну залежність рівнів ЦІК від приналежності пацієнтів до тієї чи іншої групи. За допомогою міжгрупового порівняння визначено, що достовірно вищі рівні даного параметру знайдено у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп у порівнянні із дітьми групи контролю ($p_{K-2}=0,0378$, $p_{K-3}=0,0045$). Подальший аналіз виявив достовірну різницю між пацієнтами 1-ї та 3-ї, 1-ї та 2-ї груп ($p_{1-2}=0,0495$, $p_{1-3}=0,0342$), окрім $p_{2-3}=0,5486$. Виявлені результати дослідження рівнів ЦІК у крові розглядались як параметр активності захворювання.

Продовжуючи порівняльний аналіз ступеня порушення імунної відповіді у досліджених пацієнтів, ми детально розглянули показники клітинної ланки. Як зазначено в табл.4.2. абсолютні рівні CD 3 вірогідно нижчі у пацієнтів досліджуваних груп, у порівнянні із дітьми групи контролю ($p < 0,05$). Привертає увагу достовірною різниця рівнів даного показника між отриманими рівнями пацієнтів 1-ї та 3-ї груп

($p=0,0421$). Зважаючи на те, що в аспекті основи оцінки рівня CD3-клітин можна характеризувати загальну популяцію Т-лімфоцитів, їх достовірне підвищення у пацієнтів із БА у порівнянні із хворими на повторні випадки ГОБ, говорить про своєрідну імунну активність. Показники Т-хелперів (CD4) та Т-супресорів (CD8) сироватки крові показала їх достовірно нижчі рівні у пацієнтів усіх досліджуваних груп у порівнянні із дітьми групи контролю ($p<0,05$), відображаючи, можливо, дисфункцію клітинної ланки імунітету.

Оцінка рівнів показників імунорегуляторного індексу (IRI), який є візитною листівкою функціонального стану імунної системи, виявила такі результати-найнижчу його міру зафіксовано у пацієнтів із БА ($p_{1-3}=0,000$, $p_{2-3}=0,0355$, $p_{к-3}=0,0003$). Розцінюючи даний параметр в аспекті взаєморегуляторних зв'язків співвідношення параметрів CD4/CD8, можна розсуджувати про найбільш активну причетність різновидів Т-клітин. Виходячи із наукових даних стосовно підвищеної активності Т-супресорів, чи домінування Т-хелперів, є правомірною думка про наявність можливої більш вираженої дисфункції імунітету у хворих на БА на тлі хронічного запалення.

На нашу думку, заслуговують увагу показники CD16+, або як їх ще називають, природні (натуральні) кілери. Мішенню для цих клітин є клітини, які уражені вірусом та ракові клітини. Ми констатували достовірно значуще підвищення рівнів CD16 в периферичній крові у пацієнтів, як з малочисленими, або з трьома чи більше епізодами ГОБ і у хворих на БА у порівнянні із дітьми групи контролю. Найвищі рівні їх реєстрували у хворих із 1-2-ма епізодами ГОБ, дещо нижчі-у хворих із трьома епізодами ГОБ, та ще нижчі-у хворих на БА, хоча при цьому їх значення в рази перевищували показники дітей групи контролю.

Міркуючи над особливостями таких змін, ми прийшли до висновку, що вони не являються випадковими і мають певне відношення, як до причетності їх до запалення, так і до сенсibiliзації і можливого формування БА внаслідок повторних епізодів ГОБ.

Основою для таких міркувань являлось наступне: відомо, що надмірна стимуляція інфекційних агентів на території респіраторного тракту призводить до підвищення

експресії рецепторів до IgA, і тим самим, активації системної відповіді та дифузії імуноглобулінів із сироватки крові в осередок накопичення інфекції. NK-кілерам належить значна роль в кооперації імунокомпетентних клітин в імунному захисті слизових. Зокрема макрофаги активують інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6, котрі активують Т-хелпери (CD4+) і CD19+ (з участю CD4, а природні кілери (CD16+) активують напрацювання Т-хелперами (CD4+) інтерферона- α з інтерлейкінами-4,-10 із наступною трансформацією Т-лімфоцитів у Th-клітини 1-го типу. Значить, Т-клітини і В-клітини тісно взаємопов'язані, що забезпечує захист організму дитини від вірусів і бактерій та необхідне для припинення запального процесу. При перших епізодах ГОБ, як ми бачимо, очевидно, має місце незбалансована активність протиінфекційної відповіді, і, як наслідок, високий рівень CD16+. Повторні епізоди свідчать про зменшення протиінфекційної відповіді, що ми спостерігаємо у дітей із трьома чи більше епізодами ГОБ, і особливо у дітей, хворих на БА. Але зменшення інтенсивності протиінфекційної відповіді у дітей сприяє розвитку субклітинної сенсibiliзації організму і потенційно підвищує ризик розвитку алергічної патології, зокрема БА [106].

Ми детально розглядаємо ці взаємозв'язки, вбачаючи в цьому і роль Ca і білків CaSR, оскільки в їх активації має суттєве значення циклічних (цАМФ, цГМФ) нуклеотидів, зокрема аденілатциклазна сигнальна система, основним інтермедіатором якої являється циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ). Каталізує синтез цАМФ із АТФ аденілатциклаза (АЦ). Активація АЦ залежить від фосфоліпідного оточення компонентів мембран, а також концентрації іонів Ca і знаходиться під впливом його великої кількості. Тому Ca і мембранні кальційзв'язуючі білки можуть бути ланкою, що єднає міжклітинні взаємини фагоцитозу, натуральних кілерів та інших компонентів Т-і В-клітинного імунітету.

4.2. Особливості імунологічних даних з точки зору їх як прояву запального процесу у хворих на гострий обструктивний бронхіт та бронхіальну астму

В структурі патологічного процесу при БА прослідковується мультифакторність механізмів її розвитку. У генезі даної патології значну перевагу має генетична скомпрометованість, вплив навколишнього середовища, мікробних та вірусних чинників, які можуть бути одним із пускових механізмів у розвитку алергічного запалення. В розвитку БА важливу роль відіграють компоненти імунної системи. Не дивлячись на те, що одним із основних показників алергічної БА є стійке підвищення IgE та еозинофілів у периферичній крові, відбувається цілий каскад імунологічних реакцій. Так, хронічне запалення при БА координується Т-лімфоцитами хелперами 2-го типу (Th-2), які виробляють цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-5, що відіграють ключову роль саме у розвитку даного патофізіологічного процесу [105].

Важливим залишається питання щодо імунної реактивності організму у пацієнтів, хворих на БА. Відомо, що дана патологія розвивається внаслідок аномальної відповіді імунних клітин на вплив антигену, що призводить до персистуючого хронічного запалення дихальних шляхів. Важливу роль відіграють у цьому запаленні зв'язки між клітинами імунної системи та каскадом біохімічних реакцій на фоні даного патологічного стану [107].

Отримані нами лабораторні показники та їх взаємозв'язки свідчать про наявність запального процесу в адаптації як при ГОБ, так і при БА, що підтверджується виявленими достовірними кореляційними значеннями рівнів лейкоцитів периферичної крові та паличкоядерних нейтрофілів (п/я нейтрофіли) ($r=+0,61$), лейкоцитів та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($r=+0,55$), частоти дихання (ЧД) і температури тіла (t тіла) ($r=+0,60$), ЧД і частоти серцевих скорочень (ЧСС) ($r=+0,91$), значення п/я нейтрофілів і рівень насиченості крові киснем (SpO_2) ($r=+0,73$) у період розпалу клінічних проявів захворювання (рис.4.1).

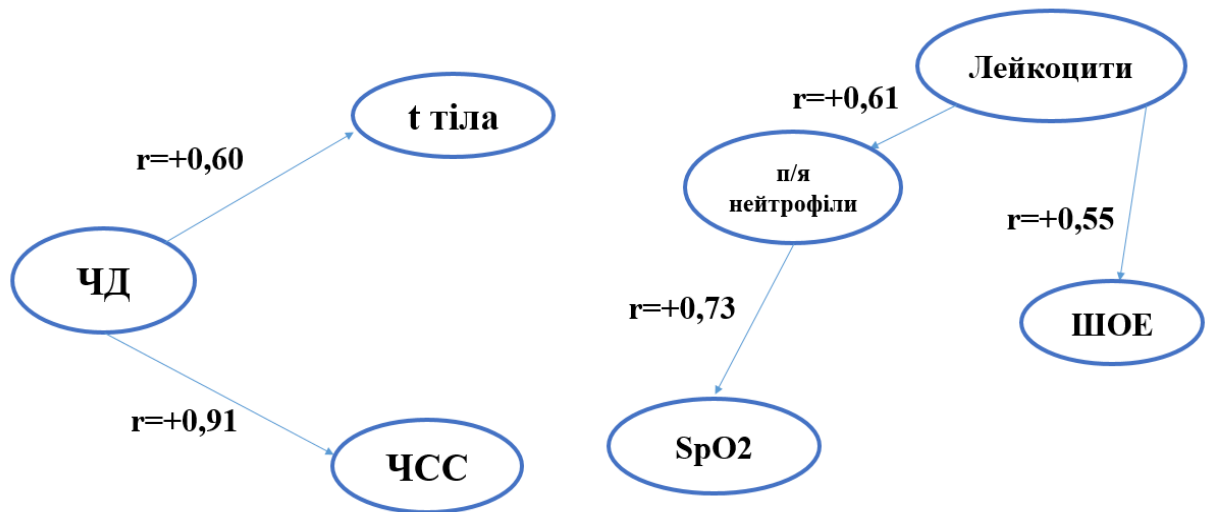


Рисунок 4.1. Кореляційні взаємозв'язки лабораторних показників, що свідчать на користь запального процесу при БА та ГОБ в період розпалу клінічних проявів захворювання.

Про алергічну спрямованість запального процесу при ГОБ також свідчить достовірний кореляційний індекс показників лейкоцитів та еозинофілів периферичної крові ($r=+ 0,52$), еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів ($r=+ 0,57$), імуноглобуліна Е (IgE) і фосфору сироватки крові ($r = + 0,53$).

Цікаві дані про взаємозв'язок показників гострої фази запалення та лейкоцитів крові як попередників макрофагів, про що свідчать негативні кореляційні взаємозв'язки ШОЕ і моноцитів ($r=-0,44$), паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів ($r=-0,43$), ЦК і моноцитів ($r=- 0,41$). Отримані негативні коефіцієнти кореляції показників ШОЕ, паличкоядерних нейтрофілів, ЦК з рівнями лейкоцитів периферичної крові ми вбачаємо в активації моноцитарної ланки і переміщенням моноцитів із судинного русла в осередок запалення (бронхи) в якості макрофагів.

Наявність корелятивних взаємозв'язків показників абсолютної кількості лімфоцитів периферичної крові та НФ ($r=+ 0,58$), ШОЕ і НФ ($r=0,50$), $\alpha 2$ -глобулінів сироватки крові та НФ ($r=- 0,62$) підтверджують активну участь фагоцитарної ланки імунної системи в розвитку запального процесу при повторних епізодах ГОБ та БА. Активну, але

неадекватну, про що свідчать зниження неспецифічних показників запалення на всіх етапах формування фагоцитозу (рис.4.2).

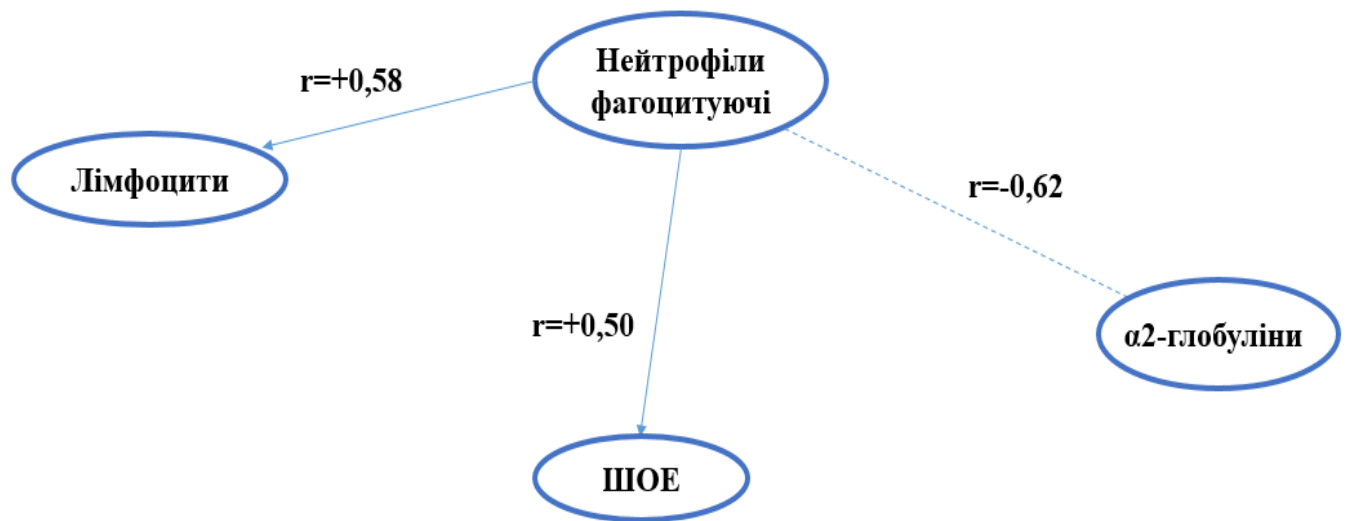


Рисунок 4.2. Кореляційне дерево лабораторних показників, що свідчать на користь участі фагоцитарної ланки імунітету в розвитку запального процесу при БА та ГОБ в період розпаду клінічних проявів захворювання.

Примітка (тут і далі в рисунках). \longrightarrow прямі кореляційні взаємозв'язки;
 \cdots непрямі кореляційні взаємозв'язки.

Формування запальної реакції, очевидно, активізує відхилення гомостатичних процесів, зокрема, що підтверджуються виявленими достовірними негативними показниками коефіцієнтів кореляції рівня загального білка та натрію (Na) ($r=-0,56$), альбуміну та $\alpha 1$ - глобуліну ($r= -0,50$), Na і SpO2 ($r=-0,41$), а також позитивними значеннями кореляції рівнів Na і ЧД ($r= + 0,49$), ШОЕ і β -глобулінів ($r= + 0,47$), паличкоядерних нейтрофілів та β -глобулінів ($r=+ 0,45$), фосфору та еозинофілів ($r= -0,50$) й інших показників білкового, ліпідного обмінів та електролітів. Ми не випадково звернули увагу на ці показники гомеостазу, оскільки відповідно до цілей та завдань роботи визначали роль вітаміну D3 ((25OH)D3), Ca та CaSR у формуванні бронхообструктивного синдрому та БА, передбачаючи облік функцій та взаємозв'язків саме кальцієвого гомеостазу.

Таким чином, відповідно до адаптації неспецифічного захисту організму, ми можемо констатувати функції фагоцитозу на різних етапах активації фагоцитозу (підтверджено зниження показників активації фагоцитозу-НФ, ФЧ, ІАН), а також поглинання об'єкта і, особливо, кілінга (інактивації патогена за рахунок перекису радикалів). З іншого боку, вбачається також наявність і внутрішньоклітинних взаємозв'язків, наприклад, достовірні позитивні кореляційні взаємозв'язки ІАН та NST-тесту ($r=+0,67$), ФН і NST-тесту ($r=+0,83$), лейкоцитів периферичної крові та МП ($r=+0,44$), лейкоцитів периферичної крові та ЛКБ (СЦК) ($r=+0,46$).

Окрім того, прослідковуються позитивні кореляційні відносини кисневонезалежних (ЛКБ) і кисневозалежних (МП) механізмів заключного етапу фагоцитозу ($r=+0,60$). Разом із тим ми стверджуємо про неадекватність відповіді на патологічний процес, як перших етапів фагоцитозу (зниженням рівнів НФ, ФЧ та ІАН), так і процесів кілінга, оскільки ЛКБ і МП в процесах поглинання об'єкту (піогенез) займають далеко не провідну роль. Активація NST-тесту, яку ми спостерігали у всіх хворих, є достовірно підвищеною, що навпаки може погіршувати стан за рахунок напрацювання активних форм кисню із формуванням перекисного окислення ліпідів і білків.

Тому фагоцитарна ланка неспецифічного захисту презентує патоген, і за рахунок цитокінів стимулює Т-клітинну і В-клітинну ланки імунітету, «запрошуючи» їх до участі у формуванні імунної відповіді на запалення.

Підтвердженням викладеному являється наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків НФ та CD3,абс. ($r=+ 0,55$), МПО та CD3,абс. ($r=+ 0,47$), NST-тесту та CD8,абс. ($r=+0,67$), ЛКБ та CD8,абс. ($r=+ 0,54$), ФЧ та CD8,% ($r=+0,50$), ІАН та CD8,абс., CD8% ($r = + 0,72$ і $r = +0,51$ відповідно), CD3,абс. та лімфоцитів,абс. ($r =+0,76$). Виходячи із отриманих результатів, можна стверджувати про активацію фагоцитарної, гуморальної та клітинної ланок імунітету при ГОБ та БА (рис.4.3).

