

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Кулік Тетяна Вікторівна

УДК 616.248-053.2-036-078-092(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

РОЛЬ ХІТИНАЗОПОДІБНОГО БІЛКА UKL-40 ТА ОСТЕОПОНТИНУ В  
ПАТОГЕНЕЗІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ  
АСТМИ У ДІТЕЙ

228 - «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ Кулік Т.В.

Науковий керівник: **Клименко Вікторія Анатоліївна**

доктор медичних наук, професор

Харків – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Кулік Т.В.* Роль хітиназоподібного білка YKL-40 та остеопонтину в патогенезі та прогресуванні перебігу бронхіальної астми у дітей - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (Педіатрія). – Харківський національний медичний університет, Харків, 2023.

Науковий керівник: Клименко Вікторія Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Дисертація присвячена удосконаленню прогнозу бронхіальної астми у дітей на підставі визначення ролі остеопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40 в прогресуванні захворювання.

Об'єктом дослідження є бронхіальна астма.

Завданнями дослідження було вивчення клініко-параклінічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей, з'ясування особливостей сенсibiliзації до мажорних та мінорних компонентів алергенів у дітей з бронхіальною астмою, визначення рівня остеопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40 у дітей з бронхіальною астмою та здорових дітей; розробка прогностичних критеріїв перебігу бронхіальної астми та теоретичне обґрунтування напрямків ведення дітей з бронхіальною астмою на регіональному рівні.

Матеріалом для дослідження були дані 120 дітей (100 дітей з бронхіальною астмою та 20 здорових дітей). Клінічні, параклінічні, алергологічні дослідження проведено у 120 дітей. Визначення остеопонтину та хітиназоподібного білка в сироватці крові проводили 96 дітям: 80 дітям з бронхіальною астмою та 16 здоровим дітям.

Застосовано методи дослідження: клініко-анамнестичний, лабораторний, імунологічний, інструментальний, аналітико-статистичний. Рівень остеопонтину та хітиназоподібного білку YKL-40 у сироватці крові

визначали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми “Human OPN (osteopontin) Elisa Kit Picokine” компанія «Boster Biological Technology» (США) та “Human YKL-40 Elisa Kit” компанія «Elabsiense Biotechnology» (США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Використовували непараметричні методи описової та порівняльної статистичної обробки матеріалу, ROC – аналіз.

При зборі анамнезу визначено можливі фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей: обтяжена спадковість (58 %), наявність у приміщенні домашніх тварин (52 %), пухових подушок та килимове покриття (15 %), бібліотека (12 %), цвіль (13 %).

Продемонстровано особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей: найчастіше визначений інтермітуючий та легкий персистуючий перебіг (69 %) у порівнянні з середньотяжким та тяжким персистуючим (31 %). Виявлено ранню маніфестацію астми (до 6 років) у більшості дітей (74 %).

Визначено, що «атопічний марш» в анамнезі був у більшості дітей (70 %). Ранню маніфестацію астми (до 6 років) визначено у 74 % дітей здебільшого з середньотяжким та тяжким персистуючим перебігом захворювання.

З’ясовано недолік ведення дітей з бронхіальною астмою, а саме: поганий контроль у 61% дітей, який включає відсутність контролю (19 %) або частковий контроль (42 %).

Показано, що 14 (22,9 %) дітей взагалі не отримували базисну терапію, серед них 5 (8,1 %) сімей навіть не розуміли цього терміну; 23 (37,7 %) дітям батьки передчасно припиняли базисну терапію, а 24 (39,3 %) дітей не зверталися за допомогою лікаря своєчасно.

Визначено, що загальний імуноглобулін Е перевищує нормативні значення у 90 дітей з БА, середній його рівень складає: 386 МО/мл при інтермітуючому перебігу, 473 МО/мл при легкому персистуючому перебігу,

619 МО/мл при середньотяжкому перебігу, 786 МО/мл при тяжкому перебігу. Продемонстровано, що у дітей з бронхіальною астмою підвищено достовірно рівні CD 3 (71,5 %) та CD 4 (40,3 %).

Визначено високу частоту гіперчутливості до пилкових, побутових та харчових алергенів.

Визначено гіперчутливість до пилкових алергенів: амброзії (75 % ); пилку тимофіївки (61 %), берези (56 %), вільхи (41%), соняшника (41%); до побутових алергенів: домашнього пилу (62 %), бібліотечного пилу (54%); епідермальних алергенів: шерсті собаки – (51 %), шерсті kota (45 %), шерсті кролика (18 %), до вовни вівці (16 %); до харчових алергенів: шоколаду (35 %), жовтка яйця (31 %), яблука (28 %), білка яйця – у 27 (27 %), гарбуза (25 %), груші (22 %). Новим для Харківського регіону визначено сенсibiliзацію до кліща *Blomia tropicalis* (12 %), що потребує включення цього алергену до стандарту діагностики алергії в Україні.

Визначено рівні остеопонтину сироватки крові у дітей з бронхіальною астмою залежно від ступеня тяжкості: інтермітуючою (19,4 нг/мл), легкою персистуючою (24,1 нг/мл), середньотяжкою персистуючою (29,5 нг/мл) та тяжкою персистуючою (31,3 нг/мл), що достовірно збільшено у порівнянні зі здоровими дітьми (8,2 нг/мл). Доведено, що остеопонтин сироватки крові не відрізняється достовірно між дітьми з інтермітуючою та легкою персистуючою, та між дітьми з середньотяжкою персистуючою та тяжкою персистуючою бронхіальною астмою.

Доведено також, що рівень остеопонтину сироватки крові  $> 11,4$  нг/мл (чутливість - 100 %, специфічність - 100 %), рівень хітиназоподібного білка UKL-40 сироватки крові  $> 11,2$  пг/мл є діагностичними критеріями бронхіальної астми у дітей (чутливість - 100 %, специфічність - 100 %)

Визначено рівні хітиназоподібного білка UKL-40 сироватки крові у дітей з БА інтермітуючою (17,6 пг/мл), легкою персистуючою (21,2 пг/мл), середньотяжкою персистуючою (27,0 нг/мл) та тяжкою персистуючою (29,2 нг/мл), що достовірно збільшено у порівнянні зі здоровими дітьми (8,2

нг/мл). Хітиназоподібний білок сироватки крові не відрізняється достовірно між дітьми з інтермітуючою та легкою персистою, та між дітьми з середньотяжкою персистою та тяжкою персистою бронхіальною астмою.

Доведено результатами ROC-аналізу, що рівень остеопонтину сироватки крові  $> 26,5$  нг/мл має прогностичне значення в прогресуванні бронхіальної астми у дітей при зміні перебігу з легкого персистою до середньотяжкого персистою з чутливістю 90,4% та специфічністю 84,0%. А рівень хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові  $> 26,5$  нг / мл має прогностичне значення в прогресуванні бронхіальної астми у дітей при зміні перебігу з легкого персистою до середньотяжкого персистою (чутливість 95,2 %, специфічність 68,0 %).

Розроблено рекомендації для удосконалення прогнозування прогресування бронхіальної астми у дітей, представлено теоретичне обґрунтування ведення дітей з бронхіальною астмою додатково до нормативних Наказів МОЗ України. Доведена необхідність посилення методів контролю бронхіальної астми у дітей, поширення інформації серед медичних працівників, батьків, дітей, впровадження отриманих результатів в освітній процес при підготовці медичних працівників, модифікації способу життя при гіперсенсibiliзації.

Запропоновані нові підходи для удосконалення прогнозування прогресування бронхіальної астми у дітей та покращення якості життя дітей з бронхіальною астмою та членів їх родин.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, сенсibiliзація, остеопонтин, хітиназоподібний білок YKL-40

## SUMMARY

*Kulik T.V.* The role of chitinase-like protein YKL-40 and osteopontin in the pathogenesis and progression of bronchial asthma in children - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 "Pediatrics" (Pediatrics). - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2023.

Supervisor: Klymenko Victoria Anatoliivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics No. 2, Kharkiv National Medical University.

The thesis is devoted to improving the prognosis of bronchial asthma in children based on the determination of the role of osteopontin and chitinase-like protein YKL-40 in the progression of the disease.

The object of the study was bronchial asthma.

The aims of the research were to study the clinical and paraclinical features of the course of bronchial asthma in children, to find out the features of sensitization to major and minor components of allergens in children with bronchial asthma, to determine the level of osteopontin and chitinase-like protein YKL-40 in children with bronchial asthma and healthy children; development of prognostic criteria for the course of bronchial asthma and theoretical substantiation of directions for managing children with bronchial asthma at the regional level.

The material for the study was the data of 120 children (100 children with bronchial asthma and 20 healthy children). Clinical, paraclinical, and allergological studies were conducted in 120 children. Determination of osteopontin and chitinase-like protein in blood serum was performed in 96 children: 80 children with bronchial asthma and 16 healthy children.

Research methods are applied: clinical and anamnestic, laboratory, immunological, instrumental, analytical and statistical. The level of osteopontin and chitinase-like protein YKL-40 in blood serum was determined by the immunoenzymatic method using commercial test systems manufactured by the

company "Human OPN (osteopontin) Elisa Kit Picokine", the company "Boster Biological Technology" (USA) and "Human YKL-40 Elisa Kit" the company "Elabsiense Biotechnology" (USA) on the immunoenzyme analyzer "Labline-90" (Austria).

Non-parametric methods of descriptive and comparative statistical processing of the material, ROC analysis was used.

When taking an anamnesis, possible risk factors for the development of bronchial asthma in children were identified: burdened heredity (58%), the presence of pets in the room (52%), down pillows and carpeting (15%), the library (12%), mold (7%) and room humidity (6%).

The peculiarities of the clinical course of bronchial asthma in children were demonstrated: intermittent and mild persistent courses were most often registered (69%) compared to moderate and severe persistent courses (31%). Early manifestation of asthma (up to 6 years) was determined in most children (74%).

It was determined that most children (70%) had a history of "atopic march". Early manifestation of asthma (up to 6 years) was determined in 74% of children, mostly with moderate and severe persistent bronchial asthma.

A deficiency in the management of children with bronchial asthma was revealed, namely, poor control in 61% of children: no control (19%) or partial control (42%).

It is shown that 14 (22.9%) children did not receive basic therapy at all, among them 5 (8.1%) families did not even understand this term; 23 (37.7%) children's parents stopped the basic therapy prematurely, and 24 (39.3%) children did not seek help from a doctor in a timely manner.

It was determined that the total immunoglobulin E was higher than the norm in 90 children with BA: 386 IU/ml with an intermittent course, 473 IU/ml with a mild persistent course, 619 IU/ml with a moderate course, 786 IU/ml with a severe course. It has been demonstrated that the levels of CD 3 (71.5%) and CD 4 (40.3%) are significantly increased in children with bronchial asthma.

A high frequency of hypersensitivity to pollen, household allergens, food allergens, household allergens, and mites was determined.

Hypersensitivity to pollen allergens was determined: ragweed (75%); timothy pollen (61%), to birch (56%), to alder (41%), to sunflower (41%); to household dust (62%), library dust (54%), dog hair - (51%), cat hair (45%), rabbit hair (18%) to sheep wool (16%); to food allergens: chocolate (35%), egg yolk (31%), apple (28%), egg white - in 27 (27%), pumpkin (25%), pear (22%); to ticks (54%). Sensitization to the *Blomia tropicalis* mite (12%) was identified as new for the Kharkiv region, which requires the inclusion of this allergen in the standard of allergy diagnosis in Ukraine.

Serum osteopontin levels were determined in children with bronchial asthma: intermittent (19.4 ng/ml), mild persistent (24.1 ng/ml), moderate persistent (29.5 ng/ml) and severe persistent (31.3 ng /ml), which is significantly increased compared to healthy children (8.2 ng/ml). It has been proven that serum osteopontin does not differ reliably between children with intermittent and mild persistent, and between children with moderate persistent and severe persistent bronchial asthma.

It has also been proven that the level of osteopontin in blood serum  $> 11.4$  ng/ml (sensitivity - 100%, specificity - 100%), the level of chitinase-like protein YKL-40 in blood serum  $> 11.2$  pg/ml are diagnostic criteria for bronchial asthma in children (sensitivity - 100%, specificity - 100%)

Serum levels of chitinase-like protein YKL-40 in children with intermittent (17.6 pg/ml), mild persistent (21.2 pg/ml), moderate persistent (27.0 ng/ml) and severe persistent (29, 2 ng/ml), which is significantly increased compared to healthy children (8.2 ng/ml). Serum chitinase-like protein does not differ significantly between children with intermittent and mild persistent, and between children with moderate persistent and severe persistent bronchial asthma.

The results of the ROC analysis proved that the serum osteopontin level  $> 26.5$  ng/ml has a prognostic value in the progression of bronchial asthma in children when the course changes from mild persistent to moderately severe

persistent and with a sensitivity of 90.4% and a specificity of 84.0%. And the level of chitinase-like protein YKL-40 in blood serum  $> 26.5$  ng / ml has a prognostic value in the progression of bronchial asthma in children when the course changes from mild persistent to moderate persistent (sensitivity 95.2%, specificity 68.0%).

Recommendations for improving the forecasting of the progression of bronchial asthma in children have been developed, and the theoretical rationale for the management of children with bronchial asthma is presented in addition to the normative Orders of the Ministry of Health of Ukraine. The need to strengthen the methods of controlling bronchial asthma in children, to disseminate information among medical workers, parents, and children, to implement the obtained results in the educational process during the training of medical workers, and to modify the lifestyle in case of hypersensitivity has been proved.

New approaches are proposed to improve forecasting the progression of bronchial asthma in children and improve the quality of life of children with bronchial asthma and their family members.

**Key words:** children, bronchial asthma, sensitization, osteopontin, chitinase-like protein YKL-40

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

**Видання в яких опубліковано основні наукові результати дослідження:**

1. Т.В. Кулік. Остеопонтин – ефективний прогностичний та терапевтичний маркер бронхіальної астми у дітей. Актуальні питання сучасної педіатрії. 2023 (4), с 29-37.

**Особистий внесок здобувача** – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті, підготування її до друку.

2. Pihnastyi O, Kozhyna O, Kulik T. Linear Regression Approximate Models for Predicting Severe Course of Bronchial Asthma. 2nd International Workshop on Information Technologies ITTAP 2022 (Information Technologies Theoretical and Applied Problems) 2022, 3309, pp. 55–65.

**Особистий внесок здобувача** – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті, підготування її до друку.

3. Клименко В. А., Карпушенко Ю. В., Кулік Т. В., Ащеулов О. М. Ведення хворого на алергічний риніт в Україні: міжнародні рекомендації та власний досвід. Астма та алергія. 2022 (3), с 33–40. Київ, Україна.

**Особистий внесок здобувача** – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті, підготування її до друку.

4. Клименко В. А., Кулік Т. В., Белоус В. М., Піонтковська О. В., Савво О. М. Сенсibiliзація до алергокомпонентів кліщів домашнього пилу у дітей з бронхіальною астмою в Україні. Астма та алергія, 2021 (4), с 43-49, Україна, Київ.

**Особистий внесок здобувача** – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті, підготування її до друку.

5. Pihnastyi O, Kozhyna O, Kulik T. Choosing the Optimal Quantity of Factors for Prediction the Severity of Bronchial Asthma in Children Using Linear Regression Models. Information technologies: theoretical and applied problems (ITTAР-2021) Workshop Proceedings, 2021, 3039, pp. 82–96.

*Особистий внесок здобувача – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті, підготування її до друку.*

6. Klymenko V. Causes of uncontrolled bronchial asthma among children in Kharkiv region / V. Klymenko, O. Piontkovska, T. Kulik // National Health as Determinant of Sustainable Development of Society : monograph / editors: N. Dubrovina, S. Filip ; School of Economics and Management in Public Administration in Bratislava. – Bratislava, 2021. – P. 73–78.

*Особистий внесок здобувача – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів.*

***Видання, які засвідчують апробаційні матеріали дослідження:***

7. Ємець Т.В., Федорчук А.М., Кисла С.І. Причини неконтрольованої бронхіальної астми у дітей Харківської області. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 20-22 січня 2020. м. Харків.

*Особистий внесок здобувача - проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено тези доповіді.*

8. Ємець Т.В. Етичні аспекти лікування бронхіальної астми у дітей. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру “Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки”. 18 лютого 2020 р. м. Харків.

*Особистий внесок здобувача - проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено тези доповіді.*

9. Iemets T. Causes of uncontrolled of bronchial ashtma among children. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та

фахівців "Актуальні питання сучасної медицини" присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. 26-27 березня 2020. Харків.

10. Клименко В.А. Ємець Т.В. Бронхіальна астма з неконтрольованим перебігом у дітей. VIII Всеукраїнська Науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». (Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія - публікація тез). 10 квітня 2020. Харків.

*Особистий внесок здобувача - проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено тези доповіді.*

11. Кулік Т.В. Особливості сенсibiliзації у дітей хворих на бронхіальну астму. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 26-28 січня 2021. м. Харків.

12. Кулік Т.В. Клінічні особливості бронхіальної астми в дітей. IX Міжнародна науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». (Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія - публікація тез). 9 квітня 2021. м. Харків.

13. Klymenko V., Piontkovska O., Kulik T. Causes of uncontrolled bronchial asthma among children in Kharkiv region. National health as determinant of sustainable development of society: Monograph, 2021, pp. 276-282. Slovakia, Bratislava.

*Особистий внесок здобувача – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено текст, підготовлено до друку.*

14. Kulik T. Features of sensitization among children with bronchial asthma in Kharkiv region. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові. 13-14 січня 2022. Харків.

- 15.Кулік Т.В. Значення хітиназоподібного білка YKL-40 в формуванні тяжкості бронхіальної астми у дітей. Науково-практична конференція молодих вчених. Проблеми сьогодення в педіатрії.22 лютого 2023. Харків.
- 16.Кулік Т.В. Особливості сенсibiliзації до алергенів домашніх тварин у дітей з бронхіальною астмою. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 23-25 січня 2022. м. Харків.
- 17.Кулік Т.В. Роль остеопонтину в патогенезі бронхіальної астми у дітей. Матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» «Проблеми педіатрії сьогодення». 24 лютого 2022. м. Харків.
- 18.Кулік Т.В. Значення остеопонтину в формуванні тяжкості бронхіальної астми у дітей. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці».10-11 листопада 2022. м. Харків.
- 19.Кулік Т.В. Патогенетична роль хітиназоподібного білка YKL-40 при бронхіальній астмі у дітей. Науково-практична конференція “Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку”. 16-17 листопада 2022 р.Харків.
- 20.Кулік Т.В. Роль хітиназоподібного білка YKL-40 в патогенезі бронхіальної астми у дітей. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 13-15 лютого 2023. Харків.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	28
1.1 Сучасне уявлення про фактори ризику розвитку бронхіальної астми в дитячому віці	28
1.2 Сучасне уявлення про перебіг бронхіальної астми у дітей, роль атопії в прогнозуванні персистенції бронхіальної астми	35
1.3 Сучасне уявлення про роль остопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40 в прогресуванні бронхіальної астми у дітей	40
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1 Об'єкт дослідження та його характеристика	46
2.2 Методи дослідження	48
2.2.1 Клініко-параклінічні методи	48
2.2.2 Методи статистичного аналізу	53
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ЯКІ ПРИЙНЯЛИ УЧАСТЬ У ДОСЛІДЖЕННІ.	54
3.1 Клінічна характеристика дітей, хворих на бронхіальну астму	54
3.2 Результати параклінічного дослідження дітей, хворих на бронхіальну астму	62
3.3 Результати алерготестування дітей, хворих на бронхіальну астму	64
РОЗДІЛ 4 РОЛЬ ОСТЕПОНТИНУ ТА ХІТИНАЗОПОДІБНОГО БІЛКА YKL- 40 В ПАТОГЕНЕЗІ	83

	15
ТА ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ	83
4.1 Патогенетична роль остеопонтину та хітиназоподібного білка UKL-40 при бронхіальній астмі у дітей	
4.2 Прогностична роль остеопонтину в прогресуванні бронхіальної астми у дітей	87
4.3 Характеристика вмісту хітиназоподібного білка UKL-40 сироватки крові у дітей, хворих на бронхіальну астму	98
4.4 Прогностична роль хітиназоподібного білка UKL-40 в прогресуванні бронхіальної астми у дітей	104
РОЗДІЛ 5 РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, МЕШКАНЦІВ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	114
ВИСНОВКИ	116
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	122
ДОДАТКИ	135

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БА – бронхіальна астма

АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ГДРШ – гіперреактивність дихальних шляхів

ДІ - довірчий інтервал

ЖЄЛ - життєва ємність легень

МОШ - максимальна об'ємна швидкість видиху

НСТ – тест з нітросинім тетразолієм

ОФВ 1 - об'єм форсованого видиху

ПЕГ - поліетиленгліколь

ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень

ЦІК – циркулюючий імунний комплекс

AUC - Area Under the Curve (площа під кривою)

CD – кластер диференціації (cluster of designation)

GINA – Глобальна ініціатива з астми (Global Initiative for Asthma)

ІАН – функціональна активність нейтрофілів

Ig - імуноглобулін

ІFN - інтерферон

ІL - інтерлейкин

Lq - нижній кuartиль

Me – медіана

max - максимальне значення

min - мінімальне значення

MW - статистичний метод попарного порівняння Манна-Уїтні

n - абсолютне значення

NO<sub>2</sub>-оксид азоту

OR - співвідношення шансів (odds ratio)

p - ступінь достовірної відмінності між групами спостереження

ROC - receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)

SO<sub>2</sub> – діоксид сірки

Th – Т-лімфоцит-хелпер

Uq - верхній кuartиль

YKL – хітиназоподібний протеїн

## ВСТУП

Проблема бронхіальної астми (БА) є надзвичайно актуальною перш за все за рахунок епідеміологічного аспекту. Захворювання, що розпочинається у ранньому дитинстві, часто продовжується і в зрілому віці [1]. БА – одне з найпоширеніших хронічних захворювань, у всьому світі, кількість хворих на неї сягає близько 334 мільйонів, причому 14 % з них - діти. Показники захворюваності на БА варіюють у різних країнах і становлять від 1% до 18 %. У дітей цей показник коливається в межах 5-10 % у популяції і залежить від статевих та вікових характеристик [2].

БА у дітей призводить до зниження якості життя, є однією з головних причин пропуску шкільних днів, може бути причиною інвалідності, а іноді і летальних випадків.

За даними ВООЗ до 2025 року число хворих на астму збільшиться ще на 100 млн., при цьому зросте число важких форм, а в другій половині 21-го століття кожна друга дитина буде страждати на астму. Втім, як зазначає ВООЗ, астма є причиною смертності у дітей [3]. Рівень смертності серед хворих на астму в Україні є одним з найвищих у Європі: 0,7 на 100 тис. населення віком від 5 до 34 років [4]. Показник смертності у дітей - в 4 рази нижче, ніж серед дорослих.

БА становить важливу економічну проблему. Щорічна «вартість» астми у США становила понад 81,9 млрд. доларів США, включаючи: 10,3 млрд. доларів збитків через пропущені робочі та шкільні дні; 29 млрд. доларів через смертність від астми та 50,3 млрд. доларів медичних витрат [5]

Експерти Global Initiative for Asthma (GINA) вважають, що БА є неоднорідним захворюванням, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Патогенез БА складний і багатогранний [6]. Аналіз цієї гетерогенності сприяє розумінню патогенезу хвороби і розробці нових терапевтичних стратегій, особливо при важкому перебігу. Спостережувані характеристики астми, включаючи клінічні ознаки

захворювання (фенотипи) і їх основні механізми (ендотипи), є складними і являють собою безліч взаємодій між організмом і навколишнім середовищем, які відбуваються на різних рівнях (від генів до клітин, від клітин до тканин, від тканин до органів) [6].

Одним з ефективних методів лікування БА є алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). Але для правильного визначення чинно значущого алергена з метою проведення алерговакцинації важливо враховувати не лише наявність сенсibiliзації, що визначається специфічним IgE чи шкірними алерготестами, а брати до уваги підвищену чутливість саме до мажорних алергенспецифічних компонентів. За існуючими рекомендаціями наявність у пацієнта чутливості саме до мажорних компонентів алергенів є важливим критерієм вибору АСІТ та фактором ефективності такої терапії [7]. Відомі дослідження щодо сенсibiliзації дітей Харківського регіону до побутових та пилкових алергенів [8], але регіональні дані щодо алергокомпонентної чутливості відсутні.

Іншим перспективним новим напрямком терапії БА є біологічна терапія за допомогою молекул моноклональних антитіл [9]. Вони здатні селективно взаємодіяти з клітинами "мішенями" або їх рецепторами. Першим моноклональним антитілом, яке ліцензували для застосування в людини, був муромонаб у 1980-х роках. Мішенню для них були людські CD3-лімфоцити. Відтоді близько 50 моноклональних антитіл було схвалено до використання в медицині при різних патологіях лише в США.

Першим біологічним препаратом для лікування БА був омалізумаб, створений у 1990 рр., коли вперше отримали моноклональні антитіла до IgE. Препарат у 2003 р. був схвалений та внесений до Міжнародних протоколів лікування БА. У GINA-2015 на кроці 5 при лікуванні середньої тяжкості й тяжкої алергійної БА зазначався лише один препарат моноклональних антитіл – омалізумаб (анти-IgE), який рекомендувався у випадку неефективності кроку 4. Наступного року в звіті GINA-2016 крок 5 доповнився ще одним біологічним препаратом – меполізумабом (анти-IL-5)

для пацієнтів віком  $\geq 12$  років з тяжкою еозинофільною БА. У звіті GINA-2017 для тієї самої категорії хворих до меполіумабу (підшкірне введення) додали ресліумаб (анти-ІЛ-5, довенне введення). Водночас змінено вік для застосування омаліумабу:  $\geq 6$  років. Як доповнення до вже описаних у кроці 5 засобів хворим на тяжку еозинофільну БА (вік  $\geq 12$  років) у GINA-2018 додався ще один новий препарат з підшкірним введенням – бенраліумаб (анти-ІЛ-5), а також було знижено вік пацієнтів ( $\geq 18$  років) для довенного використання ресліумабу. На даний момент проходять клінічні дослідження препарати: Пасколіумаб (анти-ІЛ-4) – II фаза клінічних випробувань. Лебрікіумаб (анти-ІЛ-17) – III фаза клінічних досліджень. Бродалумаб (анти-ІЛ-17-23) – II фаза клінічних випробувань [10 -12].

Оскільки БА є хронічним захворюванням, що супроводжується запальними змінами в стінках бронхів, перспективним вважається вивчення медіаторів запального процесу. Такими важливими маркерами запалення є остеопонтин та хітиназоподібні білки.

Остеопонтин - це білок позаклітинного матриксу та імуномодулятор з широким спектром функцій. Він експресується в різних типах клітин і тканинах, включаючи преостеобласти, остеобласти, остеоцити, хондроцити, фібробласти, дендритні клітини, макрофаги та Т-клітини, клітини гладкої мускулатури, скелетний м'яз, клітини ендотелію, головний мозок, плаценту та молочні залози. Позаклітинно остеопонтин регулює біомінералізацію, реконструкцію тканин та імунну регуляцію. Білок визнаний ключовим цитокіном у імунних реакціях Th1, проте його потенційна участь в алергічних астматичних реакціях була досліджена лише нещодавно. Дослідження на мишах, дефіцитних на остеопонтин, свідчать про те, що остеопонтин відіграє значну роль в регуляції алергічних реакцій, включаючи IgE-залежну відповідь, запальну міграцію клітин та розвиток фіброзу та ангіогенезу дихальних шляхів. Остеопонтин - це плейотропний цитокін, який функціонує як системно, так і локально в слизовій тканині [13]. У дослідженні 2019 р. науковців у Китаї на людях доведено, що остеопонтин

відіграє важливу роль у хронічній реконструкції дихальних шляхів та гіперреактивності бронхів. Зв'язок між експресією білка остеопонтину та астмою широко досліджувався, результати цих досліджень свідчать про зв'язок між експресією білка остеопонтину та тяжкістю астми [14]. За даними деяких досліджень рівень остеопонтину значно підвищувався у всіх астматиків при тяжкому перебігу астми. Експресія остеопонтину є регульованою астмою людини і пов'язана зі змінами ремоделювання, і її субепітеліальна експресія корелює з тяжкістю захворювання. Остеопонтин є протизапальним цитокіном, який, як було показано, відіграє важливу роль при різних аутоімунних нейрозапальних захворюваннях. Він індукує синтез ІЛ-17 лімфоцитами Т-хелпера 17. В дослідженнях у 80,95% (34/42) дітей, хворих на аутизм, відмічений значно вищий рівень остеопонтину в сироватці крові, ніж у здорових ( $P < 0,001$ ). Науковцями відмічена пряма кореляція між рівнем остеопонтину та ступенем важкості захворювання - діти з важким аутизмом мали значно вищий рівень остеопонтину в сироватці крові, ніж пацієнти із легким та помірним аутизмом ( $P = 0,02$ ). Більше того, рівень остеопонтину в сироватці хворих на аутизм мав значну позитивну кореляцію з CARS ( $P = 0,007$ ) [15]. Є дані, що остеопонтин підвищується у дітей хворих на злоякісні хвороби кісткової тканини [16].

Хітиназоподібний білок YKL-40 - природний полісахарид що повторює структуру багатьох нижчих життєвих форм, включаючи клітинні стінки бактерій та грибів [17]. Білок утворюється в місцях запалення в багатьох клітинах і виділяється з клітин судин гладкої мускулатури та макрофагів. YKL-40 синтезується в попередниках нейтрофілів на стадії мієлоцит - метамієлоцити; він зберігається у специфічних гранулах нейтрофілів і вивільняється з повністю активованих клітин, а також з макрофагів, нейтрофілів, хондроцитів, судин гладкої мускулатури. Білок YKL-40 грає роль у запаленні та реконструкції тканин у людини. Білок відіграє головну роль у T-helper 2 (Th2) – опосередкованому запаленні при алергічних захворюваннях, таких як астма [18]. YKL-40 - вважається

біомаркером для діагностики та прогнозу астми. Різні дослідження показали, що рівень сироватки YKL-40 у сироватці крові був значно підвищений у пацієнтів з астмою порівняно з контролем, і, коли суб'єкти астми були стратифіковані, рівень YKL-40 у сироватці крові в групі загострення був вищим, ніж у стабільних та контрольних групах. Крім того, рівень YKL-40 у сироватці крові позитивно співвідноситься із загальним рівнем IgE в сироватці крові та відсотком еозинофілів периферичної крові, але зворотно корелює з функціями легенів. Таким чином, дослідники роблять висновок, що YKL-40 виявляється у підвищеній кількості у сироватці крові китайських пацієнтів із астмою, і його рівень корелює з нападами загострення, що свідчить про те, що високий рівень сироватки YKL-40 може бути біологічною характеристикою загострення астми [19].

Таким чином, БА становить актуальну епідеміологічну, соціальну, економічну та науково-практичну проблему педіатрії та визначення особливостей патогенезу на основі вивчення сенсibiliзації до мажорних компонентів алергенів, уточнення ролі ОСП та хітиназоподібного білка мають наукову та практичну значущість.

**Гіпотеза дослідження:** остеопонтин та хітиназоподібний білок YKL-40 є ефективними для прогнозування перебігу БА у дітей

**Мета дослідження:** удосконалення прогнозу бронхіальної астми у дітей на підставі визначення ролі остеопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40 в прогресуванні захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу БА у дітей.
2. З'ясувати особливості сенсibiliзації до алергенів у дітей з БА з компонентним аналізом релевантних агентів.
3. Визначити рівні остеопонтину у дітей з БА та здорових дітей.
4. Визначити рівні хітиназоподібного білка YKL-40 у дітей з БА та здорових дітей.

5. Розробити прогностичні критерії, що визначають варіант подальшого перебігу захворювання та теоретично обґрунтувати рекомендації ведення дітей з БА на регіональному рівні.

**Об'єкт дослідження:** Бронхіальна астма у дітей.

**Предмет дослідження:** показники остеопонтину, хітиназоподібного білка YKL-40, імунного статусу, загальний IgE, специфічні IgE до мажорних та мінорних компонентів алергенів, спірограма, клінічні та інші параклінічні ознаки.

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичний, лабораторний, інструментальний, аналітико-статистичний.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-соціальні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0120U102471).

**Наукова новизна.** Визначено пропорцію перебігу БА у дітей Харківського регіону: інтермітуючий (40 %), легкий персистуючий (29 %), середньотяжкий персистуючий (19 %), тяжкий персистуючий (12%). Доведено обтяжений анамнез у дітей з БА з ранньою маніфестацією астми (74 %), «атопічним маршем (70 %), поганим контролем захворювання (61 %), відсутністю базисної терапії (23 %) та своєчасного лікарського спостереження (39 %).

Набуло подальшого розвитку визначення параклінічних ознак БА у дітей, а саме, збільшення загального Ig E (90 %) у дітей з БА залежно від ступеня важкості: 386 МО/мл при інтермітуючому перебігу, 473 МО/мл при легкому персистуючому перебігу, 619 МО/мл при середньотяжкому перебігу, 786 МО/мл при тяжкому перебігу, а також збільшення CD 3 (71,5 %) та CD 4 (40,3 %).

Уперше у дітей, хворих на БА, та мешканців Харківського регіону визначено компонентну гіперчутливість до кліщів (54 %) та сенсibiliзацію

до алергенів: пилоквих - амброзії (75 %); тимофіївки (61 %), берези (56 %), вільхи (41%), соняшника (41%,  $p=0,0111$ , 95% ДІ 4,1 -39,4 %); побутових алергенів: домашнього пилу (62 %), бібліотечного пилу (54%), шерсті собаки (51 %), шерсті кота (45 %), шерсті кролика (18 %), вовни вівці (16 %); до харчових алергенів: шоколаду (35 %), жовтка яйця (31 %), яблука (28 %), білка яйця (27 %), гарбуза (25 %), груші (22 %).

Визначено відмінності рівня остеопонтину сироватки крові у здорових дітей (8,2 нг/мл) та у дітей з інтермітуючою (19,4 нг/мл), легкою персистуючою (24,1 нг/мл), середньотяжкою персистуючою (29,5 нг/мл) та тяжкою персистуючою (31,3 нг/мл) БА; хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові у здорових дітей (8,2 нг/мл) та у дітей з інтермітуючою (17,6 пг/мл), легкою персистуючою (21,2 пг/мл), середньотяжкою персистуючою (27,0 нг/мл) та тяжкою персистуючою (29,2 нг/мл) БА.

Доведено, що прогностичними критеріями прогресування БА у дітей з легкої персистуючої форми до середньотяжкої персистуючої форми є рівні остеопонтину сироватки крові  $> 26,5$  нг / мл (чутливість 90,4 %, специфічність 84,0 %) та рівень хітиназоподібного білку YKL-40 сироватки крові  $> 26,5$  нг / мл (чутливість 95,2 %, специфічність 68,0%).

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведене дослідження дозволило удосконалити діагностику та прогнозування БА у дітей. Доведено необхідність визначення факторів ризику розвитку БА в дитячому віці. Запропоновано модифікацію способу життя залежно від гіперчутливості до компонентів пилоквих, побутових, харчових алергенів, а також рекомендації щодо посилення контролю БА медичними працівниками, батьками, дітьми. Рекомендовано включення алергену *Blomia tropicalis* до стандарту діагностики алергії в Харківському регіоні. Рекомендовано враховувати рівні остеопонтину ( $> 11,4$  нг/мл) та хітиназоподібного білка ( $> 11,2$  пг/мл) при складності діагностики БА у дітей старше 6-річного віку. Для прогнозування прогресування бронхіальної астми у дітей з легкої персистуючої форми до середньотяжкої персистуючої форми рекомендовані прогностичні рівні

остеопонтину сироватки крові  $> 26,5$  нг/мл (чутливість 90,4 %, специфічність 84,0 %) та рівень хітиназоподібного білку UKL-40 сироватки крові  $> 26,5$  нг/мл (чутливість 95,2 %, специфічність 68,0%). Отримані результати викладені в рекомендаціях стосовно ведення дітей з БА в Харківському регіоні, і можуть використовуватись як доповнення до існуючих Наказів МОЗ України.

Результати дослідження впроваджено до навчальних програм із підготовки спеціалістів на до - та післядипломному етапах на кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 20.12.2021 р.), в клінічну практику КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради (акт впровадження від 30.03.2023), КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня №1» (акт впровадження від 31.03.2023 р.), КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №19»ХМР (акт впровадження від 03.08.2023 р.); ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (акт впровадження від 28.11.2023 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачеві належить дизайн даного дослідження, постановка мети та завдань. Здобувач обговорив остаточно отримані результати дослідження разом з науковим керівником.

Здобувачем самостійно проведено відбір дітей до груп спостереження, аналіз отриманих результатів. Здобувачем особисто сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено їх статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення результатів дослідження, що дозволило сформулювати висновки, обґрунтувати практичні рекомендації та забезпечити впровадження наукових розробок у практичну діяльність.

**Апробація роботи.** Основні результати дослідження були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських форумах: Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття" (Харків. 20-22 січня 2020), II реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як

індикатор стану медичної науки” (Харків. 18 лютого 2020), міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини" присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. (Харків. 26-27 березня 2020), міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття" (Харків, 26-28 січня 2021), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові» ( Харків, 13-14 січня 2022), науково-практична конференція молодих вчених. Проблеми сьогодення в педіатрії (Харків. 22 лютого 2022), міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття (Харків, 23-25 січня 2022), всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці» (Харків, 10-11 листопада 2022), науково-практична конференція “Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку”(Харків, 16-17 листопада 2022), міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття" (Харків, 13-15 лютого 2023).