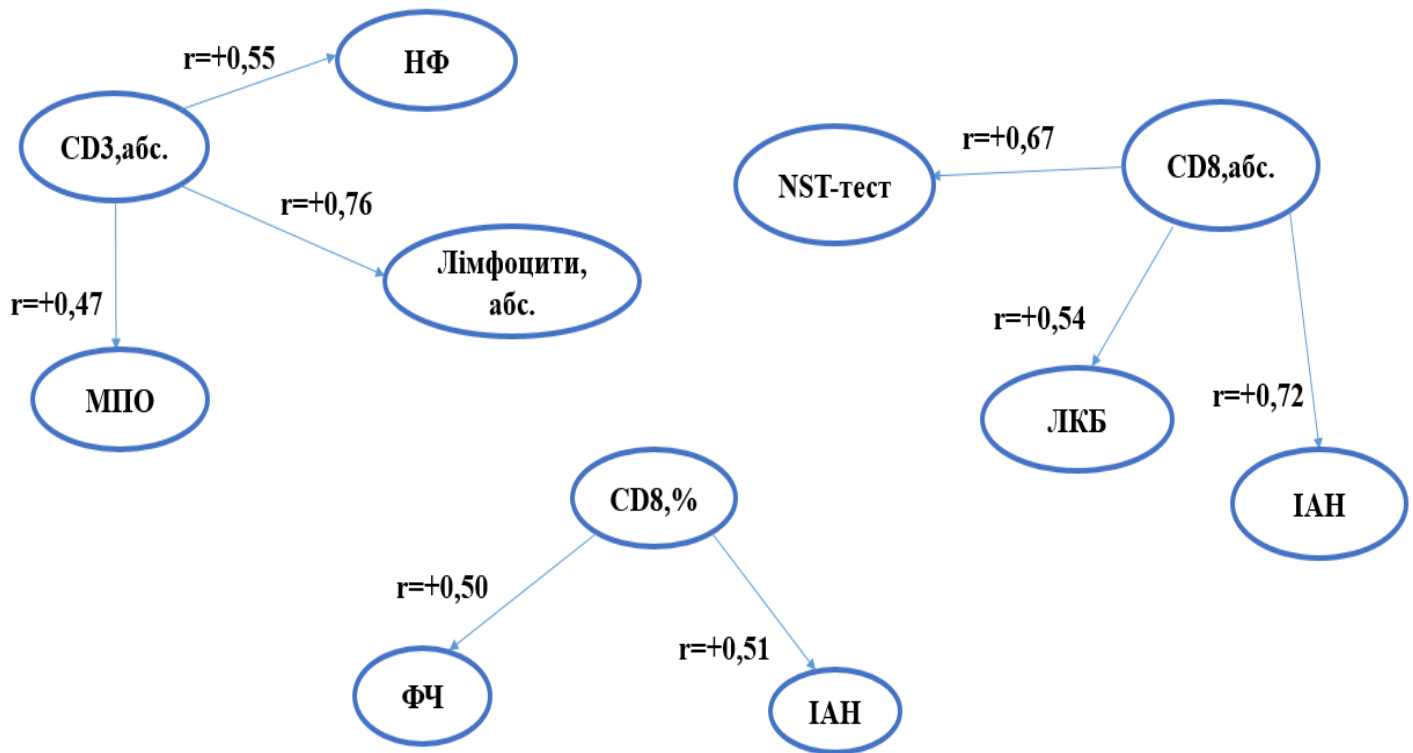


Рисунок 4.3. Кореляційні взаємозв'язки лабораторних показників фагоцитарної, гуморальної та клітинної ланок імунітету у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ та БА в період розпалу клінічних проявів захворювання.

В даному випадку постає питання чи являються ці процеси позитивним явищем. На нашу думку це навряд, оскільки є різноспрямовані взаємини показників CD4 абс. та лімфоцитів ($r=-0,80$), CD8, % та лімфоцитів, % ($r=-0,61$), що, очевидно, може відобразити дисбаланс у ланках гуморального та клітинного імунітету. Про наявність такого дисбалансу можна стверджувати на підставі негативних кореляційних взаємозв'язків між ЛКБ(СЦК), МП (СЦК) зі значеннями імунорегуляторного (CD4/CD8) індексу ($r=+0,78$ і $r=+0,44$ відповідно), а також значення ЛКБ (СЦК) та CD22 абс. ($r=-0,47$), ЛКБ та CD22% ($r=+0,67$).

Отримані результати дають змогу розвивати подальші думки про наявний дисбаланс у ланках гуморального та клітинного імунітету на основі отриманих негативних кореляційних взаємозв'язків ІАН та CD16, абс. ($r=-0,48$), а також значення ЛКБ (СЦК) та

CD16,abc. ($r=-0,43$), а наявність позитивної достовірної кореляції МП та IgE ($r=+0,68$) сироватки крові свідчить про алергічну спрямованість цього дисбалансу.

Проведений аналіз дає змогу стверджувати про наявність певних ознак активації специфічного та неспецифічного механізмів захисту, які поряд з пусковими етіологічними та тригерними факторами можуть переходити на так звані «рейки» патологічного процесу, які беруть участь у формуванні ризику загострення БА або її розвитку.

Висновки до розділу 4.

Імунна система є своєрідим щитом людського організму. Дослідження імунологічних показників при тому чи іншому патологічному процесі дозволяє оцінити стан та характер імунної відповіді, знайти певні зміни з подальши коректним призначенням терапії.

Проведене імунологічне дослідження пацієнтів виявило певні особливості імунної відповіді, в залежності від нозологічної форми захворювання та вікових характеристик.

Відмічено зниження рівня нейтрофілів фагоцитуючих у всіх досліджуваних пацієнтів у порівнянні із дітьми групи контролю із найнижчими його показниками у пацієнтів із БА. Також встановлено зниження рівнів фагоцитарного числа, індексу активності нейтрофілів, мієлопероксидази, фагоцитарної активності нейтрофілів у пацієнтів усіх груп, у порівнянні із дітьми групи контролю. В результаті дослідження виявлено зниження активності фагоцитозу та порушення фагоцитарної функції, зокрема, за рахунок суттєвого зниження кисневозалежних та кисневонезалежних механізмів.

Подальша оцінка показників виявила підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів досліджених груп із максимальними їх значеннями у дітей, хворих на БА. Встановлений також дисбаланс серед показників клітинної ланки імунітету, за рахунок зниження рівнів CD3,abc., Т-хелперів, Т-супресорів на ряду із підвищенням рівнів CD16,abc. у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальною астмою у порівнянні із дітьми групи

контролю. Оцінка рівнів показників імунорегуляторного індексу показала наявність більш вираженої дисфункції імунітету у хворих на БА на тлі хронічного запалення.

Аналіз отриманих даних кореляційних взаємовідношень показників імунної системи вказує на процес запалення, як основний патофізіологічний механізм розвитку бронхіальної астми.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в цьому розділі, апробовані на конгресах та конференціях, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

1. Kolisnyk, V., Odinets, Y. (2023). Clinical significance of calcium-sensing receptors in the development and course of recurrent wheezing and asthma in young children. *ScienceRise: Medical Science*, 5 (56), 29–35. doi: 10.15587/2519-4798.2023.295489. (Здобувач особисто зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА СТАНУ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ.

5.1. Оцінка епітеліальної реактивності аерогематичного бар'єру легень у досліджуваних дітей.

Вивчення рівня пошкодження клітин епітелію бронхолегеневої системи та його зміни при тих чи інших легеневих патологіях привертають все більшу увагу дослідників. Наукові напрацювання останніх років висвітлюють чимало результатів стосовно даного напрямку [81,108,109]. Незважаючи на отримані результати, все ж, питання ранньої діагностики БА у дітей молодшого віку залишається досить проблемним та актуальним. Для комплексної оцінки рівня патологічних змін при повторних випадках ГОБ та БА ми вирішили дослідити конденсат видихуваного повітря (КВП) у обстежених дітей. Зважаючи на вплив хронічного запалення, як можливого фактору пошкодження клітин

епітелію бронхолегеневої системи, виникла зацікавленість у визначенні рівня загальних фосфоліпідів (ЗФЛ) та кальцію (Ca) у КВП в перші 1-2 дні захворювання та в динаміці після ліквідації клінічних проявів захворювання.

Статистичний аналіз показників у КВП виявив, що рівень ЗФЛ вищий у пацієнтів усіх груп на стадії розпалу клінічних проявів захворювання у порівнянні із періодом їх ліквідації, тоді як найнижчий його показник відмічався у дітей групи контролю (табл.5.1).

Таблиця 5.1.

Показники ЗФЛ в конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів із бронхообструктивним синдромом у динаміці, Me (Lq; Uq)

Показник	Група 1 (до 2-х епізодів ГОб) (n=30)	Група 2 (більше 3-х епізодів ГОб) (n=10)	Група 3 (БА) (n=37)	Група контролю (n=20)
ЗФЛ,(ммоль/л) в період розпалу клінічних проявів захворювання	112,64 (100,15;133,49)	125,86 (99,11;134,26)	157,48 (146,92;170,17)	81,59 (79,07;86,05)
	T=0,0000	T=0,0000	T=0,0000	
ЗФЛ,(ммоль/л) в період ліквідації клінічних проявів захворювання	98,155 (90,03;119,88)	95,65 (91,13;106,15)	119,60 (110,55;129,12)	

Примітка (тут і далі в таблицях): Т-критерій Вілкоксона для попарного порівняння показників у залежних групах.

Статистична оцінка рівня Са у КВП показала, що рівень цього параметру достовірно нижчий у період розпалу клінічних проявів захворювання у порівнянні із періодом їх ліквідації. Найвищий рівень показника відмічався у групі контролю. При попарному порівнянні виявлена достовірна різниця між показниками (табл.5.2).

Таблиця 5.2.

Показники Са в конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів із бронхообструктивним синдромом у динаміці, Me (Lq; Uq)

Показник	Група 1 (до 2-х епізодів ГОб) (n=30)	Група 2 (більше 3-х епізодів ГОб) (n=10)	Група 3 (БА) (n=37)	Група контролю (n=20)
Са, (ммоль/л) в період розпалу клінічних проявів захворювання	0,23 (0,19; 0,27)	0,22 (0,19;0,25)	0,25 (0,21; 0,28)	0,59 (0,55; 0,61)
	T=0,0000	T=0,0041	T=0,0000	
Са, (ммоль/л) в період ліквідації клінічних проявів захворювання	0,49 (0,43;0,54)	0,43 (0,41; 0,51)	0,49 (0,47;0,51)	

Подальший статистичний аналіз показав наступне: критерій Краскла-Уолліса H мав високий рівень для показника ЗФЛ, як в періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($H=72,3091$, $p=0,0000$), так і в періоді їх ліквідації ($H=58,7229$, $p=0,0000$). Отримані результати говорять про те, що рівень цього параметру залежить від кількості епізодів та тяжкості бронхообструкції. Порівняння за допомогою MW Test показало, що статистично значущої різниці між рівнями ЗФЛ у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп не виявлено, як в періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($p_{1-2}=0,5731$), так і в період їх ліквідації ($p_{1-2}=0,2546$) (табл.5.3.).

Таблиця 5.3.

**Порівняльна характеристика рівнів ЗФЛ у КВП в різні періоди захворювання,
Me (Lq; Uq)**

Показники	Група 1 (до 2-х епізодів ГОб) (n=30)	Група 2 (більше 3-х епізодів ГОб) (n=10)	Група 3 (БА) (n=37)	Група контролю (n=20)
ЗФЛ,(ммоль/л) в період розпалу клінічних проявів захворювання	112,64 (100,15;133,49)	125,86 (99,11; 134,26)	157,48 (146,92;170,17)	81,59 (79,07;86,05)
KW ANOVA by Ranks: H=72,3091, p=0,0000, MW U Test: p₁₋₂=0,5731; p₁₋₃=0,0000; p₂₋₃=0,0071, p_{K-1}=0,0000, p_{K-2}=0,0000, p_{K-3}=0,0000.				
ЗФЛ,(ммоль/л) в період ліквідації клінічних проявів захворювання	98,155 (90,03;119,88)	95,65 (91,13; 106,15)	119,60 (110,55; 129,12)	
KW ANOVA by Ranks: H=58,7229, p=0,0000, MW U Test: p₁₋₂=0,2546; p₁₋₃=0,0000; p₂₋₃=0,0071, p_{K-1}=0,0000, p_{K-2}=0,0000, p_{K-3}=0,0000.				

Примітки (тут і далі в таблицях):

1. KW ANOVA by Ranks- дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса для множинного порівняння;

2. MW U Test - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння.

Найвищий рівень даного параметру встановлено у пацієнтів 3-ї групи, як в період розпалу клінічних проявів, так і в періоді їх ліквідації, тоді як найнижчий - констатували у дітей групи контролю (усі $p=0,0000$) (рис.5.1.).

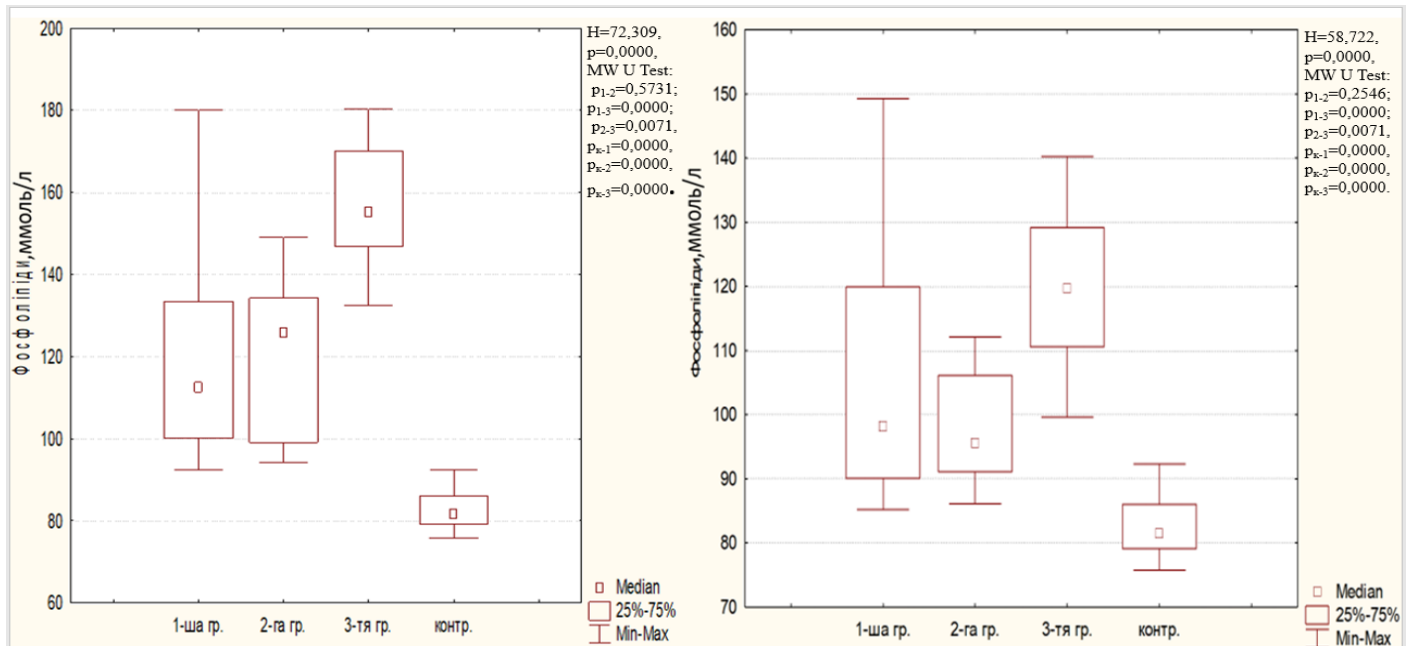


Рисунок 5.1. Рівні ЗФЛ у КВП в період розпалу клінічних проявів захворювання та в період їх ліквідації у пацієнтів обстежених груп.

Примітки (тут і далі у рисунках): Median  25%-75% ,  Non-Outlier Range.

Оцінка даних для показника S_a встановила, що критерій H був вірогідно високим, як в періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($H=47,9951$, $p=0,0000$), так і в періоді їх ліквідації ($H=30,4663$, $p=0,0000$), а значить рівень цього параметру також залежить від кількості епізодів та тяжкості бронхообструкцій. Подальша порівняльна характеристика досліджуваних груп виявила, що статистично значущої різниці між рівнями S_a не прослідковувалось, як в період розпалу клінічних проявів захворювання ($p_{1-2}=0,8141$, $p_{1-3}=0,4267$, $p_{2-3}=0,2580$), так і в період їх ліквідації ($p_{1-2}=0,4720$, $p_{1-3}=0,6680$, $p_{2-3}=0,1347$) (табл.5.4.).

Таблиця 5.4.

**Порівняльна характеристика рівнів Са у КВП в різні періоди захворювання,
Me (Lq; Uq)**

Показники	Група 1 (до 2-х епізодів ГОб) (n=30)	Група 2 (3 та більше епізодів ГОб) (n=10)	Група 3 (БА) (n=37)	Група контролю (n=20)
Са,(ммоль/л) в період розпалу клінічних проявів захворювання	0,23 (0,19;0,27)	0,22 (0,19;0,25)	0,25 (0,21; 0,28)	0,59 (0,55;0,61)
KW ANOVA by Ranks: H=47,9951, p=0,0000, MW U Test: p₁₋₂=0,8141; p₁₋₃=0,4267; p₂₋₃=0,2580, p_{K-1}=0,0000,p_{K-2}=0,0000, p_{K-3}=0,0000.				
Са,(ммоль/л) в період ліквідації клінічних проявів захворювання	0,49 (0,43;0,54)	0,43 (0,41; 0,51)	0,49 (0,47;0,51)	
KW ANOVA by Ranks: H=30,4663, p=0,0000, MW U Test: p₁₋₂=0,4720; p₁₋₃=0,6680; p₂₋₃=0,1347, p_{K-1}=0,0000,p_{K-2}=0,0000, p_{K-3}=0,0000.				

При порівнянні показника у пацієнтів усіх груп із дітьми групи контролю виявлені достовірно високі його рівні у групі контролю, як в періоді розпалу клінічних проявів, так і в періоді їх ліквідації (усі $p < 0,05$) (рис.5.2.).

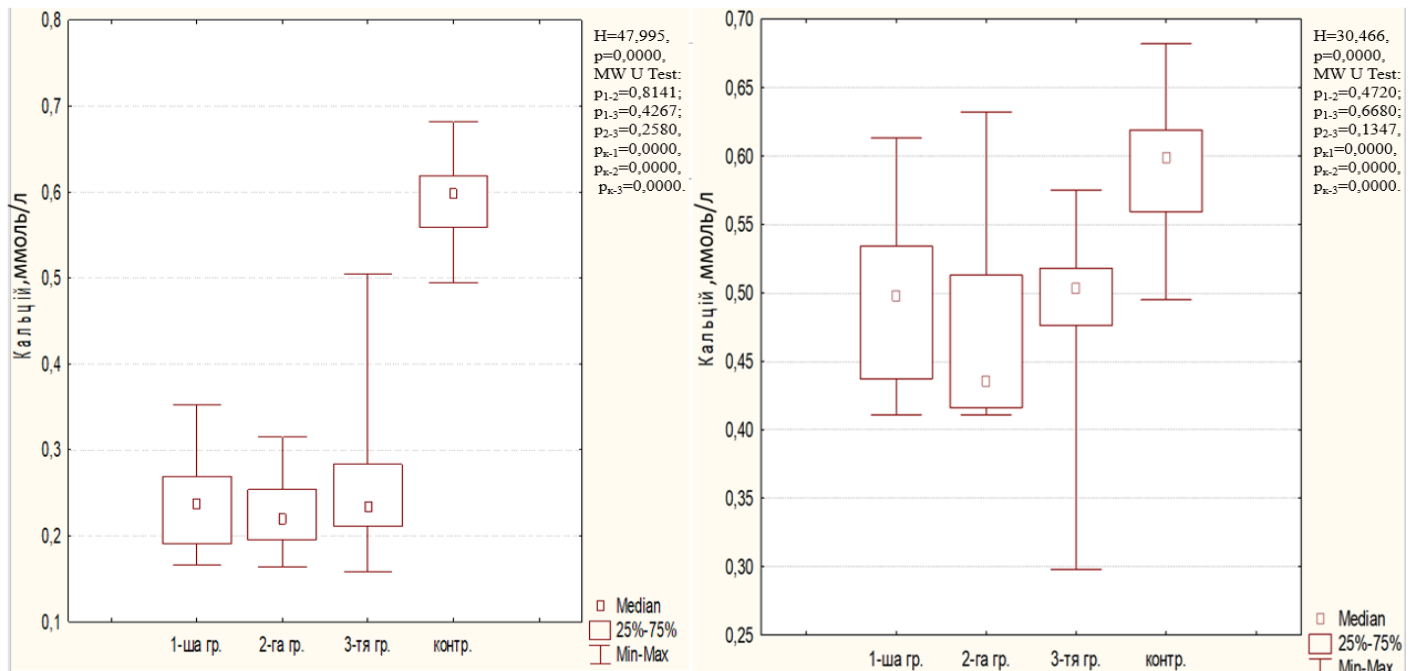


Рисунок 5.2. Рівні Са у КВП в період розпалу клінічних проявів захворювання та в період їх ліквідації у пацієнтів обстежених груп.

Отримані результати дозволяють підкреслювати думку про вплив хронічного запалення на цілісність мембран клітин епітелію бронхолегеневої системи, на що вказують підвищені рівні ЗФЛ у пацієнтів усіх груп, у порівнянні із дітьми групи контролю. Найвищі рівні даного параметру зафіксовані у пацієнтів із БА, як вперіод розпалу клінічних проявів захворювання, так і в період їх ліквідації. Даний факт, у свою чергу, вказує на значний діапазон пошкодження та руйнування мембран клітин під впливом хронічного запалення. Акцентуючи увагу на підвищений рівень даного параметру в періоді ліквідації клінічних проявів захворювання, можна також припустити про можливе його накопичення впродовж усього періоду бронхообструкції.

Характеристика рівнів Са у КВП показала, що його значимість в періоді розпалу клінічних проявів захворювання достовірно нижче, в порівнянні із періодом їх ліквідації. Розвиваючи думку про порушення цілісності біліпідного шару мембран клітин, доцільно припустити, що даний процес і призводить до надмірного накопичення іонів позаклітинного Са в цитоплазмі клітин. З цього приводу виникає твердження, що

такий дисбаланс може спонукати до апоптозу клітин. Знову ж таки, повертається увага до вірогідного підвищення його рівня на фоні ліквідації клінічних проявів захворювання, що, в свою чергу, підтверджує тривале пошкодження біліпідного шару мембран клітин. Дані непрямої кореляційної залежності рівнів ЗФЛ у КВП та рівнів Са удосконалюють вказану позицію.

Послідуочий аналіз патологічних процесів виявив наявні достовірні кореляційні взаємозв'язки рівнів ЗФЛ у КВП та віком пацієнтів ($r=-0,45$), їх зростом ($r=-0,46$), масою тіла ($r=-0,45$), даними ЧСС ($r=-0,47$), ЧД ($r=0,55$) та рівнем Са у КВП ($r=-0,52$) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Достовірні взаємозалежності відмічені і між рівнями показників Са у КВП та калієм сироватки крові (К) ($r=-0,46$) та 25(ОН) D3 сироватки крові ($r=-0,52$) (усі $p<0,05$) (рис.5.3.).

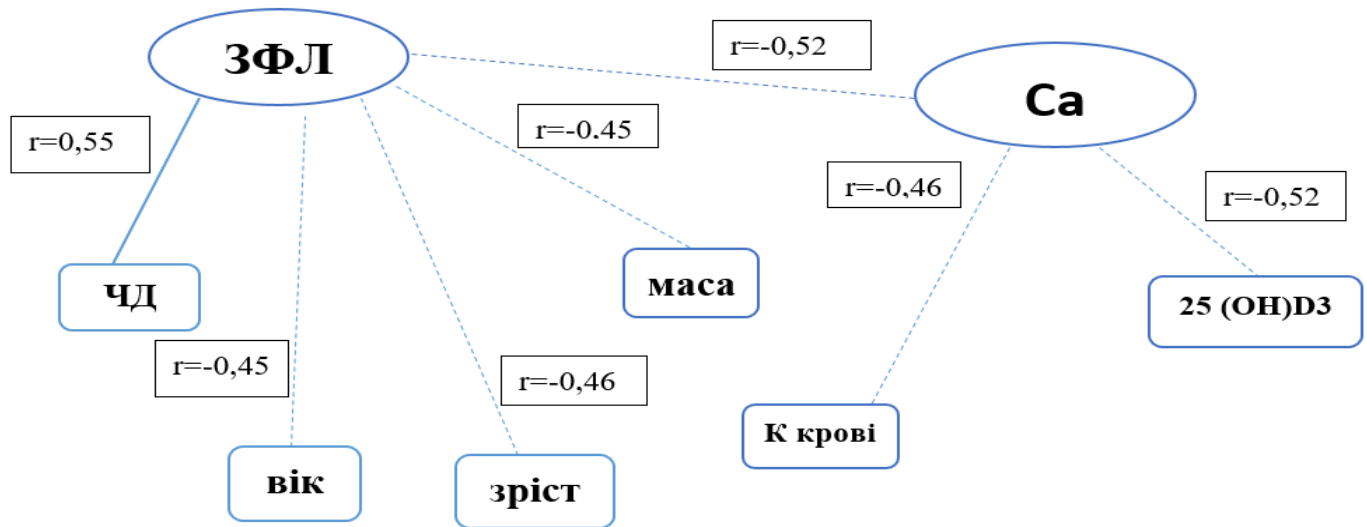


Рисунок 5.3. Кореляційне дерево взаємозв'язків показників ЗФЛ та Са у КВП у пацієнтів із повторними випадками ГОБ та БА.

Примітка. ———— -прямі кореляційні зв'язки, - - - -непрямі кореляційні зв'язки.

Складається враження, що згідно виявлених змін рівня ЗФЛ у КВП, можна говорити про пошкодження мембран епітелію бронхів, тобто про мембранопатію. Особлива ранимість цитоплазматичних мембран епітелію у дітей раннього віку, можливо,

пов'язана із незрілістю даного компоненту, що підтверджується непрямими кореляційними зв'язками між віковими параметрами пацієнтів та рівнем ЗФЛ.

Пошкодження мембран клітин бронхіального дерева створює умови підвищеної проникності в них електролітів, води, певних медіаторів (цитокінів, простагландинів, тощо), формуючи осередок запалення. Таким чином, поряд з імунними механізмами запалення певне місце посідають і неімунні фактори, формуючи гіперплазію епітелію бронхіального дерева, гіперсекрецію, набряк, перемодельовання м'язів бронхів [36].

Безумовно, включенню неімунних факторів в патогенез ГОБ сприяє і етіологічний фактор, зокрема віруси, які являються внутрішньоклітинними збудниками інфекції і формують умови для пошкодження не тільки цитоплазматичної мембрани, а й мембран цитоплазматичного ретикулуму, ядра, мітохондрій.

Вбачається, що з агресивністю внутрішньоклітинних інфекцій, зокрема вірусів, відносно плазматичних мембран клітин бронхів пов'язані стійкі високі рівні ЗФЛ у пацієнтів із повторними випадками ГОБ, навіть при ліквідації клінічних проявів захворювання. Окрім того, сучасні уявлення про внутрішньоклітинні інфекції передбачають не тільки віруси, а й внутрішньоклітинні бактерії. Легіонела, хламідії, мікоплазми являються, так звані, «новим обличчям» пневмонії, бронхіту і навіть БА у дітей раннього віку. Відомо, що мікоплазми, наприклад, тісно зв'язуються з мембраною клітини-мішені і паразитують за її рахунок. При цьому змінюється антигенна структура власних тканин. На етіологічні фактори вірусного захворювання нашаровується імунний механізм. Чи не пояснює вищевикладене одну із суттєвих причин значного «омолодження» БА за останні роки.

Хочеться додати наступне: пошкодження ліпідних мембран клітин призводить до змін кальцієвих каналів, як потенціалкерованих, так і лігандокерованих, які пропускають іони Са через ліпідні мембрани живих організмів. Саме з цим ми пов'язуємо зміни рівнів Са як у КВП, так і в організмі в цілому.

5.2. Діагностично-прогностичний діапазон ризику формування та загострення бронхіальної астми у дітей на основі параметрів конденсату видихуваного повітря

Для прогнозування загострення БА у дітей проведено процедуру ROC-аналізу. Оцінювали концентрації ЗФЛ та Са у КВП з точки зору ймовірності загострення БА. Побудова характеристичних кривих здійснена для з'ясування того рівня білків CaSR, які б передбачали загострення БА у дітей.

Результати дослідження показали, що рівень ЗФЛ у КВП вище за 131,16 ммоль/л та Са нижче за 0,354 ммоль/л у пацієнтів із БА може свідчити про ймовірне загострення даної патології з чутливістю методу (Se)-100% та специфічністю (Sp)-91,9% для ЗФЛ та Se-91,9% і Sp-97,3%-для Са (рис.5.6).

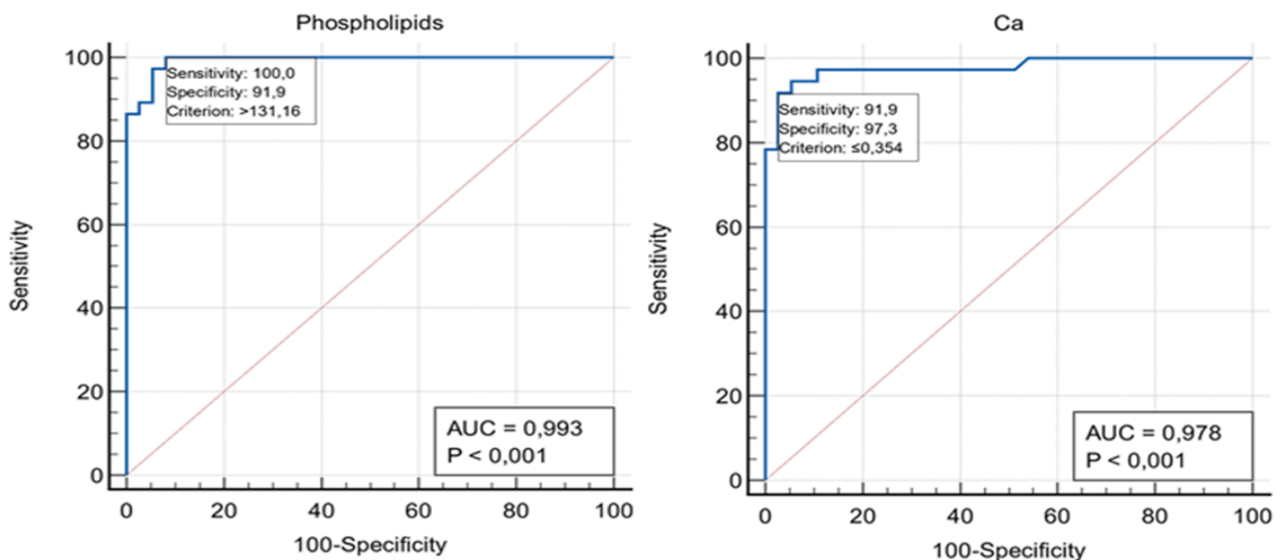


Рисунок 5.4. Прогнозування загострення бронхіальної астми у дітей на основі визначення рівнів ЗФЛ та Са у КВП.

Примітка (тут і далі у рисунках): Sensitivity – чутливість методу; Specificity-специфічність методу.

При побудові ROC-моделі отримана характеристична крива, що не перетинала контрольну діагональ і продемонструвала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою AUC = 0,993 та AUC = 0,998 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (див.рис.5.4).

Таким чином, при визначенні рівнів ЗФЛ у КВП більше за 131,16 ммоль/л та рівнів Са у КВП нижче за 0,354 ммоль/л можна прогнозувати загострення БА у дітей.

Для прогнозування формування БА у дітей за рівнями ЗФЛ у КВП методом ROC-аналізу отримали такі результати: рівні ЗФЛ у КВП вищі за 106,61 ммоль/л можуть свідчити про ймовірне формування БА у дітей із частими епізодами ГОБ (більше 3-х) із Se-86,5% та Sp-72,5% (рис.5.5).

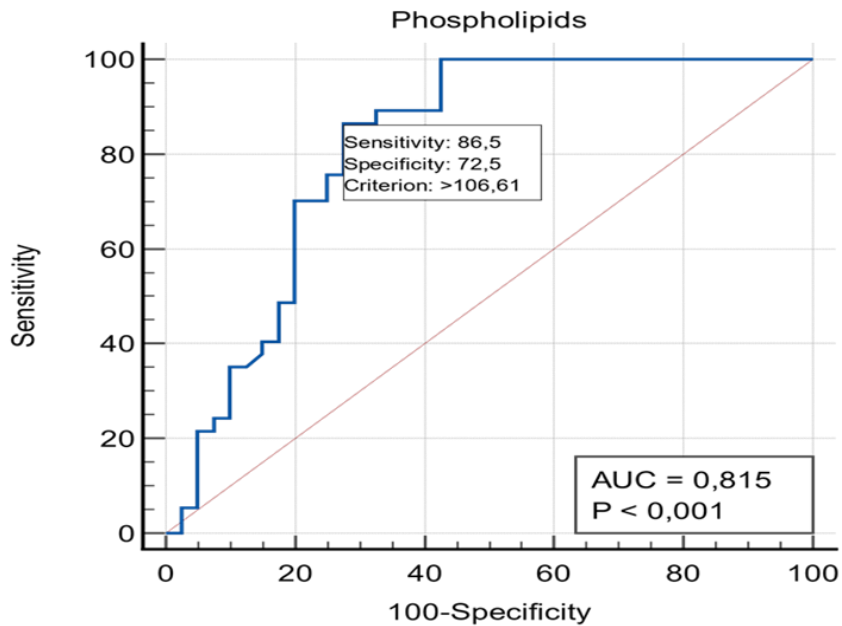


Рисунок 5.7. Рівні ЗФЛ у КВП при прогнозуванні ризику формування БА у дітей із частими епізодами ГОБ (більше 3-х.)

При побудові ROC-моделі отримана характеристична крива не перетинала контрольну діагональ і показала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою AUC = 0,815 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (див.рис.5.7).

Таким чином, при визначенні рівнів ЗФЛ у КВП більше за 106,61 ммоль/л можна прогнозувати ризик формування БА у дітей і частими епізодами ГОБ (більше 3-х).

Висновки до розділу 5.