**Структура та обсяг дисертації.** Текст дисертації викладено українською мовою на 153 сторінках машинопису (119 сторінок основного тексту) й складається зі вступу, п'ятьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 18 рисунками, 29 таблицями. Перелік використаної літератури містить 126 найменувань, з них 10 – кирилицею, 116 – латиницею.

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи представлено у 20 наукових працях: 6 статей у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України, з них 2 у виданнях, індексованих базою Scopus, 1 монографія та 14 публікацій у матеріалах наукових конференцій.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

#### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

##### 1.1 Сучасні уявлення про фактори ризику розвитку бронхіальної астми в дитячому віці

БА - це респіраторне хронічне захворювання, яке є результатом складної взаємодії між багатьма факторами навколишнього середовища та генетичними даними. Генетика та сімейний анамнез дають змогу чітко визначити компоненти фенотипу астми.

Фактори ризику виникнення БА в дитячому віці можна умовно поділити на такі, що є в перинатальному періоді життя, в дитячому віці, в підлітковому віці.

До перинатальних факторів ризику на сьогодні відносять: вік матері, харчування матері, астма у матері, паління до та під час вагітності, вживання ліків під час вагітності, прееклампсія та спосіб пологів.

В даному огляді літератури розглянемо ці фактори. Дані про те, що вік матері молодше за 30 років є фактором ризику розвитку БА опубліковано в деяких роботах [20, 21].

Визначено взаємозв'язок харчування матері під час вагітності та розвиток БА у потомства, але ці дані досить суперечливі [22, 23]. Втім вплив дефіциту вітаміну D у вагітних жінок або зменшена їх інсоляція та розвиток БА у дітей було продемонстровано в низці епідеміологічних робіт у багатьох країнах світу [24, 25]. Дані також суперечливі й щодо зв'язку між статусом вітаміну D у матері та ризиком астми. У деяких дослідженнях було відзначено зворотний зв'язок між споживанням матір'ю вітаміну D під час вагітності та ризиком рецидиву хрипів у маленьких дітей [26, 27]. У когорті шотландців визначено, що низьке споживання матір'ю дієти та загального споживання вітаміну D під час вагітності було пов'язане з посиленням симптомів хрипів у дітей у віці від трьох до п'яти років [26]. А у когорті

суомі більш високе споживання вітаміну D матері під час вагітності було пов'язане з меншим ризиком астми та алергічного риніту у п'ятирічних дітей [27]. Спостереження протягом 10 років за дітьми продемонструвало, що діти, народжені від матерів, які споживали високу кількість вітаміну D під час вагітності, мали менші шанси на діагностику астми (OR = 0,86, 95% ДІ 0,74-0,99) [28]. Ще низка робіт, які вимірювали або статус вітаміну D у матері, або рівні вітаміну D у пуповинній крові, не підтвердили ці зв'язки [29, 30].

Потенційний механізм, за допомогою якого дефіцит вітаміну D у ранньому віці може підвищити ризик астми, полягає в імуномодуляції багатьох типів клітин, зокрема дендритних і Т-регуляторних клітин. Крім того, вітамін D впливає на внутрішньоутробний розвиток легень [31].

Дані спостережень свідчать про те, що споживання омега-6 поліненасичених жирних кислот (зокрема, лінолевої кислоти з рослинних олій) і зменшення споживання омега-3 поліненасичених жирних кислот (зокрема, ейкозапентаєнова кислота і докозагексаєнова кислота може бути пов'язана зі збільшенням захворюваності на астму [32].

Споживання вагітною жінкою антиоксидантних речовин, вітамінів E і C і цинку, може модулювати ризик розвитку хрипів і астми у маленьких дітей, хоча необхідні подальші дослідження, оскільки висновки для цього ще не остаточні [33, 34]:

Є робота, яка демонструє, що збільшене споживання матір'ю рафінованого цукру під час вагітності впливає на респіраторні та атопічні наслідки у дітей [35].

Поганий контроль астми у матері під час вагітності може збільшити ймовірність дитячої астми у нащадків на основі результатів проспективного популяційного когортного дослідження, що підкреслює важливість підтримки контролю астми під час вагітності [36].

Поширеним фактором ризику розвитку БА у нащадків є табакопаління. Пренатальний вплив куріння матері пов'язаний зі зниженою легеневою функцією у немовлят і більшою ймовірністю дитячої астми [37].

Європейське когортне дослідження понад 21 000 дітей вивчало вплив куріння матері виключно під час вагітності та в перший рік після пологів, а також виключно протягом першого року після пологів [37]. Куріння матері виключно під час вагітності асоціювалося з хрипами або астмою у віці від чотирьох до шести років із співвідношенням шансів 1,39 (95% ДІ 1,08-1,77) і 1,65 (95% ДІ 1,18-2,31), відповідно. Для порівняння, діти, які піддавалися курінню матері лише протягом першого року життя, але не під час вагітності, не мали підвищеного ризику виникнення хрипів або астми.

Використання певних ліків у дітей (ацетамінофену, препаратів, що пригнічують кислотність, і антибіотиків) начебто пов'язане з дитячою астмою, але часто результати різняться в різних дослідженнях, а причинно-наслідковий зв'язок все ще медичною спільнотою остаточно не доведений.

Так, допологовий вплив ацетамінофену асоціюється зі збільшенням ризику ранньої дитячої астми, хоча результати різних досліджень відрізняються [38].

В двох систематичних оглядах та мета-аналізах популяційних обсерваційних досліджень використання матір'ю препаратів, що пригнічують кислотність (блокатор гістаміну H<sub>2</sub> або інгібітор протонної помпи) під час вагітності, було пов'язане з підвищеним ризиком дитячої астми у нащадків (OR= 1,45, 95% ДІ 1,35-1,56), з однаковим ризиком між двома типами агентів [39, 40].

Втім, існує систематичний огляд літератури та результати мета-аналізу про те, що прийом антибіотиків під час вагітності не пов'язаний з розвитком БА у дітей [41].

Недоношеність є найважливішим і постійним перинатальним фактором ризику астми, про що свідчать численні обсерваційні дослідження [42 - 45]. Ще одне дослідження продемонструвало, що існує невелике, але значне підвищення ризику розвитку БА у дітей при наявності преєклампсії у матері [46]. Не варто при зборі анамнезу ігнорувати дані способу пологів. Кесарів розтин може підвищити ризик дитячої астми порівняно з вагінальними

пологами [47]. Одним із можливих пояснень є те, що новонароджені, народжені шляхом вагінальних пологів, отримують більшість кишкової флори через вплив вагінальної рідини матері під час пологів; перинатальний вплив мікробів під час проходження через родові шляхи впливає на ранню імунну модуляцію. Невелике дослідження показало, що діти, народжені шляхом кесаревого розтину, мали підвищені рівні інтерлейкіну (IL)-13 та інтерферону (IFN)-гамма порівняно з дітьми, народженими вагінально [48]. Підвищення рівня цих цитокінів пов'язане з подальшим розвитком астми та алергії.

Фактори ризику розвитку БА, які варто брати до уваги в більш дорослому дитячому віці: стать, проблеми з функцією легень в неонатальному періоді, гіперреактивність дихальних шляхів, атопія, позитивні шкірні тести на алергени, алергени, мікробіом та продукти бактерій, респіраторні інфекції, застосування певних ліків, забруднення повітря, ожиріння, раннє статеве дозрівання, тютюновий дим та активне паління.

БА, як правило, у хлопчиків зустрічається частіше, особливо у період статевого дозрівання [49]. Причини статевих відмінностей незрозумілі та значною мірою не досліджені. Є припущення, що більша поширеність атопії (тобто сенсibilізації IgE до алергенів) у молодих чоловіків, зменшений відносний розмір дихальних шляхів у чоловіків порівняно з жінками [49].

Гіперреактивність дихальних шляхів — аномальна та надмірна реакційність дихальних шляхів на шкідливі подразники - є центральною ознакою патофізіології астми, і всі пацієнти з астмою мають гіперреакцію дихальних шляхів (ГРДШ) за визначенням. ГРДШ є фактором ризику розвитку астми, але не всі люди з ГРДШ розвинуть астму [50].

Популяційні дослідження як дорослих, так і дітей показали, що поширеність астми в два-три рази нижча за поширеність ГРДШ [51].

Атопія, а саме, генетична схильність виробляти специфічний IgE після впливу алергенів, і сенсibilізація, розвиток алерген-специфічного IgE після

впливу, є передумовами для розвитку алергічного захворювання. Зв'язок між астмою та іншими atopічними станами (наприклад, алергічним ринітом) добре задокументований, хоча у сенсibilізованих осіб не обов'язково розвивається алергічне захворювання. Все більше досліджень показує, що мікробіом раннього віку, ймовірно, впливає на ймовірність того, що алергічна схильність призводить до астми. Також, рівні IgE в сироватці крові тісно пов'язані з гіперреактивністю дихальних шляхів, незалежно від наявності симптомів астми [52]. Підвищення загального рівня IgE вказує на наявність алергічної сенсibilізації, хоча це вимірювання не дає інформації про конкретні алергени, до яких чутливий індивід.

Міжнародне дослідження астми та алергії в дитячому віці (ISAAC) виявило широкі відмінності серед 22 країн у частці поточних хрипів, які можна віднести до atopічної сенсibilізації [52]. Зв'язок між хрипами та atopією посилюється в країнах з вищим економічним розвитком.

Крім того, алергени в приміщенні (наприклад, пилові кліщі, тваринні білки, таргани та гриби) відіграють значну роль у розвитку астми та рецидивуючого свистячого дихання у дітей [53]. Проте було важко продемонструвати причинно-наслідковий зв'язок, і більшість цих досліджень проводилися на групах високого ризику. Принаймні одне проспективне дослідження впливу алергенів у ранньому дитинстві, проведене в когорті загальної популяції, виявило, що мінімальний пороговий рівень алергену необхідний для розвитку сенсibilізації або астми, але не було зв'язку доза-реакція вище цього рівня [53].

Саме вплив цих алергенів відіграє роль у зростанні поширеності астми: кліщ домашнього пилу – у багатьох регіонах сенсibilізація до кліща домашнього пилу має важливий зв'язок із БА, потенційно спричиняючи від 65 до 90 % випадків захворювання серед дітей; кімнатні гриби; алерген тарганів; домашні та сільськогосподарські тварини [54 - 57].

На сьогодні є дослідження, які демонструють вплив бактерій і бактеріальних продуктів на розвиток алергенної сенсibilізації та БА. Рівні

ендотоксину, запального ліпополісахариду, що входить до складу клітинної стінки грамнегативних бактерій, відображають ступінь мікробного впливу. Крім того, ендотоксин може мати пряму імуномодулюючу дію. Фактори, що визначають рівень ендотоксинів у домівках, включають як джерела в приміщенні (наприклад, домашні тварини, шкідники, зволожувачі повітря, кухонні компостні баки), так і зовнішнє повітря, тобто є зв'язок між підвищенням рівня ендотоксину (більший вплив бактерій) і БА [58 - 60].

Вірусні та бактеріальні респіраторні інфекції є тригерами загострення астми у дітей і дорослих. Чи є респіраторні інфекції причиною астми, маркером сприйнятливості до астми чи захисним фактором, залишається все ще не в'ясненим. Можливо, вплив інфекції залежить від конкретного типу та кількості інфекцій, генетичної сприйнятливості та інших факторів, таких як вік, atopічний статус і мікробіом людини. Різні вірусні інфекції дихальних шляхів у дитинстві, зокрема респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) і риновірус людини (HRV), є прогностичними ознаками розвитку БА. Інфекція *Mycoplasma pneumoniae* також була пов'язана з подальшим розвитком БА [61].

Деякі епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між розвитком астми та використанням матер'ю та немовлям ацетамінофену та ібупрофену, а також прийомом немовлям антибіотиків. Вважається, що використання ацетамінофену/парацетамолу є ризиком для астми, оскільки цей агент викликає виснаження антиоксиданту глутатіону в легеневій тканині, що може призвести до окислювального пошкодження, збільшення виробництва простагландину E2 та сприяння Т-хелперним лімфоцитам (Th2) процесу [62]. Проте систематичні огляди та проспективні дослідження дійшли висновку, що застосування ацетамінофену в дитинстві навряд чи збільшить ризик розвитку астми [63 - 67].

Вплив антибіотиків під час дитинства було пов'язано з розвитком БА в пізньому дитинстві в ретроспективних дослідженнях, але зв'язок не досяг значущості в проспективних дослідженнях [68 - 70].

Як фактор ризику розвитку БА у дітей вивчалось також забруднення повітря [71 - 76]. Результати різних досліджень відрізняються. Так, у проспективному дослідженні 4140 дітей зниження концентрації діоксиду азоту ( $\text{NO}_2$ ) та діоксиду сірки (було пов'язане зі зниженням захворюваності на астму у дітей [77]. А восьмирічне проспективне дослідження виявило зв'язок між ризиком виникнення астми та підвищеним впливом  $\text{NO}_2$  та проживанням поблизу головної дороги [78]. Ще одне епідеміологічне дослідження вивчало кореляцію між симптомами астми у 990 дітей у восьми містах Північної Америки та концентрацією п'яти забруднювачів повітря в навколишньому середовищі [79]. Існувала невелика позитивна кореляція між симптомами та рівнями оксиду вуглецю та  $\text{NO}_2$ , гранична кореляція з рівнями  $\text{SO}_2$  та відсутність зв'язку з рівнями озону чи твердих часток.

Використання відкритого вогню для приготування їжі в приміщенні пов'язане з підвищеною поширеністю астми та підвищеним ризиком симптомів [80]. У багатофакторному аналізі даних ISAAC використання виключно відкритого вогню для приготування їжі було пов'язане з хрипами в минулому році ( $\text{OR} = 2,17$ , 95% ДІ 1,64-2,87) для дітей віком від шести до семи років і ( $\text{OR} = 1,35$ , 95% ДІ 1,11-1,64) для дітей віком від 13 до 14 років [80].

Ожиріння. Повідомляється про підвищену поширеність БА серед дітей із підвищеним індексом маси тіла [81].

Популяційне дослідження довело зв'язок між курінням і гіперчутливістю дихальних шляхів, втім активне куріння підвищує ризик розвитку астми [82].

Навіть пасивне паління впливає на розвиток астми [83, 84].

## 1.2 Сучасні уявлення про перебіг бронхіальної астми у дітей, роль атопії в прогнозуванні персистенції бронхіальної астми

Незважаючи на те, що смертність від БА мала, це захворювання за відсутності інших супутніх станів та ускладнень зазвичай не впливає на тривалість життя. Крім того, діти з БА демонструють повну ремісію частіше, ніж дорослі. Втім, прогресування БА в бік тяжкого захворювання є характерним для всіх вікових груп [85].

Якщо брати до уваги дітей перших шести років життя, у яких зустрічаються хрипи «whizzing» або хрипи та симптоми подібні до астми, то їх можна поділити на дві окремі категорії [86]. Одна група має періодичні симптоми, як правило, пов'язані з вірусними захворюваннями, і зникають, коли діти стають старшими. Інша група, яка, як правило, має більш пізній початок і більш стійкі симптоми, характеризується атопією, позитивним сімейним анамнезом БА та підвищеним ризиком БА в подальшому житті.

Доказом цього є результати проспективного дослідження за 1623 дітьми від народження до дев'яти років, вивчалися фактори ризику ранніх транзиторних хрипів (13 %) і постійних хрипів (13 %) у порівнянні з рідкісними хрипами (74 %), яке продемонструвало, що астма у батька була фактором ризику для постійних хрипів у дітей чоловічої статі (OR = 4,27, 95% ДІ 2,33-7,83), астма у матері була фактором ризику для постійних хрипів у обох статей (OR = 2,13, 95% ДІ 1,04-4,35 для хлопчиків та OR = 2,21, 95% ДІ 1,11-4,40 для дівчаток). Бронхіоліт у віці до одного року життя був фактором ризику стійкої БА в обох статей (OR = 4,38, 95% ДІ 2,03-9,45 для дівчат та OR = 6,49, 95% ДІ 3,29-12,79 для хлопчиків). Атопічний дерматит був однаково важливим фактором ризику в обох статей у формуванні БА [87].

Дослідниками також встановлено, що у 30 - 70 % дітей з БА захворювання помітно покращується або протікає безсимптомно до раннього дорослого віку. Кілька досліджень вивчали, чи певні характеристики астми в дитинстві передбачають наявність і тяжкість астми захворювання через

десятиліття [88, 89]. Одне велике ретроспективне когортне дослідження, яке включило понад 13 000 людей з БА віком від 5 до 44 років, використовувало записи про прийом ліків для відстеження прогресування захворювання протягом п'яти років. Майже половина цих пацієнтів мала легку форму астми, тоді як лише 7 % мали тяжку форму захворювання [90]. Але цікавим є те, що при стратифікації за віком були відзначені наступні спостереження: діти молодше 15 років, у яких була діагностована важка форма БА, мали значно вищі показники покращення (80 проти 61 %) і ремісії (23 проти 14 %) порівняно зі старшими пацієнтами. А у пацієнтів, у яких діагностовано легке захворювання, навряд чи розвинеться важке захворювання протягом п'яти років, незалежно від віку [90].

Отже, сучасні наукові дослідження стосуються визначенню прогнозу перебігу БА, починаючи з дитячого віку. Як демонструють дослідження, прогноз перебігу БА залежить від частоти симптомів у дитинстві: 86 % тих, хто мав незначні симптоми у віці семи років, продовжували мати незначну астму або взагалі її не мали, а 71 % тих, у кого у сім років були часті хрипи, все ще страждали від рецидивуючих нападів БА. Чотирирічне дослідження проспективно спостерігало за 909 дітьми, яких було залучено до дослідження CAMP у віці від 5 до 12 років [91]. Предикторами стійкої БА визначено атопію, низьку функцію легенів і підвищену реактивність дихальних шляхів. Сенсibiliзація та вплив внутрішніх алергенів були пов'язані з трикратним підвищенням ризику стійкої астми. Більш тяжка БА під час включення в дослідження була пов'язана з більш тяжкою астмою після чотирьох років спостереження.

Атопічна чутливість до алергенів ссавців може передбачити персистенцію астми. У дослідженні 3430 шведських дітей діти з персистуючою астмою віком від 11 до 19 років мали набагато більшу ймовірність мати позитивний імунологічний аналіз сироватки на IgE, специфічний для алергенів ссавців, ніж діти без астми (OR 9,2, 95% ДІ 4,5-

21) [92]. Через клімат у частині Швеції чутливість до пилового кліща набагато рідше, ніж чутливість до алергенів у ссавців.

Діти з важкою астмою, як правило, мають виражену атопію, оборотне обмеження повітряного потоку, високе використання медичних послуг і зниження функції легенів з часом [92 - 94].

Цікавим є дослідження *Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR)*, трирічне багатоцентрове обсерваційне дослідження, збило інформацію про клінічний перебіг астми у 1261 віком понад 6 років з тяжкою або важко контрольованою астмою [95]. Пацієнтів лікували та вели такі спеціалісти як пульмонологи або алергологи.

Доведено гіперлікування таких дітей, бо проводилась більше візитів, ніж заплановано, тривале щоденне використання високих доз інгаляційних глюкокортикоїдів або використання 5 мг або більше преднізолону перорально. Біля 60 % дітей отримували три або більше довготермінових контрольних препаратів. Незважаючи на це, 53 % дітей погано контролювали астму за даними спірометрії.

Персистуюча БА та тяжкий її перебіг впливає на функцію легенів в майбутньому. Астма в ранньому дитинстві призводить до зниження легеневої функції, яке є постійним і виявляється протягом дитинства та підліткового віку, і навіть у дорослому віці, хоча наслідки відрізняються залежно від статі та віку [96]. Лонгітудинальні дослідження дітей, у яких розвинулася астма у віці до шести років, демонструють стійкі порушення функції легенів, які можуть бути пов'язані зі зниженим ростом легенів (нижчий пік ОФВ1) та/або «раннім зниженням» функції легень у дорослому віці. Функцію легенів вивчали у когорти з 1041 дитини (420 дівчаток та 621 хлопчиків) з легкою або помірною персистуючою астмою у порівнянні з функцією легень 5415 дітей без астми довело, що у віці від 6 до 18 років співвідношення ОФВ1/ЖЄЛ було значно нижчим, а ЖЄЛ значно вищим у дітей з астмою порівняно з дітьми без астми. На відміну від дослідження в

Східному Бостоні, хлопчики мали нижчий ОФВ1 у віці від 10 до 18 років, тоді як відмінності серед жінок були незначними [96].

Окрім того, при подальшому дослідженні 684 дітей з початкових 1041 учасника вимірювали антропометрію та ОФВ1 у віці від 23 до 30 років[28]. Спостерігали чотири траєкторії функції легенів: 170 (25 %) мали нормальний ріст і не мали раннього зниження в дорослому віці; 176 (26 %) мали уповільнений ріст (нижчий пік ОФВ1 у віці від 20 до 23 років) і раннє зниження у дорослому віці; 160 (23 %) уповільнити зростання, але не занепали раніше; і 178 (26 %) мали нормальний ріст. Аномальна легенева функція в дитинстві та чоловіча стать були найсильнішими провісниками аномального росту легенів і раннього відставання у розвитку. Отже, тривалість астми корелює із порушенням росту та ступенем порушення функції легень, більшою кількістю симптомів астми та більшим використанням альбутеролу за потреби [96].

Дослідження в Мельбурні стосовно спостереження БА у 458 пацієнтів віком від 7 до 50 років визначило, що 105 ніколи не мали свистячого дихання, 74 мали легкий свистячий бронхіт, 104 мали свистячий бронхіт, 113 мали астму та 83 мали важку астму [97]. Обидві групи хворих на астму в дитинстві та тяжку астму мали дефіцит середнього ОФВ1 і співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ, який виявлявся у віці 7 і 10 років і зберігався до 50 років [97].

Відомо, що реакція дихальних шляхів може змінюватися з часом і на неї впливають такі фактори, як статеве дозрівання та тривалість астми. Серед дітей із легкою та середньою тяжкістю астми, які спостерігалися в дослідженні CAMP, описаному вище, чутливість дихальних шляхів зросла після статевого дозрівання у жінок, але зменшилася після статевого дозрівання у чоловіків, незалежно від вихідного ОФВ1 [98]. Крім того, після контролю за кількома змінними, чутливість до метахоліну зросла (тобто провокаційна концентрація, що спричиняла 20-відсоткове зниження ОФВ1, зменшилася) із більшою тривалістю астми [98].

На теперішній час все ще не визначено, які фактори визначають перебіг астми в дорослому віці, хоча деякі потенційні фактори ризику вже науковою спільнотою визначено.

Втім, уперше маніфестована БА у дорослому віці іноді бере свій початок від недостатньо діагностованої дитячої астми. Для тих, у кого раніше не було астми, уперше маніфестована БА у віці 22 років вдвічі частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків та зростає у них у період перименопаузи.

Важливим питанням для клініцистів та пацієнтів є прогресування БА. Аналіз літературних джерел продемонстрував, що тяжкість астми залишається стабільною протягом кількох років, що базується на когортних дослідженнях, які оцінювали тяжкість астми з інтервалами від 5 до 25 років [99].

Так, в одному дослідженні 738 студентів коледжу, яких спочатку оцінювали за допомогою інтерв'ю, фізичного огляду, тестування шкіри та опитувальника [100]. Під час контакту через 23 роки 84 випускника з астмою в анамнезі заповнили анкети щодо симптомів, і було зазначено наступне:

- 48 % пацієнтів були безсимптомними під час подальшого спостереження, більшість із яких були безсимптомними понад 5 років;
- 52 % пацієнтів мали постійні симптоми астми. У цій групі 22 відзначили зменшення тяжкості, 18 залишилися без змін, і лише у 4 спостерігалось прогресування;
- 5,2% пацієнтів повідомили уперше про новий діагноз астми, що відповідає захворюваності 0,23 відсотка на рік, тобто ризик розвитку астми протягом цього 23-річного спостереження був невеликим.

Як зазначають автори, багато питань залишилось без відповідей. Наприклад, чи можуть інгаляційні глюкокортикоїди або інші нові способи терапії зменшити ремоделювання дихальних шляхів і змінити природний перебіг астми у дорослих [101]. При оцінці у дітей інгаляційні глюкокортикоїди не змінювали природний перебіг астми; користь

інгалаційних глюкокортикоїдів щодо симптомів астми та функції легенів зменшилася після припинення.

Тяжка астма важко піддається лікуванню, але вона становить невелику частину хворих на астму, але велику частку захворюваності на астму. Швидкість втрати легеневої функції залежить від тяжкості симптомів [101].

### 1.3 Сучасне уявлення про роль остеопонтину та хітиназоподібного білка UKL-40 в прогресуванні бронхіальної астми у дітей

Остеопонтин - це білок позаклітинного матриксу та імуномодулятор з широким спектром функцій. Експресується в різних типах клітин і тканинах, включаючи преостеобласти, остеобласти, остеоцити, хондроцити, фібробласти, дендритні клітини, макрофаги та Т-клітини, клітини гладкої мускулатури, скелетний м'яз, клітини ендотелію, головний мозок, плацента та молочні залози. Позаклітинний остеопонтин регулює біомінералізацію, реконструкцію тканин та імунну регуляцію. Білок визнаний ключовим цитокіном у імунних реакціях Th1, проте його потенційна участь в алергічних астматичних реакціях була досліджена лише нещодавно. Дослідження на мишах, дефіцитних з остеопонтину, свідчать про те, що він відіграє значну роль в регуляції алергічних реакцій, включаючи IgE-залежну відповідь, запальну міграцію клітин та розвиток фіброзу та ангіогенезу дихальних шляхів. Вважається, що остеопонтин - це плейотропний цитокін, який функціонує як системно, так і локально в слизовій тканині [13]. У дослідженні 2019 р. науковців у Китаї на людях доведено, що остеопонтин відіграє важливу роль у хронічній реконструкції дихальних шляхів та гіперреактивність бронхів. Зв'язок між експресією білка остеопонтину та астмою широко досліджувався, та результати цих досліджень свідчать про зв'язок між експресією білка остеопонтину та тяжкістю астми [14]. За даними інших досліджень рівень остеопонтину значно підвищувався у всіх астматиків при тяжкому перебігу астми.

Експресія остеопонтину є регульованою астмою людини і пов'язана зі змінами ремоделювання, і її субепітеліальна експресія корелює з тяжкістю захворювання. Остеопнтин є протизапальним цитокіном, який, як було показано, відіграє важливу роль при різних автоімунних нейрозапальних захворюваннях. Остеопнтин індукує синтез ІЛ-17 лімфоцитами Т-хелпера 17. У дітей, хворих на аутизм, був значно вищий рівень остеопонтину в сироватці крові, ніж у здорових ( $P < 0,001$ ). Підвищений рівень остеопонтину в сироватці крові виявлено у 80,95% (34/42) дітей з аутизмом. Діти з важким аутизмом мали значно вищий рівень остеопонтину в сироватці крові, ніж пацієнти із легким та помірним аутизмом ( $P = 0,02$ ). Більше того, рівень остеопонтину в сироватці хворих на аутизм мав значну позитивну кореляцію з CARS ( $P = 0,007$ ). На закінчення, рівень остеопонтину в сироватці крові був підвищений у багатьох дітей, хворих на аутизм, і вони суттєво корелювались із ступенем тяжкості аутизму [15]. Остеопнтин підвищується у дітей хворих на злоякісні хвороби кісткової тканини [16].

Уперше роль остеопонтину в прогресуванні БА у дітей було висвітлено в 2014 році в проспективному перехресному дослідженні, в якому взяли участь 42 здорові дитини та 51 дитина з астмою. Автори дійшли висновку, що існує взаємозв'язок між рівнем остеопонтином в крові та перебігом БА у дітей, оскільки він грає роль у Th2-опосередкованому запаленні [102].

У 128 здорових дітей та дітей з БА із провінції Хунань (Китай) вивчали поліморфізми гену ORMDL3 та можливий взаємозв'язок з рівнями сироваткового остеопонтину та трансформуючого фактора росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). Суттєвих відмінностей у частоті генотипів та алелей rs7216389 гена ORMDL3 між групами хворих на астму та контрольну групу не виявлено. А рівні остеопонтину і TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові перебували у позитивній лінійній кореляції у дітей, хворих на БА ( $r=0,620$ ;  $P < 0,01$ ) та  $r=0,734$ ,  $0,649$  відповідно;  $P < 0,01$ ) [103]. Хромосома 17q21 містить кластер генів, включаючи ORMDL3 та GSDMB, які у повногеномних дослідженнях тісно пов'язані з астмою [104].

Втім, дані щодо впливу остеопонтину на перебіг астми все ще сумнівний. Так, в турецькому дослідженні у дітей віком 6 – 16 років з астмою та таких, які страждають на ожиріння, не було визначено різниці в концентрації остеопонтину у порівнянні дітей без ожиріння, хоча перебіг БА у них був тяжкішим. Автори зазначають, що необхідні більш масштабні дослідження для того, щоб визначити потенціал біомаркерів запалення у дітей-астматиків з ожирінням [105].

Але роль остеопонтину у дітей при патології дихальних шляхів все ще вивчається, про що свідчать актуальні публікації на теренах медичних видань. Так одне дослідження вивчало ефективність застосування імунотерапії у дітей за рівнем остеопонтину [106].

Хітиназоподібний білок YKL-40 - природний полісахарид що повторює структуру багатьох нижчих життєвих форм, включаючи клітинні стінки бактерій та грибів [17]. Білок утворюється в місцях запалення в багатьох клітинах і виділяється з клітин судин гладкої мускулатури та макрофагів. YKL-40 синтезується в попередниках нейтрофілів на стадії міелоцит - метаміелоцити; він зберігається у специфічних гранулах нейтрофілів і вивільняється з повністю активованих клітин, а також з макрофагів, нейтрофілів, хондроцитів, судин гладкої мускулатури. YKL-40 грає роль у запаленні та реконструкції тканин у людини. Білок відіграє головну роль у T-helper 2 (Th2)–посередкованому запалення при алергічних захворюваннях, такі як астма [18]. YKL-40 - цінний біомаркер для діагностики та прогнозу астми. Різні дослідження показали, що рівень сироватки YKL-40 у сироватці крові був значно підвищений у пацієнтів з астмою порівняно з контролем, і, коли суб'єкти астми були стратифіковані, рівень білка YKL-40 у сироватці крові в групі загострення був вищим, ніж у стабільних та контрольних групах. Крім того, рівень YKL-40 у сироватці крові позитивно співвідноситься із загальним рівнем IgE в сироватці крові та відсотком еозинофілів периферичної крові, але зворотно корелює з функціями легенів. Таким чином, ми робимо висновок, що білок YKL-40 виявляється у

підвищеній кількості у сироватці крові китайських пацієнтів із астмою, і його рівень корелює з нападами загострення, що свідчить про те, що високий рівень сироватки YKL-40 може бути біологічною характеристикою загострення астми [19].

У дітей та дорослих людей, хворих на БА рівні білка YKL-40 у сироватці були вищими, ніж у здорових людей (середнє значення у здорових - 1,36 нг/мл 95% ДІ, 0,82-1,89 нг/мл). Рівні білка YKL-40 підвищені у дітей з астмою (середнє значення - 2,26 нг/мл 95% ДІ, 1,33–3,18 нг/мл) та у дорослих пацієнтів з астмою (середнє значення - 0,96 нг/мл 95 % ДІ, 0,26-1,66) нг/мл). Додатково встановлено, що рівні білка YKL-40 були значно підвищені у пацієнтів зі стабільною астмою (середнє значення - 1,69 нг/мл 95% ДІ, 0,81-2,56 нг/мл) та ще вищі у пацієнтів із загостренням БА (середнє значення - 3,31 нг/мл 95% ДІ, 2,04-4,58 нг/мл) [107].

Результати останнього сучасного мета-аналізу показали, що рівень білка YKL-40 був достовірно вищим у хворих на астму, ніж у нормальній групі, незалежно від віку та місця проживання, і підвищувався зі збільшенням тяжкості та загострення ( $p < 0,05$ ). Рівні білка YKL-40 значно відрізнялися між хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ) та астмою ( $p < 0,05$ ). Хітиназоподібний білок YKL-40 може виступати в якості потенційного серологічного маркера для діагностики бронхіальної астми, оцінки її тяжкості, індикатора стану захворювання та диференціальної діагностики ХОЗЛ та бронхіальної астми [108].

Один перехресний аналіз зразків сироватки пацієнтів із чотирма рівнями тяжкості астми (легка інтермітуюча, легка персистуюча, середньотяжка персистуюча та важка персистуюча) та здорових людей із контрольної групи, продемонстрував що рівні циркулюючого білка YKL-40 значно вищі у пацієнтів з астмою, ніж у здорових людей ( $36 \pm 18,6$  проти  $14:41 \pm 2,88$ ,  $p = 0,001$ ), а значно більш високі значення білка YKL-40 в обох групах дітей з астмою інтермітуючою ( $p < 0,001$ ) і персистуючою астмою ( $p < 0,001$ ), ніж у здорових людей з контрольної групи. Однак кореляції з

тривалістю та тяжкістю астматичного захворювання не виявлено ( $r=0:18$ ,  $p=0:33$ ,  $r=0,28$   $P=0:13$  відповідно). Автори дають припущення, що хітиназоподібний білок YKL-40 є корисним біомаркером астми у дітей з інтермітуючою або персистуючою астмою [109].

Цікавим є проспективне дослідження вивчення поліморфізму гену CHI3L1 та рівні білка YKL-40 у пуповинній крові 260 новонароджених немовлят з метою прогнозування розвитку респіраторних захворювань та БА. Здоров'я немовлят протягом першого року життя оцінювалося щотижня за допомогою телефонних інтерв'ю. Не було виявлено значущого зв'язку між рівнем білка YKL-40 у пуповинній крові та астмою. SNP у CHI3L1 та білка YKL-40 пуповинній крові не були пов'язані з показниками функції легень у 6 років, респіраторними симптомами в перший рік та алергічною сенсibiliзацією через 6 років [110].

Хітиназоподібний білок YKL-40 є пропонуваним біомаркером запалення та ремоделювання, підвищеного рівня у дітей з бронхолегеневою дисплазією порівняно з астмою [111].

На відміну від представлених досліджень, протиречним ним є дослідження, яке доводить, що хітиназоподібний білок YKL-40 не є ефективним біомаркером важкої персистуючої астми у дітей. У проспективному перехресному дослідженні взяли участь 23 дорослих та 19 дітей з тяжкою персистуючою астмою, 23 дитини з середньотяжкою персистуючою астмою та 19 дітей з легкою персистуючою астмою. У кожного пацієнта були зібрані такі дані: спірометрія,  $NO_2$ , що видихається, результати черезшкірного шкірного тестування на аероалергени, периферичні еозинофіли, рівні IgE в сироватці і рівні YKL-40 в сироватці. У порівнянні з дорослими, діти з важкою персистуючою астмою мали значно нижчі рівні YKL-40, більш високі значення форсованої життєвої ємності легень та об'єму форсованого видиху за 1 секунду, вищі рівні IgE в сироватці і вищі у повітря. Рівні YKL-40 не корелювали із збільшенням тяжкості астми у педіатричній когорті, як зазначили автори [112].

Обидва біомаркера - остеопонтин та хітиназоподібний білок YKL-40, оцінювалися як маркери прогнозування розвитку БА у дітей дошкільного віку упродовж періоду 2011 -2017 рр. Із 197 дітей дошкільного віку з рецидивним свистячим диханням, які були повторно обстежені у шкільному віці, у 32% було діагностовано БА. Рівні сироваткових YKL-40 та остеопонтину не володіли прогностичними значеннями [113].

## Висновки до Розділу 1.

Отже, науковці та клініцисти все ще проводять пошуки біомаркерів, які б володіли прогностичними властивостями для формування та перебігу БА у дитячому віці. Сучасні дослідження ролі таких біомаркерів, як остеопонтин та хітиназоподібний білок YKL-40, з одного боку досить малочисельні, з іншого, суперечливі.

Загалом, БА становить актуальну епідеміологічну, соціальну, економічну та науково-практичну проблему педіатрії та визначення особливостей патогенезу на основі вивчення сенсibiliзації до мажорних компонентів алергенів, уточнення ролі остепонтину та хітиназоподібного білка мають наукову та практичну значущість, чому присвячене напромак нашого дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилися впродовж 2019-2021 рр. в умовах КНП ХОР «Обласної дитячої клінічної лікарні №1» (далі – ОДКЛ №1) (директор – проф., д.мед.н. Піонтковська О.В.), що є клінічною базою кафедри пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету (завідувач кафедри - професор, д.мед.н. Клименко В.А.), а саме в умовах Регіонального центру дитячої імунології та в Обласному алергологічному центрі, а також на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (завідувач – канд. фармацевт. н. Іваненко Т.О.).

#### 2.1 Об'єкт дослідження та його характеристика

У програму обстеження було залучено 120 дітей: 100 дітей з БА та 20 здорових дітей віком від 6 до 18 років.

Відбір дітей з діагнозом БА проводили рандомним методом. Залучали всіх дітей з діагнозом БА у період проведення дослідження, які надходили для контролю в ОДКЛ №1 без загострення. Після встановлення діагнозу та проведення обстеження згідно протоколів лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» та рекомендацій GINA 2021 [114, 115], дітей було розподілено на групи залежно від перебігу БА на групи: 1 група – інтермітуюча БА, 2 група – легка персистуюча БА, 3 група – середньотяжка персистуюча БА, 4 група – тяжка персистуюча БА.