Оцінка статистичних даних отриманих результатів показала особливу значимість досліджуваних маркерів у КВП у дітей із повторними випадками ГОБ та БА. Так, встановлено достовірне підвищення рівнів ЗФЛ у КВП у пацієнтів усіх груп у порівнянні із дітьми групи контролю (усі $p < 0,0001$). Отриманий результат підтверджує наявність патологічних змін в структурі мембран клітин епітелію бронхолегеневої системи на фоні хронічного запалення. Не виключена також і взаємозалежність даних показників із масштабністю пошкодження цих клітин. Найвищі показники рівнів ЗФЛ у пацієнтів із БА, як на етапі розпалу клінічних проявів захворювання, так і при їх ліквідації (усі $p < 0,05$), підтверджує факт більш значного пошкодження клітин епітелію, або ймовірного накопичення даного параметру впродовж всього періоду бронхообструкції.

На взаємозв'язок структурних змін біліпідного шару клітин, і як наслідок, порушення його проникності, вказують достовірно нижчі рівні Са у КВП у всіх групах, як на етапі розпалу клінічних проявів захворювання, так і при їх ліквідації, у порівнянні із дітьми групи контролю, хоча статистично значущої відмінності при порівнянні даного параметру між групами не виявлено ($p_{1-2} = 0,4720$; $p_{1-3} = 0,6680$; $p_{2-3} = 0,1347$).

Отримані результати дозволяють розширювати думки про наявність мембранопатії у дітей молодшого віку на фоні хронічного запалення епітеліальної тканини бронхолегеневої системи та ймовірний дисбаланс електролітів. Не виключені і, так звані, імунологічні та неімунологічні механізми (останні, в аспекті внутрішньоклітинних вірусів та бактерій) впливу на стан епітеліальної функції аерогематичного бар'єру легень у дітей молодшого віку.

В дослідженні розглянуто та статистично доведено необхідність прогнозування ризику загострення та формування БА за такими показниками як ЗФЛ та Са у КВП. Згідно отриманих даних встановлено, що рівні ЗФЛ вищі за 131,16 ммоль/л та Са нижчі за 0,354 ммоль/л у КВП свідчать про вірогідне загострення БА. Виявлено, що підвищення рівнів

ЗФЛ у КВП у пацієнтів із повторними випадками ГОБ (> 3-х) вище, ніж 106, 61 ммоль/л свідчить про ризик формування БА.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в цьому розділі, апробовані на конгресах та конференціях, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

1.Kolisnyk, V., Odinets, Y. (2024). Analysis of exhaled breath condensate in patients with asthma and recurrent wheezing. *ScienceRise: Medical Science*, 1 (58), 4-10. doi: <http://10.15587/2519-4798.2024.298556>. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів визначення стану епітеліального шару аерогематичного бар'єру, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

РОЗДІЛ 6. ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ РІВНІВ БІЛКУ КАЛЬЦІЙ-ЧУТЛИВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ДІТЕЙ В АСПЕКТІ ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ.

Розглядаючи БА як мультифакторне захворювання, в основі якого лежать вже відомі патофізіологічні процеси, такі як хронічне запалення, імунна скомпрометованість, звертають на себе увагу і інші механізми розвитку даної патології. Так, доведений взаємозв'язок дефіциту 25(OH)D3 в сироватці крові та підвищений ризик розвитку БА зі збільшенням її поширеності [60,61,110]. Звідси постає питання щодо стану фосфорно-кальцієвого обміну, як невід'ємної його складової в процесах регуляції рівня 25(OH)D3, на фоні БА. Дані положення дозволяють розглядати патологічний процес при БА не лише з точки зору функціональних порушень, а й більш глибоко-на рецепторному рівні. В пошуках нових тригерних факторів розвитку БА, ми звернули увагу на функціональну активність кальцій-чутливих рецепторів (CaSR), які приймають безпосередню участь в синтезі 25(OH)D3 та регуляції кальцієвого метаболізму (Ca). Крім того, доведено, що

CaSR приймають участь в патологічних процесах розвитку БА шляхом звуження бронхів [11-13]. Деякі наукові дослідження вказують на підвищену експресію CaSR в біоптатах бронхів людини та в міждолькових бронхах миші під час БА [88]. Зважаючи на доведену причетність CaSR до розвитку БА, актуальним залишається питання щодо дослідження його функціональної активності більш доступним шляхом-визначення рівнів його активної білкової молекули в сироватці крові. Тому залишається відкритим питання щодо причетності даної фракції показника в патофізіологічних процесах розвитку БА в дитячому організмі.

6.1. Характеристика показників рівнів білку кальцій-чутливих рецепторів у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.

Вивчаючи вплив рівнів білків CaSR серед груп пацієнтів із повторними випадками ГОБ та БА в різні періоди захворювання, встановлено наступне: критерій Краскла-Уоліса H для показника в період розпалу клінічних проявів захворювання вірогідно високий ($H=71,86286$, $p=0,0000$), та залежить від причетності пацієнта до тієї чи іншої групи. З урахуванням розподілу пацієнтів по групах, в залежності від кількості епізодів бронхообструкції, за допомогою тесту Манна-Уїтні встановлено зниження рівнів білків CaSR у пацієнтів усіх груп, у порівнянні із дітьми групи контролю, із найнижчими його значеннями у пацієнтів із БА (усі $p<0,0001$) (рис.6.1).

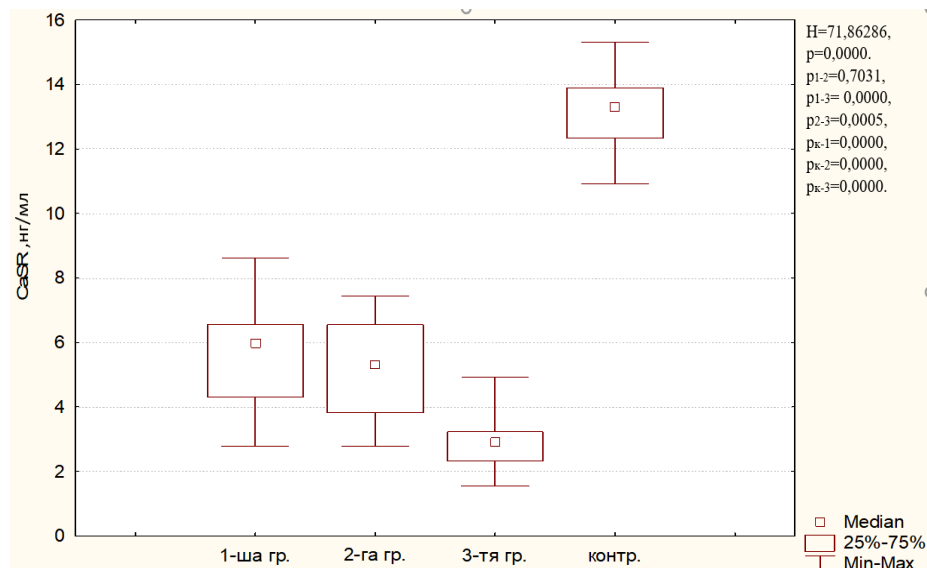


Рисунок 6.1. Рівні білків CaSR в сироватці крові у дітей із повторними випадками ГОБ та БА в період розпалу клінічних проявів захворювання.

При порівнянні даного показника між групами вірогідної різниці серед пацієнтів із повторними випадками ГОБ не виявлено, тоді як достовірна різниця вже прослідковується при порівнянні вказаних груп із пацієнтами, хворими на БА (див.рис.6.1).

Отримані дані підтверджують наші думки про причетність рівнів білків CaSR до перебігу бронхообструктивних захворювань у дітей. Так, достовірно найнижчий рівень цього параметру у дітей із БА, можливо, залежить від більш тяжкого перебігу даного захворювання у порівнянні із пацієнтами із повторними епізодами ГОБ. З іншого боку, на нашу думку, має місце певний перерозподіл білків CaSR із периферичної крові до клітин гладенької мускулатури бронхів, оскільки доведене підвищення експресії даних рецепторів при загостренні БА [88].

Для підтвердження даної думки, ми проаналізували рівні білків CaSR і в період ліквідації клінічних проявів захворювання. Аналіз отриманих даних встановив, що критерій Краскла-Уоліса Н для показника достовірно високий ($H=48,90327$, $p=0,0000$), отже рівень цього параметру залежить від того, до якої групи належать пацієнти, тобто від кількості та тяжкості бронхообструкцій. Виходячи із цього, проведена оцінка за допомогою тесту Манна-Уїтні, що показала достовірне зниження рівнів білків CaSR у пацієнтів усіх груп у порівнянні із групою контролю (усі $p<0,0001$). При міжгруповому порівнянні отриманих даних вірогідна різниця вже виявляється між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп та 2-ї-3-ї груп ($p_{1-2}=0,0118$, $p_{1-3}=0,1318$, $p_{2-3}=0,0292$) (рис.6.2.).

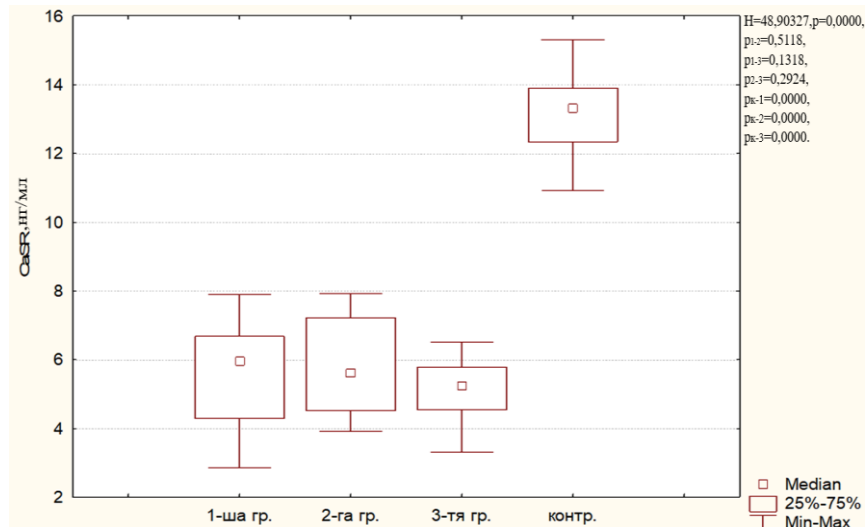


Рисунок 6.2. Рівні білків CaSR в сироватці крові у дітей із повторними випадками ГОБ та БА в період ліквідації клінічних проявів захворювання.

Отримані нами дані засвідчують, що у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ та БА в період ліквідації клінічних проявів захворювання рівні білків CaSR в сироватці крові залишаються достовірно нижчими у порівнянні з дітьми групи контролю, тобто можна стверджувати про стійку підвищену експресію рецепторів у дітей із повторними епізодами бронхообструкцій. Більше того, аналізуючи динаміку рівнів білків CaSR, виявлено збільшення експресії рецепторів у період розпалу клінічних проявів захворювання та помірне їх зниження в період ліквідації клінічних проявів захворювання (табл.6.1).

Таблиця 6.1.

Порівняльна характеристика рівнів білків CaSR в сироватці крові у дітей із повторними епізодами ГОБ та БА в динаміці (Me (Lq; Uq))

Групи дітей	білок CaSR (нг/мл)		T
	Рівень показника в період розпалу клінічних проявів захворювання	Рівень показника в період ліквідації клінічних проявів захворювання	
Діти із повторними епізодами ГОБ (до 2-х) (група 1) (n=30)	7,98 (5,31; 8,55)	7,95 (5,28; 8,67)	p=0,2012
Діти із повторними епізодами ГОБ (3 та більше) (група 2) (n=10)	6,32 (4,81; 6,54)	6,71 (5,21; 7,21)	p=0,7518
Діти із встановленим діагнозом БА (група 3) (n=37)	2,91 (2,32; 3,22)	5,23 (4,54; 5,78)	p=0,0000
Група контролю (n=20)	13,32 (12,34; 13,90)		
	KW ANOVA by Ranks: H=71,86286, p=0,0000. MW U Test: p₁₋₂=0,7031; p₁₋₃=0,0000; p₂₋₃=0,0005, p_{K-1}=0,0000, p_{K-2}=0,0000, p_{K-3}=0,0000.	KW ANOVA by Ranks: H=48,90327, p=0,0000. MW U Test: p₁₋₂=0,5118; p₁₋₃=0,0118; p₂₋₃=0,0202, p_{K-1}=0,0000, p_{K-2}=0,0000, p_{K-3}=0,0000.	

Примітка (тут і далі в таблицях): Т-критерій Вілкоксона для порівняння залежних груп.

При порівнянні рівнів білків CaSR в динаміці окремо у кожній групі, привертає увагу те, що у дітей із повторними епізодами ГОБ достовірної різниці між рівнями показника на етапі розпалу клінічних проявів захворювання та при їх ліквідації немає. Більш виражена різниця між рівнями білків CaSR у пацієнтів із БА, рівень яких достовірно найнижчий в період розпалу клінічних проявів захворювання (див.табл.6.1).

Відомо, що рівень CaSR збільшується при астматичному стані в клітинах гладкої мускулатури дихальних шляхів, взаємодіючи із місцевими полікатіонами- викликає гіперчутливість і запалення [88,91]. Також доведено, що CaSR сприяє проліферації клітин гладких м'язів дихальних шляхів, призводячи до їх скоротливості і таким чином бере участь у розвитку БА [111].

У нашому дослідження прослідковується можлива тенденція зажежності рівнів даного параметру від кількостей бронхообструкцій та їх тяжкості. Зважаючи на те, що експресія CaSR у пацієнтів із БА підвищується, а рівень білків даних рецепторів у сироватці крові знижується-доцільно говорити про їх перерозподіл із периферичної крові до гладенької мускулатури бронхів із можливим подальшим накопиченням. Виявлено, що при ліквідації клінічних проявів захворювання, активність CaSR, очевидно, зменшується, що проявляється підвищенням рівня його білків в сироватці крові до рівня показника у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ. Таким чином, CaSR можна розглядати в аспекті патофізіологічних процесів проліферації клітин гладких м'язів дихальних шляхів, гіперчутливості та хронічного запалення при БА [112]. В меншій мірі активація CaSR відбувається і при легких, нечастих випадках бронхообструкцій, на що вказує відсутність достовірної різниці між рівнями білків CaSR в сироватці крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ в динаміці.

6.2. Клінічне значення білків кальцій-чутливих рецепторів у розвитку бронхіальної астми.

Статистичний аналіз рівня білку CaSR в сироватці крові обстежених дітей виявив достовірні кореляційні взаємозв'язки між рядом показників. Так, встановлено, що в період розпалу клінічних проявів ГОБ проявляється достовірний негативний кореляційний зв'язок білків CaSR із фосфором (P) сироватки крові ($r=-0,59$, $p<0,05$). Такий взаємозв'язок може свідчити на користь дії даного електроліту в якості антагоніста. Подібне показано і в деяких роботах дослідників, зокрема доведено пригнічення функції CaSR підвищеною концентрацією фосфора [113]. Виходячи із вищезазначеного, буде очевидно, справедливим вважати порушення взаємовідносин кальцій-фосфорного обміну у хворих із ГОБ та формування негативного кореляційного зв'язку P та CaSR, оскільки рівень кальцію в сироватці крові в період розпалу клінічних проявів захворювання вірогідно нижче норми при підвищенні рівнів фосфора сироватки крові. Встановлені вірогідні негативні кореляційні взаємозв'язки рівнів білків CaSR і Ca сироватки крові ($r=-0,70$, $p<0,05$) у дітей групи контролю підтверджує його причетність до фосфорно-кальцієвого обміну.

Виявлені достовірні негативні кореляційні показники у дітей із ГОБ в період розпалу клінічних проявів захворювання рівнів білків CaSR сироватки крові та таких параметрів як ЧСС ($r=-0,68$, $p<0,05$) і ЧД ($r=-0,71$, $p<0,05$) можуть свідчити про його вплив на функціональну активність дихальної системи (рис.6.3).

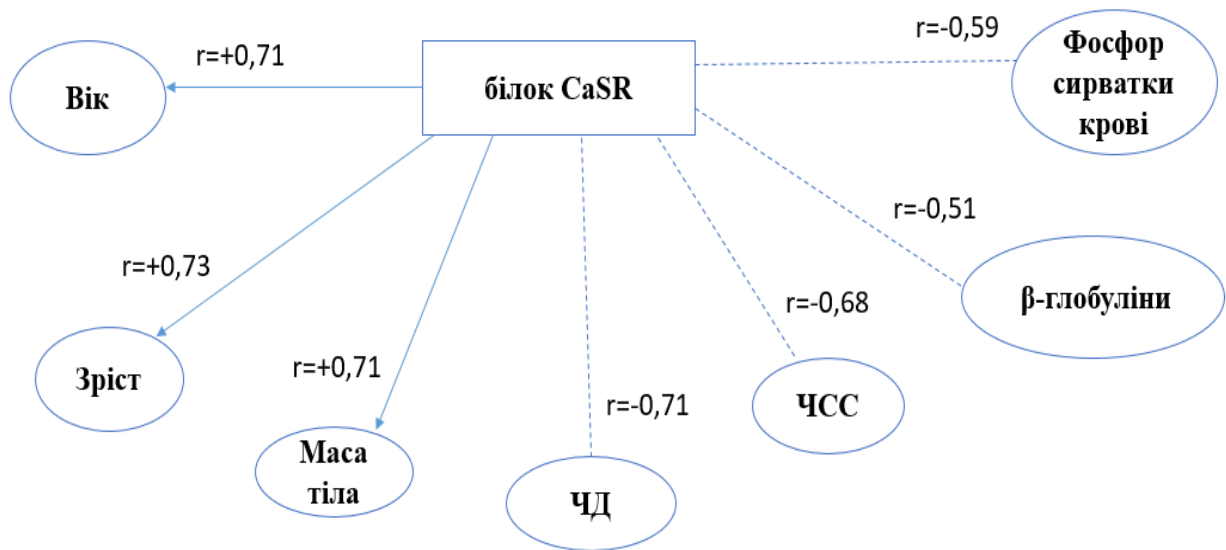


Рисунок 6.3. Кореляційне дерево взаємозв'язків білків CaSR сироватки крові дітей із повторними випадками ГОБ та фізичними і лабораторними даними.