Критерії включення:

- діагноз БА, який встановлено на підставі клініко-параклінічних ознак;

- пацієнти у віці від 6 років до 17 років 11 міс 29 днів;
- інформована згода пацієнта та його батьків.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність інших захворювань бронхо-легеневої системи (окрім БА);
- загострення БА;
- ускладнення БА;
- наявність вроджених вад розвитку або іншої хронічної соматичної патології;
- відсутність комплаєнсу з пацієнтом та/або його батьками.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежуваних пацієнтів за віком і статтю

Вік \ Стать	Хлопчики	Дівчатка	Усього
6-12 років	27	8	35
12-18 років	57	8	65
Усього	84	16	100

До групи контролю увійшло 20 практично здорових дітей, рандомізованих за віком та статтю, які не мали скарг, клінічних та лабораторних ознак будь-якого гострого захворювання впродовж останніх 3 місяців та не мали жодних хронічних захворювань.

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №11 від 04.11.2023) визначено, що дане дослідження відповідало етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях. Роботу проведено 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 р.), настанові ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), «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. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Батьки пацієнтів були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень.

## 2.2 Методи дослідження

### 2.2.1 Клініко-параклінічні методи

Основним методом верифікації діагнозів було вивчення клініко-параклінічних даних, згідно рекомендаціям GINA 2021 та протоколу лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» [114, 115].

Ретельно вивчалися анамнестичні дані, такі як: початок перших симптомів БА, у якому віці встановлений діагноз БА, наявність атопічного маршу (АР та АД), прояви інших алергічних захворювань, з якими факторами пов'язанні загострення БА, частота загострень, наявність коморбідних захворювань, непереносимість: ліків і/або харчів. Вивчався соціально – побутовий анамнез: житлово-побутові умови, алергічні захворювання і БА у родичів, перебіг вагітності матері дитини, термін природного вигодовування, чи проводились щеплення та реакції на вакцинацію, наявність тварин, мешканець села чи міста, проживає у екологічно чистому чи брудному районі. Вивчення детального анамнезу проводилось методом анкетування батьків хворих та вивчення первинної медичної документації – амбулаторної карти хворого (№ 025/о).

Пацієнтам було визначено основні причини неконтрольованого перебігу БА у Харківському регіону. Рівні контролю визначались згідно рекомендацій GINA, 2021 (табл.2.2).

Таблиця 2.2

## Рівні контролю БА (GINA, 2021)

За останні 4 тижні у пацієнти були:		Рівень контролю БА		
Денні симптоми частіше 2 разів на тиждень?	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	Хороший	Частковий	Відсутність
Обмеження активності через БА?	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні			
Необхідність у використанні препарату «швидкої допомоги» частіше 2 разів на тиждень?	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	Жодного «Так»	1-2 «Так»	3-4 «Так»
Нічні пробудження через БА?	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні			

Проводилось фізикальне обстеження з оцінкою фізичного розвитку згідно класифікації ВООЗ з розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) в модифікації Qutelet за наступною формулою: маса тіла (кг)/зріст (м<sup>2</sup>).

Проводились клінічні дослідження крові та сечі за загальноприйнятими методами з використанням гематологічного аналізатора ВС-5500 методом вимірювання фотометричним з використанням лазерної технології та кондуктометрично.

Імунологічні обстеження включали дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу всім дітям. Визначали субпопуляції Т- і В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) в абсолютних та відносних величинах методом їх визначення за допомогою діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна), рівні IgA, IgM, IgG сироватки крові за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген»; показники фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів) за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру, НСТ-тесту за Стюарт (1975) в модифікації Б.С. Нагоева (1983). Рівень загального IgE у сироватці крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу за допомогою набору «ІФА-загальний IgE».

Визначали рівень сенсibiliзації до різних алергенів (харчових, пилкових, побутових) шляхом проведення шкірних прик-тестів, які виконували виключно у період ремісії клінічних проявів.

Обов'язковим було відміна антигістамінних препаратів за 10 діб перед тестуванням. Використовували стандартизовані екстракти алергенів виробництва Товариства з обмеженою відповідальністю «Імунолог» м. Вінниці, згідно з «Інструкцією про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань», затвердженою Наказом МОЗ АМН України від 02.04.2002 №127/18 [116]. Перед проведенням прик-тестів з алергенами для правильного оцінювання результатів проводилися дві контрольні проби: I – з тест-контрольною рідиною (контроль специфічності дії алергену) та II – з 0,01 % розчином гістаміну (контроль реактивності шкіри). Алергологічне тестування розпочинали лише у випадку позитивної реакції на гістамін та негативної – на рідину для розведення алергену. Для постановки проби шкіра долонної поверхні передпліччя оброблялася 70 % етиловим спиртом, на неї на відстані 2,0-2,5 см наносили краплі алергенів. Після цього проводився прокол

попередньо натягнутої шкіри за допомогою спису ланцету до упору обмежувача. При появі уже через 10 хв. виражених реакцій на шкірі ватними тампонами промокали надлишок кожної рідини в місці проколу (тампон був окремим для кожної рідини). Алергійна реакція оцінювалася в міліметрах через 15-20 хвилин та вважалась позитивною при розмірі папули 3 мм та більше при позитивному тесті на гістамін та негативному на тест-контрольну рідину.

Методика визначення загального IgE та рівня специфічних IgE за допомогою багатокомпонентного фотометричного аналізу з використанням ALEX MADX immunoassay (ALEX®-MADX – MedTech компанія, Vienna) відповідно до рекомендацій виробника із порогом чутливості аналізатору, що складає 0,03 KU<sub>A</sub>/I для sIgE and 20 kU/L для загального IgE. ALEX MADX - багатокомпонентний тест, який дозволяє одночасно визначити рівень антитіл до алергенних молекул і екстрактів алергенів в крові, і отримати практично повну картину сенсibiliзації кожного пацієнта. В мультикомпонентний тест інтегрований потужний інгібітор перехресно-реактивних карбогідратних детермінант (CCDs), які взаємодіють з сироваткою крові під час інкубації, що дозволяє отримати максимально точні кількісні результати рівня специфічних IgE в крові пацієнта. Ця особливість тесту дає можливість правильно і точно інтерпретувати результати аналізу у пацієнтів з сенсibiliзацією до CCDs - перехресно-реактивної карбогідратної детермінанти і підвищує специфічність методу.

Рівень остеопонтину та хітиназоподібного білку YKL-40 у сироватці крові визначали 96 дітям імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми “Human OPN (osteopontin) Elisa Kit Picokine” компанія «Boster Biological Technology» (США) та “Human YKL-40 Elisa Kit” компанія «Elabsiense Biotechnology» (США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Проведення імуноферментного методу базується на сендвіч-технології, яка характеризується подвійним зв’язуванням біотинельованих антитіл з

досліджуваним аналітом. У кожен лунку спеціального планшета, що входить до складу набору, додавали по 100 мкл розчинника проб і потім до відповідної лунки додавали по 50 мкл стандартів і досліджуваних зразків сироватки. Планшет закривали спеціальною плівкою та інкубували 2 години при кімнатній температурі на шейкері (струшувачі). Потім лунки тричі промивали спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додавали по 200 мкл приготованого розчину остеопонтин-кон'югату та хітиназоподібного білку YKL-40-кон'югату. Після цього планшет знову закривали спеціальною плівкою та інкубували 2 години при кімнатній температурі на шейкері (струшувачі). Лунки знову тричі промивали спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додавали по 200 мкл розчину ТМБ субстрату. Планшет інкубували на шейкері 30 хв при кімнатній температурі в темряві, і реакцію зупиняли, додаючи в кожен лунку по 50 мкл стоп-реагенту. Через 15 хв визначали оптичну щільність проб при довжині хвилі 450 нм. Кількість маркерів у пробі визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно з проведенням аналізу в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість хітиназоподібного білка виражали в пікограмах та нанограмах на 1 мл сироватки (пг/мл), остеопонтин виражали в нанограмах на 1 мл сироватки (нг/мл).

Для проведення діагностики шляхом імуноферментного аналізу в дітей було забрано 5 мл венозної крові з кубітальної вени, вранці одноразово натще згідно із стандартною методикою. Під час забору крові хворий знаходився в ясній свідомості. Взяття зразків крові проводилось лише під час проведення планового дослідження за умови відсутності необхідності додаткових заборів крові.

Дослідження функції зовнішнього дихання проведено за допомогою діагностичного спірометричного комплексу «СФЕРА 4» (Україна).

### 2.2.2 Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу використовували програми «Excel for Windows» та «MedCalc Software» on-line. Використовували непараметричні методи аналізу із визначенням медіани (Me); мінімальних та максимальних значень (min – мінімум та max – максимум), кватильного розподілу (Lq – нижній кватиль, Uq – верхній кватиль). Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Розраховували частки та їх 95% інтервал надійності (ДІ), для порівняння використовували критерій Фішера.

Взаємозв'язок між рівнями біомаркерів та перебігом БА у дітей вивчали за допомогою лінійної регресивної моделі та ROC-аналізу з побудовою кривої між чутливістю та специфічністю методу діагностики з обчислюванням площі під кривою AUC при рівні статистичної достовірності  $p < 0,0001$ . Якість побудованої моделі з визначенням чутливості та специфічності методу оцінювали за інтервалом площі AUC: 0,9-1,0 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже гарна, 0,7-0,8 гарна, 0,6-0,7 – середня, 0,5-0,6 – незадовільна.

Чутливість тесту визначали як відсоток пацієнтів, у яких діагностичний тест правильно виявляє певну ознаку.

Специфічність тесту визначали як частку осіб, які правильно ідентифіковані як такі, що не мають цієї ознаки.

Різницю всіх даних, що порівнювалися вважали за достовірну при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ЯКІ ПРИЙНЯЛИ УЧАСТЬ У ДОСЛІДЖЕННІ

#### 3.1 Клінічна характеристика дітей, хворих на бронхіальну астму

Згідно з метою та завданням роботи було обстежено 100 хворих на БА зі змішаною формою віком від 6 до 17 років 11 місяців 29 днів, (середній вік яких склав  $12,92 \pm 0,24$  років), хлопчиків - 84 % (n = 84), дівчаток - 16 % (n = 16).

Таблиця 3.1

#### Розподіл дітей за віком і статтю

Вік	Стать	Хлопчики		Дівчатка		Всього:	
		n	%	N	%	n	%
Від 6 до 11 років 11 місяців 29 днів		27	27	8	8	35	35
Від 12 до 17 років 11 місяців 29 днів		57	57	8	8	65	65
Всього:		84	84	16	16	100	100

За перебігом серед дітей з БА найчастіше спостерігався інтермітуючий перебіг (40%,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 69,2 – 92,5 %), найрідше - тяжкий персистуючий (12%,  $p=0,0001$  95% ДІ 16,0 – 39,0 %) (рис.3.1.2). Переважала інтермітуюча та легка персистуюча БА у дітей 69 (69 %,  $p=0,0001$ , 95% ДІ 24,3 – 49,6 %).

Розподіл пацієнтів за статтю залежно від перебігу БА довів, що найчастіше в дитячому віці хворіють хлопчики (табл. 3.2).

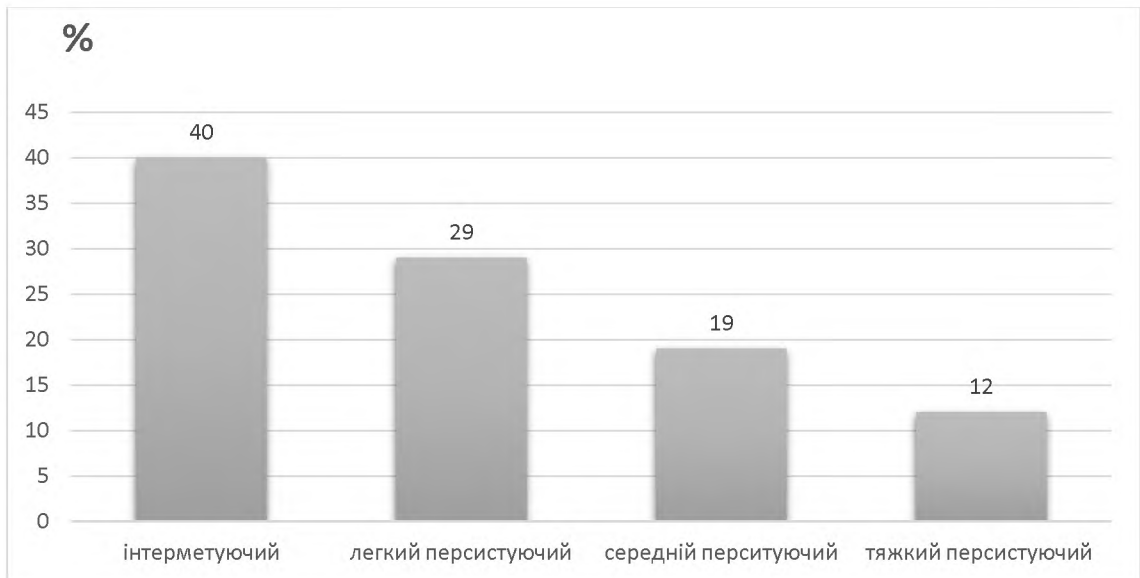


Рисунок 3.1. Розподіл пацієнтів за перебігом захворювання

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів за перебігом захворювання та статтю

Перебіг	Стать		Хлопчики		Дівчатка		Усього		P
	n	%	n	%	N	%	n	%	
Інтремітуючий перебіг	36	36	4	4	40	40	0.0001		
Легкий персистоуючий	25	25	4	4	29	29	0.0001		
Середній персистоуючий	15	15	4	4	19	19	0.0081		
Тяжкий персистоуючий	8	8	4	4	12	12	0.2348		
Всього:	84	84	16	16	100	100	0.0001		

Примітка. n – кількість спостережень; % - вибіркова доля в відсотках

Клінічна картина залежала від типу перебігу. Серед клінічних симптомів загальної когорти дітей найчастіше відмічались: сухий кашель – 89 (89 %). Вологий кашель спостерігався у 27 (27 %), напади ядухи - у 39 (39 %), порушення нічного сну у зв'язку з приступами ядухи - 25 (25 %). Експіраторна задишка при фізичному навантаженні турбувала 22 (22 %) дітей. Аускультативно сухі хрипи відмічались у 41 (41 %), вологі хрипи – у 9 (9 %) дітей.

Ранню маніфестацію астми, до 1 року визначено у 11% хворих, до 3-х років - у 28 % пацієнтів основної групи (здебільшого діти з тяжкою персистуючою БА), до 6 років – у 35% та у 26 % дітей після 6 років.

Вивчали анамнез. Серед пацієнтів «атопічний марш» в анамнезі мали 70 дітей (70 %,  $p=0,001$ , 95% ДІ 26,4 – 51,4%) з них атопічний дерматит спостерігався у 6 дітей, алергічний риніт - у 58 дітей, та атопічний дерматит разом з алергічним ринітом - у 6 дітей (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Захворювання, що складають «атопічний марш» серед дітей з БА залежно від перебігу захворювання**

Перебіг захворювання	Нозологічні групи						Усього
	БА+АР		БА+АД		БА +АР+АД		
	n	%	n	%	n	%	n (%)
1 група (n = 40)	22	55	3	8	1	3	26 (65)
2 група (n = 29)	16	55	2	13	1	3	19 (66)
3 група (n = 19)	16	84	1	5	2	11	19 (100)
4 група (n = 12)	4	33	-	-	2	17	6 (50)
Усього	58	58	6	6	6	6	70 (70 %)

У дітей з усіма варіантами перебігу БА найчастіше спостерігався алергічний риніт в анамнезі. Варто зазначити, що у всіх дітей з середньою персистуючою БА мав місце «атопічний марш» в анамнезі. Поєднання

атопічного дерматиту, алергічного риніту та БА зареєстровано лише у 6 дітей загальної когорти та незалежно від варіанту перебігу. Втім «атопічний марш» в анамнезі був лише у половини дітей з тяжким персистуючим перебігом БА. Визначено додатково, що 37 % дітей мали харчову алергію та 23 % дітей медикаментозну алергію.

Більшість дітей 84 (84 %,  $p=0,001$  95 % ДІ 56,0 – 76,0 %) мали в анамнезі супутні діагнози, які були стратифіковані залежно від систем організму: 31 % - з патологією ендокринної системи, 35% - з патологією шлунково-кишкового тракту, 16% - мали патологію нервової системи та 2% дітей мали декілька патологій разом (рис. 3.2).

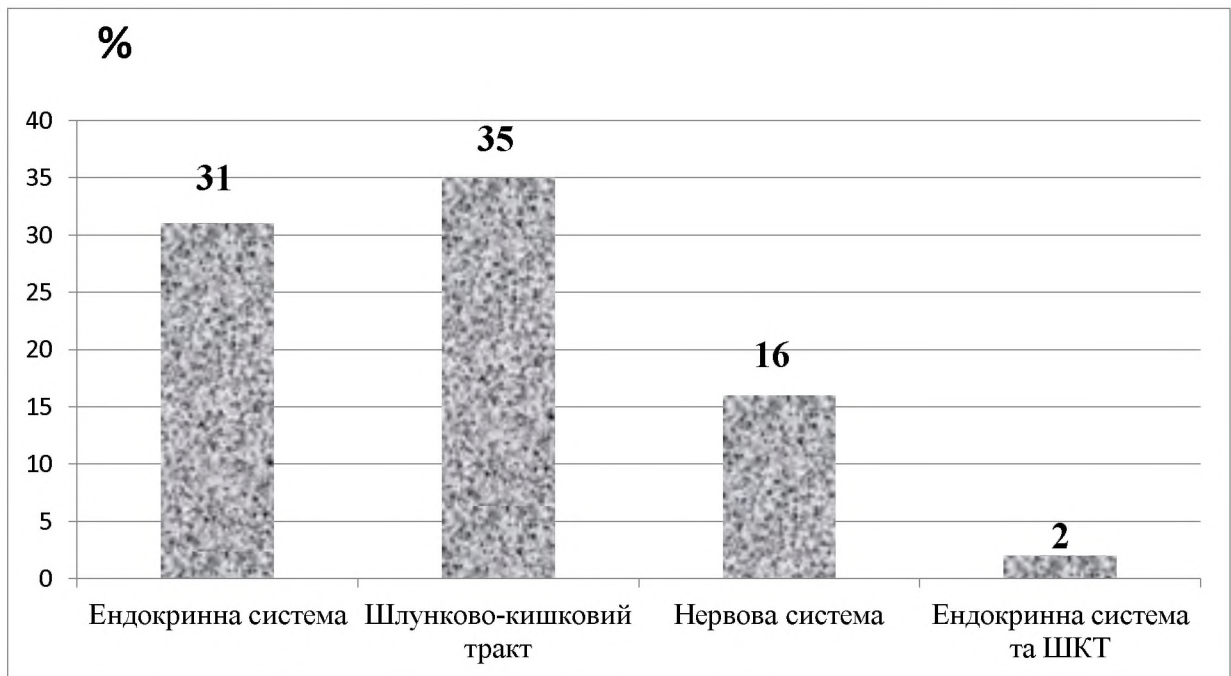


Рисунок 3.2 Супутні захворювання у дітей з БА

Вивчення анамнезу життя показало, грудне вигодовування на першому році життя отримували 48 % дітей, змішане – 39 %, штучне – 13 %. Таким чином, незважаючи на впровадження Міжнародних та національних програм підтримки грудного вигодовування, залишається низьким процент грудного вигодовування у Харківському регіоні.

Термін введення першого прикорму: з 4 міс. – 12 %, з 5-6 міс. – 23 %, після 6 міс. – 65 % дітей. Сучасні рекомендації щодо формування

толерантності до харчових алергенів передбачають введення прикорму дітям з обтяженою щодо алергії спадковістю у термін 4-6 міс. на тлі грудного вигодовування.

Усі щеплення за календарем мали 65 % дітей, вакциновані деякими вакцинами – 31 % дітей, не мали щеплень за медичними показаннями – 4 % дітей. Таким чином, серед хворих на БА виявлено велику кількість дітей, що не мають усіх щеплень. Реакцію на вакцинацію виявлено - у 14% дітей загальної когорти.

Вивчали можливі фактори ризику розвитку БА у дітей. Ми не визначили достовірну різницю кожного фактору залежно від перебігу захворювання, то наводимо їх для загальної когорти:

- наявність у приміщенні домашніх тварин – 52 %,
- сирість приміщення – 6%,
- цвіль у приміщенні – 7 %,
- пухові подушки, килимові покриття – 15 %,
- багато старих книг (бібліотека) – 12 %.

Отже, питання факторів ризику розвитку БА продовжують широко обговорюватися у медичній літературі та потребує глибинних досліджень їх впливу на розвиток та перебіг БА у дітей.

Одним з головним чинником, який має вплив на формування патологій бронхо-легеневої системи, вважають обтяжену спадковість.

Був детально розглянутий сімейний анамнез з визначення стану здоров'я батьків та найближчих родичів. Виявили, що в 58 % дітей один з батьків має алергійні захворювання, а 20 % опитаних зазначали наявність алергопатології в обох батьків. Бронхіальну астму в анамнезі мають 16% по материнській лінії, 34 % - по батьківській лінії та 8 % дітей – з боку обох батьків.

Відомо, що на формування БА у дітей може впливати забруднене повітря. Тому ми вивчали місце проживання дітей (місто або село) з

опитуванням забрудненості повітря (наявність хімічних, агропромислових та інших закладів) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Розподіл за перебігом і місцем проживання**

Місце проживання Групи БА	Місто		Село		P
	n	%	n	%	
1 група (n = 40)	27	68	13	33	0,019
2 група (n = 29)	23	79	6	21	0,001
3 група (n = 19)	12	63	7	36	0,1005
4 група (n = 12)	6	50	6	50	1,000
Усього	70	100	30	100	

За місцем проживання – 70 % дітей були з міста та 30% дітей з сільської місцевості. Зазначаємо, що більш легкий перебіг (інтермітуюча та легка персистуюча БА) здебільшого спостерігалася у дітей мешканців міста, в той час, як більш тяжкий перебіг спостерігався у дітей сільської місцевості. Це може свідчити про поганий контроль астми та погану доступність до спеціалізованої медичної допомоги. Нами також встановлено, що 50 % пацієнтів були з відносно екологічно чистої місцевості та 50 % - з екологічно забрудненої.

Вивчення перебігу вагітності показало, що 73 (73 %,  $p=0,0001$  95 % ДІ 32,6 – 56,9 %) жінок мали ускладнення (табл. 3.5), а 7 (7 %) жінок працювали на виробництві, які шкодили здоров'ю. Харчування матері під час вагітності у 83 % було без обмежень, 17 % жінок дотримувалися гіпоалергенної дієти.

Не отримано достовірних відмінностей в перебігу вагітностей та пологів у матерів дітей залежно від форм перебігу БА у їх нащадків.

Визначали також основні причини неконтрольованого перебігу БА. Рівні контролю визначались згідно рекомендацій GINA, 2021 [115].

Таблиця 3.5

**Патологія вагітності та пологів у жінок, n (%)**

Дані перинатального анамнезу	Групи спостереження			
	1 група (n = 40)	2 група (n = 29)	3 група (n = 19)	група (n = 12)
Патологія I половини вагітності:				
-гестоз	8 (20)	6 (21)	3 (16)	2 (17)
-загроза переривання вагітності	7 (18)	6 (21)	7 (32)	3 (25)
-ГРВІ або інші захворювання	10 (25)	8 (28)	4 (21)	2 (17)
Патологія II половини вагітності:				
- прееклампсія	6 (15)	4 (14)	3 (16)	2 (17)
-загроза передчасних пологів				
-ГРВІ або інші захворювання	10 (25)	8 (28)	8 (42)	3 (25)
	13 (33)	8 (28)	7 (32)	3 (25)
Патологія пологів:				
-передчасні пологи	5 (13)	5 (17)	2 (11)	3 (25)
-кесарів розтин	8 (20)	7 (24)	7 (32)	4 (33)
Примітка. * - достовірна відмінність на рівні $p < 0,05$				

Для виявлення причин відсутності контролю захворювання проведено анкетування дітей та батьків з найбільш вірогідними причинами відмови від терапії. Серед усіх 100 дітей частковий контроль, або відсутність його зареєстровано у 61 (61 %,  $p=0,0019$ , 95% ДІ 8,1 – 34,7 %): частковий контроль відмічено у 42 (42 %) дітей, відсутність контролю – у 19 (19%). Серед 61 дитини з частковим контролем або його відсутністю були діти з різною формою БА: 2 (5%) дитини 1 групи, 29 (100 %) дітей 2 групи, 19 (100%) дітей

3 групи та 12 (100 %) дітей 4 групи. Це все доводить про те, що контроль БА впливає на її перебіг.

Симптоми відсутності контролю відмічено у ранговій послідовності: денні симптоми частіше 2 разів на тиждень – у всіх 61 дітей (100 %), необхідність у використанні препарату «швидкої допомоги» частіше 2 разів на тиждень у 47 (77 %) дітей, обмеження активності через БА у 38 (62 %) дітей, нічні пробудження через БА у 27 (44 %) дітей.

Отже, при наданні медичної допомоги сімейним лікарем або педіатром первинної ланки перш за все варто звертати на ці симптоми, які є критеріями поганого контролю захворювання на БА в дитячому віці.

Аналіз фармакологічного лікування БА у дітей визначив інші не менш значущі критерії, які впливають на її перебіг. При опитуванні батьків та дітей стосовно базисної терапії з'ясовано, що 14 (22,9 %) дітей взагалі не отримують базисну терапію, серед них 5 (8,1 %) сімей навіть не знають, або не розуміють цього терміну; 23 (37,7 %) дітей передчасно припиняють базисну терапію, бо батьки самі вирішують, коли треба закінчити прийом ліків; 24 (39,3 %) дітей не звертаються за допомогою лікаря своєчасно.

Для з'ясування причин недотримання базисної терапії були застосовані запитання з найбільш вірогідними причинами відмови від терапії (сформовані з відповідей батьків). Не розуміють, що астма – хронічна хвороба та ставлять за мету повневилікування дитини – 52 (85,2 %) батьків; бояться гормональних препаратів та їх побічних дій – 56 (91,8 %); вважають, що тривалість курсу не може бути більше 3 міс. – 38 (62,2 %); бажають «пристосувати» терапію до стану дитини – приймати менше ліків при задовільному самопочутті – 36 (59,1 %); вважають, що знають свою дитину добре та можуть попередити симптоми при початку загострення – 48 (78,6 %); збільшують дози симптоматичних препаратів незалежно від рекомендацій лікаря – 22 (36,1 %) пацієнтів. Ми зазначаємо, що головною причиною відсутності контролю у дітей з астмою є порушення алгоритмів

базисної терапії, тому це захворювання має й соціальне значення, а діти і їх родини потребують глибокої інформованості.

### 3.2 Результати параклінічних досліджень дітей, хворих на бронхіальну астму.

У 20 дітей групи контролю не виявлено жодної сенсibiliзації. Всім пацієнтам з бронхіальною астмою був проведений аналіз результатів лабораторних методів дослідження з визначенням загального імуноглобуліну Е. Загальний імуноглобулін Е перевищував норму у 90 (90 %,  $p=0,0001$  95% ДІ 69,4 – 86,3 %) дітей (рис 3.3). При цьому було встановлено відсутність достовірних відмінностей в групах порівняння за статтю і віком. Втім, його зростання залежало від тяжкості перебігу захворювання.

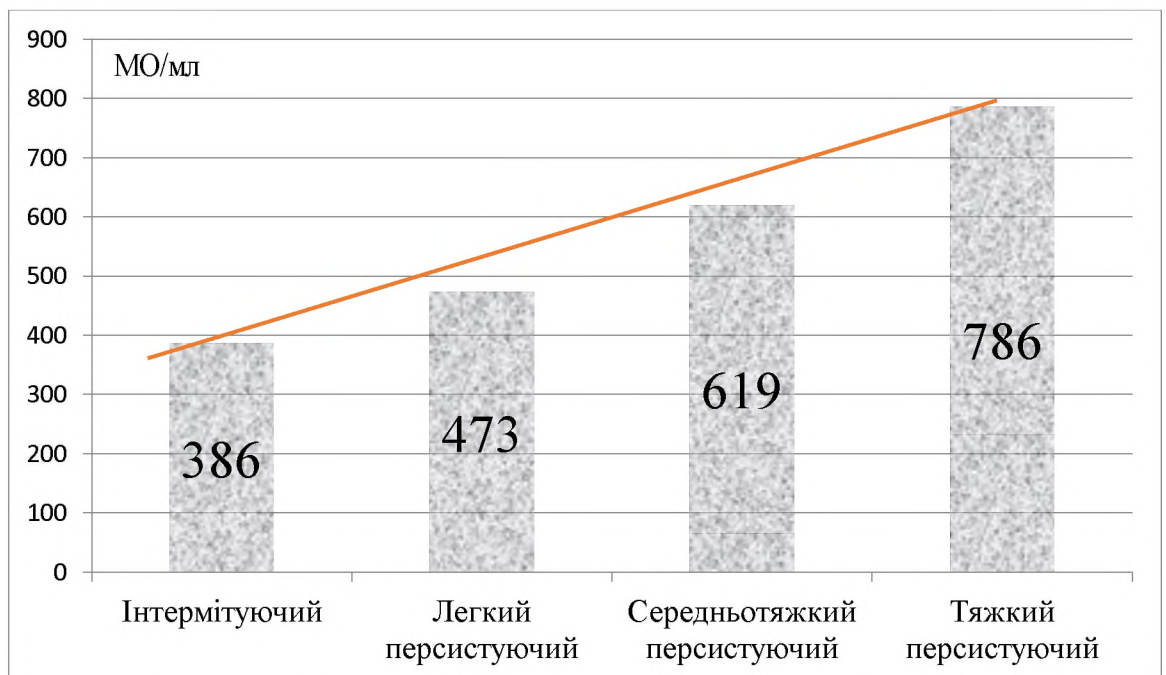


Рисунок 3.3 Рівень Ig E (МО/мл) залежно від форми перебігу БА у дітей.

Визначали показники клітинного, гуморального імунітету та фагоцитозу. Серед дітей 1, 2, 3 та 4 груп не було відмінностей серед показників фагоцитозу. Але при порівнянні цих показників загальної когорти дітей, хворих на БА зі здоровими дітьми отримано деякі достовірні

відмінності - збільшення CD 3 (%) та CD 4 (%) у дітей з БА, що свідчить про активацію Т-клітинної ланки імунітету та характерно для порушення імунологічної толерантності, яке визначають як один з ключових патогенетичних шляхів алергічних захворювань. (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

### Характеристика системного імунітету у дітей

Показник	Основна група (n=100) Me [Lq;Uq]	Група контролю (n=20) Me [Lq; Uq]
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	9,84 [8,04; 11,0]	7,58 [6,99; 10,9]
Нейтрофіли, %	37,8 [35,6; 40,6]	42,8 $\pm$ 4,8[38,2; 49,2]
Лімфоцити, %	62,09 [56,7; 68,1]	55,10 [52,1; 55,7]
CD 3, %	71,48*[65,4; 78,0]	64,85 [63,1; 67,4]
CD 4, %	40,34*[36,7; 46,2]	32,76 [30,8; 37,4]
CD 8, %	30,44 [28,9; 33,0]	27,55[27,1; 29,9]
CD 16, %	13,79 [12,9; 16,3]	10,25 [8,1;15, 6]
CD 22, %	19,38 [16,8; 21,2]	15,75 [14,7; 20,1]
CD 25, %	39,32 [34,5; 42,8]	34,15 [34,0; 39,1]
Фагоцитоз із латексом, %	59,97 [57,4; 60,9]	51,73[50,8; 58,8]
Фагоцитарне число, абс.	3,7 [3,6; 3,7]	3,5 [3,5; 3,7]
Загальний комплемент СН 50, од.	68 [67; 69]	60 [60; 64]
ЦІК із 3,5% ПЕГ, од.	11,7 [11,1; 12,0]	10,3 [11,1; 12,0]
НСТ спонтанний, %	9,5 [8,7; 10,0]	9,5 [8,5; 10,1]
ІАН спонтанний, од	0,47 [0,44; 0,48]	0,41 [0,41; 0,47]
НСТ стимульований, %	60,47 [59,5; 63,3]	59,67 [59,1; 63,0]
ІАН стимульований, од	1,00 [0,9; 1,1]	0,9 [0,9; 1,1]
Лізосомально-катіонні білки, од	1,25 [1,18; 1,47]	1,24 [1,17; 1,44]
Ig A г/л	0,54 [0,49; 0,58]	0,45 [0,44; 0,50]
Ig M, г/л	0,82 [0,7;0,9]	0,89 [0,7;1,0]
Ig G, г/л	9,76 [8,9; 10,1]	9,48 [8,6; 9,9]
Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю MW Test		

### 3.3 Результати алерготестування дітей, хворих на бронхіальну астму

Проведено аналіз показників сенсibilізації методом прик-тесту. При вивченні особливостей сенсibilізації до різних алергенів (харчових, побутових, пилоквих) у пацієнтів виявлено позитивну, виражену позитивну та гіперергічну реакції.

За результатами шкірного алерготестування у дітей гіперчутливість до пилоквих алергенів переважала, та була виявлена у 84 (84 %,  $p=0,001$ , 95% ДІ 58,2 – 78,0 %) дітей, у 65 (65 %,  $p=0,001$ , 95% ДІ 16,2 – 42,4 %) дітей - сенсibilізація до побутових алергенів та у 45 (45 %,  $p=0,1583$  95% ДІ -3,7 – 23,3 %) - до харчових алергенів.

Вивчали результати алерготестування залежно від форми перебігу БА (табл. 3.7). Достовірних відмінностей не отримано.

Таблиця 3.7

#### Сенсibilізація до алергенів залежно від перебігу БА

Алергени Тяжкість БА	Пилкові		Побутові		Харчові	
	N	%	N	%	n	%
1 група (n= 40)	35	87,5	27	67,5	15	37,5
2 група (n = 29)	20	68,9	18	62,1	13	44,8
3 група (n = 19)	19	100	14	73,6	10	52,6
4 група (n = 12)	12	100	6	50	7	58,3

Серед пилоквих алергенів, пилок амброзії, до якого найбільш часто діагностовано гіперчутливість у дітей - 75 (75 %,  $p=0,0001$ , 95% ДІ 36,8 – 60,5 %). Також діагностована сенсibilізація до пилку тимофіївки – у 61 (61 %,  $p=0,0019$ , 95% ДІ 8,1 -34,7 %) дітей, берези – у 56 (56 %,  $p=0,0905$ , 95% ДІ - 1,8 -25,1 %) дітей, вільхи – у 41 (41%,  $p=0,0111$ , 95% ДІ 4,1 -39,4 %) дитини, соняшника – у 41 (41%,  $p=0,0111$ , 95% ДІ 4,1 -39,4 %) дітей (рис. 3.4).

Порівнюючи отримані дані з дисертаційною роботою, яка проводилась у Запорізькій області, на першому місці серед пилоквих

алергенів - амброзія, на другому – соняшник, на третьому - кукурудза [117]. За даними наукової роботи, яка проводилась у Київському регіоні, на першому місці серед алергенів – тимофіївка, на другому – амброзія, а на третьому – полин [118]. У Львівській області на першому місці – тимофіївка, на другому – грястиця, на третьому – райграс [119].

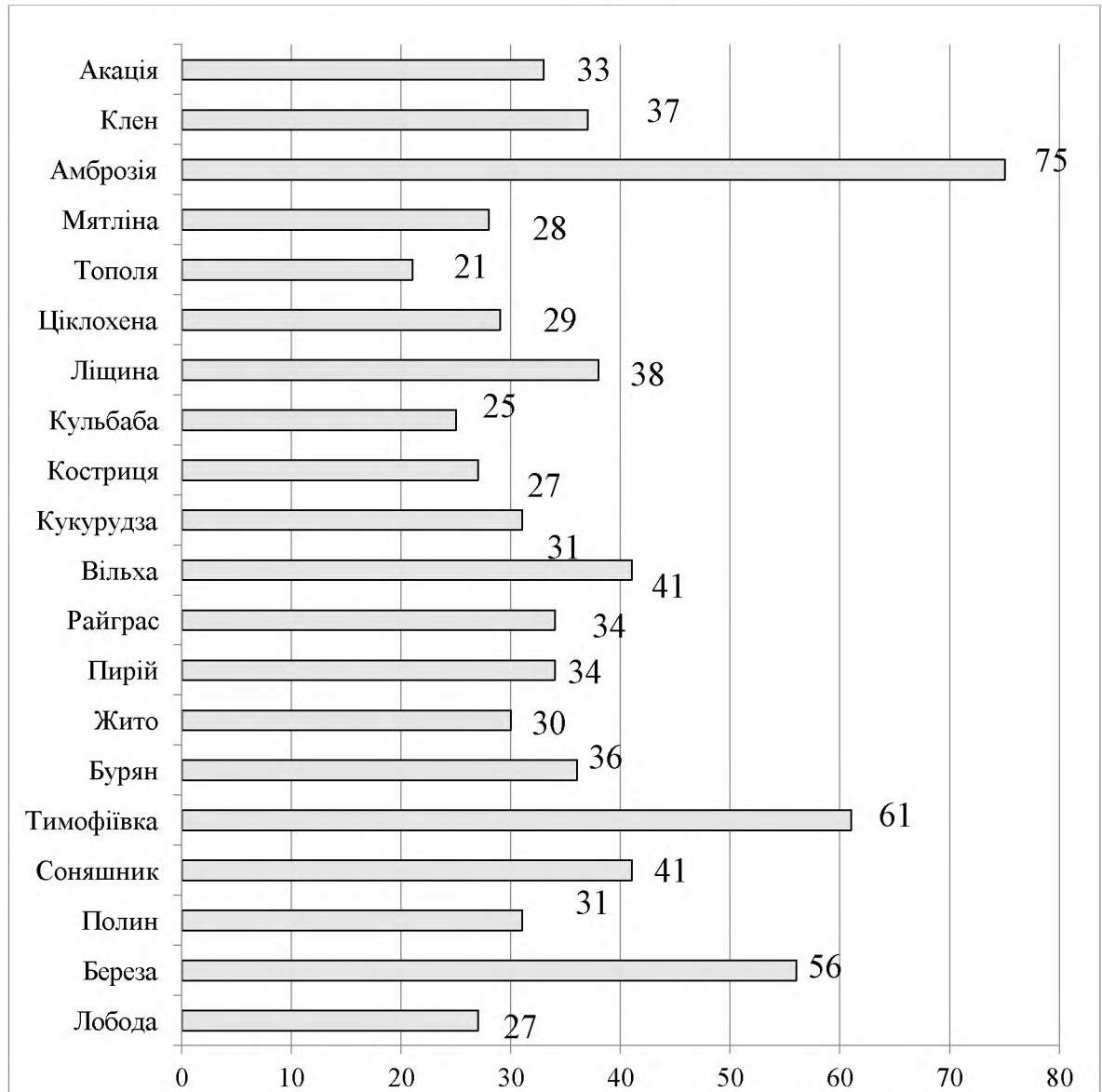


Рис. 3.4 Сенсibiliзація до пилоквих алергенів у дітей, хворих на БА (%).

У Іорданії на 1 місці сенсibiliзація до оливи, на другому – солянка калійна, на третьому – бур'яни. У Індії на першому місці – мятлик, на другому – тимофіївка, на третьому – бермуда. У Іспанії на першому місці – бермудська трава, на другому – акація, на третьому – бур'ян [120].

У 65 % дітей виявлена сенсibilізація до побутових алергенів. З них до домашнього пилу – у 62 (62 %,  $p=0,0007$ , 95% ДІ 10,1 -36,5 %) дітей, до бібліотечного пилу – у 54 (54%,  $p=0,2591$ , 95 %ДІ -5,7 – 21,3 %) дітей, до шерсті собаки – у 51 (51 %,  $p=0,7778$ , 95% ДІ -11,6 – 15,5 %) дітей, шерсті kota – у 45 (45 %,  $p=0,1583$ , 95% ДІ -3,7 -23,3 %) дітей, шерсті кролика – у 18 (18 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 51,7 – 72,9 %) дітей, вовни вівці – у 16 (16 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 56,1 – 76,3 %) дітей (рис. 3.5).

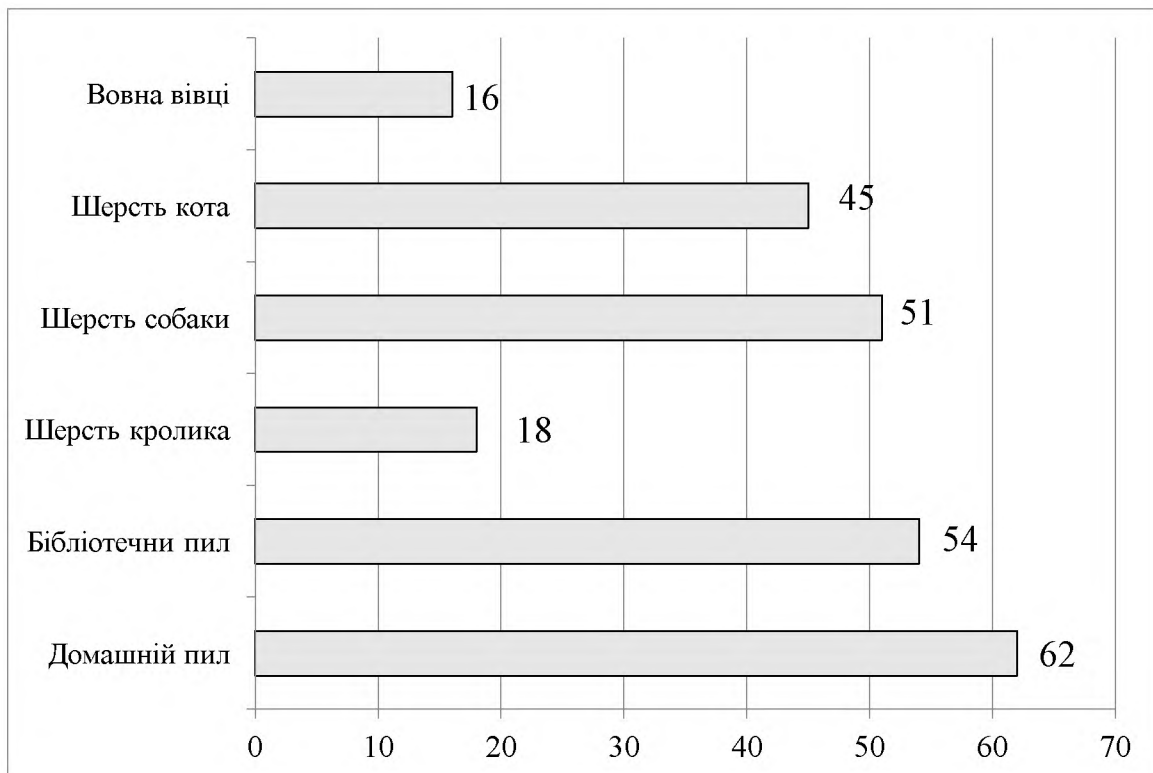


Рисунок 3.5 Сенсibilізація до побутових алергенів у дітей, хворих на БА (%).

Порівнюючи дані, у Запорізькій області на першому місці – домашній пил, на другому місці – сенсibilізація до шерсті kota, на третьому – до шерсті собаки [117]. У Київському регіоні, на першому місці сенсibilізація до домашнього пилу, на другому – до альтернативної, на третьому – до шерсті kota [118]. У Львівській області на першому місці – домашній пил, на другому – шерсть kota, на третьому – шерсть кроля [119].

Вивчаючи дані інших країн, також було цікаво, що домашній пил не тільки в Україні є лідером серед алергенів у дітей з БА. За даними

досліджень, які проводились у Індії, на першому місці – домашній пил, на другому альтернатива, а на третьому – аспергіл [121]. У Непалі на першому місці – домашній пил, на другому – тарган, на третьому – шерсть kota [122]. У Іорданії перше місце займає шерсть kota, на другому – домашній пил, на третьому – шерсть собаки [120]. У Іспанії на першому місці – домашній пил, на другому – епітелій комарів, на третьому – тарган. У Китаї на першому місці – домашній пил, на другому – епітелій комарів, на третьому – тарган. У Нью-Йорку на першому місці – домашній пил, на другому – шерсть миші, на третьому – шерсть собаки. У Філіппінах на першому місці – домашній пил, на другому – тарган, шерсть kota [121 - 124].

У 45% дітей з БА визначена сенсibilізація до харчових алергенів. До шоколаду – у 35 (35 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 16,2 -42,2 %) дітей, до жовтка яйця у 31 (31 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 24,3 – 49,6 %) дітей, до яблука у 28 (28 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 30,5 -55,1 %) дітей, до білка яйця у 27 (27 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 32,6 – 56,9 %) дітей, до гарбуза у 25 (25 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 36,8 – 60, 5 %) дітей, до груши у 22 (22 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 43,1 - 65,8 %) (рис.3.6).

У Львівській області на першому місці сенсibilізація до апельсину, на другому - до малини, на третьому – до мандарина.

У Індії на першому місці – шпинат, на другому – банан, на третьому – карп. У Непалі на першому місці – яєчний білок, на другому мигдаль, на третьому – карп [120]. Канадські вчені виявили, що серед харчових алергенів у дітей на першому місці – арахіс, на другому – соя, на третьому - яйце [124].

42 пацієнтам було визначено молекулярний профіль сенсibilізації до кліщів домашнього пилу. Сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу виявлено у 23 (54 %,  $p=0,4661$ , 95% ДІ -12,8 – 27,9 %), з них моносенсibilізацію – 10 %; косенсibilізацію з іншими аероалергенами – 44 %.

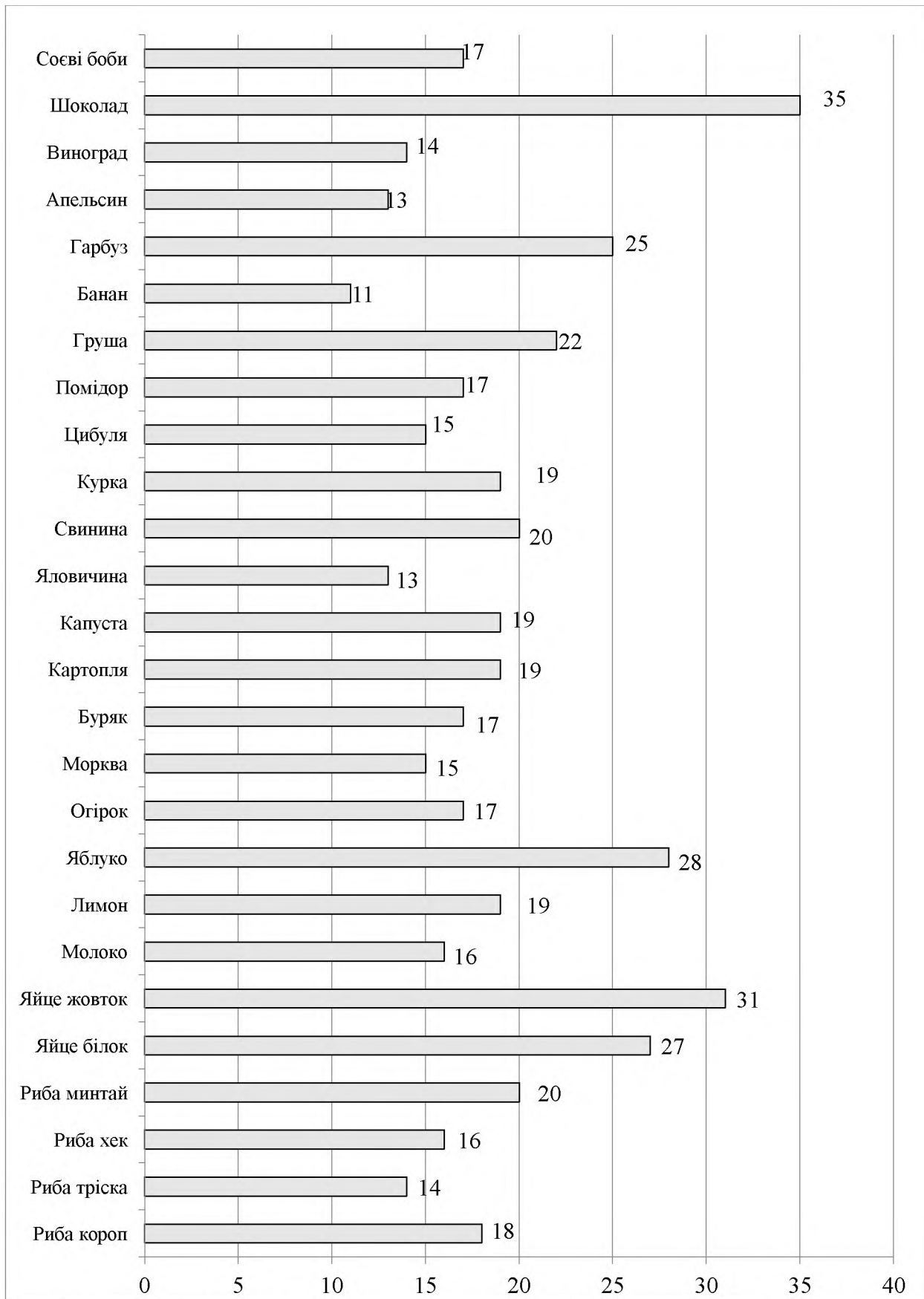


Рисунок 3.6 Сенсiбілізація до харчових алергенiв у дiтей, хворих на БА (%).

Інформацію щодо сенсibilізації до основних кліщів домашнього пилу представлено на рис. 3.7

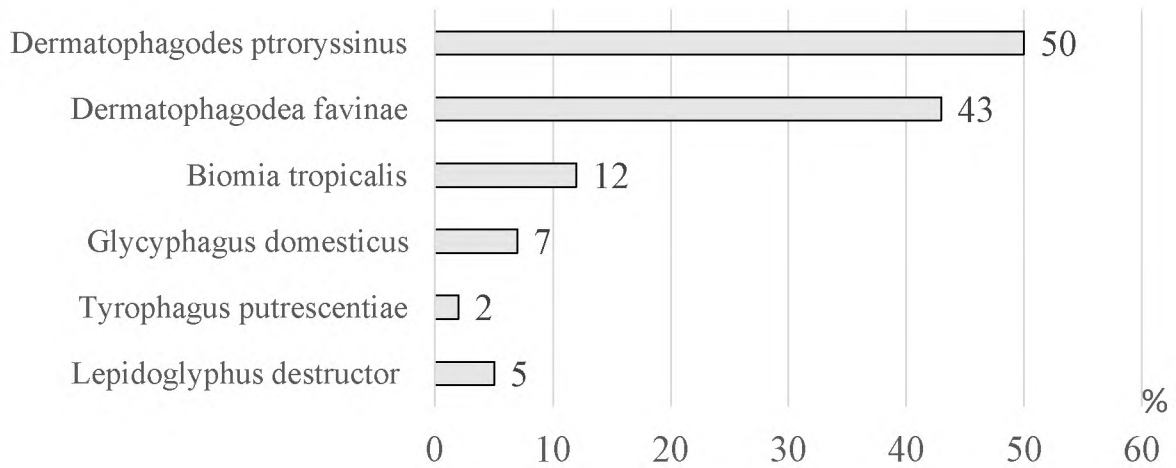


Рис. 3.7 Сенсibilізація до кліщів домашнього пилу у хворих на бронхіальну астму

З наведених даних видно, що в нашому регіоні приблизно з однаковою частотою зустрічається сенсibilізація до *D. farinae* та *D. pteronyssinus*, та достовірно частіше, ніж інші кліщі ( $p=0,0001$  та  $p=0,0015$ ).

Серед «нових» алергенів для нашого регіону слід відзначити *Blomia tropicalis* – раніше ми не проводили визначення сенсibilізації до цього алергену. Вважалося, що кліщі *Blomia tropicalis* розповсюджені в субтропічних та тропічних регіонах. Але виявлена частота сенсibilізації у 12 % дітей дозволяє рекомендувати включення цього алергену до стандарту діагностики алергії в Україні. Цей кліщ виявляє низьку перехресну реактивність з іншими видами кліщів, є фактором ризику розвитку алергічного риніту, бронхіальної астми та харчової анафілаксії. Він може викликати оральну кліщову анафілаксію (pancake syndrome), потрапляючи з їжею до травного тракту.

Також виявлені поодинокі випадки сенсibilізації до кліщів *Glycyphagus domesticus* (Gly d - 3 пацієнта) та *Tyrophagus putrescentiae* (Tyr p - 1 пацієнт), які відносяться до кліщів зберігання, виявлені в зернових

культурах, муці, складських приміщеннях, а також у складі домашнього пилу.

У 2 пацієнтів виявлено сенсibilізацію до *Lepidoglyphus destructor* (Lep d), який не міститься в домашньому пилу, але він виявляється в зернових культурах, у пліснявці, що росте на харчових продуктах. З сенсibilізацією до кліщів зберігання також пов'язують розвиток алергічного риніту, бронхіальної астми, але їх значення з позиції доказової медицини ще підлягає вивченню.

Наступним етапом в дослідженні проаналізовано частоту сенсibilізації до окремих молекул кліщів домашнього пилу (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Характеристика сенсibilізації до алергокомпонентів кліщів домашнього пилу у дітей з БА**

Назва алергокомпоненту	Кількість позитивних результатів		95 % ДІ
	n	%	
1	2	3	4
Der f 1	16	38	2,6 - 42,4
Der f 2	16	38	2,6 - 42,4
Всього до Der f1 + Der f2	14	33	12,6 – 51,3
Всього до Der f	18	43	-7,1 – 33,4
Der p1	14	33	12,6 – 51,3
Der p2	16	38	2,6 - 42,4
Всього до Der p1 + Der p2	12	29	20,7 – 58,2
Der p5	6	14	55,2 – 88,7
Der p7	7	17	48,8 – 77,9
Der p10	4	10	62,0 – 88,4
Der p20	1	2	30,5 – 88,5
Der p23	11	26	26,9 – 63,3

<i>Продовження табл. 3.8</i>			
1	2	3	4
Тільки мінорні компоненти (Der p5, 7, 10, 20, 21)	3	7	69,2 – 92,5
Всього до Der p	21	50	-20,4 – 20,4
Blo t 1	1	2	30,5 – 88,5
Blo t 10	4	10	62,0 – 88,4
Blo t 21	2	5	74,1 – 95,9
Всього до Blo t	5	12	57,4 – 85,5
Gly d2	3	7	69,2 – 92,5
Tyr p	1	2	30,5 – 88,
Lep d2	2	5	74,1 – 95,9

Отже, серед пацієнтів дитячого віку Харківського регіону провідною сенсibilізацією є сенсibilізація до Der p та Der f. Відмінністю нашого регіону є досить висока сенсibilізація до Der f, що статистично не відрізняється від Der p.

Підвищена сенсibilізація до алергенної молекули Blo t виявлена у 11,9 % дітей, серед яких за рахунок мажорних компонентів – 7,14 %, що дозволяє рекомендувати включення даного алергену в програму обстеження дітей в Україні.

Отримані дані по сенсibilізації дітей до алергокомпонентів кліщів виконані за стандартизованою методикою ALE X, тому є можливість порівняння з іншими частинами світу (Європа, Америка, Азія) та регіонами України.

У Північній Португалії головними алергенними молекулами серед кліщів домашнього пилу визначені Der p 1 та Der p 2, як і в Україні. Але в Португалії рівні сенсibilізації до цих молекул вище майже в 2 рази у порівнянні з Харківщиною. Так, при вивченні сенсibilізації у 279 пацієнтів

віком 4-17 років (середній вік – 9,55 років), серед яких 199 (71,3%) дітей з бронхіальною астмою та 245 (87,8%) пацієнтів з ринітом виявлено підвищений рівень IgE специфічного у 73,5% та 76,3% пацієнтів до Der p 1 та Der p 2 відповідно. Ці рівні корелювали з еозинофілією крові та вмістом загального IgE. Лише 10,4 % (29/279) пацієнтів мали негативний результат до Der p 1 та Der p 2 [116 - 123].

Дослідники з Іспанії вивчали молекулярний профіль сенсibilізації до *D. pteronyssinus* у 93 хворих з Th2 фенотипом астми середнього та тяжкого ступеня. Виявлено, що 90 з 93 (96,77%) пацієнтів, які мали позитивний прик-тест, мали підвищений рівень sIgE ( $\geq 0,35$  kUA/L) до екстракту алергену. Мажорні молекули (Der p 2, Der p 23, and Der p 1) були позитивні у 70% хворих; мінорні (Der p 5, Der p 7, and Der p 21) – у 51 % випадків. У порівнянні даними нашого дослідження, відмічається вищий рівень сенсibilізації до кліщів, а сенсibilізація до мінорних компонентів вище в 10 разів.

В Італії 38 пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом було обстежено методом ImmunoCAP 250 на основні алергенні молекули кліщів - Der p 1, Der p 2, Der p 10, Der p 23. Встановлено сенсibilізацію у 80% хворих, серед яких моносенсibilізація – у 17% та ко-сенсibilізація з іншими аероалергенами – у 63 % пацієнтів. Виявлено більшу розповсюдженість астми у пацієнтів з ко-сенсibilізацією (75%) в порівнянні з хворими з моносенсibilізацією (29 %;  $p < 0.05$ ).

У хворих на алергічний риніт в Китаї ( $n = 48$ ) при вивченні особливостей сенсibilізації вивчалися молекули (Der) p 1, 2, 7, 10, 21, 23, та Der f 1, 2 - доведено більша розповсюдженість сенсibilізації Der p 1 та Der p 2 ( $p < 0.05$  для обох молекул). Аналогічні закономірності виявлені і в нашому дослідженні.

«Алергопрофіль» дитини, хворої на бронхіальну астму в Бразилії, суттєво відрізняється від характеристики наших пацієнтів – відмічається більша розповсюдженість сенсibilізації до Der p 10 та *Blomia tropicalis*.

Мультицентрове дослідження в Бразилії (11 центрів) було присвячено вивченню сенсibilізації у дітей віком від 6 міс. до 18 років. Обстежено 433 дитини (серед них 360 пацієнтів з ознаками алергії та 73 здорових дітей). Сенсibilізацію виявлено у 73 % обстежених. Серед дітей з респіраторною алергією (n = 111) найчастіше зустрічалася сенсibilізація до Der p 1 та Der p 2 (78,3 % та 79,4 %, відповідно). Виявлено високий рівень сенсibilізації до Der p 10 – 29,9 %. Ця молекула відноситься до родини тропоміозинів, що відповідають за перехресні реакції з тропоміозинами креветок та *Ascaris lumbricoides*. В Бразилії відмічається висока частота сенсibilізації до тропоміозину креветок (41,1 %) та *Ascaris lumbricoides* (58,6 %). Високою частотою паразитарної інфекції *Ascaris lumbricoides* пояснено високий відсоток позитивних тестів на Der p 10 у хворих Бразилії. Також в Бразилії відмічається висока частота сенсibilізації до *Blomia tropicalis*. Алерген-компонентний аналіз не проводився, але сенсibilізацію виявлено у 93 (83,8) % пацієнтів з респіраторною алергією; у 16 (20,0 %) пацієнтів з візінгом та у 45 (52,4 %) дітей групи контролю.

В США досліджували особливості перебігу алергічних хвороб в залежності від експозиції певних алергенних молекул. Дані щодо 5409 пацієнтів були залучені до статистичного аналізу. Виявлено кореляційні зв'язки тяжкості астми та візінгу з концентрацією в будинках пліснявки, Der f 1, Der p 1, *Felis domesticus* (Fel d) 1 та ендотоксину. Неатопічна астма більш часто корелювала з наявністю плісняви та високих концентрацій Fel d1, в той час як atopічна астма частіше зустрічалась у пацієнтів, що мешкають в будинках з високою концентрацією Can f 1 та ендотоксину в домашньому пилу. Наведені наді мають розбіжності з загальновизнаною теорією щодо atopії при Fel d1 та запропоновані як гіпотеза для подальшого вивчення [117 - 124].

Одне з перших досліджень алергокомпонентної сенсibilізації хворих на алергічний риніт в Україні проведено у Львові. Під спостереженням знаходились 20 пацієнтів віком 17-43 років. Сенсibilізацію лише до

мажорних алергенів кліщів домашнього пилу Der p 1, Der p 2 виявлено у 4 пацієнтів; до мажорних алергенів кліщів на тлі виявлення мінорного алергену Der p 10 – у 4 пацієнтів; лише до мінорного алергену Der p 10 – у 5 хворих; полісенсibiliзацію (включаючи мажорні компоненти Der p 1, Der p 2) – у 7 осіб

Алергенкомпонентна діагностика була проведена також у Львові у 36 пацієнтів з бронхіальною астмою. Головний компонент Der p 1 виявлено у 26 (72,22 %) хворих, а мінорний компонент tropomyosin (Der p 10) не зафіксовано в жодному випадку. Із всіх видів Pyroglyphidae в домашньому поросі м. Львова домінували – як за чисельністю, так і за поширеністю – *D. pteronyssinus* (виявлений в 72,8 % проб пилу), а *D. farinae* виявлений лише в 21,4 % проб [119].

Також у 2016-2018 роках проведено дослідження профілю сенсibiliзації з використанням мультикомпонентної алергодіагностики у пацієнтів Західного регіону України. Дослідну групу склали 52 пацієнти різної статі, віком  $28,6 \pm 2,4$  років з різних областей Західної України (Львівської, Тернопільської, Івано-Франківської і Волинської). Близько половини обстежених мали сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу, а найрозповсюдженішим алергеном визначено Der f 2 (NPS2 Family) – у 48,1 % випадків [119].

У м. Харкові перші дані щодо алергокомпонентної сенсibiliзації були представлені у дорослих хворих на АР (Єрмоєнко Г.В., 2019) – із 16 обстежених пацієнтів високі рівні sIgE (більше 4,5 kUa/L) виявлені до Der p 1 (n=6); Der p 2 (n=3) та Der f 2 (n=4) [119]. Виявлений профіль сенсibiliзації суттєво відрізняється від «алергопаспорту» дитини, хворої на бронхіальну астму.

В Україні у 2018 році проведено мультицентрове дослідження - алергокомпонентне тестування ALEX хворих на алергічні захворювання. Обстежено 459 пацієнтів віком від 18 до 78 років. Розподіл хворих за регіонами становив: Київ – 45 %, Дніпро – 18 %, Харків – 17 %, , Одеса –

8 %, Львів– 7 %, інші регіони – 5 %. Сенсibilізація до різних компонентів кліщів становила: у Києві – Der p 2 – 18 %, Der f 2 – 18 %; Харкові – Der p 2 – 31 %, Der f 2 – 30 %, Der p 1 – 8 %; Одесі – Der p 2 – 22 %, Der f 1 – 19 %, Der f 2 – 19 %; Львові – Der p 2 – 29 %, Der f 2 – 26 %, Der f 1 – 26 %, Der f 23 – 22 % [20]. Звертають на себе увагу суттєві відмінності в сенсibilізації хворих різних регіонів України – так, у Харкові сенсibilізація до Der p 2 та Der f 2 майже в 2 рази вище, ніж в Києві; а в Львові до Der f 23 сенсibilізований кожний п'ятий хворий.

Дітям з різними формами перебігу БА була проведена оцінка функції зовнішнього дихання, зі 100 пацієнтів проби виконали 88 дітей (12 дітей не змогли виконати проби у зв'язку із віком) з БА в періоді ремісії та 20 дітям з групи контролю.

При цьому було встановлено, що не було достовірних відмінностей в групах порівняння за статтю і віком. В результаті проведеного спірометричного дослідження було встановлено, що медіани та інтерквартильні інтервали більшості показників спірометричного дослідження у дітей з бронхіальною астмою достовірно відрізнялись від показників здорових дітей (табл. 3.9). Визначено, що значення медіани показника об'єму форсованого видиху на першій секунді навіть в періоді ремісії було у межах 75,0%, що відповідало легкому або помірному ступеню порушень функції зовнішнього дихання в загальній когорті дітей з БА.

Достовірно найменші показники зовнішнього дихання реєструвались дітей з бронхіальною астмою, а найвищі – у здорових дітей.

Проведено порівняння показників спірометрії залежно від форми перебігу БА. (табл. 3.10). В результаті проведеного спірометричного дослідження було встановлено, що медіани та інтерквартильні інтервали більшості показників спірометричного дослідження у дітей з середньотяжкою та тяжкою персистуючою бронхіальною астмою були найменшими, окрім  $МОШ_{25}(\%)$  та  $МОШ_{50}(\%)$  (табл. 3.10).

Таблиця 3.9

**Показники функції зовнішнього дихання у дітей з БА та здорових**

Показники зовнішнього дихання	Діти з БА (n = 88)	Здорові (n = 20)
ЖЄЛ(%)	68,0 [58,5; 79,0]	108,0 [100,5; 111,00]
ФЖЄЛ(%)	77,0 [64,0; 86,5]	99,0 [94,0; 100,5]
ОФВ <sub>1</sub> (%)	75,0 [63,5; 82,0]	104,0 [100,5; 108,0]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ (%)	95,0 [82,0; 103,5]	106,0 [101,5; 111,0]
МОШ <sub>25</sub> (%)	78,0 [65,0; 92,5]	102,0 [95,0; 116,5]
МОШ <sub>50</sub> (%)	88,0 [72,5; 104,0]	94,0 [76,5; 101,0]
МОШ <sub>75</sub> (%)	86,0 [67,5; 109,0]	96,0 [85,0; 107,5]
Проба Тіффно	92,0 [67,0; 105,0]	102,0 [96,0; 112,0]
Примітка: * –достовірна різниця між групами дітей (p<0,05) MW test		

При якісному аналізі зареєстрованого на спірограмі повітряного потоку за допомогою кривої петлі «потік - об'єм» та порівнянні її графічного зображення з нормальною кривою «потік - об'єм», було встановлено, що при наявності обструктивного типу дихання у дітей з бронхіальною астмою зареєстрована крива була наближена до осі ординат із загостреним піком. Це було обумовлено зменшенням швидкості повітряного потоку, що проходив

по дихальним шляхам. При цьому піковий потік не досягав свого максимального значення, а на графіку візуалізувалась більша втрата площини під кривою нормального «поток - об'єму», а форма петлі пацієнтів була змінена за обструктивним типом.

Таблиця 3.10

**Показники функції зовнішнього дихання у дітей залежно від перебігу БА**

Показник	1 група (n = 44)	2 група (n = 18)	3 група (n = 14)	4 група (n = 12)
ЖЄЛ(%)	70,0 [58,5; 79,0]	68,0 [58,5; 70,0]	61,0* [57,0; 69,0]	59,0** [58,0; 60,0]
ФЖЄЛ(%)	81,0 [74,0; 89,0]	79,0 [74,0; 99,0]	70,0* [68,0; 85,0]	68,0** [64,0; 76,0]
ОФВ <sub>1</sub> (%)	94,0 [91,0; 98,0]	88,0 [84,0; 88,0]	72,0* [69,5; 82,0]	65,0** [61,5; 80,0]
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЄЛ (%)	101,0 [99,0; 112,0]	100,0 [98,0; 101,0]	85,0* [82,0; 90,5]	80,0** [79,0; 85,5]
МОШ <sub>25</sub> (%)	98,0 [95,0; 112,5]	98,0 [95,0; 116,5]	79,0 [65,0; 92,5]	75,0 [65,0; 92,5]
МОШ <sub>50</sub> (%)	100,0 [96,5; 101,0]	96,0 [22,5; 104,0]	78,0 [72,0; 100,0]	74,0 [70,5; 97,0]
МОШ <sub>75</sub> (%)	86,0 [77,0; 100,0]	86,0 [85,0; 108,0]	77,0* [69,5; 106,0]	66,0** [65,5; 99,0]
Проба Тіффно	100,0 [87,0 - 115,0]	92,0 [91,0-102,0]	72,0* [66,0 - 85,0]	67,0** [66,0 - 77,0]
Примітки: * –достовірна різниця між 1 і 3 групами дітей (p<0,05) ** –достовірна різниця між 1 і 4 групами дітей (p<0,05) MW test				

Ми застосували техніку п'ятипараметричної побудови лінійної регресії, як наближеної моделі для прогнозування ступеня тяжкості бронхіальної астми та з'ясували, що значення залежить від великої кількості факторів, зазвичай слабо пов'язаних один з одним. З одного боку декілька факторів, що відомі в літературі та гадлайнах, можуть бути критеріями визначення тяжкості, втім не можуть бути критеріями прогнозування. Не враховуються такі фактори, як регіон, вік, умови проживання та інші фактори, що викликають захворювання. Попереднє обстеження хворого зазвичай виявляє з 5-7 факторів, що характеризують тяжкість захворювання. Втім, у кожному конкретному випадку вказаний набір факторів різний. Для цього потрібна величезна кількість моделей лінійної регресії, побудова яких пов'язана зі значними труднощами при обчислюванні. Ми застосували п'ятифакторні моделі лінійної регресії, що дозволяє спростити процес, оскільки ця методика не вимагає будь-які масивні обчислювальні ресурси для побудови багатопараметричних моделей лінійної регресії є одним із його важливих переваг. Особливий практичний інтерес представляє наближена одна залежність від кількості регресорів у моделі. Ми вважаємо запропонований нами метод складним та таким, що потребує подальшого удосконалення. Ця обставина визначає перспективи подальших досліджень: 1) порівняльного аналізу точності прогнозування тяжкості захворювання на бронхіальну астму в залежності від виду регресійної моделі з однаковою кількістю модельних регресорів; 2) порівняльний аналіз точності прогнозування тяжкості захворювання на БА в залежності від кількості факторів, що використовуються в моделі; 3) вибір критерію оцінки якості прогнозування [125, 126].

### Висновки до Розділу 3

1. Факторами розвитку БА у дітей є обтяжена спадковість (58 %), наявність у приміщенні домашніх тварин (52 %), пухових подушок та килимове покриття (15%), бібліотеки (12 %), цвілі (7 %) та сирості (6%) у приміщенні.
2. Клінічний перебіг БА інтермітуючий (40%, 95 % ДІ 69,2 – 92,5%), легкий персистуючий (29 %, 95% ДІ 28,5 - 53,2 %), середньотяжкий персистуючий (19 %, 95 % ДІ 49,5 – 71,1%), тяжкий персистуючий (12%, 95% ДІ 64,9 - 83,1 %). Переважала інтермітуюча та легка персистуюча БА у дітей 69 (69 %,  $p=0,0001$ , 95% ДІ 24,3 – 49,6 %).
3. Ранню маніфестацію астми (до 6 років) діагностовано у 74 % ( $p=0,0001$ ) дітей, здебільшого діти з середньотяжкою та тяжкою персистуючою БА
4. «Атопічний марш» в анамнезі мали 70 дітей (70 %,  $p=0,001$ , 95% ДІ 26,4 – 51,4 %): алергічний риніт (58 %), атопічний дерматит (6 %), атопічний дерматит разом з алергічним ринітом (6 %).
5. Відсутність контролю БА (19 %) або частковий контроль (42 %) зареєстровано у 61 (61 %,  $p=0,0019$ , 95% ДІ 8,1 – 34,7 %) дітей.
6. 14 (22,9 %) дітей взагалі не отримували базисну терапію, серед них 5 (8,1 %) сімей навіть не розуміли цього терміну; 23 (37,7 %) дітям передчасно припиняли базисну терапію батьки; 24 (39,3 %) дітей не зверталися своєчасно за допомогою лікаря.
7. Загальний IgE був вище норми у 90 (90 %,  $p=0,0001$  95% ДІ 69,4 – 86,3 %) дітей з БА: 386 МО/мл при інтермітуючому перебігу, 473 МО/мл при легкому персистуючому перебігу, 619 МО/мл при середньотяжкому перебігу 786 МО/мл при тяжкому перебігу. У дітей з БА підвищено достовірно рівні CD 3 ( %) та CD 4 ( %) у порівнянні із здоровими дітьми.
8. Гіперчутливість до пилоквих алергенів була виявлена у 84 (84 %, 95% ДІ 58,2 – 78,0 %) дітей, у 65 (65 %,  $p=0,001$ , 95% ДІ 16,2 – 42,4

%) дітей - сенсibilізація до побутових алергенів та у 45 (45 %,  $p=0,1583$  95% ДІ -3,7 – 23,3 %) - до харчових алергенів.

9. Гіперчутливість до пилоквих алергенів: до амброзії (75 %,  $p=0,0001$ , 95% ДІ 36,8 – 60,5 %); до пилку тимофіївки (61 %,  $p=0,0019$ , 95% ДІ 8,1 -34,7 %), до берези (56 %,  $p=0,0905$ , 95% ДІ -1,8 -25,1 %), до вільхи (41%,  $p=0,0111$ , 95% ДІ 4,1 -39,4 %), до соняшника (41%,  $p=0,0111$ , 95% ДІ 4,1 -39,4 %).
10. Гіперчутливість до побутових алергенів: до домашнього пилу (62 %,  $p=0,0007$ , 95% ДІ 10,1 -36,5 %), до бібліотечного пилу (54%,  $p=0,2591$ , 95 % ДІ -5,7 – 21,3 %), до шерсті собаки – (51 %,  $p=0,7778$ , 95% ДІ -11,6 – 15,5 %), до шерсті кота (45 %,  $p=0,1583$ , 95% ДІ -3,7 -23,3 %), до шерсті кролика (18 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 51,7 – 72,9 %), до вовни вівці (16 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 56,1 – 76,3 %) .
11. Гіперчутливість до харчових алергенів: до шоколаду (35 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 16,2 -42,2 %), до жовтка яйця (31 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 24,3 – 49,6 %), до яблука (28 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 30,5 -55,1 %), до білка яйця – у 27 (27 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 32,6 – 56,9 %) дітей, до гарбуза (25 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 36,8 – 60, 5 %), до груші (22 %,  $p=0,0001$ , 95 % ДІ 43,1 -65,8 %).
12. Гіперчутливість до кліщів (54 %,  $p=0,4661$ , 95% ДІ -12,8 – 27,9 %): моносенсibilізація (10 %), косенсibilізацію з іншими аероалергенами (44 %), з найчастішою сенсibilізацією до *D. farinae* (50 %) та *D. Pteronyssinus* (43 %) ( $p=0,0001$  та  $p=0,0015$ ). Новим для Харківського регіону визначено сенсibilізацію до *Blomia tropicalis* (12 %), що потребує включення цього алергену до стандарту діагностики алергії в Україні.

Матеріали розділу представлено в публікаціях

1. В. А. Клименко, Ю. В. Карпушенко, Т. В. Кулік, О. М. Ащеулов. Ведення хворого на алергічний риніт в Україні: міжнародні рекомендації та власний досвід. *Астма та алергія*. 2022 (3), с 33–40. Київ, Україна.
2. В. А. Клименко, Т. В. Кулік, В. М. Белоус, О. В. Піонтковська, О. М. Савво. Сенсibilізація до алергокомпонентів кліщів домашнього пилу у дітей з бронхіальною астмою в Україні. *Астма та алергія*, 2021 (4), с 43-49, Україна, Київ.
3. Viktoriia Klymenko, Oksana Piontkovska, Tetiana Kulik. Causes of uncontrolled bronchial asthma among children in Kharkiv region. *National health as determinant of sustainable development of society: Monograph*, 2021, pp. 276-282. Slovakia, Bratislava.
4. Ємець Т.В., Федорчук А.М., Кисла С.І. Причини неконтрольованої бронхіальної астми у дітей Харківської області. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 20-22 січня 2020. м. Харків.
5. Ємець Т.В. Етичні аспекти лікування бронхіальної астми у дітей. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру "Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки". 18 лютого 2020 р. м. Харків.
6. Iemets T. Causes of uncontrolled of bronchial ashtma among children. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини" присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. 26-27 березня 2020. Харків.
7. Клименко В.А. Ємець Т.В. Бронхіальна астма з неконтрольованим перебігом у дітей. VIII Всеукраїнська Науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». (Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія - публікація тез). 10 квітня 2020. Харків.