Заслуговує уваги наявність вірогідного кореляційного взаємозв'язку показників білків CaSR та IgE ($r=+0,50$, $p<0,05$) сироватки крові у дітей в період розпалу клінічних проявів БА, вказуючи на певну афінність їх дії. Подібну таку спорідненість демонструють і деякі наукові дані, у яких визначено, що пригнічення рецепторів супроводжується зниженням рівнів IgE і навпаки [91]. Згідно наших даних, у хворих на БА в періоді розпалу клінічних проявів захворювання рівень білку CaSR в крові реєструвався значно нижче ніж при їх ліквідації, а показники IgE сироватки крові мали достатньо високі значення відносно норми.

Уявляється можливим, що діти з частими епізодами БА при її загостренні мають, очевидно, своєрідну аномальну експресію чи функцію CaSR, що підтверджується літературними даними у дорослих пацієнтів [82]. Або, на наш погляд, недостатнє дозрівання кальцій-зв'язуючих рецепторів, пов'язане із віковими параметрами, чи генетичною детермінацією. Показово, що рівень CaSR сироватки крові у дітей, хворих на ГОБ, вірогідно знижений у порівнянні з нормативними показниками та достовірно не

відрізнявся в динаміці захворювання. Зауважим при цьому, що обрана когорта пацієнтів була молодшого віку (рис.6.4.).

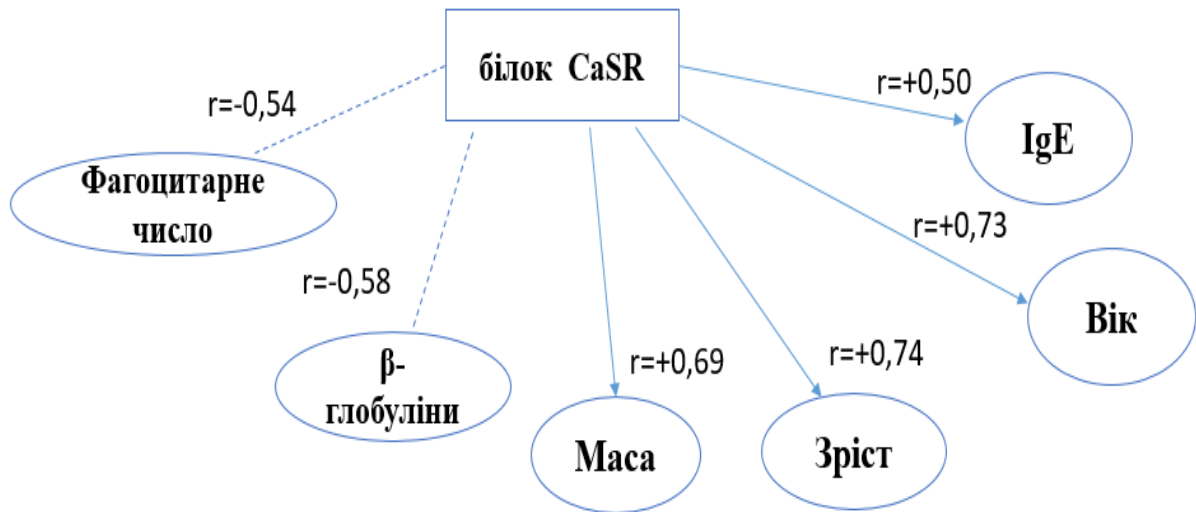


Рисунок 6.4. Кореляційне дерево взаємозв'язків білків CaSR сироватки крові дітей із БА в період розпалу клінічних проявів захворювання та фізичними і лабораторними даними.

Аналізуючи наведені дані кореляційних взаємозв'язків в динаміці в залежності від віку, маси тіла та зросту, хочеться встановити деякі міркування: рівень білків CaSR в сироватці крові має пряму залежність від віку хворих дітей, що підтверджується достовірними позитивними взаємозв'язками у хворих із повторними епізодами ГОБ та БА ($r = +0,71$ та $r = +0,73$, $p < 0,05$) відповідно. Також встановлений достовірний зв'язок рівнів білку CaSR і зростом пацієнтів ($r = +0,73$; $r = +0,74$, $p < 0,05$) та масою тіла ($r = +0,71$; $r = +0,69$, $p < 0,05$) у хворих із повторними епізодами ГОБ та БА, відповідно. Таким чином, правомірною є думка про ступінь розвитку CaSR в залежності від віку та даних фізичного розвитку (маса тіла, зріст), тобто рівень експресії рецепторів у дітей, скоріше за все, менш виражений, ніж у дорослих. На ряду із вищезазначеним, виникає гіпотеза, чи не являються виявлені зв'язки проявом одного із маркерів причетності осіб із надмірною масою тіла у формуванні фенотипу БА.

Заслужують уваги і виявлені достовірні негативні кореляційні взаємозв'язки між рівнями білку CaSR та β -глобулінами сироватки крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ ($r=-0,51$, $p<0,05$) та БА ($r=-0,58$, $p<0,05$), що може вказувати на причетність досліджуваного параметру в імунних реакціях або процесах хронічного запалення.

6.3. Прогностично-діагностичний діапазон розвитку та формування бронхіальної астми у дітей.

Для більш досконалого вивчення можливої причетності рівнів білків CaSR до процесів розвитку БА, проведено процедуру ROC-аналізу. Оцінювали концентрації білків CaSR в сироватці крові дітей з точки зору, як додаткового маркера діагностики БА. Побудова характеристичних кривих здійснена з метою з'ясування того рівня білків CaSR, які б передбачали діагностику БА у дітей.

В ході дослідження виявлено, що рівень білку CaSR нижче, ніж 4,213 нг/мл у сироватці крові у пацієнтів із повторними випадками ГОБ в період розпалу клінічних проявів захворювання може слугувати діагностичним критерієм БА із Se-97,3% та Sp-70,0% (рис.6.5.).

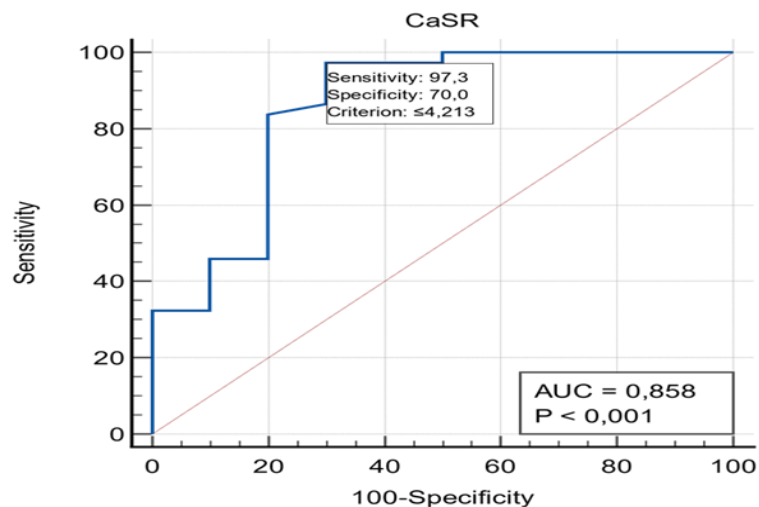


Рисунок 6.5. Характеристична крива для рівнів білків CaSR в сироватці крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ в періоді розпалу клінічних проявів захворювання.

Примітка (тут і далі у рисунках): Sensitivity – чутливість методу; Specificity-специфічність методу.

Під час проведення ROC-аналізу отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала Se та Sp на рівні понад 50%, а площу під кривою $AUC = 0,858$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (див. рис. 6.5.).

Таким чином, визначення рівнів білків CaSR у сироватці крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ в періоді розпалу клінічних проявів захворювання менше, ніж 4,213 нг/мл, може слугувати додатковим маркером для діагностики БА.

У результаті подальшого дослідження виявлено, що рівень білку CaSR нижче, ніж 6,508 нг/мл у сироватці крові у пацієнтів із повторними випадками ГОБ в періоді ліквідації клінічних проявів захворювання може свідчити про ймовірне формування БА із Se-100% та Sp-100% (рис.6.6.).

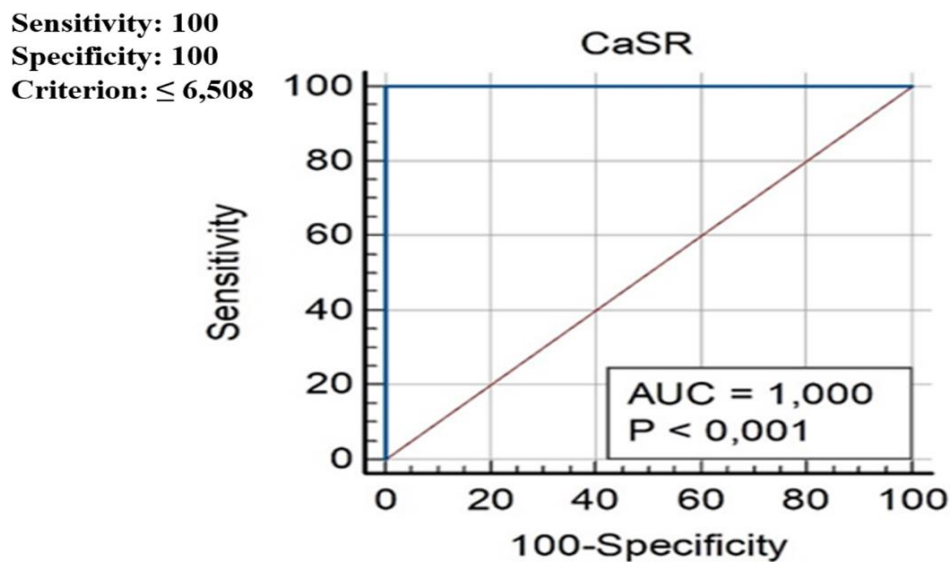


Рисунок 6.6. Характеристична крива для рівнів білків CaSR у сироватці крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ в період ліквідації клінічних проявів захворювання

При побудові ROC-моделі отримана характеристична крива, що не перетинала контрольну діагональ та показала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 1,000$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (див.рис.6.6).

Таким чином, при визначенні рівнів білків CaSR у сироватці крові пацієнтів із повторними епізодами ГОБ в період ліквідації клінічних проявів захворювання менше, ніж 6,508 нг/мл, можна прогнозувати формування БА.

При подальшому дослідженні встановлено, що рівні білків CaSR в сироватці крові у пацієнтів із БА в період ремісії захворювання, нижчі за 4,008 нг/мл передбачає можливе загострення БА із отриманими даними $Se-91,89\%$ та $Sp-94,59\%$ (рис.6.7).

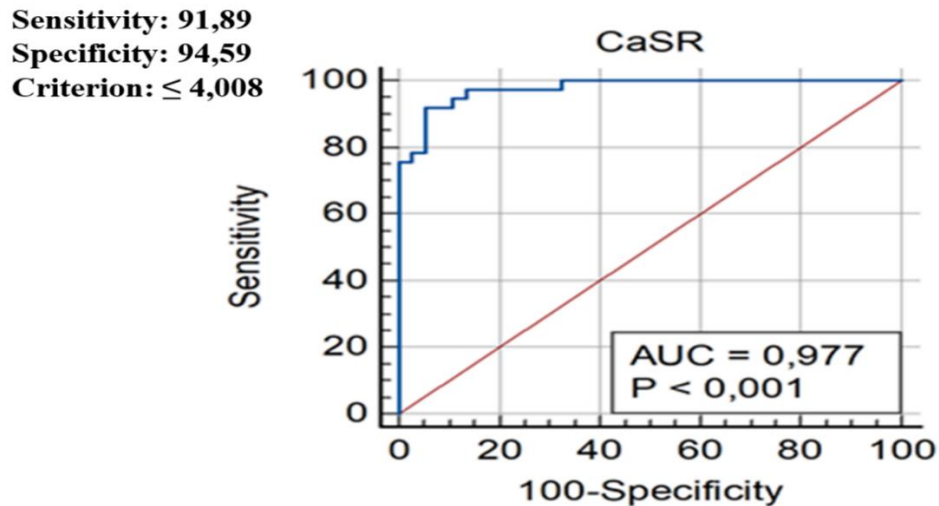


Рисунок 6.7. Характеристична крива для рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові пацієнтів із бронхіальною астмою в період ремісії

Під час проведення ROC-аналізу отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала Se та Sp на рівні понад 50%, а площу під кривою $AUC = 0,977$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (див. рис. 6.7.).

Таким чином, при визначенні рівнів білків CaSR у сироватці крові пацієнтів в період ремісії БА менше, ніж 4,008 нг/мл, можна прогнозувати ризик загострення БА.

Висновки до розділу 6.

Статистична обробка отриманих даних встановила причетність кальцій-чутливих рецепторів до розвитку бронхіальної астми у дітей на підставі визначення їх білкової фракції.

Виявлено, що рівні білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ та БА достовірно нижчі в різні періоди захворювання у порівнянні із дітьми групи контролю (усі $p < 0,05$). Встановлено достовірне зниження рівнів показника у пацієнтів із бронхіальною астмою, як в період розпалу клінічних проявів захворювання ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0005$, $p_{к-3} = 0,0000$), так і при їх ліквідації ($p_{1-3} = 0,0118$; $p_{2-3} = 0,0202$, $p_{к-3} = 0,0000$). Виявлено, що найбільш суттєві зміни між рівнями білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові у пацієнтів із БА в динаміці захворювання ($p = 0,0000$).

Для більш широкого розуміння участі білків кальцій-чутливих рецепторів в патофізіологічних процесах розвитку та формування бронхіальної астми у дітей, проведений аналіз кореляційних взаємозв'язків між показниками. Отримані результати дали змогу зробити припущення, що рівень експресії рецепторів у дітей, скоріше за все, менш виражений, ніж у дорослих. Також встановлені певні міркування, що показник приймає безпосередню участь у фосфорно-кальцієвому обміні та запальних процесах.

Результати ROC-аналізу показують прогностичні рівні білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові з метою діагностики (CaSR < 4,213 нг/мл, Se-97,3%, Sp-70,0%), формування (CaSR < 6,508 нг/мл, Se-100,0%, Sp-100,0%) та загострення (CaSR < 4,008 нг/мл, Se-91,89%, Sp-94,59%) бронхіальної астми.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в цьому розділі, апробовані на конгресах та конференціях, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

1. Kolisnyk, V., Odinets, Y. (2023). Clinical significance of calcium-sensing receptors in the development and course of recurrent wheezing and asthma in young children. *ScienceRise: Medical Science*, 5 (56), 29–35. doi:10.15587/2519-4798.2023.295489. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів визначення рівнів білку кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

2. Kolisnyk VO, Odynets YV. (2023). Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7(135): 38-43. doi 10.15574/SP.2023.135.38. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів визначення рівнів білку кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

3. Kolisnyk V. The role of protein calcium-sensitive receptor in the course of wheezing in children / V. Kolisnyk // ISIC-2022 : International Scientific Interdisciplinary Conference, Kharkiv, 23–25th November 2022 : abstract book / KhNMU. – Kharkiv, 2022. – P. 205–206. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз даних та узагальнення результатів).

4. Колісник В. О. Рівень білку кальцій-чутливих рецепторів при синдромі бронхообструкції у дітей молодшого віку / В. О. Колісник // Актуальні питання клінічної медицини : тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 року / ЗМАПО. – Запоріжжя, 2022. – С. 95. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів).

5. Ю. В. Одинець, В. О. Колісник. Перебіг гострого обструктивного бронхіту в структурі легеневих захворювань у дітей м. Харкова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова LXV науково-практична конференція,

Тернопіль, Україна, 9 червня 2022 року / ТНМУ. – Тернопіль, 2022. – С. 80–81. (Здобувач особисто зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз даних та узагальнення результатів).

6. Колісник В.О. «Білок кальцій-чутливих рецепторів при бронхіальній астмі у дітей молодшого віку» Науково-практична конференція "ІРІР-2023" присвячена пам'яті В.Г.Майданника, 19-20 квітня, 2023 року, м.Київ. Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement №1 (137) 2023, с.48-49. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз даних та узагальнення результатів).