8. Кулік Т.В. Особливості сенсibilізації у дітей хворих на бронхіальну астму. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 26-28 січня 2021. м. Харків.
9. Кулік Т.В. Клінічні особливості бронхіальної астми в дітей. ІХ Міжнародна науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». (Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія - публікація тез). 9 квітня 2021. м. Харків.
10. Kulik T. Features of sensitization among children with bronchial asthma in Kharkiv region. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові. 13-14 січня 2022. Харків.
11. Кулік Т.В. Особливості сенсibilізації до алергенів домашніх тварин у дітей з бронхіальною астмою. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 23-25 січня 2022. м. Харків.
12. Oleh Pihnastyi, Olha Kozhyna and Tetiana Kulik. Choosing the Optimal Quantity of Factors for Prediction the Severity of Bronchial Asthma in Children Using Linear Regression Models. Information technologies: theoretical and applied problems (ITTAР-2021) *Workshop Proceedings*, 2021, 3039, pp. 82–96.
- Oleh Pihnastyi , Olha Kozhyna and Tetiana Kulik. Linear Regression Approximate Models for Predicting Severe Course of Bronchial Asthma. 2nd International Workshop on Information Technologies ITTAР 2022 (Information Technologies Theoretical and Applied Problems) 2022, 3309, pp. 55–65.

## РОЗДІЛ 4

## РОЛЬ ОСТЕПОНТИНУ ТА ХІТИНАЗОПОДІБНОГО БІЛКА UKL- 40 В ПАТОГЕНЕЗІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

## 4.1 Патогенетична роль остеопонтину та хітиназоподібного білка UKL-40 при бронхіальній астмі у дітей

За сучасною концепцією патогенез БА представляє собою специфічний запальний процес у бронхіальній стінці, який зумовлює розвиток обструкції та посилення гіперреактивності бронхів у відповідь на вплив тригерних факторів. Причому ознаки запалення бронхів зберігаються навіть у безсимптомний період хвороби, а їх вираженість корелює з тяжкістю клінічних проявів. Тривало існуючий запальний процес призводить до пошкодження епітелію бронхів, з подальшим порушенням структури та функції дихальних шляхів - ремодулювання. Патогенетично імунна відповідь обумовлена активацією Т-лімфоцитів антигенами, які презентуються допоміжними клітинами. Процес розвивається за участі молекул головного комплексу гістосумісності (МНС): молекули МНС II класу на CD4+-лімфоцитах і молекули МНС I класу на CD8+-лімфоцитах. Антиген-презентуючу функцію в дихальних шляхах виконують дендритні клітини, які розвиваються з кістково-мозкових клітин-попередниць і локалізуються під епітеліальним шаром бронхів. Під впливом гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, який синтезується активованими епітеліальними клітинами, фібробластами, Т-лімфоцитами, макрофагами, опасистими клітинами, ці клітини мігрують у регіональні лімфатичні вузли. Особливості патогенезу залежать від фено- та ендотипу захворювання.

За даними літератури у більшості випадків захворювання в дитячій популяції розвиток БА пов'язаний із atopічними (Ig<sub>E</sub> – асоційованими)

механізмами. При цьому характерною є взаємодія між Т-лімфоцитами та еозинофілами. ІЛ-5 відіграє провідну роль у регуляції функціональної активності еозинофілів, рівень якого в слизових оболонках дихальних шляхів корелює з маркерами активації на Т-лімфоцитах та еозинофілах.

Проблема патогенезу інфекційно-алергічної БА на сьогодні до кінця не вирішена, однак механізм її розвитку науковці представляють таким чином: під час імунологічної стадії в організмі хворого з'являються антитіла і сенсibiliзовані лімфоцити до мікроорганізму-збудника, що можна виявити реакціями пасивного переносу і бласттрансформацією макрофагів, IgE-АТ, IgG-АТ. Патохімічна і патофізіологічна стадії розвитку бронхоспазму спричинюються медіаторами, які вивільняються під час алергічної реакції опасистими клітинами, лімфоцитами і клітинами нервово-м'язового апарату дрібних бронхів. До того ж відмічається безпосередній вплив інфекційних алергенів безпосередньо на гладеньку мускулатуру бронхів.

Зважаючи на те, що в нашому дослідженні переважали змішаний (інфекційно-алергічний) та алергічний типи захворювання, для оцінки патогенезу були обрані білки, які найбільше відображають еозинофільне та нейтрофільні типи запалення при бронхіальній астмі – остеопонтин та хітиназоподібний білок YKL-40. Розглянемо їх роль в патогенезі БА.

Остеопонтин є фактором ранньої активації Т-лімфоцитів. Він містить аргінін-гліцин-аспартат і домени, які зв'язують різні інтегрини та сприяють адгезії та міграції запальних клітин, таких як макрофаги, моноцити, лімфоцити і нейтрофіли. Він відіграє важливу роль в реакціях Th1, оскільки посилює синтез інтерферону- $\gamma$  та інтерлейкіну (IL)-12 та зменшує синтез IL-10. Імуногістохімічне дослідження ендобронхіальних біоптатів у пацієнтів з БА виявило збільшення рівня остеопонтину, так само, як і наявність збільшення еозинофілів, макрофагів та лімфоцитів у запальних інфільтратах підслизового шару епітелію [Takahashi A, Kurokawa M, Konno S, et al., 2009]. В інших дослідженнях на мишах [Xanthou G, Alissafi T, Semitekolou M, et al, 2007] було доведено, що остеопонтин спричиняє бімодальний модулюючий

ефект на запалення дихальних шляхів, що викликане алергічним фактором: ефект посилення синтезу Th2 спостерігався під час стимуляції антигенної сенсibiliзації та Th2 – репресорний ефект спостерігався при зміні антигену. Науковці пояснюють подібні ефекти інгібуванням міграції плазмоцитів та звичайних дендритних клітин. В цій експериментальній моделі введення рекомбінантного остеопонтину під час введення антигену захищало мишей від формування алергічного захворювання.

Крім того, остеопонтин був виявлений в дихальних шляхах хворих на БА і доведено, що його концентрація позитивно корелює з відсотком еозинофілів в мокротинні хворих.

В іншій експериментальній моделі на мишах виявлені антитіла до остеопонтину дозволили послабити еозинофільне запалення дихальних шляхів при алергічній астмі.

Таким чином, остеопонтин можна віднести до медіаторів запалення при БА, патогенетична роль якого полягає в стимуляції лімфоцитів (що призводить до диференціації Т-лімфоцитів у Т-хелпери 2-го типу), зі зміною регуляції функціональної активності еозинофілів та спроможного модулювати алергічну імунну відповідь.

Хітиназоподібний білок YKL-40 - природний полісахарид що утворюється в місцях запалення в багатьох клітинах і виділяється з клітин судин гладкої мускулатури та макрофагів. Він синтезується в попередниках нейтрофілів на стадії мієлоцит - метамієлоцит; зберігається у специфічних гранулах нейтрофілів і вивільняється з повністю активованих клітин, а також з макрофагів, нейтрофілів, хондроцитів, судин гладкої мускулатури. YKL-40 грає роль у запаленні та реконструкції тканин людини. На сучасному етапі вважається, що білок відіграє важливу роль у Th2 – опосередкованому типі запалення при алергічних захворюваннях. Різні дослідження показали підвищення YKL-40 у сироватці крові пацієнтів з астмою у порівнянні з контролем, причому його рівень корелює з періодом захворювання. Проведенні останні дослідження показали важливу роль білка

YKL-40 у нейтрофільному типі запалення при БА, виявивши підвищення сироваткового рівня YKL-40 у пацієнтів з неалергічною астмою в порівнянні з алергічною, що, ймовірно, пов'язано із підвищеною експресією різних типів клітин, включаючи нейтрофіли та макрофаги. А також позитивний зв'язок між рівнями YKL-40 і кількістю нейтрофілів крові при астмі [Volck B, Price PA, Johansen JS et al, 1998]: більш високі рівні нейтрофілів в крові у пацієнтів з нейтрофільною астмою порівняно з еозинофільною астмою разом із кореляцією між YKL-40 і нейтрофілами крові (абсолютне число та відсоток) у дослідженнях посилюють асоціацію YKL-40 сироватки з нейтрофільною астмою. Існує суперечка щодо біологічних функцій YKL-40. У минулому було показано, що YKL-40 індукується під час запалення T2 через IL-13-залежний механізм [111,113]. Навпаки, нещодавні дослідження Гомеса та Джеймса показали, що YKL-40 і хітотріозидаза не є T2-специфічними біомаркерами при захворюваннях дихальних шляхів. В інших дослідженнях показано, що експресія YKL-40 позитивно корелює із запаленням не-T2 або T1. Було виявлено, що сироваткові рівні YKL-40 вищі при нейтрофільній астмі порівняно з еозинофільною астмою з поправкою на вік; YKL-40 негативно корелює з еозинофілами крові та IgE, які є потенційними біомаркерами запалення типу Th2 [107, 108]; сироваткові рівні YKL-40 позитивно пов'язані із запаленням, не пов'язаним із Th2 або Th1, включаючи нейтрофіли крові та IL-1 $\beta$ , що узгоджується з іншими раніше опублікованими дослідженнями [110, 112]. IL-1 $\beta$  є ключовим медіатором запалення, особливо при нейтрофільному підтипі астми [17]. Кластерний аналіз Gomez et al. показав, що сироваткові кластери YKL-40 характеризуються нейтрофільозом дихальних шляхів, де профілі експресії генів демонструють чітку активацію шляху IL-1 [109]. Показано, що IL-6 сприяє виробленню білка YKL-40, що вказує на зв'язок між IL-6, запаленням і підвищенням рівня YKL-40 [111]. Peters et al. виявили, що наявність вищих рівнів експресії мРНК Th2, таких як IL-4, IL-5 та IL-13, у кластері з низьким

рівнем білка YKL-40 вказує на те, що YKL-40 був в основному пов'язаний із запальними шляхами, відмінними від Th2 [110].

Відповідно 3-му та 4-му завданням дослідження проводили статистичні характеристики остеопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40 у дітей з БА.

Відповідно до 5-го завдання, розробляли прогностичні критерії, що визначають варіант подальшого перебігу БА залежно від рівню остеопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40.

Визначення біомаркерів проводили 96 дітям: 24 дітям 1 групи, 25 дітям 2 групи, 19 дитині 3 групи, 12 дітям 4 групи та 16 дітям групи контролю.

4.2 Характеристика вмісту остеопонтину в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму

Аналізували вміст остеопонтину сироватки крові у здорових дітей та залежно від варіанту перебігу БА.

Характеристиками даного біомаркеру у дітей контрольної групи були: Median – 8,23 (95 % ДІ 6,4 – 9,4) нг/мл, min – 5,4 нг/мл, max – 11,23 нг/мл. Варіація розподілу остеопонтину в сироватці крові у дітей контрольної групи наведена на рис. 4.1.

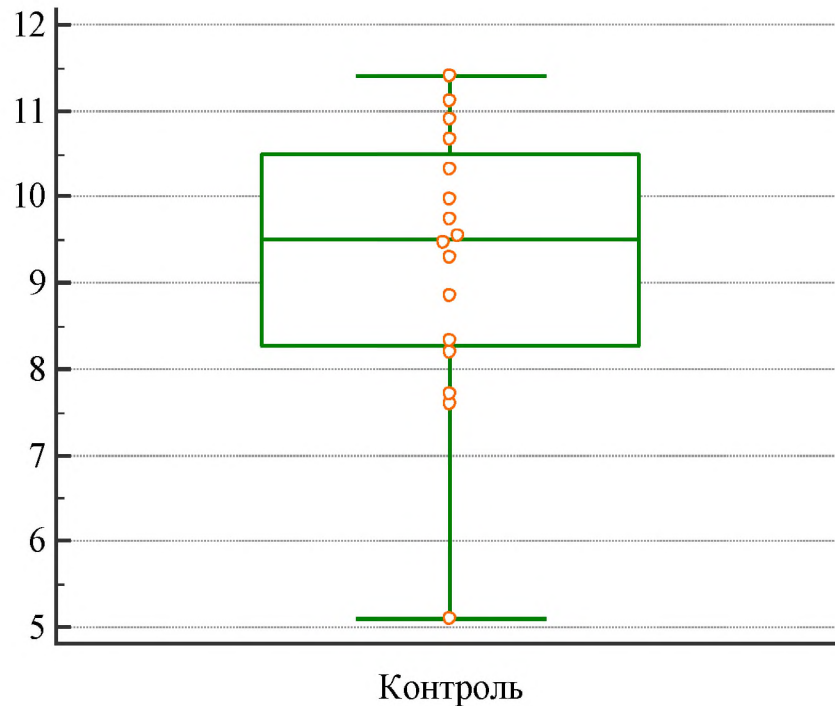


Рис.4.1. Розподіл та значення остепонтину сироватки крові у здорових дітей

Аналізували вміст остепонтину сироватки крові у дітей з інтермітуючою БА.

Характеристиками даного біомаркери у дітей з інтермітуючою БА були: Median – 19,4 (95 % ДІ 18,9 – 23,0) нг/мл, min – 15,1 нг/мл, max – 26,8 нг/мл. Варіація розподілу остепонтину в сироватці крові у дітей з інтермітуючою БА наведена на рис. 4.2.

Аналізували вміст остепонтину сироватки крові у дітей з легкою персистуючою БА.

Характеристиками даного біомаркери у дітей з легкою персистуючою БА були: Median – 24,1 (95 % ДІ 19,8 – 25,8) нг/мл, min – 10,4 нг/мл, max – 31,1 нг/мл. Варіація розподілу остепонтину в сироватці крові у дітей з легкою персистуючою БА наведена на рис. 4.3.

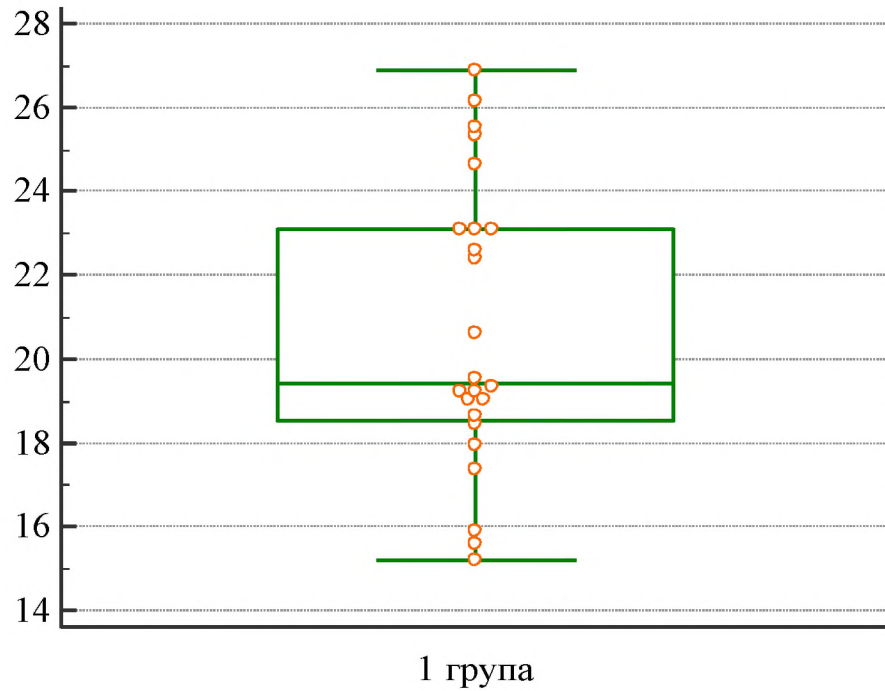


Рис.4.2. Розподіл та значення остеопонтину сироватки крові у дітей з інтермітуючою БА

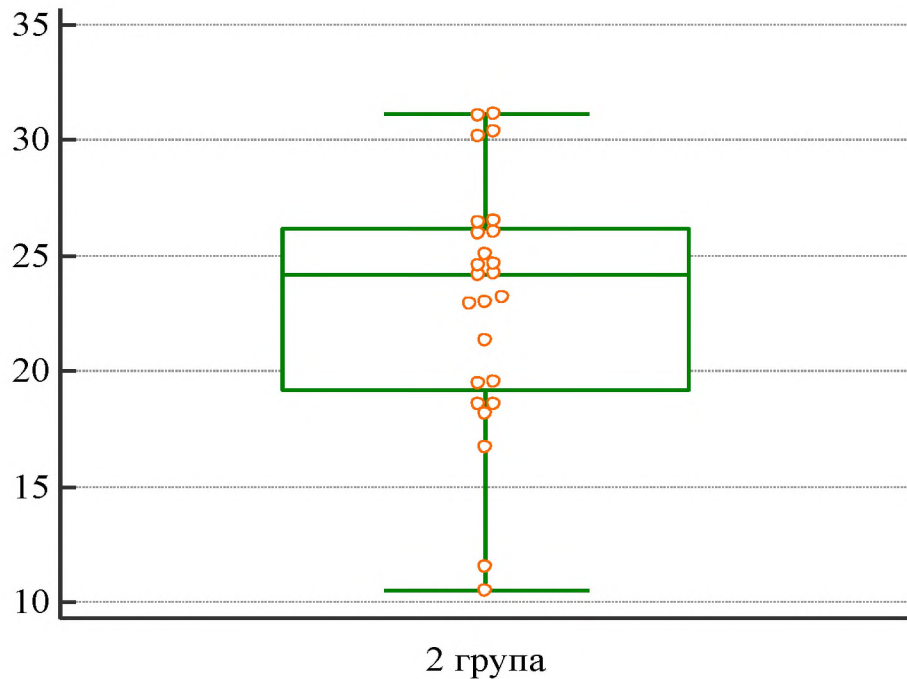


Рис.4.3. Розподіл та значення остеопонтину сироватки крові у дітей з легкою персистуючою БА

Аналізували вміст остеопонтину сироватки крові у дітей з середньотяжкою та тяжкою персистуючою БА.

Характеристиками даного біомаркери у дітей з середньотяжкою персистуючою БА визначені: Median – 29,5 (95 % ДІ 27,8 – 32,4) нг/мл, min – 21,7 нг/мл, max – 36,0 нг/мл. Варіація розподілу остепонтину в сироватці крові у дітей з середньотяжкою персистуючою БА наведена на рис. 4.4.

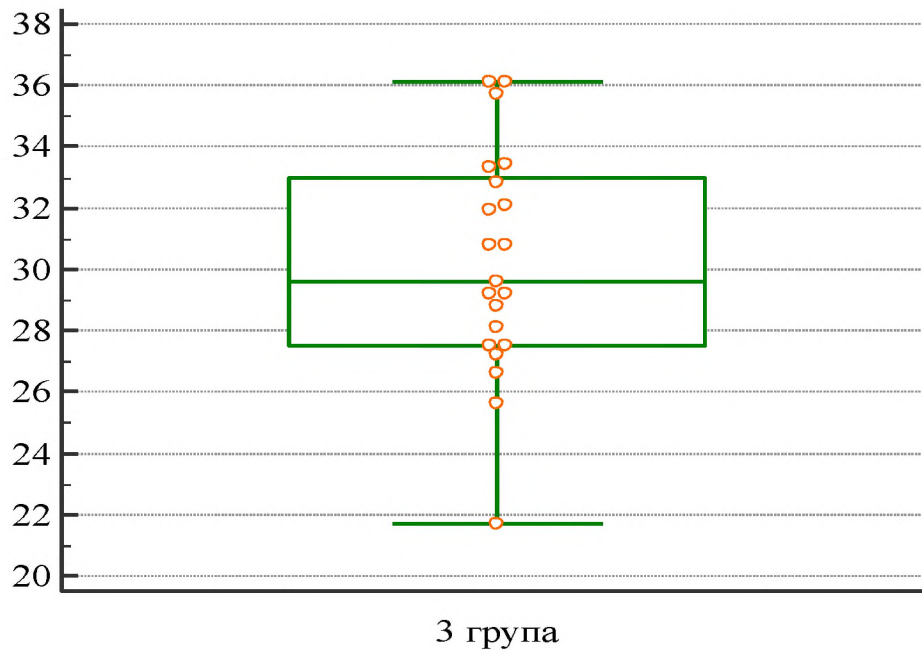


Рис.4.4. Розподіл та значення остепонтину сироватки крові у дітей з середньотяжкою персистуючою БА

Характеристиками даного біомаркери у дітей з тяжкою персистуючою БА були: Median – 31,1 (95 % ДІ 28,9 – 34,9) нг/мл, min – 23,7 нг/мл, max – 37,1 нг/мл. Варіація розподілу остепонтину в сироватці крові у дітей з середньотяжкою персистуючою БА наведена на рис. 4.5

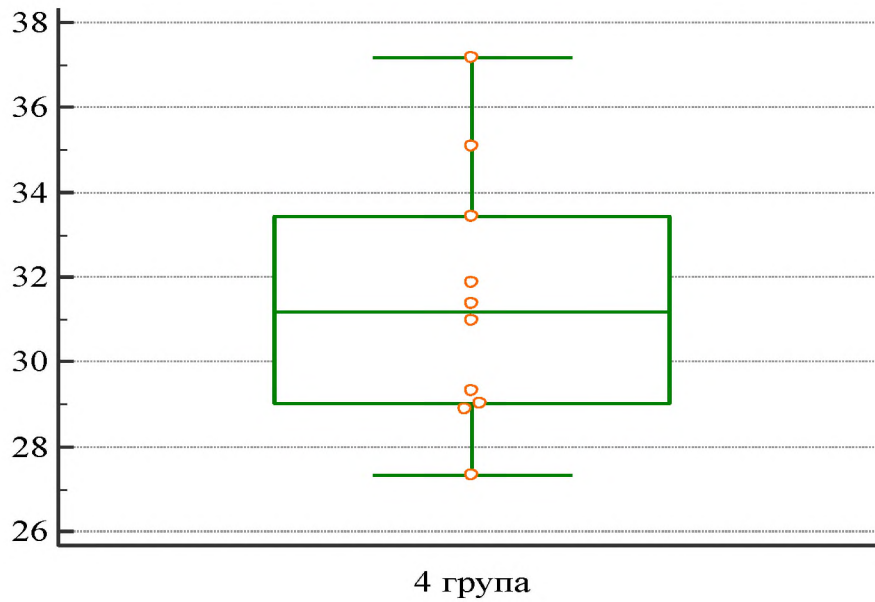


Рис.4.5. Розподіл та значення остеопонтину сироватки крові) у дітей з тяжкою персистуючою БА

Графічна візуалізація розподілу остеопонтину сироватки крові у дітей, яким визначали його рівень, наведена на рис. 4.6, лінія тренду якого демонструє підвищення остеопонтину по мірі тяжкості перебігу захворювання.

Для доказовості, проводили порівняння остеопонтину сироватки крові у дітей по групах.

Визначено, що незалежно від варіанту перебігу БА, у всіх дітей з БА остеопонтин був статистично значуще вищий у порівнянні із здоровими дітьми (1 група та група контролю  $p=0,0001$ ; 2 група та група контролю  $p=0,0001$ ; 3 група та група контролю  $p=0,0001$ , 4 група та група контролю  $p=0,0001$ ).

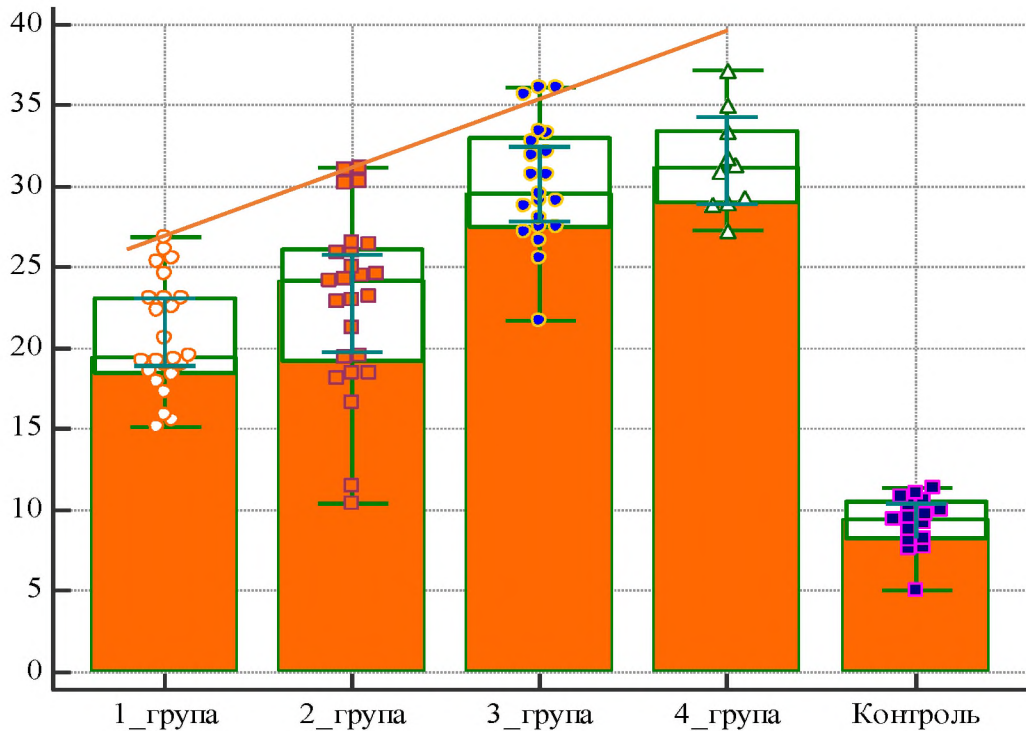


Рис.4.6. Розподіл та значення остепонтину сироватки крові у дітей залежно від перебігу БА.

Втім отримано наступні дані при порівнянні остепонтину сироватки крові у дітей з БА, які демонструють, що він не відрізняється у дітей з певними варіантами перебігу БА (табл. 4.1.)

Таблиця 4.1

**Статистична характеристика варіативності остепонтину по групах спостережень**

Групи порівняння	p, MW Test
1 та 2 групи	0,0643
1 та 3 групи	0,0001
1 та 4 групи	0,0001
2 та 3 групи	0,0001
2 та 4 групи	0,0001
3 та 4 групи	0,3863

Остеопонтин сироватки крові не відрізняється достовірно у дітей з інтермітуючою БА та легкою персистою БА. Остеопонтин сироватки крові не відрізняється достовірно у дітей з середньотяжкою персистою БА та тяжкою персистою БА.

#### 4.3 Характеристика вмісту хітиназоподібного білка YKL-40 в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму

Аналізували вміст хітиназоподібного білка сироватки крові у здорових дітей та залежно від варіанту перебігу БА.

Характеристиками даного біомаркера у дітей контрольної групи були: Median – 8,2 (95 % ДІ 6,4 – 9,4) пг/мл, min – 5,4 пг/мл, max – 11,23 пг/мл. Варіація розподілу остепонтину в сироватці крові у дітей контрольної групи наведена на рис. 4.7.

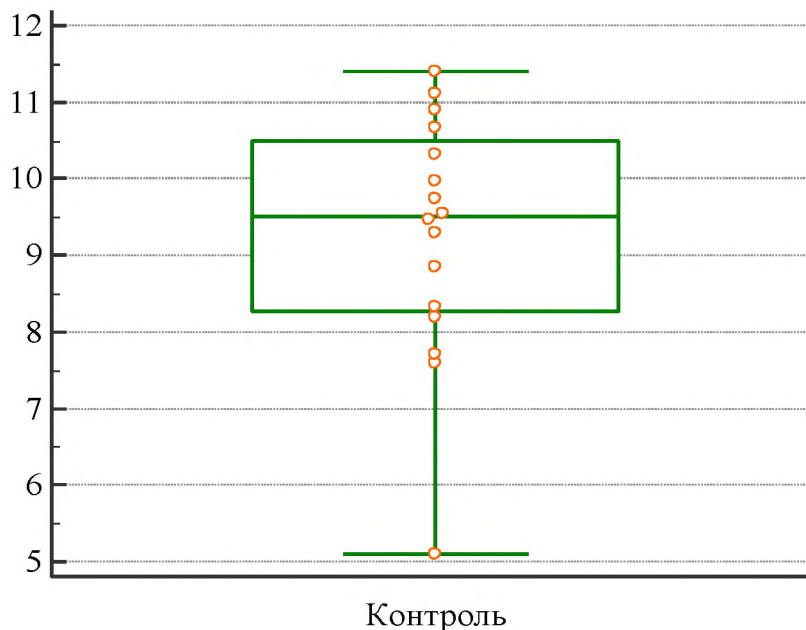


Рис.4.7. Розподіл та значення хітиназоподібного білка сироватки крові у здорових дітей

Аналізували вміст хітиназоподібного білку сироватки крові у дітей з інтермітуючою БА.

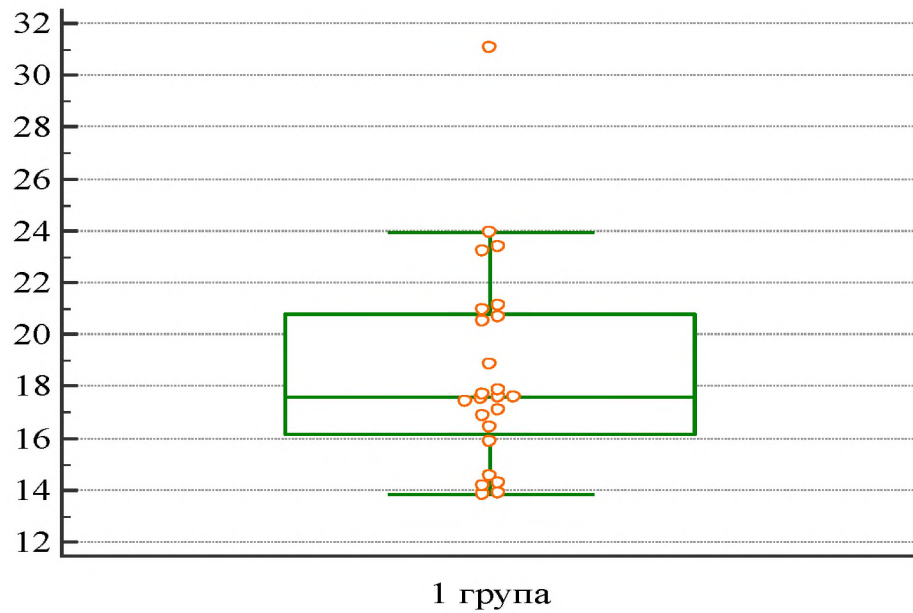


Рис.4.8. Розподіл та значення хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з інтермітуючою БА

Характеристиками даного біомаркери у дітей з інтермітуючою БА були: Median – 17,6 (95 % ДІ 16,7 – 20,5) пг/мл, min – 13,8 пг/мл, max – 31,0 пг/мл. Варіація розподілу хітиназоподібного білку в сироватці крові у дітей з інтермітуючою БА наведена на рис. 4.8.

Аналізували вміст хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з легкою персистуючою БА.

Характеристиками даного біомаркери у дітей з легкою персистуючою БА були: Median – 21,2 (95 % ДІ 17,0 – 23,6) пг/мл, min – 12,1 пг/мл, max – 30,0 пг/мл. Варіація розподілу хітиназоподібного білка у в сироватці крові у дітей з легкою персистуючою БА наведена на рис. 4.9.

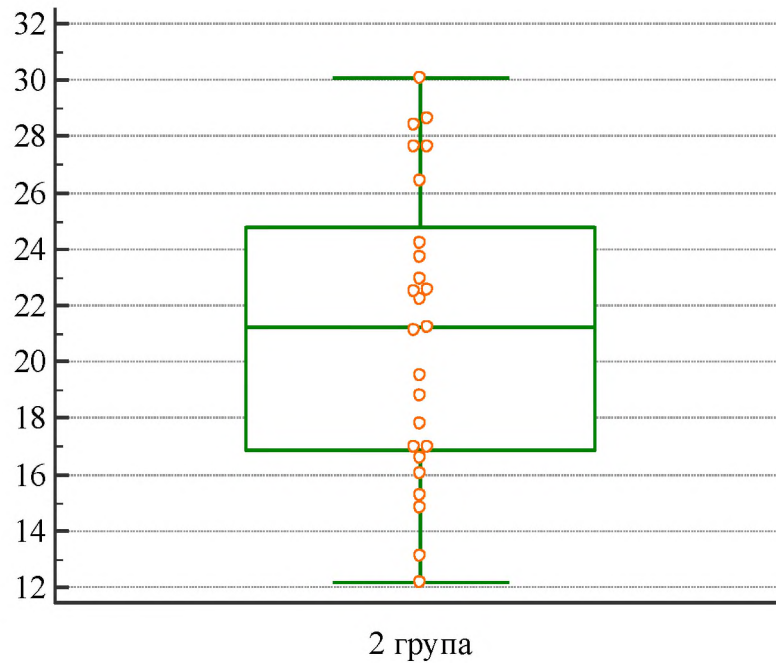


Рис.4.9. Розподіл та значення хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з легкою персистою БА

Аналізували вміст хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з середньотяжкою та тяжкою персистою БА.

Характеристиками даного біомаркери у дітей з середньотяжкою персистою БА визначено: Median – 27,0 (95 % ДІ 25,0 – 30,2) пг/мл, min – 19,6 пг/мл, max – 37,1 пг/мл. Варіація розподілу остепонтину в сироватці крові у дітей з середньотяжкою персистою БА наведена на рис. 4.10.

Характеристиками даного біомаркери у дітей з тяжкою персистою БА були: Median – 29,9 (95 % ДІ 25,3 – 37,5) пг/мл, min – 23,9 пг/мл, max – 38,0 пг/мл. Варіація розподілу остепонтину в сироватці крові у дітей з середньотяжкою персистою БА наведена на рис. 4.11.

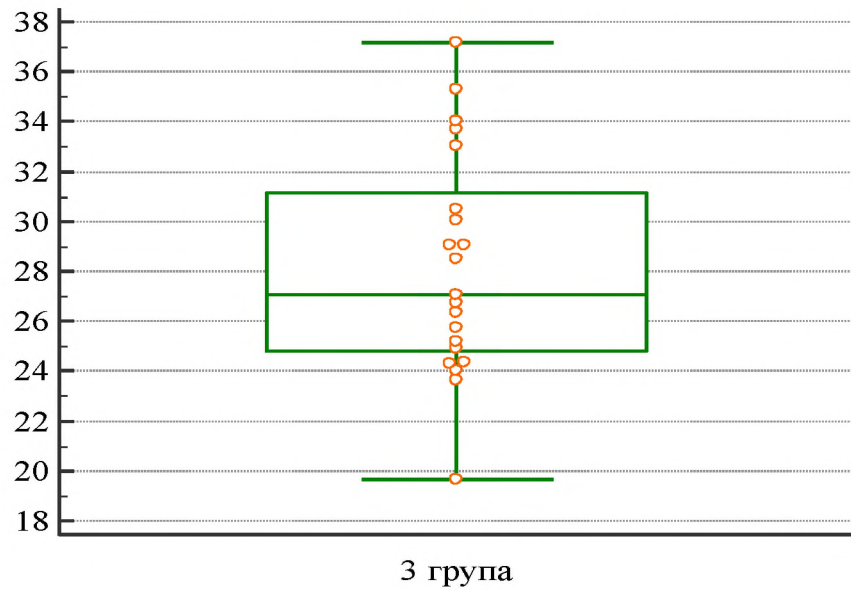


Рис.4.10. Розподіл та значення хітиназоподібного білка у сироватки крові у дітей з середньотяжкою персистуючою БА

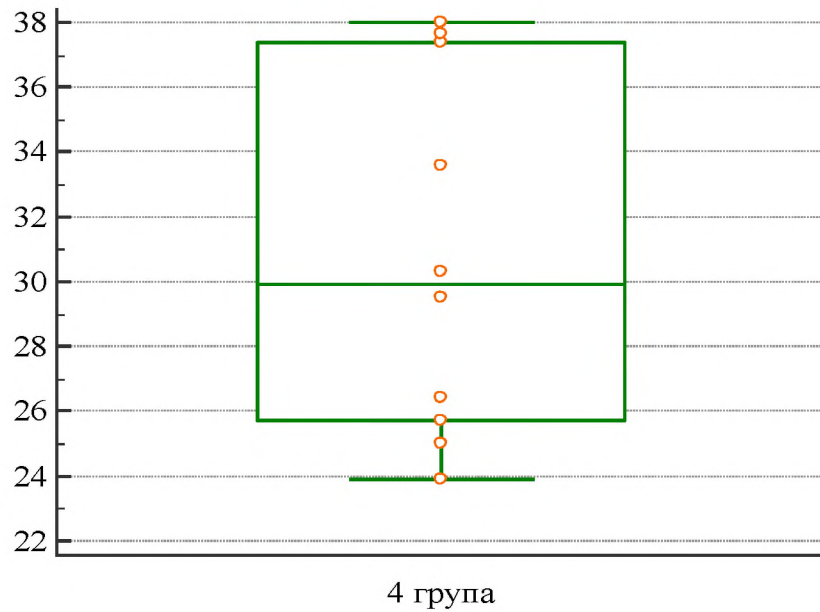


Рис.4.11. Розподіл та значення хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з тяжкою персистуючою БА

Графічна візуалізація розподілу хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей, кому визначали його рівень наведена на рис. 4.12, лінія тренду

якого демонструє підвищення хітиназоподібного білка по мірі тяжкості перебігу захворювання.

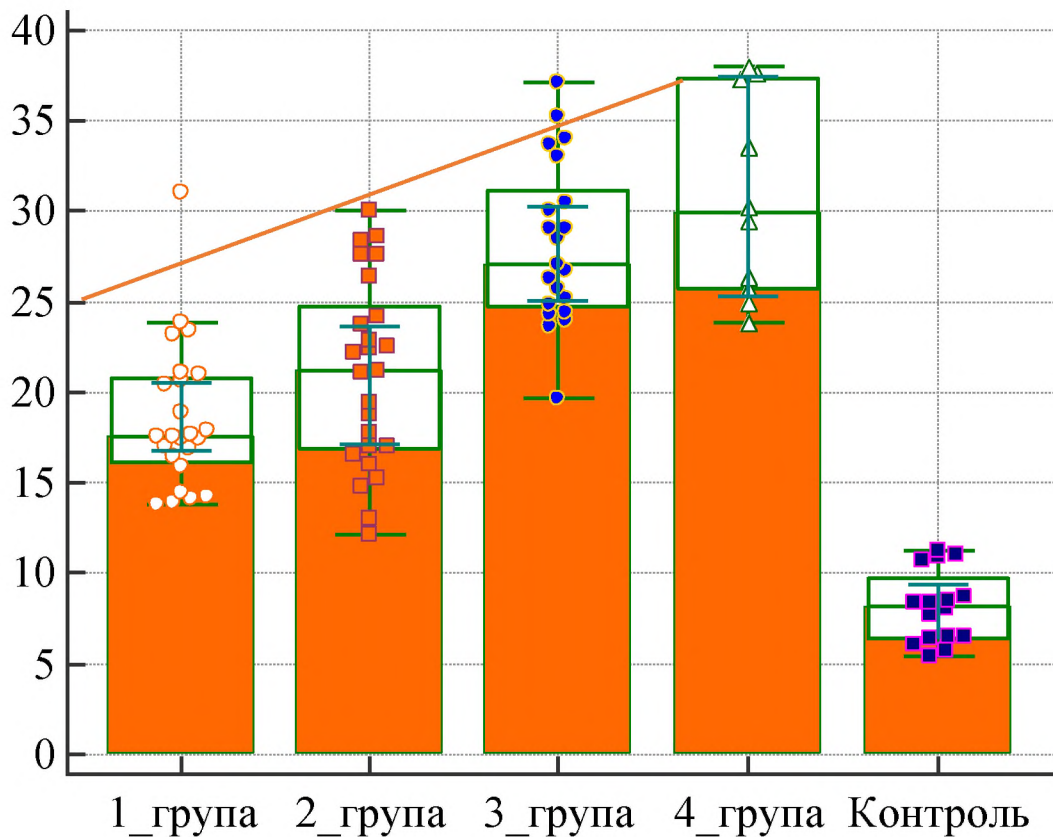


Рис.4.12. Розподіл та значення хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей залежно від перебігу БА.

Для доказовості, проводили порівняння хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей по групах.

Визначено, що незалежно від варіанту перебігу БА, у всіх дітей з БА хітиназоподібний білок був достовірно вищий у порівнянні зі здоровими дітьми (1 група та група контролю  $p=0,0001$ ; 2 група та група контролю  $p=0,0001$ ; 3 група та група контролю  $p=0,0001$ , 4 група та група контролю  $p=0,0001$ ).

Втім отримано наступні дані при порівнянні хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з БА, які демонструють, що він не відрізняється у дітей з певними варіантами перебігу БА (табл. 4.2.)

**Статистична характеристика варіативності хітиназоподібного білка по  
групах спостережень**

Групи порівняння	p, MW Test
1 та 2 групи	0,0836
1 та 3 групи	0,0001
1 та 4 групи	0,0001
2 та 3 групи	0,0001
2 та 4 групи	0,0003
3 та 4 групи	0,2285

Отже, хітиназоподібний білок сироватки крові достовірно не відрізняється у дітей з інтермітуючою БА та легкою персистою БА. Хітиназоподібний білок сироватки крові не відрізняється достовірно у дітей з середньотяжкою персистою БА та тяжкою персистою БА.

#### 4.4 Прогностична роль остеопонтину в прогресуванні бронхіальної астми у дітей

Отримані попередньо результати статистичного аналізу остеопонтину сироватки крові у дітей продемонстрував, що остеопонтин підвищений у всіх дітей з БА у порівнянні зі здоровими дітьми. Тим не менш, нами продемонстровано, що його рівень не відрізняється у дітей з інтермітуючою та легкою персистою БА, та між дітьми з середньотяжкою та тяжкою персистою БА. Оскільки навіть клініцистові дуже іноді складно визначити перебіг БА, та з урахуванням того, що науковцями продовжуються пошуки надійних біомаркерів прогресування БА в дитячому віці, все ж - таки інноваційним є визначення прогностичного інформування перебігу БА, навіть коли втрачається інформація стосовно контролю БА внаслідок суб'єктивних оцінок медичних працівників, батьків та дітей.

Оригінальністю нашого дослідження є визначення прогностичної значущості остеопонтину сироватки крові при різних варіантах перебігу БА. Проводили багатофакторний статистичний аналіз - ROC-аналіз із визначення показника остеопонтину в нг/мл як «cut-off» з достовірними показниками специфічності та чутливості. для кожної окремої нозологічної форми або патологічного стану. Для ROC – аналізу використовувалися як дані загальної когорти дітей з БА так і дітей залежно від варіанту перебігу БА.

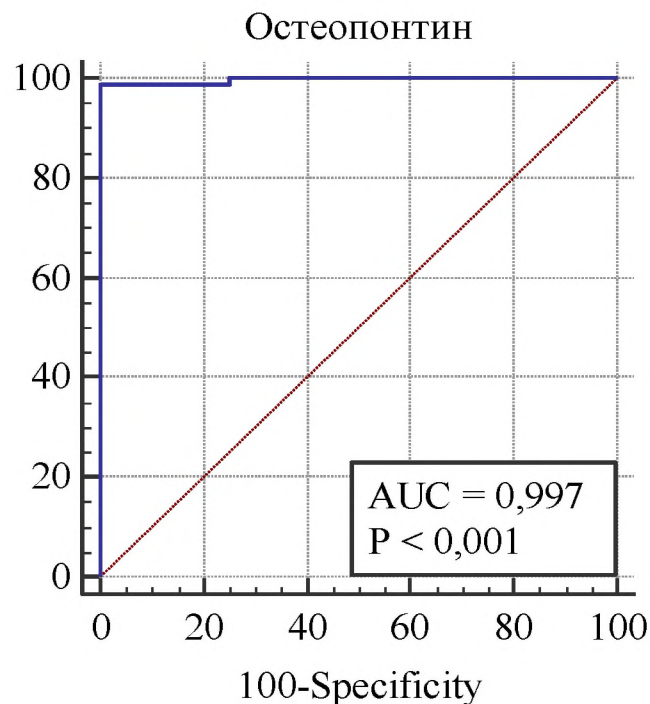


Рис.4.13 Результати ROC-аналізу остеопонтину сироватки крові (залучення даних остеопонтину здорових дітей та дітей з БА загальної когорти).

Під час побудови ROC-моделі отримано графічно криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,997$  (висока якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p=0,0001$  (рис. 4.13). Математична модель результатів ROC-моделі до рис. 4.13 наведена в Додатку Б (рис.Б.1).

Проведений аналіз, де окремо залучали дані остеопонтину сироватки крові у дітей контрольної групи та дітей з різними варіантами перебігу БА (рис. 4.14) та табл. 4.3.

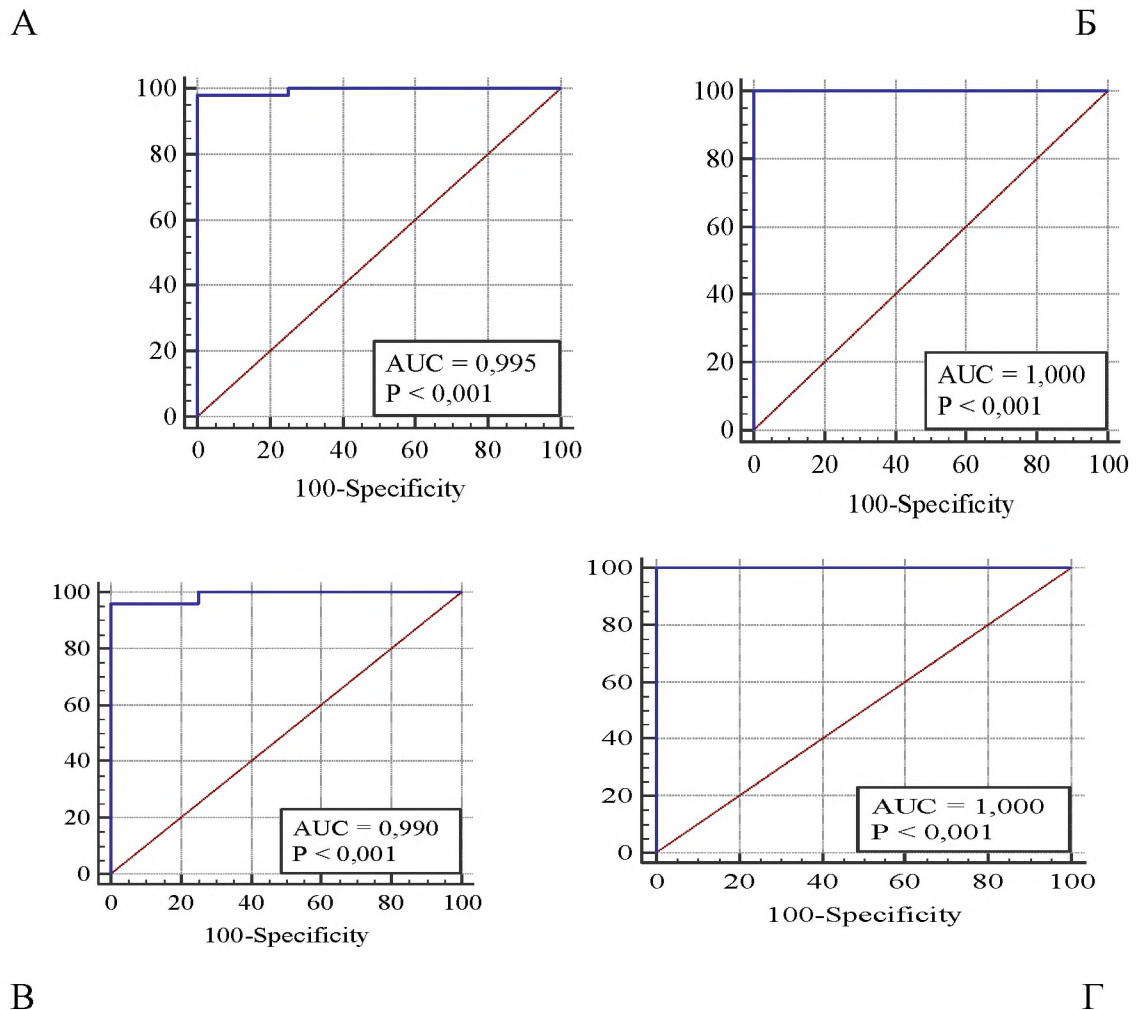


Рис. 4.14. Результати ROC-аналізу остеопонтину сироватки крові у дітей з різними варіантами перебігу БА та контролем, де А – 1 група, Б – 2 група, В – 3 група, Г – 4 група.

Отримано достовірні дані з високою чутливістю та специфічністю. Але, як зазначено в табл. 4.1, точкою відсічки є значення остеопонтину > 11,4 нг/мл для кожної групи з високою чутливістю та специфічністю. Математична модель результатів ROC-моделі до рис. 4.14 наведена в Додатку Б (рис.Б.2, Б3, Б4, Б5).

Тобто, остеопонтин сироватки крові понад 11,4 нг/мл є достовірним критерієм для діагностики БА з високою чутливістю та специфічністю.

Таблиця 4.3

**Результати ROC-аналізу остеопонтину сироватки крові у дітей з різними варіантами перебігу БА**

1 група+контроль	Cut-off, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	P
1 група+контроль	> 11,4	100	100	0,0001
2 група+контроль	> 11,4	96	100	0,0001
3 група+контроль	> 11,4	100	100	0,0001
4 група+контроль	> 11,4	100	100	0,0001

Втім, завдання нашого дослідження є саме роль остеопонтину в прогресуванні БА у дітей. Проводили ROC-аналіз із залученням даних дітей з БА інтермітуючою та легкою персистуючою формою перебігу (рис. 4.15).

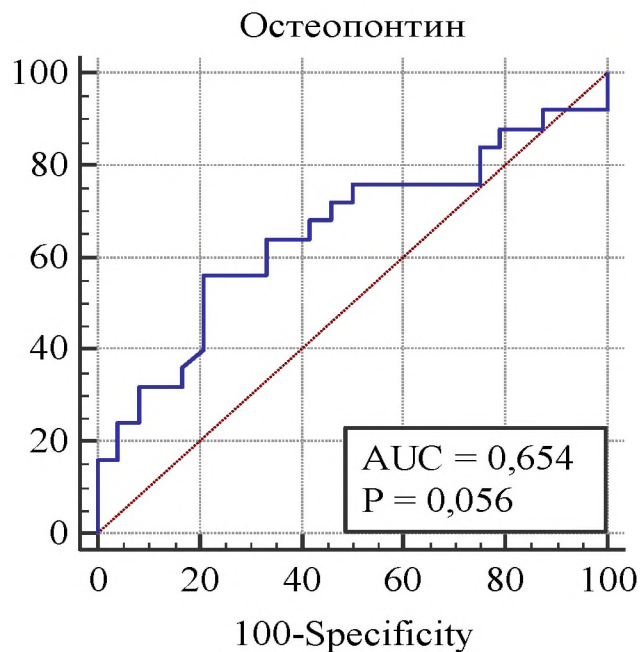


Рис.4.15 Результати ROC-аналізу остеопонтину сироватки крові (залучення даних дітей з інтермітуючою та легкою персистуючою БА).

Математична модель результатів ROC-моделі до рис. 4.15 наведена в Додатку Б (рис.Б.6).

Під час аналізу отримали криву, яка забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,654$  (незадовільна якість моделі). Результати аналізу не визначили достовірної асоціації того, що його рівень  $> 23,08$  нг / мл пов'язаний з переходом інтермітуючого варіанту перебігу БА до легкого персистуючого з чутливістю 56,0 % та специфічністю 79,1 % ( $p=0,0559$ ).

Проведений ROC-аналіз із залученням даних остеопонтину дітей з БА легкою та середньотяжкою персистуючою формою перебігу (рис. 4.16).

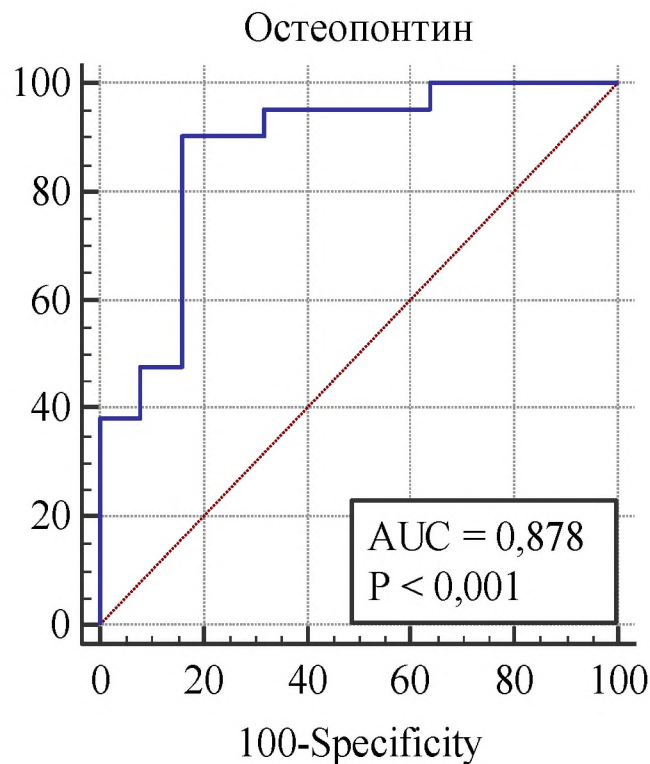


Рис.4.16 Результати ROC-аналізу остеопонтину сироватки крові (залучення даних дітей з легкою та середньотяжкою персистуючою БА).

Під час побудови ROC-моделі отримано графічно криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,878$  (гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p=0,0001$  (рис. 4.13). Математична модель результатів ROC-аналізу до рис. 4.16 наведена в Додатку Б (рис. Б.7).

Проведений ROC-аналіз із залученням даних дітей з БА середньотяжкою та тяжкою персистуючою формою перебігу (рис. 4.17).

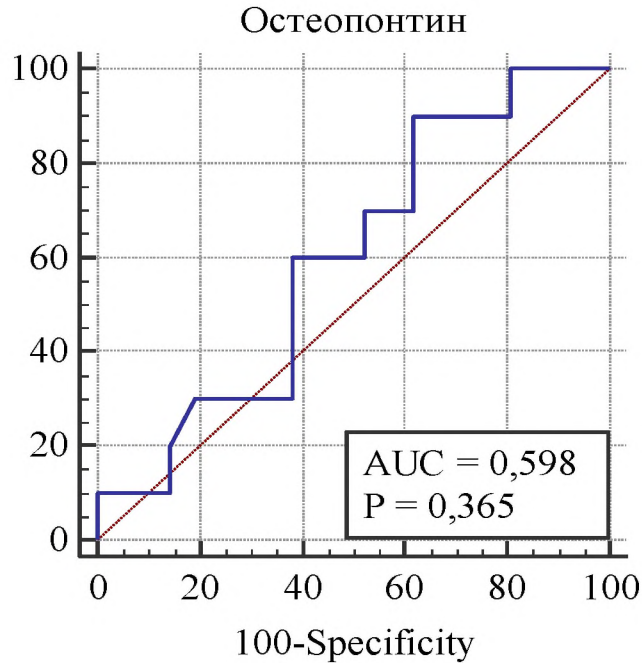


Рис.4.17 Результати ROC-аналізу остеопонтину сироватки крові (залучення даних дітей з середньотяжкою та тяжкою персистуючою БА).

Під час аналізу отримали криву, яка забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,598$  (незадовільна якість моделі). Результати аналізу не визначили достовірної асоціації того, що його рівень  $> 28,8$  нг / мл пов'язаний з переходом середньотяжкого персистуючого варіанту перебігу БА до тяжкого персистуючого з чутливістю 90,0 % та специфічністю 38,0 % ( $p=0,3646$ ).

Математична модель результатів ROC-аналізу до рис. 4.16 наведена в Додатку Б (рис. Б.8).

Таким чином, остеопонтин сироватки крові (нг/мл) володіє прогностичним значенням при зміні перебігу БА з легкого персистуючого до середньотяжкого персистуючого при рівні  $> 26,5$  нг / мл з високою достовірністю чутливості 90,4% та специфічності 84,0 % ( $p<0,001$ ). Загальні

дані ROC-аналізу з метою прогнозування перебігу БА за рівнем остеопонтину сироватки крові наведено в табл.4.4

Таблиця 4.4

**Результати ROC-аналізу остеопонтину сироватки крові для прогнозування різних варіантів перебігу БА**

Групи	Cut-off, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	P
1 та 2 групи	> 23,08	56	79	0,0559
2 та 3 групи	> 26,5	90	84	0,0001
3 та 4 групи	> 28,8	90	38	0,3646

4.5 Прогностична роль хітиназоподібного білка YKL-40 в прогресуванні бронхіальної астми у дітей

Проведений багатофакторний статистичний аналіз - ROC-аналіз із визначення показника остеопонтину в нг/мл як «cut-off» з достовірними показниками специфічності та чутливості. для кожної окремою нозологічної форми або патологічного стану. Для ROC – аналізу використовувалися як дані загальної когорти дітей з БА так і дітей залежно від варіанту перебігу БА.

Під час побудови ROC-моделі отримано графічно криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою AUC=1,000 (висока якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p=0,0001$  (рис. 4.18). Математична модель результатів ROC-моделі до рис. 4.18 наведена в Додатку В (рис.В.1).

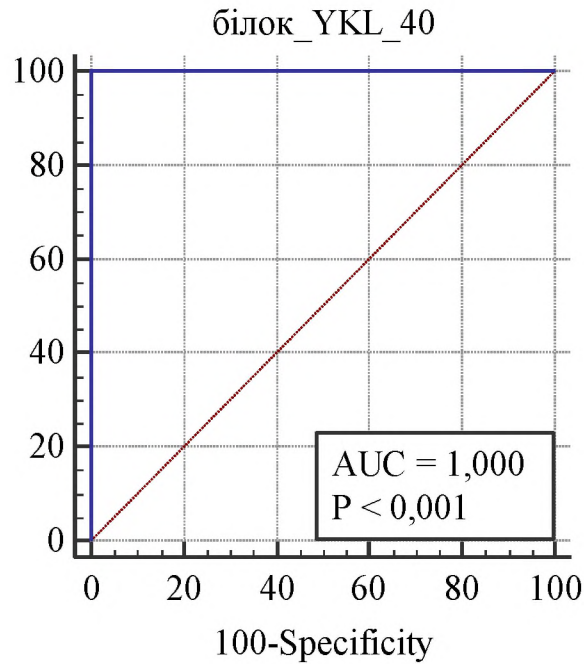


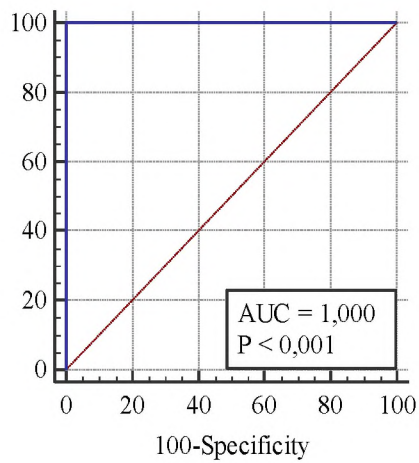
Рис.4.18 Результати ROC-аналізу хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові (залучення даних здорових дітей та дітей з БА загальної когорти).

Проведений аналіз, де окремо залучали дані хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові у дітей контрольної групи та дітей з різними варіантами перебігу БА (рис. 4.19) та табл. 4.5.

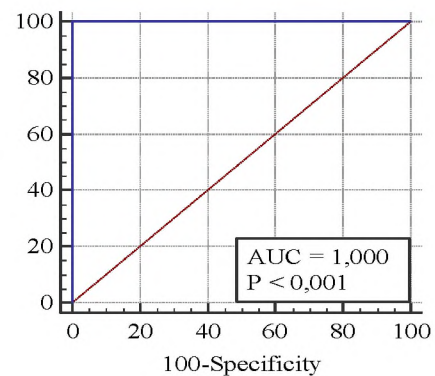
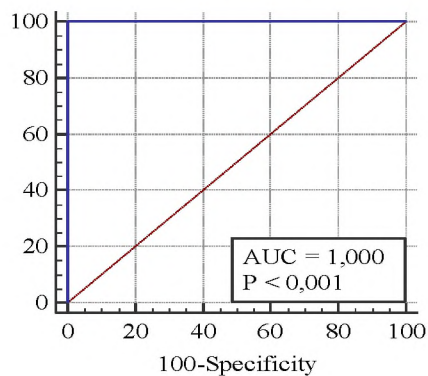
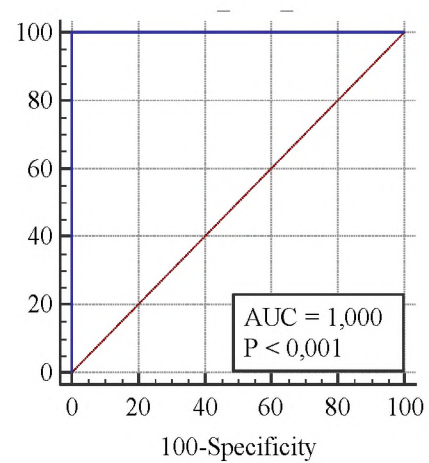
Отримано достовірні дані з високою чутливістю та специфічністю. Але, як зазначено в табл. 4.5, точкою відсічки є значення хітиназоподібного білка  $YKL-40 > 11,2$  пг/мл для кожної групи з високою чутливістю та специфічністю. Математична модель результатів ROC-моделі до рис. 4.19 наведена в Додатку В (рис.В.2, В.3, В.4, В.5).

Тобто, хітиназоподібний білок сироватки крові понад 11,2 пг / мл є достовірним критерієм для діагностики БА з високою чутливістю та специфічністю.

А



Б



В

Г

Рис. 4.19. Результати ROC-аналізу хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з різними варіантами перебігу БА та контролем, де А – 1 група, Б – 2 група, В – 3 група, Г – 4 група.

Таблиця 4.5

**Результати ROC-аналізу хітиназоподібного білка сироватки крові у дітей з різними варіантами перебігу БА**

1 група+контроль	Cut-off, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	P
1 група+контроль	> 11,2	100	100	0,0001
2 група+контроль	> 11,2	100	100	0,0001
3 група+контроль	> 11,2	100	100	0,0001
4 група+контроль	> 11,2	100	100	0,0001

Втім, завдання нашого дослідження є саме роль хітиназоподібного білка в прогресуванні БА у дітей. Проводили ROC-аналіз із залученням даних дітей з БА інтермітуючою та легкою персистуючою формою перебігу (рис. 4.20).

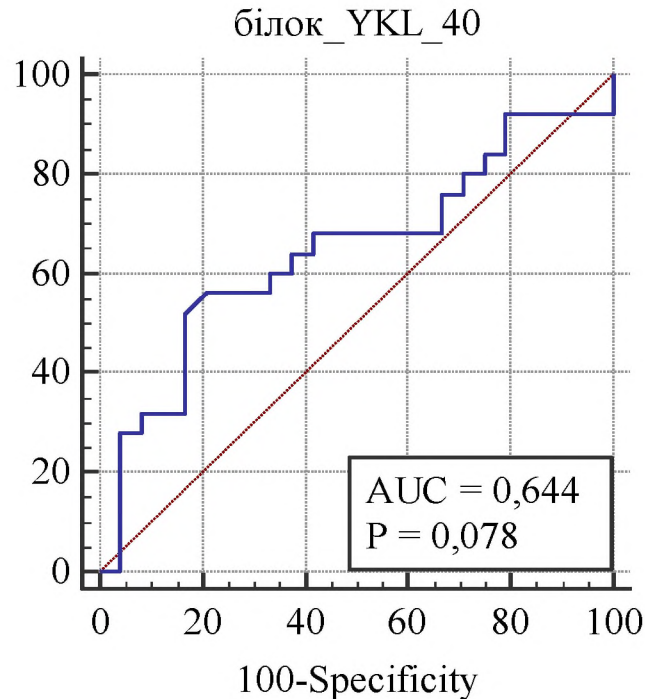


Рис.4.20 Результати ROC-аналізу хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові (залучення даних дітей з інтермітуючою та легкою персистуючою БА).

Під час аналізу отримали криву, яка забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,644$  (середня якість моделі). Результати аналізу не визначили достовірної асоціації того, що його рівень  $> 21,12$  пг/мл пов'язаний з переходом інтермітуючого варіанту перебігу БА до легкого персистуючого з чутливістю 52,0 % та специфічністю 83,3 % ( $p=0,0559$ ). Математична модель результатів ROC-моделі до рис. 4.20 наведена в Додатку Б (рис.Б.6).

Проведений ROC-аналіз із залученням даних хітиназоподібного білка YKL-40 дітей з БА легкою та середньотяжкою персистуючою формою перебігу (рис. 4.21).

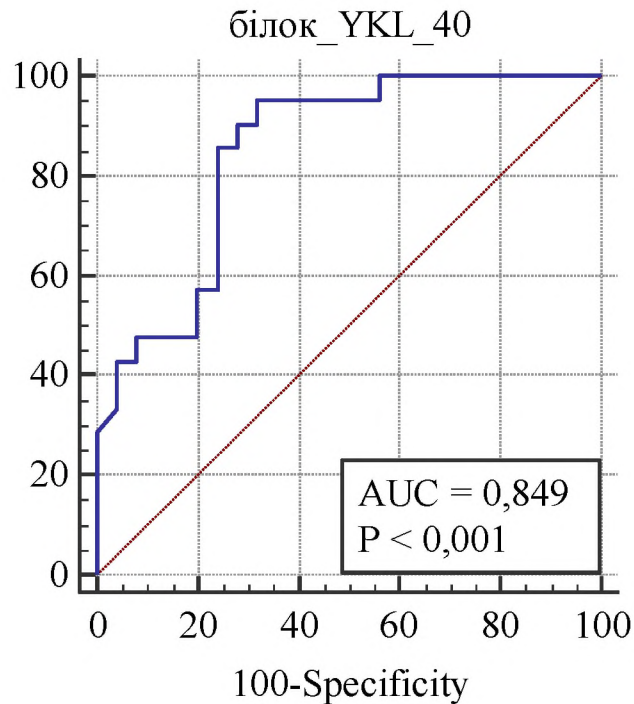


Рис.4.21 Результати ROC-аналізу хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові (залучення даних дітей з легкою та середньотяжкою персистою БА).

Під час побудови ROC-моделі отримано графічно криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,849$  (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p=0,0001$  (рис. 4.21). Математична модель результатів ROC-аналізу до рис. 4.21 наведена в Додатку В (рис.В.7).

Проводили ROC-аналіз із залученням даних дітей з БА середньотяжкою та тяжкою персистою формою перебігу (рис. 4.22).

Математична модель результатів ROC-аналізу до рис. 4.22 наведена в Додатку В (рис.В.8).

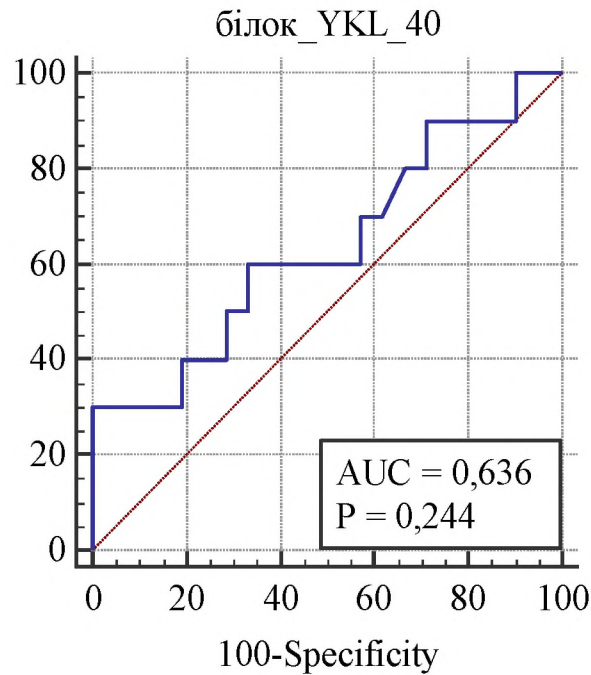


Рис.4.22 Результати ROC-аналізу хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові (залучення даних дітей з середньотяжкою та тяжкою персистою БА).

Під час аналізу отримали криву, яка забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,636$  (середня якість моделі). Результати аналізу не визначили достовірної асоціації того, що його рівень  $> 37,18$  пг / мл пов'язаний з переходом середньотяжкого персистою варіанту перебігу БА до тяжкого персистою з чутливістю 30,0 % та специфічністю 100,0 % ( $p=0,2442$ ).

Таким чином, хітиназоподібний білок так саме, як й остеопонтин сироватки крові володіє прогностичним значенням при зміні перебігу БА з легкого персистою до середньотяжкого персистою при рівні  $> 22,9$  пг / мл з високою достовірністю чутливості 95,2 % та специфічності 68,0 % ( $p=0,001$ ).

Загальні дані ROC-аналізу з метою прогнозування перебігу БА за рівнем хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові наведено в табл.4.6

Таблиця 4.6

**Результати ROC-аналізу хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові для прогнозування різних варіантів перебігу БА**

Групи	Cut-off, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	P
1 та 2 групи	> 21,1	52	83	0,0784
2 та 3 групи	> 22,9	95	68	0,0001
3 та 4 групи	> 37,2	30	100	0,3646

Висновки до розділу 4

1. Остеопонтин сироватки крові у дітей з БА інтермітуючою (19,4 нг/мл), легкою персистою (24,1 нг/мл), середньотяжкою персистою (29,5 нг/мл) та тяжкою персистою (31,3 нг/мл) достовірно збільшений у порівнянні зі здоровими дітьми (8,2 нг/мл).
2. Остеопонтин сироватки крові не відрізняється достовірно між дітьми з інтермітуючою та легкою персистою БА та між дітьми з середньотяжкою персистою БА та тяжкою персистою БА.
3. Рівень остеопонтину сироватки крові > 26,5 нг/мл володіє прогностичним значенням в прогресуванні БА у дітей при зміні перебігу з легкого персистою до середньотяжкого персистою і з високою достовірністю чутливості 90,4% та специфічності 84,0 %.
4. Хітиназоподібний білок YKL-40 сироватки крові у дітей з БА інтермітуючою (17,6 нг/мл), легкою персистою (21,2 нг/мл), середньотяжкою персистою (27,0 нг/мл) та тяжкою персистою (29,2 нг/мл) достовірно збільшений у порівнянні зі здоровими дітьми (8,2 нг/мл).

5. Хітиназоподібний білок YKL-40 сироватки крові не відрізняється достовірно між дітьми з інтермітуючою та легкою персистою БА, та між дітьми з середньотяжкою персистою БА та тяжкою персистою БА.
6. Рівень хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові  $> 22,9$  нг / мл володіє прогностичним значенням в прогресуванні БА у дітей при зміні перебігу з легкого персистою до середньотяжкого персистою (чутливість 95,2 %, специфічність 68,0 %).

Рівень остеопонтину сироватки крові  $> 11,4$  нг/мл, що визначений діагностичним критерієм БА у дітей (чутливість 100 %, специфічність 100 %), так само, як і рівень хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові  $> 11,2$  нг/мл, визначений діагностичним критерієм БА у дітей (чутливість 100 %, специфічність 100 %) однак не можуть вважатися такими, оскільки в даному дослідженні БА є коморбідною з іншими алергічними захворюваннями (алергічним ринітом, атопічним дерматитом, чи їх поєднанням) у 70% обстежених, тому можливо стверджувати, що збільшення рівнів остеопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40 сироватки крові вище зазначених рівнів зі специфічністю та чутливістю 100% є маркерами алергічної патології у порівнянні зі здоровими дітьми.

Матеріали до розділу представлено в публікаціях:

1. Т.В. Кулік. Остеопонтин – ефективний прогностичний та терапевтичний маркер бронхіальної астми у дітей. Вісник проблем біології і медицини. 2023.
2. Кулік Т.В. Значення хітиназоподібного білка YKL-40 в формуванні тяжкості бронхіальної астми у дітей. Науково-практична конференція молодих вчених. Проблеми сьогодення в педіатрії. 22 лютого 2023. Харків.
3. Кулік Т.В. Роль остеопонтину в патогенезі бронхіальної астми у дітей. Матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» «Проблеми педіатрії сьогодення». 24 лютого 2022. м. Харків.
4. Кулік Т.В. Значення остеопонтину в формуванні тяжкості бронхіальної астми у дітей. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці». 10-11 листопада 2022. м. Харків.
5. Кулік Т.В. Патогенетична роль хітиназоподібного білка YKL-40 при бронхіальній астмі у дітей. Науково-практична конференція “Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку”. 16-17 листопада 2022 р. Харків.
6. Кулік Т.В. Роль хітиназоподібного білка YKL-40 в патогенезі бронхіальної астми у дітей. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 13-15 лютого 2023. Харків.

## РОЗДІЛ 5

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ  
АСТМУ, МЕШКАНЦІВ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ.  
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

БА є однією з найпоширеніших неінфекційних хвороб серед дітей. Згідно з показниками офіційної статистики МОЗ України кількість випадків її серед українських дітей дорівнює близько 5,61 на 1000 дитячого населення. Пошуки біологічних маркерів прогресування БА стосуються вивчення таких медіаторів запалення як остеопонтин та хітиназоподібний білок.

Метою дослідження було удосконалення прогнозу бронхіальної астми у дітей на підставі визначення ролі остеопонтину та хітиназоподібного білка UKL-40 в прогресуванні захворювання. Завданнями дослідження було вивчення клініко-параклінічні особливості перебігу БА у дітей, з'ясування особливостей сенсibiliзації до мажорних та мінорних компонентів алергенів у дітей з БА, визначення рівня остеопонтину та хітиназоподібного білка UKL-40 у дітей з БА та здорових дітей; розробка прогностичних критеріїв перебігу БА та теоретичне обґрунтування напрямків ведення дітей з БА на регіональному рівні.

Відповідно до мети та поставлених завдань до дослідження були залучені 120 дітей (100 дітей з бронхіальною астмою 20 здорових дітей). Клінічні, параклінічні, алергологічні дослідження проведено у 120 дітей. Визначення біомаркерів в сироватці крові проводили 96 дітям: 80 дітям з бронхіальною астмою та 16 здоровим дітям.

Визначено можливі фактори ризику розвитку БА у дітей: обтяжена спадковість (58 %), наявність у приміщенні домашніх тварин (52 %), пухових подушок та килимове покриття (15 %), багато старих книг (бібліотека) (12 %), цвіль у приміщенні (7 %), сирість приміщення (6 %).

Продемонстровано особливості клінічного перебігу БА у дітей: найчастіше реєструвався інтермітуючий та легкий персистуючий перебіг (69 %) у порівнянні з середньотяжким та тяжким персистуючим (31 %). Визначено ранню маніфестацію астми (до 6 років) у 74 % дітей.

Було визначено, що «атопічний марш» в анамнезі був у 70 % дітей.