7. Колісник В.О. «Рівень білку кальцій-чутливих рецепторів на фоні перебігу бронхіальної астми у дітей» Міжнародна науково-практична конференція «Молодіжна наука заради миру та розвитку», 8-10 листопада 2023 року, м, Чернівці, с.53-56. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку, аналіз даних та узагальнення результатів).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Патологія органів респіраторної системи у пацієнтів дитячого віку займає провідне місце [1]. Певні особливості анатомо-фізіологічних показників органів дихання у дітей та вплив низки тригерних факторів призводять до виникнення запальних та бронхообструктивних захворювань серед даної когорти пацієнтів [2-5]. Наразі актуальності набуває питання своєчасної діагностики та лікування бронхообструктивного синдрому у дітей, оскільки його прояви можуть супроводжувати, як захворювання органів дихання, так і нелегенеу патологію [9,10].

Часто бронхообструктивний синдром у дітей проявляється гострим обструктивним бронхітом (ГОб) [14,15]. Його повторні епізоди можуть призвести до формування та визначення наступного діагнозу - бронхіальної астми (БА). Дана патологія досить розповсюджена у всьому світі та останніми роками набуває «омолодження» [30,31]. Звідси постає проблемне питання встановлення діагнозу БА у дітям молодшого віку за

унеможливлення використання «золотих стандартів» її діагностики у дітей до 5 років [31].

Останні наукові дані спонукають розглядати патофізіологічні механізми розвитку БА в більш широкому контексті. Так, деякі праці демонструють розвиток БА в аспекті порушення метаболізму вітаміну D (25(OH)D₃) та кальцію (Ca) [60-62].

Так, чи інакше, розуміння патофізіологічних процесів розвитку БА в дитячому організмі потребує комплексного підходу, що включає оцінку стану показників імунної системи, фосфорно-кальцієвого обміну та аерогематичного бар'єру.

Сучасні кроки вивчення БА вказують на роль рецепторів у розвитку даного захворювання. Зокрема серед таких рецепторів особливу зацікавленість проявляють кальцій-чутливі рецептори (CaSR), які широко експресуються не тільки в органах, що активно приймають участь в кальцієвому обміні (паращитоподібні залози, кісткова тканина, нирки, кишківник), а й в тканинах серцево-судинної, нервові та бронхолегеневої систем [11,12,82-86]. Встановлено підвищення його експресії в біоптатах епітелію гладкої мускулатури бронхів у людей, хворих на БА [88]. Активність кальцій-чутливих рецепторів при БА в дитячому організмі за допомогою їх білкової фракції в сироватці крові ще не вивчалась, що і спонукає до нових досліджень.

Для реалізації поставленої мети до дослідження залучено 77 пацієнтів (38 хлопчиків та 39 дівчаток) із повторними епізодами ГОБ та БА, віком від 3-х місяців-до 5 років 11 міс.29 днів. Після визначення відповідності критеріям включення та критеріям виключення, відбувся розподіл пацієнтів по групах, в залежності від кількості епізодів бронхообструкцій. До 1-ї групи увійшло 30 дітей (10 хлопчиків та 20 дівчаток) із ГОБ, кількість епізодів якого не перевищувала 2 за життя, до 2-ї групи увійшло 10 дітей (6 хлопчиків та 4 дівчинки) із частими епізодами ГОБ (3 та більше), 3-тю групу склали 37 дітей (22 хлопчики та 15 дівчаток) із встановленим діагнозом БА легкого та середньоважкого персистуючого перебігу, приступ легкого та середнього ступеню важкості. Групу контролю склали 20 практично здорових дітей, подібного віку та статі, які не мали жодних проявів захворювання верхніх дихальних шляхів та іншої гострої

патології впродовж останнього місяця та звернулися до клініки для планової консультації або вакцинації.

Критерії включення: підписання батьками пацієнтів добровільної згоди; вік пацієнтів від 3-х місяців до 5 років 11 місяців 30 днів; поточний, третій та більше епізодів БОС при надходженні у клініку; встановлений діагноз БА легкого або середньоважкого персистуючого перебігу, приступ легкого або середнього ступеню важкості, частково або повністю контрольована, період загострення; 1-2 доба загострення захворювання.

Критерії виключення: відмова бітьків пацієнтів від дослідження; діти молодше 3-х місяців та старше 6 років; діти, які переведені до іншого закладу або виписані на амбулаторне лікування в стадії манфестації клінічних проявів захворювання; наявність хронічного неспецифічного захворювання верхніх дихальних шляхів; бронхолегенева дисплазія; вроджені вади розвитку легень та бронхіального дерева; вторинні ушкодження легень на фоні дифузних захворювань сполучної тканини та захворювання серцево-судинної системи; пацієнти з тяжким соматичним станом та декомпенсацією вітальних функцій; доведена імунна недостатність; новоутворення будь якої локалізації.

Для вирішення поставлених завдань проводились клініко- анамнестичні, загально-клінічні, імунологічні, статистичні методи дослідження.

Методом імуноферментного аналізу визначено рівні білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові у дітей в динаміці- в перші 1-2 дні захворювання та при ліквідації клінічних проявів захворювання.

Рівнів загального кальцію сироватки крові проводили за допомогою методу комплексометричного титрування, неорганічного фосфору – молібденово-кислим методом-в динаміці захворювання, рівні 25(OH)D₃-методом імуноферментного аналізу;

Для оцінки стану аерогематичного бір'єру в роботі виконувалось дослідження конденсату повітря що видихається. Визначали рівні ЗФЛ у КВП спектрофотрично, методом тонкошарової хроматографії та Са-фотометричним методом, згідно інструкції виробника.

Проводився статистичний аналіз даних за результатами якого отримані обґрунтовані висновки.

В ході дослідження детально аналізували можливі чинники розвитку та формування БА, а саме анте-та пренатальні періоди, анамнестичні дані.

Встановлено, що за гендерною ознакою в загальній когорті досліджених дітей не було достовірної різниці. Серед пацієнтів 1-ї групи перевагу мали дівчатка ($p < 0,05$).

Найбільша кількість епізодів бронхообструкцій виявлена у дітей у віці від 3-х років до 5 років 11 міс. 29 днів ($p < 0,05$).

Зважаючи на залежність ступеню зрілості жіночого організму та його здатності до нормального виношування плоду, зверталась увага на вік матерів пацієнтів на момент народження дітей. Виявлено переважання матерів у віці від 20-35 років ($p < 0,05$). Встановлено, що 23% матерів мали прояви гестозу, у 22% матерів констатоване хоча б одне загострення БА за період вагітності, а у 25% відмічались прояви АР.

Важливий вплив на стан та розвиток бронхолегеневої системи мають екзогенні фактори, серед яких вагому роль посідає тютюневий дим [96]. В ході дослідження встановлено, що 14% матерів продовжували курити на фоні вагітності, а 21% піддавалися пасивному впливу тютюнового диму.

Сучасні наукові дослідження вказують на пряму залежність перебігу вагітності та розвиток бронхолегеневої системи. В ході дослідження встановлено, що 9% від загальної когорти пацієнтів склали передчасно народжені діти, а 6,5% дітей народилися із низькою масою тіла (< 2500 г). Виявлено, що 27% дітей мали надмірну масу тіла, що часто обумовлює збільшення кількості бронхообструкцій та їх ускладнень [95].

Важливою умовою для повноцінного розвитку організму є грудне вигодовування. Встановлено, що 41,6% дітей отримували молоко матері до 1 року, тоді як 67% дітей мали штучне вигодовування з першого місяця життя. Отримані результати можуть впливати на розвиток бронхообструктивних захворювань, оскільки відомо, що діти на штучному вигодовуванні схильні до надмірної маси тіла, і, як наслідок-розвитку бронхообструктивних захворювань [97-98].

Грунтуючись на літературних даних щодо першого дебюту БОС та подальшим розвитком БА, проведений аналіз згідно розподілу пацієнтів за віком та першим епізодом бронхообструкції [100]. Встановлено, що частіше дебют БОС зустрічався у віці від 6 міс. до 11 міс. 29 днів ($p=0,0004$).

Сучасні наукові праці підтверджують алергійну ланку патогенезу розвитку БА. В ході дослідження встановлено, що 61,0% дітей мали супутню алергопатологію. Найбільшого розповсюдження мав АД-44,0% із перевагою локальних його проявів, 16,9% дітей мали встановлений діагноз АР.

В доступних наукових джерелах вказується інформація про обтяжену спадковість алергійних захворювань як чинників розвитку респіраторних алергозів [103]. Проведений аналіз показав, що у 50,6% батьків пацієнтів відмічались ті чи інші прояви алергічних захворювань, із достовірним переважанням БА ($p=0,0153$).

Оцінка ІМТ встановила, що у пацієнтів 3-ї групи його показники дещо перевищували нормативні дані за рахунок 2-х пацієнтів із надмірною масою тіла.

Оцінка розвитку кісткової тканини пацієнтів показала, що у 20% дітей виявлене пізнє закриття великого тім'ячка, а 28,4%- мали ознаки карієсу.

Подальший аналіз лабораторних показників встановив, що у пацієнтів із ГОБ в клінічному аналізі крові переважав лімфоцитоз, а у дітей 2-ї та 3-ї груп-помірна еозинофілія ($p=0,018$).

В біохімічному аналізі крові досліджених пацієнтів виявлена диспротеїнемія за рахунок зниження рівня загального білка та підвищення рівнів α_1 - α_2 - та γ -глобулінів, що вказує на активацію імунної відповіді на наявне гостре або хронічне запалення.

Аналіз показників фосфорно-кальцієвого обміну в певній мірі виявив дисбаланс електролітів в периферичній крові, що проявлявся зниженням рівня Са ті підвищення рівня Р в сироватці крові. У пацієнтів 1-ї групи виявлене достовірне зниження рівня Са в сироватці крові в період розпалу клінічних проявів захворювання ($p=0,0428$). Рівні Р в сироватці крові обстежених дітей достовірно вищі у період розпалу клінічних проявів захворювання у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи ($p_1=0,0117$, $p_2=0,0277$). Аналіз рівнів 25(OH)D3

показав, що у більшості досліджених пацієнтів виявлена його недостатність, а у дітей 2-ї та 3-ї груп його рівень достовірно нижчий, ніж у дітей групи контролю ($p_{к-2}=0,0051$, $p_{к-3}=0,0431$).

В залежності від особливостей патофізіологічних процесів при ГОБ та БА, реакція імунної системи має свої особливості. Заслуговує уваги фагоцитарна ланка імунної системи, як найбільш еволюційно прадавня. В процесі дослідження виявлено, що нормативні показники для пацієнтів в різних вікових групах вірогідно не відрізнялися. Виявлене зниження рівнів ФЧ, НФ, ІАН, МП (СЦК), ЛКБ (СЦК) та підвищення значень NST-тесту, ($p<0,05$) у пацієнтів досліджених груп. Особливості серед показників клітинної ланки імунної системи у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ проявляється підвищенням рівнів CD16,абс. та IRI, зниження рівнів CD3,абс.,CD4,абс.,CD8.абс., ($p<0,05$). У пацієнтів із БА виявляється зниження значень IRI, рівнів CD3,абс.,CD4,абс.,CD8.абс. та підвищення рівнів CD16,абс., ($p<0,05$). У пацієнтів, хворих на БА, встановлена більш виражена дисфункція імунної системи. Отримані лабораторні показники імунної відповіді та їх взаємозв'язки свідчать про наявність запального процесу при цих захворюваннях. Так, виявлені достовірні кореляційні взаємозв'язки рівнів лейкоцитів периферичної крові та паличкоядерних нейтрофілів ($r=+0,61$), лейкоцитів та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($r=+0,55$), частоти дихання (ЧД) і температури тіла (t тіла) ($r=+0,60$), ЧД і частоти серцевих скорочень (ЧСС) ($r=+0,91$), значень п/я нейтрофілів і рівнів насиченості киснем крові (SpO_2) ($r=+0,73$).

Для розуміння ступеню пошкодження епітеліального шару аерогематичного бар'єру, нами проведений аналіз конденсату повітря, що видихається. Звертали увагу на рівні ЗФЛ у КВП, як показників стану мембранної клітини, та Са [81]. Отримані дані показали залежність рівнів показників від періоду захворювання. Так, рівні ЗФЛ у КВП достовірно підвищувались в період розпалу клінічних проявів захворювання, з максимальними значеннями у пацієнтів із БА ($p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0071$, $p_{к-3}=0,0000$). Рівні Са у КВП прямо пропорційно знижувались у пацієнтів досліджених груп в різні періоди

захворювання у порівнянні із дітьми групи контролю ($p < 0,05$). Отримані дані дозволяють розширити думку про вплив хронічного запалення на цілісність мембран клітин епітелію бронхолегеневої системи з порушенням її проникності.

Послідуочий аналіз патологічних процесів виявив наявні достовірні кореляційні взаємозв'язки рівнів ЗФЛ у КВП і віку пацієнтів ($r = -0,45$), їх зросту ($r = -0,46$), маси тіла ($r = -0,45$), а також даними ЧСС ($r = -0,47$), ЧД ($r = 0,55$) і рівнів Са у КВП ($r = -0,52$) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Достовірні взаємозалежності відмічені і між рівнями показників Са у КВП і калію сироватки крові (К) ($r = -0,46$) та 25(ОН) D3 сироватки крові ($r = -0,52$, усі $p < 0,05$). Отримані дані вказують на ранимість цитоплазматичних мембран епітелію у дітей раннього віку, що, можливо, пов'язана із незрілістю даного компоненту. Пошкодження ліпідних мембран клітин призводить до змін кальцієвих каналів, як потенціалкерованих, так і лігандокерованих, які пропускають іони Са через ліпідні мембрани живих організмів. Саме з цим ми пов'язуємо зміни рівнів Са як у КВП, так і в організмі в цілому.

Вивчення таких структур, як білки кальцій-чутливих рецепторів (CaSR) свідчать що у пацієнтів досліджених груп рівень білків CaSR нижче у порівнянні з дітьми групи контролю ($p < 0,05$). Достовірно найнижчі рівні показника виявлено у пацієнтів із БА в період розпалу клінічних проявів захворювання ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0005$, $p_{к-3} = 0,0000$). Відомо, що рівень CaSR збільшується при астматичному стані в клітинах гладкої мускулатури дихальних шляхів, взаємодіючи із місцевими полікатіонами- викликає гіперчутливість і запалення [88,91,111]. Дане дослідження показало можливу тенденцію залежності рівнів даного параметру від кількостей бронхообструкцій та їх тяжкості. Зважаючи на те, що експресія CaSR у пацієнтів із БА підвищується, а рівень білків даних рецепторів у сироватці крові знижується, доцільно говорити про їх перерозподіл із периферичної крові до гладенької мускулатури бронхів із можливим подальшим накопиченням.

Аналіз кореляційних взаємовідносин рівнів CaSR і інших показників вказує на залежність білків CaSR від віку хворих дітей, що підтверджується достовірними

позитивними взаємозв'язками у хворих із повторними епізодами ГОБ та БА ($r=+0,71$ та $r=+0,73$, $p<0,05$) відповідно. Також встановлений достовірний зв'язок рівнів білку CaSR і зросту пацієнтів ($r=+0,73$; $r=+0,74$, $p<0,05$) та маси тіла ($r=+0,71$; $r=+0,69$, $p<0,05$) у хворих із повторними епізодами ГОБ та БА, відповідно. Таким чином, правомірною є думка про ступінь розвитку CaSR в залежності від віку та даними фізичного розвитку (маса тіла, зріст), тобто рівень експресії рецепторів у дітей, скоріше за все, менш виражений, ніж у дорослих.

Доведено, що у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ проявляється достовірний негативний кореляційний зв'язок білків CaSR і фосфору (P) сироватки крові ($r=-0,59$, $p<0,05$). Отримані дані можуть свідчити на користь дії даного електроліту в якості антагоніста, що висвітлено в науковій літературі [113]. Показовими є і виявлені достовірні негативні кореляційні показники у дітей із ГОБ рівнів білків CaSR сироватки крові та таких параметрів як ЧСС ($r=-0,68$) та ЧД ($r=-0,71$, $p<0,05$), що вказують на причетність кальцій-чутливих рецепторів до функціонального стану кардіо-респіраторної системи у хворих на ГОБ та БА.

Заслуговує уваги наявність вірогідного кореляційного взаємозв'язку показників CaSR і IgE ($r=+0,50$, $p<0,05$) сироватки крові у дітей в період розпалу клінічних проявів БА, вказуючи на певну афінність їх дії, що підтверджено літературними даними [91]. Виявлені достовірні негативні кореляційні взаємозв'язки рівнів білку CaSR і β -глобулінів сироватки крові у пацієнтів із повторними епізодами ГОБ ($r=-0,51$, $p<0,05$) та БА ($r=-0,58$, $p<0,05$) можуть вказувати на причетність досліджуваного параметру в імунних реакціях або процесах хронічного запалення.

В результаті проведеного прогностичного статистичного аналізу отриманих показників встановлені порогові значення для діагностики, прогнозування формування та загострення БА. Дані ROC-аналізу показали, що рівні CaSR в сироватці крові дітей $<4,213$ нг/мл у пацієнтів із повторними випадками ГОБ в період розпалу клінічних проявів захворювання можуть слугувати додатковими діагностичним критерієм БА із Se-97,3% та Sp-70,0%. Про ймовірне формування БА може свідчити зниження рівня

білку CaSR нижче, ніж 6,508 нг/мл у сироватці крові у пацієнтів із повторними випадками ГОБ в період ліквідації клінічних проявів захворювання із Se-100% та Sp-100%. Зниження рівня білку CaSR в сироватці крові <4,008 нг/мл у пацієнтів із БА в період ремісії захворювання, передбачає можливе загострення БА із отриманими даними Se-91,89% та Sp-94,59%.