З'ясовано, що ранню маніфестацію астми (до 6 років) діагностовано у 74 % дітей, здебільшого з середньотяжкою та тяжкою персистуючою БА

Був встановлений недолік - поганий контроль БА у 61 % дітей: відсутність контролю БА (19 %) або частковий контроль (42 %). Причому 14 (22,9 %) дітей взагалі не отримували базисну терапію, серед них 5 (8,1 %) сімей навіть не розуміли цього терміну; 23 (37,7 %) дітям батьки передчасно припиняли базисну терапію, а 24 (39,3 %) дітей не зверталися за допомогою лікаря своєчасно.

Визначали параклінічні ознаки БА. Визначено, що загальний імуноглобулін Е перевищував нормативні значення у 90 дітей з БА: 386 МО/мл при інтермітуючому перебігу, 473 МО/мл при легкому персистуючому перебігу, 619 МО/мл при середньотяжкому перебігу 786 МО/мл при тяжкому перебігу.

Продемонстровано, що у дітей з БА підвищено достовірно рівні CD 3 (71,5 %) та CD 4 (40,3 %).

Визначено високу частоту гіперчутливості до пилоквих алергенів: амброзії (75 %); пилку тимофіївки (61 %), до берези (56 %), до вільхи (41%), до соняшника (41%); до домашнього пилу (62 %), бібліотечного пилу (54%), шерсті собаки – (51 %), шерсті кота (45 %), шерсті кролика (18 %) до вовни вівці (16 %); до харчових алергенів: шоколаду (35 %), жовтка яйця (31 %), яблука (28 %), білка яйця – у 27 (27 %), гарбуза (25 %), груши (22 %); до кліщів (54 %).

Новим для Харківського регіону визначено сенсibilізацію до кліща *Blomia tropicalis* (12 %), що потребує включення цього алергену до стандарту діагностики алергії в Україні.

Визначено рівні остепонтину сироватки крові у дітей з БА: інтермітуючою (19,4 нг/мл), легкою персистоуючою (24,1 нг/мл), середньотяжкою персистоуючою (29,5 нг/мл) та тяжкою персистоуючою (31,3 нг/мл), що достовірно збільшено у порівнянні зі здоровими дітьми (8,2 нг/мл). Доведено, що остепонтин сироватки крові не відрізняється достовірно між дітьми з інтермітуючою та легкою персистоуючою БА, та між дітьми з середньотяжкою персистоуючою БА та тяжкою персистоуючою БА.

Доведено також, що рівень остепонтину сироватки крові  $> 11,4$  нг/мл (чутливість - 100 %, специфічність - 100 %), рівень хітиназоподібного білка UKL-40 сироватки крові  $> 11,2$  пг/мл є діагностичними критеріями БА у дітей (чутливість - 100 %, специфічність - 100 %)

Визначено рівні хітиназоподібного білка UKL-40 сироватки крові у дітей з БА інтермітуючою (17,6 пг/мл), легкою персистоуючою (21,2 пг/мл), середньотяжкою персистоуючою (27,0 нг/мл) та тяжкою персистоуючою (29,2 нг/мл), що достовірно збільшено у порівнянні зі здоровими дітьми (8,2 нг/мл). Хітиназоподібний білок сироватки крові не відрізняється достовірно між дітьми з інтермітуючою та легкою персистоуючою БА, та між дітьми з середньотяжкою персистоуючою БА та тяжкою персистоуючою БА.

Доведено результатами ROC-аналізу, що рівень остепонтину сироватки крові  $> 26,5$  нг/мл володіє прогностичним значенням в прогресуванні БА у дітей при зміні перебігу з легкого персистоуючого до середньотяжкого персистоуючого і з чутливістю 90,4% та специфічністю 84,0%. А рівень хітиназоподібного білка UKL-40 сироватки крові  $> 26,5$  нг / мл володіє прогностичним значенням в прогресуванні БА у дітей при зміні перебігу з легкого персистоуючого до середньотяжкого персистоуючого (чутливість 95,2 %, специфічність 68,0 %).

В доступній літературі ми не знайшли показників рівнів остепонтину сироватки крові у дітей з різними варіантами бронхіальної астми, тому вважаємо власне дослідження оригінальним. Отримані нами результати суперечать даним Guvenir H et al. (2021), які вивчали рівень остепонтину у

197 дітей дошкільного віку з рекурентним візингом, серед яких у 32 % діагностована БА. Дослідники вважають, що остеопонтин не може бути маркером БА у дітей, а найбільш вагомими критеріями виявилися клінічні ознаки – поява першого епізоду задишки у термін до року, передчасні пологи, народження шляхом кесарівого розтину, пренатальне пасивне паління, мультитригерний характер візингу, обтяжена за астмою спадковість, тривалість грудного вигодовування та тривалість прийому вітаміну Д та аероалергенна сенсibiliзація. Виявлені відмінності можна пояснити різницею у віці пацієнтів: Guvenir H et al. залучили до обстеження дітей дошкільного віку, а ми досліджували дітей 6-17 років.

Результати нашого дослідження подібні до даних A.Z. Akelma (2014), який при дослідженні 51 дитини з середнім віком  $87.7 \pm 49.0$  міс. виявив вірогідне підвищення остеопонтину у порівнянні з контролем. Рівень остеопонтину склав 6.9 (2,4-14.5) нг/мл та 6,0 (2,3-8,2) нг/мл в основній та контрольній групах відповідно з  $P=0.004$ . Рівні остеопонтину, що виявлені в нашому дослідженні, суттєво вищі -  $9,85 \pm 0,42$  нг/мл та  $26,41 \pm 0,59$  нг/мл в основній та контрольній групах відповідно, що можна пояснити як відмінностями у віці пацієнтів, так і різницею методик визначення.

Підвищенні рівні остеопонтину у дітей також відмічають дослідники M. S. Nagiub et al. (2022). При обстеженні 152 дітей з БА віком 2-12 років виявлено вірогідне підвищення остеопонтину та визначені діагностичні рівні цитокіну для дітей:  $> 14,8$  нг/мл - для дітей 2 - 5 років, та  $> 15,15$  нг/мл - для дітей 6-12 років, що є вищими значеннями, ніж отримали ми.

Оскільки остеопонтин – протизапальний цитокін, нами доведено його активність при перситуванні БА у дітей, про що свідчить лінія тренду збільшення його медіанних значень. Але цінним, на наш погляд є те, що достовірно він збільшується саме при трансформації легкої персистенції до середньотяжкої персистенції. Тобто, ми припускаємо посилення хронічного запалення саме в цей період, що потребує ретельного контролю БА у дітей для запобігання персистенції захворювання. Тобто, при середньотяжкій

персистенції БА у дітей виникає якісно інший характер хронічного запалення (яке спостерігається й при тяжкій персистенції).

Стосовно білку YKL-40 сироватки крові, існують публікації, які довели що його рівень вищий у хворих на БА порівняно зі здоровими: середнє значення у здорових - 1,36 нг/мл 95% ДІ, 0,82-1,89 нг/мл), у пацієнтів з БА - (середнє значення - 2,26 нг/мл 95% ДІ, 1,33–3,18 нг/мл). Встановлено, що рівні YKL-40 були значно підвищені у пацієнтів зі стабільною астмою (середнє значення - 1,69 нг/мл 95% ДІ, 0,81-2,56 нг/мл) та ще вищі у пацієнтів із загостренням БА (середнє значення - 3,31 нг/мл 95% ДІ, 2,04-4,58 нг/мл) [107]. Але це дослідження включало середні значення та популяцію дорослих людей. Дослідження у дітей так саме продемонструвало, як і наше дослідження, високий рівень білку YKL-40 значно вищі у пацієнтів з астмою, ніж у здорових людей ( $36 \pm 18,6$  пг/мл проти  $14:41 \pm 2,88$ ,  $p=0,001$ ), але в це дослідження увійшли діти з інтермітуючою та легкою персистуючою астмою ( $p < 0,001$ ), що відрізняється від нашого дослідження. Втім, кореляцій з тривалістю та тяжкістю астматичного захворювання не виявлено ( $r=0:18$ ,  $p=0:33$ ,  $r=0,28$   $P=0:13$  відповідно) [109]. Нами визначено взаємозв'язок між цим біомаркером та трансформацією легкої та середньотяжкої БА у дітей.

Оскільки патогенетична роль хітиназоподібного білка полягає в формуванні запалення та реконструкції (ремоделюванні) тканин, нашим дослідженням показана лінія тренду до збільшення вмісту даного маркера по мірі прогресування БА у дітей. Обидва маркера, як явища прозапального процесу, активно зростають з тяжкістю захворювання. Перспективами подальших наукових досліджень вважаємо продовження вивчення даних біомаркерів у дорослих людей з бронхіальною астмою, оскільки виснаження їх також може гіпотетично слугувати прогностичними критеріями астми. Важливим є визначення біології всіх факторів організму людини, які можуть впливати на рівень біомаркерів, які представлені в даному дослідженні. Підтвердили гіпотезу дослідження, але частково – хітиназоподібний білок та

остеопонтин частково ефективні для прогнозування тяжкості персистенції БА у дітей на стадії переходу від легкої до середньотяжкої.

Після отримання результатів дослідження та розв'язання завдань дослідження теоретично представляємо обґрунтування рекомендацій ведення дітей з БА в Харківському регіоні до рутинних загальних, регульованих Наказами МОЗ України:

1. продовжувати пошук можливих факторів ризику розвитку БА у дітей на регіональному рівні;
2. впровадження на всіх рівнях надання медичної допомоги дитячому населенню стандартів контролю БА (GINA 2021), навчання з питань контролю БА студентів, аспірантів, лікарів, медичних сестер, лікарів, батьків та дітей;
3. інформувати батьків дітей цілеспрямованість та необхідність базової терапії БА у дітей та своєчасний лікарський контроль перебігу захворювання, як в міській, так і сільській місцевості;
4. проводити інформування громади Харківського регіону про профілактику сенсibiliзації до алергенів, особливо у дитячий популяції;
5. включити алерген *Blomia tropicalis* до стандарту діагностики алергії в Харківському регіоні;
6. вважати таким, що середньотяжкий перебіг бронхіальної астми у дітей має якісно нові патологічні механізми хронічного запалення, ніж інтермітуючий та легкий персистуючий перебіг, тому для покращення діагностики та прогнозування у разі складнощів визначення варіанту перебігу БА використовувати визначення остеопонтину та/або хітиназоподібного білка сироватки крові;
7. продовжувати спостереження за дітьми з БА і у дорослому віці;
8. продовження проведення наукових досліджень БА у дітей, в тому числі з міжнародним партнерством.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії - удосконалення прогнозу бронхіальної астми у дітей на підставі визначення ролі остеопонтину та хітиназоподібного білка YKL-40 в прогресуванні захворювання.
2. Клініко-параклінічними особливостями бронхіальної астми у дітей є переважання легких форм хвороби (інтермітуючий перебіг - 40 %, легкий персистуючий -29 %, середньотяжкий персистуючий -19 %, тяжкий персистуючий -12%), наявність «атопічного маршу» у більшості хворих (70 %), рання маніфестація астми (74 %), переважання атопічного фенотипу астми (підвищений рівень загального IgE у 90 %), наявність пилкової сенсibilізації у 84% та побутової сенсibilізації у 65% хворих, наявність супутньої патології шлунково-кишкового тракту у 35%, низька обізнаність пацієнтів та їх батьків стосовно базисної терапії (відсутність базисної терапії - 23 %).
3. Регіональними особливостями пилкової сенсibilізації у дітей з БА в Харківському регіоні є висока розповсюдженість гіперчутливості до амброзії (75 %); тимофіївки (61%), берези (56%), вільхи (41%) та соняшника (41%). Основними побутовими алергенами для дітей з БА є домашній пил (62%), бібліотечний пил (54%), шерсть собаки (51%), шерсть kota (45%), шерсть кролика (18%), шерсть вівці (16%). Молекулярний профіль сенсibilізації до кліщів домашнього пилу характеризується високим рівнем сенсibilізації до Der f 1 (38 %), Der f 2 (38 %), Der p1 (33 %), Der p2 (38 %). Виявлено новий значущий алерген для хворих регіону - *Blomia Tropicalis* (12%).
4. Встановлено рівні остеопонтину в сироватці крові дітей з інтермітуючим (19,4 (95 % ДІ 18,9 – 23,0) нг/мл), легким персистуючим (24,1 (95 % ДІ 19,8 – 25,8) нг/мл), середньотяжким персистуючим (29,5 (95 % ДІ 27,8 – 32,4) нг/мл) та тяжким персистуючим (31,1 (95 % ДІ 28,9 – 34,9) нг/мл) перебігом БА. Рівень остеопонтину є маркером тяжкості перебігу БА у дітей.

5. Визначено рівні хітиназоподібного білка YKL-40 в сироватці крові дітей з БА інтермітуючим (17,6 (95 % ДІ 16,7 – 20,5) пг/мл), легким персистуючим (21,2 (95 % ДІ 17,0 – 23,6) пг/мл), середньо тяжким персистуючим (27,0 (95 % ДІ 25,0 – 30,2) пг/мл) та тяжким персистуючим (29,9 (95 % ДІ 25,3 – 37,5) пг/мл) перебігом БА. Рівень хітиназоподібного білка YKL-40 є маркером тяжкості перебігу БА у дітей.
6. Прогностичними критеріями прогресування БА у дітей є рівні остеопонтину сироватки крові > 26,5 нг / мл (чутливість 90,4 %, специфічність 84,0 %) та рівень хітиназоподібного білку YKL-40 сироватки крові > 22,9 нг / мл (чутливість 95,2 %, специфічність 68,0%).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При веденні хворих на БА робити акцент на навчанні контролю захворювання. Поширювати інформацію щодо базисної терапії, контролю хвороби серед медичних працівників, пацієнтів та їх батьків через інформаційні листи, пам'ятки для хворих.
2. При скринінговому обстеженні дітей з бронхіальною астмою в Харківському регіоні обов'язково включати визначення чутливості до пилкових алергенів - амброзії, тимофіївки, берези, вільхи, соняшника; та побутових алергенів - домашнього пилу, бібліотечного пилу, шерсті собаки, шерсті kota, шерсті кролика, шерсть вівці.
3. Включити алерген *Blomia tropicalis* до стандарту діагностики алергії в Харківському регіоні.
4. При складності прогнозу БА у дітей визначати рівень остеопонтину сироватки крові. Рівень  $\geq 26,5$  нг/мл є вірогідним маркером прогресування хвороби (чутливість 90,4 %, специфічність 84,0 %).
5. При складності прогнозу БА у дітей визначати рівень хітиназоподібного білку YKL-40 в сироватці крові. Рівень  $\geq 22,9$  нг/мл є вірогідним маркером прогресування хвороби (чутливість 95,2 %, специфічність 68,0%).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.  
[https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream/123456789/51770/1/Maidannyk\\_bronkhialna.pdf](https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream/123456789/51770/1/Maidannyk_bronkhialna.pdf)
2. В.Г. Майданник, Л.В. Беш, О.К. Колоскова, О.І. Сміян. Бронхіальна астма у дітей: нові клінічні рекомендації. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології Січень/Березень 2018 Том 12 №1 с.28 – 42
3. ВООЗ, Астма. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
4. Vora AC. Bronchial asthma. J Assoc Physicians India. 2014 Mar;62(3 Suppl):5-6. PMID: 25327052.
5. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of asthma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Jun;24(3):245-9. doi: 10.1097/MOO.0000000000000262. PMID: 26977741.
6. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, [et all]. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. NPJ Prim Care Respir Med. 2023 Feb 8;33(1):7. doi: 10.1038/s41533-023-00330-1.
7. Л.В. Кузнецова. Нові підходи до діагностики та лікування харчової алергії Сімейна медицина, №1 (63), 2016. С. 77-81
8. Ahn K, Penn RB, Rattan S, Panettieri RA Jr, Voight BF, An SS. Mendelian Randomization Analysis Reveals a Complex Genetic Interplay among Atopic Dermatitis, Asthma, and Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jan 15;207(2):130-137. doi: 10.1164/rccm.202205-0951OC.
9. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):157-171. doi: 10.1056/NEJMra2032506. PMID: 35020986.

10. Chan R, Stewart K, Misirovs R, Lipworth BJ. Targeting Downstream Type 2 Cytokines or Upstream Epithelial Alarmins for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1497-1505. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.040.
11. Меркулова А. GINA 2017: что нового? Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. 2017. № 1 (38). С. 23-24
12. Фещенко Ю. І. Лечение бронхиальной астмы: заглянем в будущее. *Здоров'я України*. Вересень 2015. С. 5-6.
13. Konno S, Kurokawa M, Uede T, Nishimura M, Huang SK. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011 Oct;41(10):1360-6. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03775.x.
14. Xu H, Lou W, Fu F. Association between osteopontin expression and asthma: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019 Aug;47(8):3513-3521. doi: 10.1177/0300060519860684.
15. Laila Y. AL-ayadhi, Gehan A. Mostafa. Increased serum osteopontin levels in autistic children: Relation to the disease severity. *Brain, Behavior, and Immunity*. Vol. 25, Issue 7, 2011, P.1393-1398
16. Karpinsky G, Fatyga A, Krawczyk MA, Chamera M, Sande N, Szmyd D, Izycka-Swieszewska E, Bien E. Osteopontin: its potential role in cancer of children and young adults. *Biomark Med*. 2017 Apr;11(4):389-402. doi: 10.2217/bmm-2016-0308.
17. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflamm Res* 2006;55:53–9
18. Elias JA, Homer RJ, Hamid Q, Lee CG. Chitinases and chitinase-like proteins in TH2 inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:497–500
19. Tang H, Fang Z, Sun Y, Li B, Shi Z, Chen J, Zhang T, Xiu Q. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):757-60. doi: 10.1183/09031936.00034409. PMID: 20356987.

20. Gómez Real F, Burgess JA, Villani S, et al. Maternal age at delivery, lung function and asthma in offspring: a population-based survey. *Eur Respir J* 2018; 51.
21. Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, et al. Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring. *Respir Med* 2007; 101:1431.
22. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, et al. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:330.
23. Goksör E, Alm B, Pettersson R, et al. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:339.
24. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:875.
25. Devereux G, Craig L, Seaton A, Turner S. Maternal vitamin D and E intakes in pregnancy and asthma to age 15 years: A cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Jan;54(1):11-19. doi: 10.1002/ppul.24184. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426718.
26. Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Kaila M, Ilonen J, Simell O, Knip M, Veijola R, Virtanen SM. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *Br J Nutr.* 2012 Aug;108(4):720-32. doi: 10.1017/S0007114511005940. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22067943.
27. Allan KM, Prabhu N, Craig LC, et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *Eur Respir J* 2015; 45:1027.
28. Morales E, Romieu I, Guerra S, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012; 23:64.
29. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med* 2020; 382:525.

30. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:353.
31. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, et al. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med* 2016; 375:2530.
32. Martindale S, McNeill G, Devereux G, et al. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:121.
33. Larkin EK, Gao YT, Gebretsadik T, et al. New risk factors for adult-onset incident asthma. A nested case-control study of host antioxidant defense. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:45.
34. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:2074.
35. Liu X, Agerbo E, Schlünssen V, et al. Maternal asthma severity and control during pregnancy and risk of offspring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:886.
36. Been JV, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A. Tobacco control policies and perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2015 Sep 22;5(9):e008398. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008398.
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; 4:1111.
38. Singh M, Varukolu S, Chauhan A, et al. Paracetamol exposure and asthma: What does the evidence say? An overview of systematic reviews. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56:3189.

39. Cea Soriano L, Hernández-Díaz S, Johansson S, et al. Exposure to acid-suppressing drugs during pregnancy and the risk of asthma in childhood: an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:427.
40. Rusconi F, Gagliardi L. Pregnancy Complications and Wheezing and Asthma in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:580.
41. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:823.
42. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and long-term risk of asthma into midadulthood: a national cohort and cosibling study. *Thorax* 2023; 78:653.
43. Rusconi F, Gagliardi L. Pregnancy Complications and Wheezing and Asthma in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:580.
44. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child* 2018; 103:1138.
45. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J* 2013; 41:671.
46. Stokholm J, Sevelsted A, Anderson UD, Bisgaard H. Preeclampsia Associates with Asthma, Allergy, and Eczema in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:614.
47. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *J Pediatr* 2016; 171:38.
48. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357:1487.
49. Chiarella SE, Cardet JC, Prakash YS. Sex, Cells, and Asthma. *Mayo Clin Proc* 2021; 96:1955.
50. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, et al. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006; 129:309.

51. Laffont S, Blanquart E, Guéry JC. Sex Differences in Asthma: A Key Role of Androgen-Signaling in Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Front Immunol* 2017; 8:1069.
52. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1139.
53. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:593.
54. Baxi SN, Sheehan WJ, Sordillo JE, et al. Association between fungal spore exposure in inner-city schools and asthma morbidity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122:610.
55. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:110.
56. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martínez J. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int* 2016; 89-90:71.
57. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:1.
58. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, et al. Longitudinal Changes in Early Nasal Microbiota and the Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics* 2020; 146.
59. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol* 2019; 20:1279.
60. Kirjavainen PV, Karvonen AM, Adams RI, et al. Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat Med* 2019; 25:1089.

61. Yeh JJ, Wang YC, Hsu WH, Kao CH. Incident asthma and *Mycoplasma pneumoniae*: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1017.
62. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015; 100:81.
63. Farquhar H, Crane J, Mitchell EA, et al. The acetaminophen and asthma hypothesis 10 years on: A case to answer. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:649.
64. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341:c4616.
65. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Acetaminophen versus Ibuprofen in Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med* 2016; 375:2099.
66. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Acetaminophen versus Ibuprofen in Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med* 2016; 375:2099.
67. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Acetaminophen versus Ibuprofen in Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med* 2016; 375:2099.
68. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:762.
69. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 2014; 349:g6979.
70. Pennington AF, Strickland MJ, Klein M, et al. Exposure to Mobile Source Air Pollution in Early-life and Childhood Asthma Incidence: The Kaiser Air Pollution and Pediatric Asthma Study. *Epidemiology* 2018; 29:22.
71. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015; 70:245.

72. Rice MB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Lifetime air pollution exposure and asthma in a pediatric birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1932.
73. Eldeirawi K, Kunzweiler C, Rosenberg N, et al. Proximity to traffic and asthma among Mexican American children: Independent and interactive effects. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:2306.
74. Khreis H, Cirach M, Mueller N, et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J* 2019; 54.
75. To T, Zhu J, Stieb D, et al. Early life exposure to air pollution and incidence of childhood asthma, allergic rhinitis and eczema. *Eur Respir J* 2020; 55.
76. Garcia E, Berhane KT, Islam T, et al. Association of Changes in Air Quality With Incident Asthma in Children in California, 1993-2014. *JAMA* 2019; 321:1906.
77. Modig L, Torén K, Janson C, et al. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J* 2009; 33:1261.
78. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, et al. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164:505.
79. Belanger K, Gent JF, Triche EW, et al. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:297.
80. Oluwole O, Arinola GO, Huo D, Olopade CO. Biomass fuel exposure and asthma symptoms among rural school children in Nigeria. *J Asthma* 2017; 54:347.
81. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013; 13:121.
82. Sun Y, Xia PF, Xie J, et al. Association of blood trihalomethane concentrations with asthma in US adolescents: nationally representative cross-sectional study. *Eur Respir J* 2022; 59.

83. Sun Y, Xia PF, Xie J, et al. Association of blood trihalomethane concentrations with asthma in US adolescents: nationally representative cross-sectional study. *Eur Respir J* 2022; 59.
84. Ayuk AC, Ramjith J, Zar HJ. Environmental risk factors for asthma in 13-14 year old African children. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53:1475.
85. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:187.
86. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; 32:585.
87. Tse SM, Rifas-Shiman SL, Coull BA, et al. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1561.
88. Andersson M, Hedman L, Bjerg A, et al. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics* 2013; 132:e435.
89. Bui DS, Lodge CJ, Perret JL, et al. Trajectories of asthma and allergies from 7 years to 53 years and associations with lung function and extrapulmonary comorbidity profiles: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9:387.
90. Ernst P, Cai B, Blais L, Suissa S. The early course of newly diagnosed asthma. *Am J Med* 2002; 112:44.
91. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:359.
92. Perzanowski MS, Ronmark E, James HR, et al. Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1582.
93. Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FE, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1156.

94. Fitzpatrick AM, Teague WG. Severe Asthma in Children: Insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; 23:131.
95. Fitzpatrick AM, Teague WG. Severe Asthma in Children: Insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; 23:131.
96. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, et al. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1040.
97. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1572.
98. Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:325.
99. Kauppinen R, Vilkka V, Sintonen H, Hedman J. The first year of treatment predicts the prognosis of asthma over 25 y-A prospective study. *Allergy* 2020; 75:75.
100. Settipane GA, Greisner WA 3rd, Settipane RJ. Natural history of asthma: a 23-year followup of college students. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:499.
101. Sears MR. Consequences of long-term inflammation. The natural history of asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:315.
102. Akelma AZ, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Bozkaya D, Catal F, Mete E, Kutukoglu I, Namuslu M. Elevated level of serum osteopontin in school-age children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Jul-Aug;42(4):275-81. doi: 10.1016/j.aller.2013.01.009.
103. Yang AM, Huang R, Jin SJ. [ORMDL3 polymorphisms and their relationship with OPN and TGF- $\beta$ 1 levels in children with asthma in Hunan, China: an analysis of 98 cases]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016 Apr;18(4):324-8. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.04.009.

104. Das S, Miller M, Broide DH. Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases. *Adv Immunol.* 2017;135:1-52. doi: 10.1016/bs.ai.2017.06.001.
105. Nacaroglu HT, Gayret OB, Erol M, Buke O, Zengi O, Tasdemir M, Tasdemir Z, Yigit O. Biomarkers of airway and systemic inflammation in obese asthmatic paediatric patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Nov-Dec;45(6):534-540. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.013.
106. Yavuz ST, Soyer OU, Sekerel BE, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, Sackesen C, Tuncer A. Increased osteopontin levels in children undergoing venom immunotherapy may serve as a marker of clinical efficacy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165(3):206-13. doi: 10.1159/000368925.
107. Pan R, Li Q, Zhu X, Zhou Y, Ding L, Cui Y. Diagnostic value of YKL-40 for patients with asthma: A meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2021 Nov 1;42(6):e167-e173. doi: 10.2500/aap.2021.42.210078.
108. Jin Y, Song J, Xu F, Zhang D, He J, Zheng J, Zhang Y, Li J, Guo Y, Xu M, Yu X, Liu Y, Liu Q, Yan J. Association between YKL-40 and asthma: a systematic meta-analysis. *Sleep Breath.* 2022 Sep;26(3):1011-1022. doi: 10.1007/s11325-021-02495-w.
109. Leonardi S, Filippelli M, Lanzafame A, Parisi G, Mistrello G, Musumeci M, Torrisi V, Musumeci S, Cuppari C. SERUM YKL-40 IN CHILDREN WITH ASTHMA. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015 Apr-Jun;29(2 Suppl 1):114-9. PMID: 26634596.
110. Usemann J, Frey U, Mack I, Schmidt A, Gorlanova O, Rösli M, Hartl D, Latzin P. CHI3L1 polymorphisms, cord blood YKL-40 levels and later asthma development. *BMC Pulm Med.* 2016 May 18;16(1):81. doi: 10.1186/s12890-016-0239-8. PMID: 27193312; PMCID: PMC4870763.
111. James AJ, Nordlund B, Konradsen JR, Ebersjö C, Dahlén SE, Berggren Broström E, Hedlin G. YKL-40 is a proposed biomarker of inflammation and remodelling elevated in children with bronchopulmonary dysplasia compared to

- asthma. *Acta Paediatr.* 2021 Feb;110(2):641-642. doi: 10.1111/apa.15525. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32772428; PMCID: PMC7891389.
112. Santos CB, Davidson J, Covar RA, Spahn JD. The chitinase-like protein YKL-40 is not a useful biomarker for severe persistent asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Sep;113(3):263-6. doi: 10.1016/j.anai.2014.05.024. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24954373.
113. Guvenir H, Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Civelek E, Kilic Suloglu A, Karaaslan C, Genc S, Dibek Misirlioglu E, Toyran M, Ginis T, Kocabas CN. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Jan;32(1):77-85. doi: 10.1111/pai.13329.
114. Протоко лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».
115. Helen K. Reddel, Leonard B. Bacharier, Eric D. Bateman, et all. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021 - Executive summary and rationale for key changes. *European respir Journal.* Available at <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2021/10/14/13993003.02730-2021.full.pdf>
116. Інструкція про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань», затвердженою Наказом МОЗ АМН України від 02.04.2002 №127/18.
117. Федосєєва О.С. Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних та середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей. Дисертація доктора філософії 2020 р.
118. Шарікадзе О.В. Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей: діагностика, лікування та профілактика. Дисертаційна робота доктора філософії 2020р.

119. Беш Л. В., Слюзар З. Л.. Динаміка структури сенсibiliзації у дітей м. Львова, хворих на бронхіальну астму. *Астма та алергія* 2019; 1: 22-26. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-22-26.
120. Enas M Al-Zayadneh, Nedal Awad Alnawaiseh, Areej Hamed Altarawneh et al. Sensitization to inhaled allergens in asthmatic children in southern Jordan: a cross-sectional study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2019; 14: 37.
121. Bijay Kumar Meher, Deepti D Pradhan, Jatadhari Mahar et al. Prevalence of Allergic Sensitization in Childhood Asthma. *Cureus*. 2021; 13(5): 15311.
122. B.K. Shah. Allergen sensitivity pattern in children with bronchial asthma in Kathmandu. *Chest Journal*. 2019; 155 (4): 233. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.222>
123. Glaiza M. Madulara, Agnes G. Andaya. Effects of Aeroallergen Sensitization on Symptom Severity, Pulmonary Function, and Bronchodilator Response in Children With Bronchial Asthma. *Journal of Medicine, UST* 2022, 6, 2; doi: 10.35460/2546-1621.2019-0003
124. Jennifer A . Hoang, Pouria Mashouri, Ruixue Dai et al. Extract and component-specific sensitization patterns in Canadian moderate-to-severe preschool asthmatics. *PubMed, Allergy*. 2019;74(12):2519-2521. doi: 10.1111/all.13927.
125. Pihnastyi O, Kozhyna O, Kulik T. Linear Regression Approximate Models for Predicting Severe Course of Bronchial Asthma. 2nd International Workshop on Information Technologies ITTAP 2022 (Information Technologies Theoretical and Applied Problems) 2022, 3309, pp. 55–65.
126. Pihnastyi O, Kozhyna O, Kulik T. Choosing the Optimal Quantity of Factors for Prediction the Severity of Bronchial Asthma in Children Using Linear Regression Models. *Information technologies: theoretical and applied problemS (ITTAP-2021) Workshop Proceedingsthis*, 2021, 3039, pp. 82–96.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Т.В. Кулік. Остеопонтин – ефективний прогностичний та терапевтичний маркер бронхіальної астми у дітей. Актуальні питання сучасної педіатрії. 2023 (4), с 29-37.
2. Pihnastyi O, Kozhyna O, Kulik T. Linear Regression Approximate Models for Predicting Severe Course of Bronchial Asthma. 2nd International Workshop on Information Technologies ITTAP 2022 (Information Technologies Theoretical and Applied Problems) 2022, 3309, pp. 55–65.
3. Клименко В. А., Карпушенко Ю. В., Кулік Т. В., Ащеулов О. М. Ведення хворого на алергічний риніт в Україні: міжнародні рекомендації та власний досвід. Астма та алергія. 2022 (3), с 33–40. Київ, Україна.
4. Клименко В. А., Кулік Т. В., Белоус В. М., Піонтковська О. В., Савво О. М. Сенсibiliзація до алергокомпонентів кліщів домашнього пилу у дітей з бронхіальною астмою в Україні. Астма та алергія, 2021 (4), с 43-49, Україна, Київ.
5. Pihnastyi O, Kozhyna O, Kulik T. Choosing the Optimal Quantity of Factors for Prediction the Severity of Bronchial Asthma in Children Using Linear Regression Models. Information technologies: theoretical and applied problems (ITTAP-2021) Workshop Proceedings, 2021, 3039, pp. 82–96.
6. Klymenko V. Causes of uncontrolled bronchial asthma among children in Kharkiv region / V. Klymenko, O. Piontkovska, T. Kulik // National Health as Determinant of Sustainable Development of Society : monograph / editors: N. Dubrovina, S. Filip ; School of Economics and Management in Public Administration in Bratislava. – Bratislava, 2021. – P. 73–78.
7. Ємець Т.В., Федорчук А.М., Кисла С.І. Причини неконтрольованої бронхіальної астми у дітей Харківської області. Міжвузівська

- конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 20-22 січня 2020. м. Харків.
8. Ємець Т.В. Етичні аспекти лікування бронхіальної астми у дітей. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру "Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки". 18 лютого 2020 р. м. Харків.
  9. Iemets T. Causes of uncontrolled of bronchial ashtma among children. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини" присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. 26-27 березня 2020. Харків.
  - 10.Клименко В.А. Ємець Т.В. Бронхіальна астма з неконтрольованим перебігом у дітей. VIII Всеукраїнська Науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». (Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія - публікація тез). 10 квітня 2020. Харків.
  - 11.Кулік Т.В. Особливості сенсibiliзації у дітей хворих на бронхіальну астму. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 26-28 січня 2021. м. Харків.
  - 12.Кулік Т.В. Клінічні особливості бронхіальної астми в дітей. IX Міжнародна науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». (Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія - публікація тез).9 квітня 2021. м. Харків.
  - 13.Klymenko V., Piontkovska O., Kulik T. Causes of uncontrolled bronchial asthma among children in Kharkiv region. National health as determinant of sustainable development of society: Monograph, 2021, pp. 276-282. Slovakia, Bratislava.
  - 14.Kulik T. Features of sensitization among children with bronchial asthma in Kharkiv region. Всеукраїнська науково-практична конференція з

- міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові. 13-14 січня 2022. Харків.
- 15.Кулік Т.В. Значення хітиназоподібного білка YKL-40 в формуванні тяжкості бронхіальної астми у дітей. Науково-практична конференція молодих вчених. Проблеми сьогодення в педіатрії. 22 лютого 2023. Харків.
- 16.Кулік Т.В. Особливості сенсibiliзації до алергенів домашніх тварин у дітей з бронхіальною астмою. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 23-25 січня 2022. м. Харків.
- 17.Кулік Т.В. Роль остеопонтину в патогенезі бронхіальної астми у дітей. Матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» «Проблеми педіатрії сьогодення». 24 лютого 2022. м. Харків.
- 18.Кулік Т.В. Значення остеопонтину в формуванні тяжкості бронхіальної астми у дітей. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці». 10-11 листопада 2022. м. Харків.
- 19.Кулік Т.В. Патогенетична роль хітиназоподібного білка YKL-40 при бронхіальній астмі у дітей. Науково-практична конференція “Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку”. 16-17 листопада 2022 р. Харків.
- 20.Кулік Т.В. Роль хітиназоподібного білка YKL-40 в патогенезі бронхіальної астми у дітей. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття". 13-15 лютого 2023. Харків.