Результати дослідження демонструють, що у КВП рівні ЗФЛ вище за 131,16 ммоль/л та Са нижче за 0,354 ммоль/л у хворих на БА можуть свідчити про ймовірне загострення даної патології (Se-100% та Sp-91,9% для ЗФЛ та Se-91,9% і Sp-97,3%-для Са). Про ймовірне формування БА може свідчити підвищення рівнів ЗФЛ у КВП вище за 106,61 ммоль/л у дітей із частими епізодами ГОБ (більше 3-х) із Se-86,5% та Sp-72,5%.

ВИСНОВКИ

У роботі подано оновлене вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії, а саме: удосконалення діагностики та прогнозування формування і загострення бронхіальної астми у дітей молодшого віку на підставі вивчення білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові та стану епітеліального шару аерогематичного бар'єру в різні періоди захворювання.

1. Рівні білків кальцій-чутливих рецепторів у сироватці крові дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми у періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($N=71,8628$, $p=0,0000$) та при їх ліквідації ($N=48,9032$, $p=0,0000$), статистично значуще знижувались, у порівнянні із дітьми групи контролю, із найнижчими показниками у пацієнтів із бронхіальною астмою в періоді розпалу клінічних проявів захворювання.

2. У пацієнтів із повторними епізодами (до 2-х) гострого обструктивного бронхіту встановлені зміни рівнів Са в сироватці крові в динаміці захворювання із найнижчими його показниками в періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($p=0,0428$). У пацієнтів із частими повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту (>3-х) та бронхіальної астми встановлені зміни рівнів Р у крові в динаміці із найвищими його

показниками у періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($p_2 < 0,05$). Рівень 25(OH) D3 в сироватці крові у пацієнтів із повторними частими епізодами гострого обструктивного бронхіту (>3-х) та бронхіальної астми вірогідно нижчі у порівнянні із дітьми групи контролю ($p < 0,05$).

3. Рівні загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми у періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($N=72,3091$, $p=0,0000$) та при їх ліквідації ($N=58,7229$, $p=0,0000$) статистично значуще підвищувалися у порівнянні із дітьми групи контролю, із найвищими показниками у пацієнтів із бронхіальною астмою в періоді розпалу клінічних проявів захворювання.

4. Рівні кальцію у конденсаті видихуваного повітря у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми у періоді розпалу клінічних проявів захворювання ($N=47,9951$, $p=0,0000$) та при їх ліквідації ($N=30,4663$, $p=0,0000$), статистично значуще знижувалися, у порівнянні із дітьми групи контролю.

5. Діагностично-прогностичними показниками бронхіальної астми з високими ознаками чутливості та специфічності є: рівні білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в періоді розпалу клінічних проявів захворювання нижчі за 4,213 нг/мл для ймовірної діагностики бронхіальної астми ($Se-97,3\%$ та $Sp-70,0\%$); рівні білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в періоді ліквідації клінічних проявів захворювання нижчі за 6,508 нг/мл для ймовірного формування бронхіальної астми ($Se-100\%$ та $Sp-100\%$); рівні білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові дітей із бронхіальною астмою в період ремісії нижчі за 4,008 нг/мл для ймовірного прогнозування ризику загострення бронхіальної астми із ($Se-91,89\%$ та $Sp-94,59\%$); рівні загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря вищі за 106,61 ммоль/л для ймовірного прогнозування формування бронхіальної астми у дітей із частими епізодами (більше 3-х) гострого обструктивного бронхіту ($Se-86,5\%$ та $Sp-72,5\%$); рівні загальних фосфоліпідів у

конденсаті видихуваного повітря у дітей із бронхіальною астмою вперіод ремісії вищі за 131,16 ммоль/л для ймовірного ризику загострення даної патології (Se-100% та Sp-91,9%); рівні кальцію у конденсаті видихуваного повітря нижче за 0,354 ммоль/л у пацієнтів із бронхіальною астмою для ймовірного ризику загострення даної патології (Se-91,9% і Sp-97,3%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Із метою ранньої діагностики та прогнозування формування і загострення бронхіальної астми у дітей молодшого віку до стандартів комплексного обстеження додати визначення рівнів білків CaSR у сироватці крові та рівнів ЗФЛ, Са у КВП.

2. Для діагностики, прогнозування формування та ризику загострення бронхіальної астми у дітей рекомендується вважати та використовувати наступні показники:

- зниження рівнів білків CaSR в сироватці крові у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в періоді розпалу клінічних проявів захворювання нижче 4,213 ng/ml (Se-97,3% та Sp-70,0%) в якості маркера діагностики бронхіальної астми;

- зниження рівнів білків CaSR в сироватці крові у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в період ліквідації клінічних проявів захворювання нижче 6,508 ng/ml (Se-100,0% та Sp-100,0%) в якості маркеру прогнозування формування бронхіальної астми;

- зниження рівнів білків CaSR в сироватці крові дітей із бронхіальною астмою в період ремісії нижче за 4,008 ng/ml (Se-91,89% та Sp-94,59%) як показник можливого загострення захворювання;

- підвищення рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря вище за 106,61 ммоль/л (Se-86,5% та Sp-72,5%) у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в періоді ліквідації клінічних проявів захворювання в якості маркеру прогнозування формування бронхіальної астми;

- підвищення рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря вище за 131,16 ммоль/л у дітей із бронхіальною астмою в періоді ремісії як маркер ризику розвитку загострення бронхіальної астми (Se-100% та Sp-91,9%);

- зниження рівнів Са у конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів із бронхіальною астмою в періоді ремісії нижче за 0,354 ммоль/л як фактор ризику загострення даного захворювання (Se-91,9% і Sp-97,3%).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Крамарьов С.О. Кашель у дітей. Можливості лікування / С.О.Крамарьов, Л.В. Закордонець // Современная педиатрия. – 2018. – No 4(92). – С.98-104.
2. Банадига Н.В. Диференційна діагностика та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому // Modern pediatrics. – 2016. – Т. 7. No103. – С. 67-72.
3. J. Zhai. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants/ Jia Zhai, Yingxue Zou, corresponding author Jie Liu et al. // Italian journal of pediatrics. – 2019. Vol. 45 (1): 19 DOI: 10.1186/s13052-019-0609-y.
4. Padem N. The infant and toddler with wheezing / Padem Nurcicek, Glick Robison Rachel. // Allergy and Asthma Proceedings. – 2019. Vol. 40. No6. – P. 393-395.
5. Н. І. Макєєва, Н. П. Алексєєва, В. М. Малахова, М. К. Бірюкова, В. М. Цимбал, К. К. Ярова, Г. І. Семеренко, Н. В. Усова .Про наболіле: бронхообструктивний синдром у дітей – що чекати в майбутньому // 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. / ХНМУ. – Харків, 2018. – С. 137.
6. Umanets TR, Lapshyn VF, Stepanova LS, Rudnev AA, et al. (2020). Virusinduced asthma exacerbations in children: efficiency and tolerability of the «Esberitox» medication. Ukrainian journal Perinatology and Pediatrics. 1(81): 64–69. doi 10.15574/PP.2020.81.64
7. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. J Paediatr Child Health. 2022 Oct;58(10):1741-1746. doi: 10.1111/jpc.16197.
8. Рекалова О. М. Роль фунгальної сенсibiliзації у патогенезі астми та алергічних захворювань / О. М. Рекалова, Л. В. Петренко // Астма та алергія. –2018. – No4. – С. 37-45.

9. Волосовець О.П. Спектр сенсibiliзації у дітей раннього віку з IgE- залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону /О.П. Волосовець, С.В. Врублевська // Здоров'є ребенка. – 2015. – No1(60). – С.81–86.

10. Zhang JL. Programmed vaccination may increase the prevalence of asthma and allergic diseases / Zhang Jun-Li, Ma Zhuang, Sun Wen-Wu, Cao Jian-Ping, Wang Zhong-Hua, Cui Hai-Yang // American Journal of Rhinology and Allergy. – 2016. – Vol. 30, No 4. – p. 113-117. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4335.

11. Díaz-Soto G, Rocher A, García-Rodríguez C, Núñez L, Villalobos C. The Calcium-Sensing Receptor in Health and Disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2016;327:321-369. doi: 10.1016/bs.ircmb.2016.05.004. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27692178.

12. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Dec;15(1):33-51. doi: 10.1038/s41574-018-0115-0. PMID: 30443043; PMCID: PMC6535143.

13. Leach K, Hannan FM, Josephs TM, Keller AN, Møller TC, Ward DT [et all]. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Calcium-Sensing Receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):558-604. doi: 10.1124/pr.119.018531.

14. Чекман, І. С., Горчакова, Н. О., Бережний, В. В., Давидюк, А. В., Романько, М. Р. (2017). Фармакологія вітаміну D. *Современная педиатрия*, (2), 28-36. doi 10.15574/SP.2017.82.28.

15. Волкова Ю.В.. "Аналіз захворюваності дитячого населення, що мешкає в промисловому мегаполісі" *Вісник проблем біології і медицини*, Том. 1, no. 1 (148), 2019, pp. 81-85.

16. 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: 18-28.

17. Сердюк О. І., Самусенко С. О., Філатова І. В. Захворюваність дітей України на хвороби верхніх дихальних шляхів, вуха та соскоподібного відростка: сучасні аспекти.

Міжнародний медичний журнал . 2020. Т. 26, № 3. С. 60-66. URL: <http://jnas.nbuiv.gov.ua/article/UJRN-0001177716>

18. Кривич, І. П., Ю. Ю. Чумак, and Г. М. Гусєва. "Сучасний стан здоров'я населення України." *Довкілля та здоров'я* 3.100 (2021): 4-12.

19. Doss AMA, Stokes JR. Viral Infections and Wheezing in Preschool Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022 Nov;42(4):727-741. doi: 10.1016/j.iac.2022.05.004.

20. Гончарук Сергей. Лечение бронхообструктивного синдрома у детей. In: *Actualități în pneumologia copilului*. 2023. p. 26-31.

21. Кожина, О. (2021). Вплив екологічних факторів на прояв респіраторних захворювань. *Здоров'я дитини*, 13 (5), 467–471. doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141561

22. Н. І. Макєєва, О. О. Афанасьєва, Н. П. Алексєєва, К. К. Ярова, В. М. Малахова, П. І. Одинець/ Бронхообструктивний синдром та формування хронічної бронхолегеневої патології у дітей: фактори ризику// Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 17-18 березня 2020 року / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2020. – С. 100–102.

23. Ma H, Li Y, Tang L, Peng X, Jiang L, Wan J, Suo F, Zhang G, Luo Z. Impact of childhood wheezing on lung function in adulthood: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Feb 2;13(2):e0192390. doi: 10.1371/journal.pone.0192390.

24. Pite H. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents/ Helena Pite, Angela Gaspar, Mario Morais-Almeida // *Allergy and asthma proceedings*. – 2016. – Vol 31. No.3. – P. 231-241. doi: 10.2500/aap.2016.37.3955.

25. Kwong CG, Bacharier LB. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;19(2):148-153. doi: 10.1097/ACI.0000000000000516.

26. Mansbach JM, Ying QS, Espinola JA, Hasegawa K, Sullivan AF, Camargo CA. Recurrent wheezing phenotypes after severe bronchiolitis and progression to asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023 Feb;2(1):84-87. doi: 10.1016/j.jacig.2022.08.008.
27. Кенс, О. В., Н. С. Лук'яненко, and О. З. Гнатейко. "Вплив імуномодулюючої терапії інтерфероном альфа-2b рекомбінантним людини на рівень цитокінів у крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту." *Современная педиатрия* 1 (2018): 30-38.
28. Абатуров, О. Є.; Русакова, О. О. Імуногенетичні аспекти протизапальної терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку. *Здоров'я ребенка*, 2015, 7.67: 41-45.
29. Ковальчук М.П. Бронхіальна астма у дітей у практиці сімейного лікаря / Ковальчук М.П. // *Сімейна медицина*. – 2017. – Т. 73, №5. – С. 88-91.
30. Фещенко Ю. І. Нові підходи покращення лікування бронхіальної астми у світовій практиці / Фещенко Ю. І. // *Asthma and Allergy*. – 2019. Т.4. с.56-57.
31. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. <http://www.ginasthma.org/>.
32. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Padilla O, Casanello P, Krause BJ, Borzutzky A. The asthma predictive index as a surrogate diagnostic tool in preschoolers: Analysis of a longitudinal birth cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Oct;56(10):3183-3188. doi: 10.1002/ppul.25592.
33. Biagini Myers JM, Schauburger E, He H, Martin LJ, Kroner J, Hill GM, Ryan PH, LeMasters GK, Bernstein DI, Lockey JE, Arshad SH, Kurukulaaratchy R, Khurana Hershey GK. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 May;143(5):1803-1810.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.037.
34. Перцева Т.О. Труднощі диференційного діагностики при бронхіальній астмі / Т.О. Перцева / *Здоров'я України*. – 2016. – Т. 3, No 34. – с.24-26.

35. Hoch HE. Asthma in Children: A Brief Review for Primary Care Providers / Heather E Hoch, Paul R Houin, Paul C Stillwell // *Pediatric annals*. – 2019.– Vol. 48, No3. – P. 103-109. doi: 10.3928/19382359-20190219-01.
36. Майданник В. Г. Бронхіальна астма у дітей : навчальний посібник / В. Г. Майданник, О. І. Сміян, П. І. Січненко та ін. ; за ред. проф. В.Г. Майданника та проф. О. І. Сміяна.// – Суми : Сумський державний університет, 2017. – 243 с. ISBN 978-966-657-663-0.
37. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov-Dec;4(6):1111-1122. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.003.
38. Gao Y, Nanan R, Macia L, Tan J, Sominsky L, Quinn TP, O'Hely M, Ponsonby AL, Tang MLK, Collier F, Strickland DH, Dhar P, Brix S, Phipps S, Sly PD, Ranganathan S, Stokholm J, Kristiansen K, Gray LEK, Vuillermin P. The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep;148(3):669-678. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.011.
39. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):854-866. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31861-4.
40. Bacharier LB. Longitudinal Phenotypes of Respiratory Health in a High-Risk Urban Birth Cohort / Leonard B Bacharier, Avraham Beigelman, Agustin Calatroni, Daniel J Jackson, Peter J Gergen, et all. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019. – Vol. 199, No1. – P. 71-82. doi: 10.1164/rccm.201801-0190OC.
41. Strelkova M. I. G. S. Senatorova Features of Phenotypic Manifestations, Anamnesis, Connective Tissue Metabolism among Children on the Background of Acute Bronchitis / M. I. Strelkova, // *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. – 2020. – № 5 (1). – С. 204–209.

42. Polinski KJ. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Asthma in Offspring / Kristen J Polinski, Jihong Liu, Nansi S Boghossian, Alexander C McLain// Preventing chronic disease. – 2017. – Vol. 14:E109. doi: 10.5888/pcd14.170196.
43. Beckhaus AA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis// Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedon JC, Castro-Rodriguez JA. // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, No 12. – P. 1588–1604. doi:10.1111/al.12729.
44. Örtqvist AK, Lundholm C, Fang F, Fall T, Almqvist C. Parental antibiotics and childhood asthma—a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1451-1454.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.009.
45. Bai L, Zhao D, Cheng Q, Zhang Y, Wang S, Zhang H, Xie M, He R, Su H. Trimester-specific association between antibiotics exposure during pregnancy and childhood asthma or wheeze: the role of confounding. *Ann Epidemiol*. 2019 Feb;30:1-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.003.
46. Lamont RF, Møller Luef B, Stener Jørgensen J. Childhood inflammatory and metabolic disease following exposure to antibiotics in pregnancy, antenatally, intrapartum and neonatally. *F1000Res*. 2020 Feb 25;9:F1000 Faculty Rev-144. doi: 10.12688/f1000research.19954.1.
47. Malaeb D, Hallit S, Sacre H, Rahme C, Malaeb B, Hallit R, Salameh P. Preconception exposure to over-the-counter medications and antibiotics and the risk of childhood asthma in Lebanon: A cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021 Mar 1;49(2):104-112. doi: 10.15586/aei.v49i2.46.
48. Котова Н., Старець О., Коваленко Д. (2022). Вплив пасивного куріння на респіраторну патологію, сенсibiliзацію та розвиток алергічних захворювань у дітей раннього віку (огляд літератури). *Здоров'я Дитини*, 16 (5), 368–374. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.5.2021.239717>.
49. Wu C, Zhang Y, Wei J, Zhao Z, Norbäck D, Zhang X, Lu C, Yu W, Wang T, Zheng X, Zhang L. Associations of Early-Life Exposure to Submicron Particulate Matter With

Childhood Asthma and Wheeze in China. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2236003. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36003.

50. Shipp CL, Gergen PJ, Gern JE, Matsui EC, Guilbert TW. Asthma Management in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Jan;11(1):9-18. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.031.

51. Murrison LB Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. / Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. // *J Clin Invest*. 2019 Apr 1;129(4):1504-1515. doi: 10.1172/JCI124612.

52. Jartti T. Role of viruses in asthma. / Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. // *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):61-74. doi:10.1007/s00281-020-00781-5.

53. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020 Aug 27;11:1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907.

54. León B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy*. 2023 Jan 10;3:1080153. doi: 10.3389/falgy.2022.1080153.

55. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS Jr, Dupont WD et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1669-1680. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5.

56. Brittan MS Association between early childhood lower respiratory tract infections and subsequent asthma. / Brittan MS, Moss A, Watson JD, Federico MJ, Rice JD, Dempsey AF, Ambroggio L. // *J Asthma*. 2022 Nov;59(11):2143-2153. doi:10.1080/02770903.2021.1999469.

57. Kim DI Comparison of asthma phenotypes in OVA-induced mice challenged via inhaled and intranasal routes. / Kim DI, Song MK, Lee K. // *BMC Pulm Med*. 2019 Dec 10;19(1):241. doi: 10.1186/s12890-019-1001-9.

58. Bacharier LB, Jackson DJ. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Mar;151(3):581-589. doi:10.1016/j.jaci.2023.01.002.

59. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):975-991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.

60. S. C. Hall, K. D. Fischer, and D. K. Agrawal, “The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle,” *Expert Review of Respiratory Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 127–135, 2016. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1128326>
61. Niloufer S. Ali, Kashmira Nanji “ A Review on the Role of Vitamin D in Asthma” *Cureus* 9(5): e1288, May 29, 2017. doi:10.7759/cureus.1288
62. N. Esfandiari, F. Alaei, S. Fallah, D. Babaie, and N. Sedghi, “Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children,” *Italian Journal of Pediatrics*, vol. 42, no. 1, pp. 1–6, 2016.
63. Ботьбот, Ю.К., Годяцька, К.К. Вплив саплементациі вітаміну D3 на перебіг гострого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку. *Zdorov'e Rebenka*. 2019;14(4):218-224. doi: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174034.
64. Salameh L, Mahmood W, Hamoudi R, Almazrouei K, Lochanan M, Seyhoglu S, Mahboub B. The Role of Vitamin D Supplementation on Airway Remodeling in Asthma: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 May 26;15(11):2477. doi: 10.3390/nu15112477.
65. Конопля Л.А.; Топлюк К.С.; Боровик К.М.. Особливості патофізіологічних механізмів впливу вітаміну D у патогенезі розвитку бронхіальної астми . *Development, education, culture: integration trends in the modern world*, 2023, 261.
66. Яворовський О.П. Вплив наночастинок нітриду титану на ультраструктуру респіраторного відділу легень щурів у хронічному експерименті / О.П. Яворовський, Л.О. Стеченко, Н.В. Солоха, О.І.Кривошеєва, С.М. Чухрай // *Environment and Health*. 2017. – No2. – С. 4-7.
67. Knudsen, L., Ochs, M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol* 150, 661–676 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1747-9>.
68. Golubinskaya E. P. Dysregulation of VEGF-dependent angiogenesis in cavernous lung tuberculosis / E P Golubinskaya, T G Filonenko, T V Kramar, et al. // *Pathophysiology*. – 2019. Vol. 26. No3. P – 381-387.

69. Handa T. Platelet aggregability in patients with interstitial pneumonias /Handa T1, Watanabe K, Tanizawa K, Oga T, Aihara K, Ikezoe K, et al. // Sarcoidosis,vasculitis, and diffuse lung diseases . – 2016. – Vol. 33, No 2. – P. 143-50.

70. El Basset Abo El Ezz AA. The predictive value of Von Willebrand factor antigen plasma levels in children with acute lung injury / Ahmed Abd El Basset Abo El Ezz, Maher Ahmed Abd El Hafez, Doaa Mohamed El Amrousy, Ghada Abd ElMomen Suliman // Pediatric pulmonology. – 2017. – Vol. 52, No 1. – P. 91-97. doi:10.1002/ppul.23518.

71. Matt S. Zinter. Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome / Matt S. Zinter, Kevin L. Delucchi, Michele Y. Kong, Benjamin E. Orwoll, Aaron S. Spicer, Michelle J. Lim et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 199, No2. – P. 181-189. doi: 10.1164/rccm.201804-0678OC.

72. Makieieva NI, Andrushchenko VV. (2023). The von Willebrand factor as a marker of partially controlled asthma severity in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 31-38. doi 10.15574/SP.2023.133.31.

73. Green C. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / Green C, Turner A. // Respiratory Research. – 2017. –Vol. 18, No 1. – P. 20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1.

74. Васильченко Ю. В. Роль судинних факторів запалення, адгезії та функціонального стану ендотелію судин у формуванні та прогнозуванні бронхіальної астми у дітей : дис. канд. мед. наук : 14.01.10 – Педіатрія / Ю. В. Васильченко ; Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – 171 с.

75. Макєєва, Н.,Коваль, В. (2023). IL-6 і TGF- β як маркери пошкодження аерогематичного бар'єру у дітей з гострою лімфобластною лейкемією: клінічні та прогностичні аспекти. Український радіологічний та онкологічний журнал, 31(2), 161-174. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.161-174>.

76. Costa E.D. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases / E.D. Costa, B.A. Rezende, S.F. Cortes, V.S. Lemos // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – Vol.7. – p.206. – <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00206>.

77. Katusic Z.S. Neurovascular Protective Function of Endothelial Nitric Oxide- Recent Advances / Z.S. Katusic , S.A. Austin // *Circ J*.- 2016. – Vol. 80, No7. –P.1499-1503.

78. Davis MD. Exhaled Breath Condensate: An Update / Davis MD, Montpetit AJ. // *Immunology and allergy clinics of North America*. – 2018. – Vol. 38, No 4. – P. 667-678. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.002.

79. Koloskova O. K. Content of Markers of Respiratory Tract Remodeling in Exhaled Breath Condensate in Children Suffering from Bronchial Asthma / O. K.Koloskova, T. M. Bilous, G. A. Bilyk et al. // *Journal of Medical Sciences*. – 2017.Vol. 37 (5). – P. 190-194.

80. Bodini A. Serum and exhaled breath condensate leptin levels in asthmatic and obesity children: a pilot study / Bodini A, Tenero L, Sandri M, Maffeis C, Piazza M, Zanoni L, Peroni D, Boner A, Piacentini G // *Journal of breath research*. – 2017. –Vol. 11, No 4. – P. 046005. doi 10.1088/1752—7163/aa61c5.

81. Н.І.Макеєва, В.М.Малахова.Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2018.4(92):22-26;doi10.15574/SP.2018.92.22

82. Tianlei Wen et al. „Structural basis for activation and allosteric modulation of full-length calcium-sensing receptor.Sci. Adv.7,eabg1483(2021).DOI:10.1126/sciadv.abg1483.

83. Chavez-Abiega S, Mos I, Centeno PP, Elajnaf T, Schlattl W, Ward DT, Goedhart J, Kallay E. Sensing Extracellular Calcium - An Insight into the Structure and Function of the Calcium-Sensing Receptor (CaSR). *Adv Exp Med Biol*. 2020;1131:1031-1063. doi: 10.1007/978-3-030-12457-1_41.

84. Jeong S, Kim JH, Kim MG, Han N, Kim IW, Kim T, Oh JM. Genetic polymorphisms of CASR and cancer risk: evidence from meta-analysis and HuGE review. *Onco Targets Ther*. 2016 Feb 9;9:655-69. doi: 10.2147/OTT.S97602.

85. Tuffour A, Kosiba AA, Zhang Y, Peprah FA, Gu J, Shi H. Role of the calcium-sensing receptor (CaSR) in cancer metastasis to bone: Identifying a potential therapeutic target. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021 Apr;1875(2):188528. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188528.
86. Agarwal S, Kardam S, Chatterjee P, Kumar C, Boruah M, Sharma MC, Tabin M, Ramakrishnan L. CaSR expression in normal parathyroid and PHPT: new insights into pathogenesis from an autopsy-based study. *J Endocrinol Invest*. 2022 Feb;45(2):337-346. doi: 10.1007/s40618-021-01646-w.
87. Diao J, DeBono A, Josephs TM, Bourke JE, Capuano B, Gregory KJ, Leach K. Therapeutic Opportunities of Targeting Allosteric Binding Sites on the Calcium-Sensing Receptor. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021 Mar 8;4(2):666-679. doi: 10.1021/acscptsci.1c00046.
88. Yarova PL, Stewart AL, Sathish V, Britt RD Jr, Thompson MA, P Lowe AP, Freeman M, Aravamudan B, Kita H, Brennan SC, Schepelmann M, Davies T, Yung S, Cholisoh Z, Kidd EJ, Ford WR, Broadley KJ, Rietdorf K, Chang W, Bin Khayat ME, Ward DT, Corrigan CJ, T Ward JP, Kemp PJ, Pabelick CM, Prakash YS, Riccardi D. Calcium-sensing receptor antagonists abrogate airway hyperresponsiveness and inflammation in allergic asthma. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra60. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa0282.
89. Iamartino L, Brandi ML. The calcium-sensing receptor in inflammation: Recent updates. *Front Physiol*. 2022 Nov 18;13:1059369. doi: 10.3389/fphys.2022.1059369.
90. Chen X, Lu W, Lu C, Zhang L, Xu F, Dong H. The CaSR/TRPV4 coupling mediates pro-inflammatory macrophage function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023 Apr;237(4):e13926. doi: 10.1111/apha.13926.
91. Zhao-Yan Xiang, Di-Di Tao The role of calcium-sensitive receptor in ovalbumin-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in juvenile mice with asthma/*Kaohsiung journal of Medical science* // Volume 39, Issue 6, June 2023, p. 1203-1212. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12601>.

92. Al-Shamrani A. Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management / Abdullah Al-Shamrani, Khalid Bagais, Ayed Alenazi, Mansour Alqwaiee, Adel S. Al-Harbi // *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. – 2019. Vol. 6. No2. – P. 68-73. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.02.003.
93. Tenevo L. Recurrent wheezing in children / Tenevo L., Piazza M., Piacentini G. // *Translational Pediatrics*. – 2016. Vol. 5, No1. – P. 31-36. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.01.
94. Черненко, Л. Н., Цюра, О. Н., Тельнова, Л. Г., & Мищенко, М. А. (2015). Стратифікація факторів розвитку кардіоваскулярного ризику у дітей з бронхолегочною патологією. *Медичний форум*, 126.
95. Волосовець, О. П., Кривоустов, С. П., Макуха, М. Т., & Купкіна, А. В. (2015). Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням.
96. Коваленко, Д. А. "Негативні наслідки впливу вторинного тютюнового диму на здоров'я дітей перших п'яти років життя." (2022).
97. Похилько, В. І., Цвіренко, С. М., Соловійова, Г. О., Чернявська, Ю. І. (2016). Вплив забезпечення нутрієнтами в пренатальному і грудному віці на розвиток ожиріння у дітей. *Современная педиатрия*, (7), 106.
98. Юхименко, О. О. "Вплив перинатальних факторів на ризик розвитку рецидивуючого обструктивного бронхіту у дітей." *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика* 24 (4) (2015): 112-116.
99. В. В. Лазуренко, Є. Є. Білий, В. І. Черепова, О. І. Каліновська, І. Б. Борзенко. «Бронхіальна астма як фактор виникнення плацентарної дисфункції». *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. – 2020. – № 26 (червень). – С. 31–35.
100. Malakhova V. Anamnestic risk factors for asthma development in infants / V. Malakhova // *Inter Collegas*. – 2020. – Vol. 7 (№ 1). – P. 5–9.
101. Дитятковський, В. О. "Атопічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми Частина 2. Перспективні генотип-асоційовані механізми та маркери хвороб атопічного маршу в дітей." *Здоров'я дитини* 12, № 5 (2017): 604-610.

102. Дитятковський, В. О. "Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування atopічного маршу в дітей." *Здоров'я дитини Child's Health* 1166 (2022): 362.
103. Ntontsi P. Genetics and Epigenetics in Asthma. / Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. // *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 27;22(5):2412. doi:10.3390/ijms22052412.
104. Ботьбот Ю.К., Годяцька К.К., Бордій Т.А "Значення дефіциту вітаміну D у формуванні повторних епізодів бронхообструктивного синдрому у дітей молодшого віку" .Проблеми клінічної педіатрії, 1 (39). pp. 17-27. ISSN 1998-6475 (2018).
105. В.Г. Чернуський О.Л. Говаленкова Г.В. Летяго Т.В. Євдокимова Концепція розвитку імунopatологічних механізмів при бронхіальній астмі у дітей .Медицина сьогодні і завтра. Том 66 № 1 (2015).
106. Ошлянська, О. А., Задорожна, Т. Д., Пустовалова, О. І., Вовк, В. М. (2017). Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Современная педиатрия*, (5), 26-32.
107. Фещенко, Ю. І., Ільїнська, І. Ф., Курик, Л. М., Матвієнко, Ю. О., Ареф'єва, Л. В. (2020). Диференціювання патологічних та адаптаційних імунологічних механізмів при бронхіальній астмі та їх значення в прогнозуванні її неконтрольованого перебігу. *Астма та алергія*, (4), 13-24.
108. Комлевой О. М. "Аналіз складу конденсату вологи видихуваного повітря у дітей, хворих на бронхіальну астму." *Одеський медичний журнал* №1 (165),2018,с.55-58.
109. Antypkin Yu.H.,Chumachenko N.H..Aminokyslotnyi sklad syrovatky krovi ta kondensatu vydykhuvanoho povitria u ditei z bronkhialnoiu astmoiu.Perynatolohiia i pediatriia.Ukraina.,4 (72) 2017, s 99-105.
110. K. N. Carroll, T. Gebretsadik, E. K. Larkin et al., "Relationship of maternal vitamin D level with maternal and infant respiratory disease," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,vol.205,no.3,pp. 215.e1–215.e7, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.04.002>

111. Anne M. Roesler Calcium sensing receptor in developing human airway smooth muscle/ Anne M. Roesler, Sarah A. Wicher, Jovanka Ravix [et al.] // Journal of Cellular Physiology, volume 234, issue 8, august 2019, p.14187-14197 <https://doi.org/10.1002/jcp.28115>

112. Geoffrey N. Hendy Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis/ Geoffrey N. Hendy, Lucie Canaff// Seminars in Cell and Developmental Biology, 2016, 49, 37–43.

113. Centeno PP, Binmahfouz LS, Alghamdi K, Ward DT. Inhibition of the calcium-sensing receptor by extracellular phosphate ions and by intracellular phosphorylation. Front Physiol. 2023 Mar 31;14:1154374. doi: 10.3389/fphys.2023.1154374.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Kolisnyk VO, Odynets YV. (2023). Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7(135): 38-43. doi 10.15574/SP.2023.135.38. (Здобувач особисто провів літературний огляд та підбір хворих, провів діагностичні дослідження рівнів білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).
2. Kolisnyk, V., Odynets, Y. (2023). Clinical significance of calcium-sensing receptors in the development and course of recurrent wheezing and asthma in young children. *ScienceRise: Medical Science*, 5 (56), 29–35. doi:10.15587/2519-4798.2023.295489. (Здобувач провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження білків кальцій-чутливих рецепторів в сироватці крові, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).
3. . Kolisnyk, V., Odynets, Y. (2024). Analysis of exhaled breath condensate in patients with asthma and recurrent wheezing. *ScienceRise: Medical Science*, 1 (58), 4-10. doi:10.15587/2519-4798.2024.298556. (Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження конденсату повітря, що видихається, опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Kolisnyk V. The role of protein calcium-sensitive receptor in the course of wheezing in children / V. Kolisnyk // ISIC-2022 : International Scientific Interdisciplinary Conference, Kharkiv, 23–25th November 2022 : abstract book / KhNMU. – Kharkiv, 2022. – P. 205–206. (Здобувачем опрацьовано вітчизнані та закордонні літературні джерела, виконано підбір хворих, проведено діагностичні дослідження, опрацьовано та проаналізовано дані).

2. Колісник В. О. Рівень білку кальцій-чутливих рецепторів при синдромі бронхообструкції у дітей молодшого віку / В. О. Колісник // Актуальні питання клінічної медицини : тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 року / ЗМАПО. – Запоріжжя, 2022. – С. 95. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацьовував, проаналізував й узагальнив дані).

3. Ю. В. Одинець, В. О. Колісник. Перебіг гострого обструктивного бронхіту в структурі легеневих захворювань у дітей м. Харкова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова LXV науково-практична конференція, Тернопіль, Україна, 9 червня 2022 року / ТНМУ. – Тернопіль, 2022. – С. 80–81. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацьовував, проаналізував й узагальнив дані).

4. Колісник В.О. «Білок кальцій-чутливих рецепторів при бронхіальній астмі у дітей молодшого віку» Науково-практична конференція "ІРІР-2023" присвячена пам'яті В.Г.Майданника, 19-20 квітня, 2023 року, м.Київ. Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement №1 (137) 2023, с.48-49. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацьовував, проаналізував й сформулював висновки).

5. Колісник В.О. «Рівень білку кальцій-чутливих рецепторів на фоні перебігу бронхіальної астми у дітей» Міжнародна науково-практична конференція «Молодіжна наука заради миру та розвитку», 8-10 листопада 2023 року,

м,Чернівці,с.53-56. (Здобувач зробив підбір хворих,набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані).

6.Вікторія Колісник, Юрій Одинець «Значення рівня білку кальцій-чутливих рецепторів в перебігу бронхіальної астми у дітей молодшого віку» Науково-практична конференція з міжнародною участю «V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення", 17-18 листопада 2023 року (стендова доповідь). (Здобувач зробив підбір хворих,набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, сформулював висновки).