## Додаток Б

Variable	Остеопонтин
Classification variable	БА
Sample size	96
Positive group <sup>a</sup>	80 (83,33%)
Negative group <sup>b</sup>	16 (16,67%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,997
Standard Error <sup>a</sup>	0,00342
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,956 to 1,000
z statistic	145,146
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,9875
Associated criterion	>11,4
Sensitivity	98,75
Specificity	100,00

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,09	100,00	95,5 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,09	100,00	95,5 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>7,59	100,00	95,5 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>7,7	100,00	95,5 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>8,2	100,00	95,5 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>8,33	100,00	95,5 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>8,84	100,00	95,5 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>9,3	100,00	95,5 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>9,46	100,00	95,5 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>9,54	100,00	95,5 - 100,0	56,25	29,9 - 80,2	2,29	0,00
>9,74	100,00	95,5 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>9,96	100,00	95,5 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>10,32	100,00	95,5 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,45	98,75	93,2 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	3,95	0,017
>10,66	98,75	93,2 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,27	0,015
>10,89	98,75	93,2 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	7,90	0,014
>11,11	98,75	93,2 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	15,80	0,013
>11,4	98,75	93,2 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,013
>11,54	97,50	91,3 - 99,7	100,00	79,4 - 100,0		0,025
>15,19	96,25	89,4 - 99,2	100,00	79,4 - 100,0		0,038
>15,58	95,00	87,7 - 98,6	100,00	79,4 - 100,0		0,050
>15,88	93,75	86,0 - 97,9	100,00	79,4 - 100,0		0,063
>16,67	92,50	84,4 - 97,2	100,00	79,4 - 100,0		0,075
>17,36	91,25	82,8 - 96,4	100,00	79,4 - 100,0		0,088
>17,95	90,00	81,2 - 95,6	100,00	79,4 - 100,0		0,100
>18,15	88,75	79,7 - 94,7	100,00	79,4 - 100,0		0,11
>18,44	87,50	78,2 - 93,8	100,00	79,4 - 100,0		0,13
>18,54	85,00	75,3 - 92,0	100,00	79,4 - 100,0		0,15
>18,64	83,75	73,8 - 91,1	100,00	79,4 - 100,0		0,16
>19,03	81,25	71,0 - 89,1	100,00	79,4 - 100,0		0,19
>19,23	78,75	68,2 - 87,1	100,00	79,4 - 100,0		0,21
>19,33	77,50	66,8 - 86,1	100,00	79,4 - 100,0		0,23
>19,43	76,25	65,4 - 85,1	100,00	79,4 - 100,0		0,24

>19,53	75,00	64,1 - 84,0	100,00	79,4 - 100,0	0,25
>19,55	73,75	62,7 - 83,0	100,00	79,4 - 100,0	0,26
>20,61	72,50	61,4 - 81,9	100,00	79,4 - 100,0	0,28
>21,3	71,25	60,0 - 80,8	100,00	79,4 - 100,0	0,29
>21,7	70,00	58,7 - 79,7	100,00	79,4 - 100,0	0,30
>22,39	68,75	57,4 - 78,7	100,00	79,4 - 100,0	0,31
>22,58	67,50	56,1 - 77,6	100,00	79,4 - 100,0	0,33
>22,88	66,25	54,8 - 76,4	100,00	79,4 - 100,0	0,34
>22,98	65,00	53,5 - 75,3	100,00	79,4 - 100,0	0,35
>23,08	61,25	49,7 - 71,9	100,00	79,4 - 100,0	0,39
>23,18	60,00	48,4 - 70,8	100,00	79,4 - 100,0	0,40
>24,16	58,75	47,2 - 69,6	100,00	79,4 - 100,0	0,41
>24,26	57,50	45,9 - 68,5	100,00	79,4 - 100,0	0,43
>24,56	56,25	44,7 - 67,3	100,00	79,4 - 100,0	0,44
>24,65	53,75	42,2 - 65,0	100,00	79,4 - 100,0	0,46
>25,05	52,50	41,0 - 63,8	100,00	79,4 - 100,0	0,48
>25,35	51,25	39,8 - 62,6	100,00	79,4 - 100,0	0,49
>25,54	50,00	38,6 - 61,4	100,00	79,4 - 100,0	0,50
>25,64	48,75	37,4 - 60,2	100,00	79,4 - 100,0	0,51
>25,94	47,50	36,2 - 59,0	100,00	79,4 - 100,0	0,53
>26,04	46,25	35,0 - 57,8	100,00	79,4 - 100,0	0,54
>26,13	45,00	33,8 - 56,5	100,00	79,4 - 100,0	0,55
>26,43	43,75	32,7 - 55,3	100,00	79,4 - 100,0	0,56
>26,51	42,50	31,5 - 54,1	100,00	79,4 - 100,0	0,58
>26,63	41,25	30,4 - 52,8	100,00	79,4 - 100,0	0,59
>26,87	40,00	29,2 - 51,6	100,00	79,4 - 100,0	0,60
>27,22	38,75	28,1 - 50,3	100,00	79,4 - 100,0	0,61
>27,32	37,50	26,9 - 49,0	100,00	79,4 - 100,0	0,63
>27,51	35,00	24,7 - 46,5	100,00	79,4 - 100,0	0,65
>28,11	33,75	23,6 - 45,2	100,00	79,4 - 100,0	0,66
>28,8	32,50	22,4 - 43,9	100,00	79,4 - 100,0	0,68
>28,9	31,25	21,3 - 42,6	100,00	79,4 - 100,0	0,69
>29,01	30,00	20,3 - 41,3	100,00	79,4 - 100,0	0,70
>29,19	27,50	18,1 - 38,6	100,00	79,4 - 100,0	0,73
>29,32	26,25	17,0 - 37,3	100,00	79,4 - 100,0	0,74
>29,59	25,00	16,0 - 35,9	100,00	79,4 - 100,0	0,75
>30,18	23,75	14,9 - 34,6	100,00	79,4 - 100,0	0,76
>30,37	22,50	13,9 - 33,2	100,00	79,4 - 100,0	0,78
>30,77	20,00	11,9 - 30,4	100,00	79,4 - 100,0	0,80
>30,97	18,75	10,9 - 29,0	100,00	79,4 - 100,0	0,81
>31,07	17,50	9,9 - 27,6	100,00	79,4 - 100,0	0,83
>31,14	16,25	8,9 - 26,2	100,00	79,4 - 100,0	0,84
>31,36	15,00	8,0 - 24,7	100,00	79,4 - 100,0	0,85
>31,88	13,75	7,1 - 23,3	100,00	79,4 - 100,0	0,86
>31,94	12,50	6,2 - 21,8	100,00	79,4 - 100,0	0,88
>32,1	11,25	5,3 - 20,3	100,00	79,4 - 100,0	0,89
>32,84	10,00	4,4 - 18,8	100,00	79,4 - 100,0	0,90
>33,33	8,75	3,6 - 17,2	100,00	79,4 - 100,0	0,91
>33,43	6,25	2,1 - 14,0	100,00	79,4 - 100,0	0,94
>35,07	5,00	1,4 - 12,3	100,00	79,4 - 100,0	0,95
>35,7	3,75	0,8 - 10,6	100,00	79,4 - 100,0	0,96
>36,09	1,25	0,03 - 6,8	100,00	79,4 - 100,0	0,99
>37,18	0,00	0,0 - 4,5	100,00	79,4 - 100,0	1,00

Рис. Б.1. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.13

Variable	Остеопонтин
Classification variable	1_група
Sample size	40
Positive group <sup>a</sup>	24 (60,00%)
Negative group <sup>b</sup>	16 (40,00%)
Area under the ROC curve (AUC)	1,000
Standard Error <sup>a</sup>	0,000
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,912 to 1,000
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	1,0000
Associated criterion	>11,4
Sensitivity	100,00
Specificity	100,00

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,09	100,00	85,8 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,09	100,00	85,8 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>7,59	100,00	85,8 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>7,7	100,00	85,8 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>8,2	100,00	85,8 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>8,33	100,00	85,8 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>8,84	100,00	85,8 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>9,3	100,00	85,8 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>9,46	100,00	85,8 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>9,54	100,00	85,8 - 100,0	56,25	29,9 - 80,2	2,29	0,00
>9,74	100,00	85,8 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>9,96	100,00	85,8 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>10,32	100,00	85,8 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,66	100,00	85,8 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,89	100,00	85,8 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,11	100,00	85,8 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,4	100,00	85,8 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>15,19	95,83	78,9 - 99,9	100,00	79,4 - 100,0		0,042
>15,58	91,67	73,0 - 99,0	100,00	79,4 - 100,0		0,083
>15,88	87,50	67,6 - 97,3	100,00	79,4 - 100,0		0,13
>17,36	83,33	62,6 - 95,3	100,00	79,4 - 100,0		0,17
>17,95	79,17	57,8 - 92,9	100,00	79,4 - 100,0		0,21
>18,44	75,00	53,3 - 90,2	100,00	79,4 - 100,0		0,25
>18,64	70,83	48,9 - 87,4	100,00	79,4 - 100,0		0,29
>19,03	62,50	40,6 - 81,2	100,00	79,4 - 100,0		0,38
>19,23	54,17	32,8 - 74,4	100,00	79,4 - 100,0		0,46
>19,33	50,00	29,1 - 70,9	100,00	79,4 - 100,0		0,50
>19,53	45,83	25,6 - 67,2	100,00	79,4 - 100,0		0,54
>20,61	41,67	22,1 - 63,4	100,00	79,4 - 100,0		0,58
>22,39	37,50	18,8 - 59,4	100,00	79,4 - 100,0		0,63
>22,58	33,33	15,6 - 55,3	100,00	79,4 - 100,0		0,67
>23,08	20,83	7,1 - 42,2	100,00	79,4 - 100,0		0,79
>24,65	16,67	4,7 - 37,4	100,00	79,4 - 100,0		0,83
>25,35	12,50	2,7 - 32,4	100,00	79,4 - 100,0		0,88
>25,54	8,33	1,0 - 27,0	100,00	79,4 - 100,0		0,92
>26,13	4,17	0,1 - 21,1	100,00	79,4 - 100,0		0,96
>26,87	0,00	0,0 - 14,2	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Рис. Б.2. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.14

Variable		Остеопонтин				
Classification variable		2_група				
Sample size		41				
Positive group <sup>a</sup>		25 (60,98%)				
Negative group <sup>b</sup>		16 (39,02%)				
Area under the ROC curve (AUC)		0,990				
Standard Error <sup>a</sup>		0,0110				
95% Confidence interval <sup>b</sup>		0,895 to 1,000				
Significance level P (Area=0.5)		<0,0001				
Youden index J		0,9600				
Associated criterion		>11,4				
Sensitivity		96,00				
Specificity		100,00				

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,09	100,00	86,3 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,09	100,00	86,3 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>7,59	100,00	86,3 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>7,7	100,00	86,3 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>8,2	100,00	86,3 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>8,33	100,00	86,3 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>8,84	100,00	86,3 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>9,3	100,00	86,3 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>9,46	100,00	86,3 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>9,54	100,00	86,3 - 100,0	56,25	29,9 - 80,2	2,29	0,00
>9,74	100,00	86,3 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>9,96	100,00	86,3 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>10,32	100,00	86,3 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,45	96,00	79,6 - 99,9	75,00	47,6 - 92,7	3,84	0,053
>10,66	96,00	79,6 - 99,9	81,25	54,4 - 96,0	5,12	0,049
>10,89	96,00	79,6 - 99,9	87,50	61,7 - 98,4	7,68	0,046
>11,11	96,00	79,6 - 99,9	93,75	69,8 - 99,8	15,36	0,043
>11,4	96,00	79,6 - 99,9	100,00	79,4 - 100,0		0,040
>11,54	92,00	74,0 - 99,0	100,00	79,4 - 100,0		0,080
>16,67	88,00	68,8 - 97,5	100,00	79,4 - 100,0		0,12
>18,15	84,00	63,9 - 95,5	100,00	79,4 - 100,0		0,16
>18,54	76,00	54,9 - 90,6	100,00	79,4 - 100,0		0,24
>19,43	72,00	50,6 - 87,9	100,00	79,4 - 100,0		0,28
>19,55	68,00	46,5 - 85,1	100,00	79,4 - 100,0		0,32
>21,3	64,00	42,5 - 82,0	100,00	79,4 - 100,0		0,36
>22,88	60,00	38,7 - 78,9	100,00	79,4 - 100,0		0,40
>22,98	56,00	34,9 - 75,6	100,00	79,4 - 100,0		0,44
>23,18	52,00	31,3 - 72,2	100,00	79,4 - 100,0		0,48
>24,16	48,00	27,8 - 68,7	100,00	79,4 - 100,0		0,52
>24,26	44,00	24,4 - 65,1	100,00	79,4 - 100,0		0,56
>24,56	40,00	21,1 - 61,3	100,00	79,4 - 100,0		0,60
>24,65	36,00	18,0 - 57,5	100,00	79,4 - 100,0		0,64
>25,05	32,00	14,9 - 53,5	100,00	79,4 - 100,0		0,68
>25,94	28,00	12,1 - 49,4	100,00	79,4 - 100,0		0,72
>26,04	24,00	9,4 - 45,1	100,00	79,4 - 100,0		0,76
>26,43	20,00	6,8 - 40,7	100,00	79,4 - 100,0		0,80
>26,51	16,00	4,5 - 36,1	100,00	79,4 - 100,0		0,84

>30,18	12,00	2,5 - 31,2	100,00	79,4 - 100,0	0,88
>30,37	8,00	1,0 - 26,0	100,00	79,4 - 100,0	0,92
>31,07	4,00	0,1 - 20,4	100,00	79,4 - 100,0	0,96
>31,14	0,00	0,0 - 13,7	100,00	79,4 - 100,0	1,00

Рис. Б.3. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.14

Variable	Остеопонтин
Classification variable	3_група
Sample size	37
Positive group <sup>a</sup>	21 (56,76%)
Negative group <sup>b</sup>	16 (43,24%)
Area under the ROC curve (AUC)	1,000
Standard Error <sup>a</sup>	0,000
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,905 to 1,000
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	1,0000
Associated criterion	>11,4
Sensitivity	100,00
Specificity	100,00

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,09	100,00	83,9 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,09	100,00	83,9 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>7,59	100,00	83,9 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>7,7	100,00	83,9 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>8,2	100,00	83,9 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>8,33	100,00	83,9 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>8,84	100,00	83,9 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>9,3	100,00	83,9 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>9,46	100,00	83,9 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>9,54	100,00	83,9 - 100,0	56,25	29,9 - 80,2	2,29	0,00
>9,74	100,00	83,9 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>9,96	100,00	83,9 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>10,32	100,00	83,9 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,66	100,00	83,9 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,89	100,00	83,9 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,11	100,00	83,9 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,4	100,00	83,9 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>21,7	95,24	76,2 - 99,9	100,00	79,4 - 100,0		0,048
>25,64	90,48	69,6 - 98,8	100,00	79,4 - 100,0		0,095
>26,63	85,71	63,7 - 97,0	100,00	79,4 - 100,0		0,14
>27,22	80,95	58,1 - 94,6	100,00	79,4 - 100,0		0,19
>27,51	71,43	47,8 - 88,7	100,00	79,4 - 100,0		0,29
>28,11	66,67	43,0 - 85,4	100,00	79,4 - 100,0		0,33
>28,8	61,90	38,4 - 81,9	100,00	79,4 - 100,0		0,38
>29,19	52,38	29,8 - 74,3	100,00	79,4 - 100,0		0,48
>29,59	47,62	25,7 - 70,2	100,00	79,4 - 100,0		0,52
>30,77	38,10	18,1 - 61,6	100,00	79,4 - 100,0		0,62
>31,94	33,33	14,6 - 57,0	100,00	79,4 - 100,0		0,67
>32,1	28,57	11,3 - 52,2	100,00	79,4 - 100,0		0,71
>32,84	23,81	8,2 - 47,2	100,00	79,4 - 100,0		0,76
>33,33	19,05	5,4 - 41,9	100,00	79,4 - 100,0		0,81
>33,43	14,29	3,0 - 36,3	100,00	79,4 - 100,0		0,86
>35,7	9,52	1,2 - 30,4	100,00	79,4 - 100,0		0,90
>36,09	0,00	0,0 - 16,1	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Рис. Б.4. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.14

Variable	Остеопонтин					
Classification variable	4_група					
Sample size						26
Positive group <sup>a</sup>						10 (38,46%)
Negative group <sup>b</sup>						16 (61,54%)
Area under the ROC curve (AUC)						1,000
Standard Error <sup>a</sup>						0,000
95% Confidence interval <sup>b</sup>						0,868 to 1,000
Significance level P (Area=0.5)						<0,0001
Youden index J						1,0000
Associated criterion						>11,4
Sensitivity						100,00
Specificity						100,00

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,09	100,00	69,2 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,09	100,00	69,2 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>7,59	100,00	69,2 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>7,7	100,00	69,2 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>8,2	100,00	69,2 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>8,33	100,00	69,2 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>8,84	100,00	69,2 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>9,3	100,00	69,2 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>9,46	100,00	69,2 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>9,54	100,00	69,2 - 100,0	56,25	29,9 - 80,2	2,29	0,00
>9,74	100,00	69,2 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>9,96	100,00	69,2 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>10,32	100,00	69,2 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,66	100,00	69,2 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,89	100,00	69,2 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,11	100,00	69,2 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,4	100,00	69,2 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>27,32	90,00	55,5 - 99,7	100,00	79,4 - 100,0		0,100
>28,9	80,00	44,4 - 97,5	100,00	79,4 - 100,0		0,20
>29,01	70,00	34,8 - 93,3	100,00	79,4 - 100,0		0,30
>29,32	60,00	26,2 - 87,8	100,00	79,4 - 100,0		0,40
>30,97	50,00	18,7 - 81,3	100,00	79,4 - 100,0		0,50
>31,36	40,00	12,2 - 73,8	100,00	79,4 - 100,0		0,60
>31,88	30,00	6,7 - 65,2	100,00	79,4 - 100,0		0,70
>33,43	20,00	2,5 - 55,6	100,00	79,4 - 100,0		0,80
>35,07	10,00	0,3 - 44,5	100,00	79,4 - 100,0		0,90
>37,18	0,00	0,0 - 30,8	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Рис. Б.5. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.14

Variable	Остеопонтин
Classification variable	1_2_групи
Sample size	49
Positive group <sup>a</sup>	25 (51,02%)
Negative group <sup>b</sup>	24 (48,98%)
Area under the ROC curve (AUC)	0,654
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,505 to 0,784
Significance level P (Area=0.5)	0,0559
Youden index J	0,3517
Associated criterion	>23,08
Sensitivity	56,00
Specificity	79,17

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>11,54	92,00	74,0 - 99,0	0,00	0,0 - 14,2	0,92	
>15,19	92,00	74,0 - 99,0	4,17	0,1 - 21,1	0,96	1,92
>15,58	92,00	74,0 - 99,0	8,33	1,0 - 27,0	1,00	0,96
>15,88	92,00	74,0 - 99,0	12,50	2,7 - 32,4	1,05	0,64
>16,67	88,00	68,8 - 97,5	12,50	2,7 - 32,4	1,01	0,96
>17,36	88,00	68,8 - 97,5	16,67	4,7 - 37,4	1,06	0,72
>17,95	88,00	68,8 - 97,5	20,83	7,1 - 42,2	1,11	0,58
>18,15	84,00	63,9 - 95,5	20,83	7,1 - 42,2	1,06	0,77
>18,44	84,00	63,9 - 95,5	25,00	9,8 - 46,7	1,12	0,64
>18,54	76,00	54,9 - 90,6	25,00	9,8 - 46,7	1,01	0,96
>18,64	76,00	54,9 - 90,6	29,17	12,6 - 51,1	1,07	0,82
>19,03	76,00	54,9 - 90,6	37,50	18,8 - 59,4	1,22	0,64
>19,23	76,00	54,9 - 90,6	45,83	25,6 - 67,2	1,40	0,52
>19,33	76,00	54,9 - 90,6	50,00	29,1 - 70,9	1,52	0,48
>19,43	72,00	50,6 - 87,9	50,00	29,1 - 70,9	1,44	0,56
>19,53	72,00	50,6 - 87,9	54,17	32,8 - 74,4	1,57	0,52
>19,55	68,00	46,5 - 85,1	54,17	32,8 - 74,4	1,48	0,59
>20,61	68,00	46,5 - 85,1	58,33	36,6 - 77,9	1,63	0,55
>21,3	64,00	42,5 - 82,0	58,33	36,6 - 77,9	1,54	0,62
>22,39	64,00	42,5 - 82,0	62,50	40,6 - 81,2	1,71	0,58
>22,58	64,00	42,5 - 82,0	66,67	44,7 - 84,4	1,92	0,54
>22,88	60,00	38,7 - 78,9	66,67	44,7 - 84,4	1,80	0,60
>22,98	56,00	34,9 - 75,6	66,67	44,7 - 84,4	1,68	0,66
>23,08	56,00	34,9 - 75,6	79,17	57,8 - 92,9	2,69	0,56
>23,18	52,00	31,3 - 72,2	79,17	57,8 - 92,9	2,50	0,61
>24,16	48,00	27,8 - 68,7	79,17	57,8 - 92,9	2,30	0,66
>24,26	44,00	24,4 - 65,1	79,17	57,8 - 92,9	2,11	0,71
>24,56	40,00	21,1 - 61,3	79,17	57,8 - 92,9	1,92	0,76
>24,65	36,00	18,0 - 57,5	83,33	62,6 - 95,3	2,16	0,77
>25,05	32,00	14,9 - 53,5	83,33	62,6 - 95,3	1,92	0,82
>25,35	32,00	14,9 - 53,5	87,50	67,6 - 97,3	2,56	0,78
>25,54	32,00	14,9 - 53,5	91,67	73,0 - 99,0	3,84	0,74
>25,94	28,00	12,1 - 49,4	91,67	73,0 - 99,0	3,36	0,79
>26,04	24,00	9,4 - 45,1	91,67	73,0 - 99,0	2,88	0,83
>26,13	24,00	9,4 - 45,1	95,83	78,9 - 99,9	5,76	0,79
>26,43	20,00	6,8 - 40,7	95,83	78,9 - 99,9	4,80	0,83
>26,51	16,00	4,5 - 36,1	95,83	78,9 - 99,9	3,84	0,88
>26,87	16,00	4,5 - 36,1	100,00	85,8 - 100,0		0,84
>30,18	12,00	2,5 - 31,2	100,00	85,8 - 100,0		0,88
>30,37	8,00	1,0 - 26,0	100,00	85,8 - 100,0		0,92
>31,07	4,00	0,1 - 20,4	100,00	85,8 - 100,0		0,96
>31,14	0,00	0,0 - 13,7	100,00	85,8 - 100,0		1,00

Рис. Б.6. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.15

Variable	Остеопонтин
Classification variable	2_3_групи
Sample size	46
Positive group <sup>a</sup>	21 (45,65%)
Negative group <sup>b</sup>	25 (54,35%)
Area under the ROC curve (AUC)	0,878
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,748 to 0,956
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,7448
Associated criterion	>26,51
Sensitivity	90,48
Specificity	84,00

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>10,45	100,00	83,9 - 100,0	4,00	0,1 - 20,4	1,04	0,00
>11,54	100,00	83,9 - 100,0	8,00	1,0 - 26,0	1,09	0,00
>16,67	100,00	83,9 - 100,0	12,00	2,5 - 31,2	1,14	0,00
>18,15	100,00	83,9 - 100,0	16,00	4,5 - 36,1	1,19	0,00
>18,54	100,00	83,9 - 100,0	24,00	9,4 - 45,1	1,32	0,00
>19,43	100,00	83,9 - 100,0	28,00	12,1 - 49,4	1,39	0,00
>19,55	100,00	83,9 - 100,0	32,00	14,9 - 53,5	1,47	0,00
>21,3	100,00	83,9 - 100,0	36,00	18,0 - 57,5	1,56	0,00
>21,7	95,24	76,2 - 99,9	36,00	18,0 - 57,5	1,49	0,13
>22,88	95,24	76,2 - 99,9	40,00	21,1 - 61,3	1,59	0,12
>22,98	95,24	76,2 - 99,9	44,00	24,4 - 65,1	1,70	0,11
>23,18	95,24	76,2 - 99,9	48,00	27,8 - 68,7	1,83	0,099
>24,16	95,24	76,2 - 99,9	52,00	31,3 - 72,2	1,98	0,092
>24,26	95,24	76,2 - 99,9	56,00	34,9 - 75,6	2,16	0,085
>24,56	95,24	76,2 - 99,9	60,00	38,7 - 78,9	2,38	0,079
>24,65	95,24	76,2 - 99,9	64,00	42,5 - 82,0	2,65	0,074
>25,05	95,24	76,2 - 99,9	68,00	46,5 - 85,1	2,98	0,070
>25,64	90,48	69,6 - 98,8	68,00	46,5 - 85,1	2,83	0,14
>25,94	90,48	69,6 - 98,8	72,00	50,6 - 87,9	3,23	0,13
>26,04	90,48	69,6 - 98,8	76,00	54,9 - 90,6	3,77	0,13
>26,43	90,48	69,6 - 98,8	80,00	59,3 - 93,2	4,52	0,12
>26,51	90,48	69,6 - 98,8	84,00	63,9 - 95,5	5,65	0,11
>26,63	85,71	63,7 - 97,0	84,00	63,9 - 95,5	5,36	0,17
>27,22	80,95	58,1 - 94,6	84,00	63,9 - 95,5	5,06	0,23
>27,51	71,43	47,8 - 88,7	84,00	63,9 - 95,5	4,46	0,34
>28,11	66,67	43,0 - 85,4	84,00	63,9 - 95,5	4,17	0,40
>28,8	61,90	38,4 - 81,9	84,00	63,9 - 95,5	3,87	0,45
>29,19	52,38	29,8 - 74,3	84,00	63,9 - 95,5	3,27	0,57
>29,59	47,62	25,7 - 70,2	84,00	63,9 - 95,5	2,98	0,62
>30,18	47,62	25,7 - 70,2	88,00	68,8 - 97,5	3,97	0,60
>30,37	47,62	25,7 - 70,2	92,00	74,0 - 99,0	5,95	0,57
>30,77	38,10	18,1 - 61,6	92,00	74,0 - 99,0	4,76	0,67
>31,07	38,10	18,1 - 61,6	96,00	79,6 - 99,9	9,52	0,64
>31,14	38,10	18,1 - 61,6	100,00	86,3 - 100,0		0,62
>31,94	33,33	14,6 - 57,0	100,00	86,3 - 100,0		0,67
>32,1	28,57	11,3 - 52,2	100,00	86,3 - 100,0		0,71
>32,84	23,81	8,2 - 47,2	100,00	86,3 - 100,0		0,76
>33,33	19,05	5,4 - 41,9	100,00	86,3 - 100,0		0,81
>33,43	14,29	3,0 - 36,3	100,00	86,3 - 100,0		0,86
>35,7	9,52	1,2 - 30,4	100,00	86,3 - 100,0		0,90
>36,09	0,00	0,0 - 16,1	100,00	86,3 - 100,0		1,00

Рис. Б.7. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.16

Variable	Остеопонтин					
Classification variable	3_4_групи					
Sample size	31					
Positive group <sup>a</sup>	10 (32,26%)					
Negative group <sup>b</sup>	21 (67,74%)					
Area under the ROC curve (AUC)	0,598					
Standard Error <sup>a</sup>	0,108					
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,407 to 0,769					
z statistic	0,907					
Significance level P (Area=0.5)	0,3646					
Youden index J	0,2810					
Associated criterion	>28,8					
Sensitivity	90,00					
Specificity	38,10					

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥21,7	100,00	69,2 - 100,0	0,00	0,0 - 16,1	1,00	
>21,7	100,00	69,2 - 100,0	4,76	0,1 - 23,8	1,05	0,00
>25,64	100,00	69,2 - 100,0	9,52	1,2 - 30,4	1,11	0,00
>26,63	100,00	69,2 - 100,0	14,29	3,0 - 36,3	1,17	0,00
>27,22	100,00	69,2 - 100,0	19,05	5,4 - 41,9	1,24	0,00
>27,32	90,00	55,5 - 99,7	19,05	5,4 - 41,9	1,11	0,53
>27,51	90,00	55,5 - 99,7	28,57	11,3 - 52,2	1,26	0,35
>28,11	90,00	55,5 - 99,7	33,33	14,6 - 57,0	1,35	0,30
>28,8	90,00	55,5 - 99,7	38,10	18,1 - 61,6	1,45	0,26
>28,9	80,00	44,4 - 97,5	38,10	18,1 - 61,6	1,29	0,53
>29,01	70,00	34,8 - 93,3	38,10	18,1 - 61,6	1,13	0,79
>29,19	70,00	34,8 - 93,3	47,62	25,7 - 70,2	1,34	0,63
>29,32	60,00	26,2 - 87,8	47,62	25,7 - 70,2	1,15	0,84
>29,59	60,00	26,2 - 87,8	52,38	29,8 - 74,3	1,26	0,76
>30,77	60,00	26,2 - 87,8	61,90	38,4 - 81,9	1,57	0,65
>30,97	50,00	18,7 - 81,3	61,90	38,4 - 81,9	1,31	0,81
>31,36	40,00	12,2 - 73,8	61,90	38,4 - 81,9	1,05	0,97
>31,88	30,00	6,7 - 65,2	61,90	38,4 - 81,9	0,79	1,13
>31,94	30,00	6,7 - 65,2	66,67	43,0 - 85,4	0,90	1,05
>32,1	30,00	6,7 - 65,2	71,43	47,8 - 88,7	1,05	0,98
>32,84	30,00	6,7 - 65,2	76,19	52,8 - 91,8	1,26	0,92
>33,33	30,00	6,7 - 65,2	80,95	58,1 - 94,6	1,57	0,86
>33,43	20,00	2,5 - 55,6	85,71	63,7 - 97,0	1,40	0,93
>35,07	10,00	0,3 - 44,5	85,71	63,7 - 97,0	0,70	1,05
>35,7	10,00	0,3 - 44,5	90,48	69,6 - 98,8	1,05	0,99
>36,09	10,00	0,3 - 44,5	100,00	83,9 - 100,0		0,90
>37,18	0,00	0,0 - 30,8	100,00	83,9 - 100,0		1,00

Рис. Б.8. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.17

Variable	білок_YKL_40	
Classification variable	БА	
Sample size	96	
Positive group <sup>a</sup>	80 (83,33%)	
Negative group <sup>b</sup>	16 (16,67%)	
Disease prevalence (%)	unknown	
Area under the ROC curve (AUC)	1,000	
Standard Error <sup>a</sup>	0,000	
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,962 to 1,000	
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001	
Youden index J	1,0000	
Associated criterion	>11,23	
Sensitivity	100,00	
Specificity	100,00	

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,46	100,00	95,5 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,46	100,00	95,5 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>5,7	100,00	95,5 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>6,09	100,00	95,5 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>6,41	100,00	95,5 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>6,49	100,00	95,5 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>6,57	100,00	95,5 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>7,75	100,00	95,5 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>8,07	100,00	95,5 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>8,39	100,00	95,5 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>8,54	100,00	95,5 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>8,7	100,00	95,5 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,68	100,00	95,5 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,92	100,00	95,5 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,08	100,00	95,5 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,23	100,00	95,5 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>12,18	98,75	93,2 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,013
>13,09	97,50	91,3 - 99,7	100,00	79,4 - 100,0		0,025
>13,81	96,25	89,4 - 99,2	100,00	79,4 - 100,0		0,038
>13,9	95,00	87,7 - 98,6	100,00	79,4 - 100,0		0,050
>14,17	93,75	86,0 - 97,9	100,00	79,4 - 100,0		0,063
>14,26	92,50	84,4 - 97,2	100,00	79,4 - 100,0		0,075
>14,53	91,25	82,8 - 96,4	100,00	79,4 - 100,0		0,088
>14,8	90,00	81,2 - 95,6	100,00	79,4 - 100,0		0,100
>15,25	88,75	79,7 - 94,7	100,00	79,4 - 100,0		0,11
>15,88	87,50	78,2 - 93,8	100,00	79,4 - 100,0		0,13
>16,06	86,25	76,7 - 92,9	100,00	79,4 - 100,0		0,14
>16,43	85,00	75,3 - 92,0	100,00	79,4 - 100,0		0,15
>16,61	83,75	73,8 - 91,1	100,00	79,4 - 100,0		0,16
>16,88	82,50	72,4 - 90,1	100,00	79,4 - 100,0		0,18
>16,97	80,00	69,6 - 88,1	100,00	79,4 - 100,0		0,20
>17,06	78,75	68,2 - 87,1	100,00	79,4 - 100,0		0,21
>17,42	77,50	66,8 - 86,1	100,00	79,4 - 100,0		0,23
>17,51	76,25	65,4 - 85,1	100,00	79,4 - 100,0		0,24
>17,6	73,75	62,7 - 83,0	100,00	79,4 - 100,0		0,26
>17,69	72,50	61,4 - 81,9	100,00	79,4 - 100,0		0,28
>17,78	71,25	60,0 - 80,8	100,00	79,4 - 100,0		0,29
>17,87	70,00	58,7 - 79,7	100,00	79,4 - 100,0		0,30
>18,77	68,75	57,4 - 78,7	100,00	79,4 - 100,0		0,31

>18,86	67,50	56,1 - 77,6	100,00	79,4 - 100,0	0,33
>19,49	66,25	54,8 - 76,4	100,00	79,4 - 100,0	0,34
>19,68	65,00	53,5 - 75,3	100,00	79,4 - 100,0	0,35
>20,49	63,75	52,2 - 74,2	100,00	79,4 - 100,0	0,36
>20,67	62,50	51,0 - 73,1	100,00	79,4 - 100,0	0,38
>20,94	61,25	49,7 - 71,9	100,00	79,4 - 100,0	0,39
>21,12	58,75	47,2 - 69,6	100,00	79,4 - 100,0	0,41
>21,21	57,50	45,9 - 68,5	100,00	79,4 - 100,0	0,43
>22,2	56,25	44,7 - 67,3	100,00	79,4 - 100,0	0,44
>22,47	55,00	43,5 - 66,2	100,00	79,4 - 100,0	0,45
>22,56	53,75	42,2 - 65,0	100,00	79,4 - 100,0	0,46
>22,92	52,50	41,0 - 63,8	100,00	79,4 - 100,0	0,48
>23,19	51,25	39,8 - 62,6	100,00	79,4 - 100,0	0,49
>23,38	50,00	38,6 - 61,4	100,00	79,4 - 100,0	0,50
>23,65	48,75	37,4 - 60,2	100,00	79,4 - 100,0	0,51
>23,74	47,50	36,2 - 59,0	100,00	79,4 - 100,0	0,53
>23,92	45,00	33,8 - 56,5	100,00	79,4 - 100,0	0,55
>24,01	43,75	32,7 - 55,3	100,00	79,4 - 100,0	0,56
>24,19	42,50	31,5 - 54,1	100,00	79,4 - 100,0	0,58
>24,28	41,25	30,4 - 52,8	100,00	79,4 - 100,0	0,59
>24,37	40,00	29,2 - 51,6	100,00	79,4 - 100,0	0,60
>24,91	38,75	28,1 - 50,3	100,00	79,4 - 100,0	0,61
>25	37,50	26,9 - 49,0	100,00	79,4 - 100,0	0,63
>25,18	36,25	25,8 - 47,8	100,00	79,4 - 100,0	0,64
>25,72	33,75	23,6 - 45,2	100,00	79,4 - 100,0	0,66
>26,35	32,50	22,4 - 43,9	100,00	79,4 - 100,0	0,68
>26,44	30,00	20,3 - 41,3	100,00	79,4 - 100,0	0,70
>26,71	28,75	19,2 - 40,0	100,00	79,4 - 100,0	0,71
>27,08	27,50	18,1 - 38,6	100,00	79,4 - 100,0	0,73
>27,62	25,00	16,0 - 35,9	100,00	79,4 - 100,0	0,75
>28,43	23,75	14,9 - 34,6	100,00	79,4 - 100,0	0,76
>28,52	22,50	13,9 - 33,2	100,00	79,4 - 100,0	0,78
>28,61	21,25	12,9 - 31,8	100,00	79,4 - 100,0	0,79
>29,06	18,75	10,9 - 29,0	100,00	79,4 - 100,0	0,81
>29,51	17,50	9,9 - 27,6	100,00	79,4 - 100,0	0,83
>30,05	15,00	8,0 - 24,7	100,00	79,4 - 100,0	0,85
>30,32	13,75	7,1 - 23,3	100,00	79,4 - 100,0	0,86
>30,51	12,50	6,2 - 21,8	100,00	79,4 - 100,0	0,88
>31,05	11,25	5,3 - 20,3	100,00	79,4 - 100,0	0,89
>33,03	10,00	4,4 - 18,8	100,00	79,4 - 100,0	0,90
>33,57	8,75	3,6 - 17,2	100,00	79,4 - 100,0	0,91
>33,69	7,50	2,8 - 15,6	100,00	79,4 - 100,0	0,93
>34,03	6,25	2,1 - 14,0	100,00	79,4 - 100,0	0,94
>35,29	5,00	1,4 - 12,3	100,00	79,4 - 100,0	0,95
>37,18	3,75	0,8 - 10,6	100,00	79,4 - 100,0	0,96
>37,36	2,50	0,3 - 8,7	100,00	79,4 - 100,0	0,98
>37,64	1,25	0,03 - 6,8	100,00	79,4 - 100,0	0,99
>38	0,00	0,0 - 4,5	100,00	79,4 - 100,0	1,00

Рис. В.1. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.18

Variable	білок_YKL_40		
Classification variable	1_група		
Sample size	40		
Positive group <sup>a</sup>	24 (60,00%)		
Negative group <sup>b</sup>	16 (40,00%)		
Disease prevalence (%)	unknown		
Area under the ROC curve (AUC)	1,000		
Standard Error <sup>a</sup>	0,000		
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,912 to 1,000		
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001		
Youden index J	1,0000		
Associated criterion	>11,23		
Sensitivity	100,00		
Specificity	100,00		

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,46	100,00	85,8 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,46	100,00	85,8 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>5,7	100,00	85,8 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>6,09	100,00	85,8 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>6,41	100,00	85,8 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>6,49	100,00	85,8 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>6,57	100,00	85,8 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>7,75	100,00	85,8 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>8,07	100,00	85,8 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>8,39	100,00	85,8 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>8,54	100,00	85,8 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>8,7	100,00	85,8 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,68	100,00	85,8 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,92	100,00	85,8 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,08	100,00	85,8 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,23	100,00	85,8 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>13,81	95,83	78,9 - 99,9	100,00	79,4 - 100,0		0,042
>13,9	91,67	73,0 - 99,0	100,00	79,4 - 100,0		0,083
>14,17	87,50	67,6 - 97,3	100,00	79,4 - 100,0		0,13
>14,26	83,33	62,6 - 95,3	100,00	79,4 - 100,0		0,17
>14,53	79,17	57,8 - 92,9	100,00	79,4 - 100,0		0,21
>15,88	75,00	53,3 - 90,2	100,00	79,4 - 100,0		0,25
>16,43	70,83	48,9 - 87,4	100,00	79,4 - 100,0		0,29
>16,88	66,67	44,7 - 84,4	100,00	79,4 - 100,0		0,33
>17,06	62,50	40,6 - 81,2	100,00	79,4 - 100,0		0,38
>17,42	58,33	36,6 - 77,9	100,00	79,4 - 100,0		0,42
>17,51	54,17	32,8 - 74,4	100,00	79,4 - 100,0		0,46
>17,6	45,83	25,6 - 67,2	100,00	79,4 - 100,0		0,54
>17,69	41,67	22,1 - 63,4	100,00	79,4 - 100,0		0,58
>17,87	37,50	18,8 - 59,4	100,00	79,4 - 100,0		0,63
>18,86	33,33	15,6 - 55,3	100,00	79,4 - 100,0		0,67
>20,49	29,17	12,6 - 51,1	100,00	79,4 - 100,0		0,71
>20,67	25,00	9,8 - 46,7	100,00	79,4 - 100,0		0,75
>20,94	20,83	7,1 - 42,2	100,00	79,4 - 100,0		0,79
>21,12	16,67	4,7 - 37,4	100,00	79,4 - 100,0		0,83
>23,19	12,50	2,7 - 32,4	100,00	79,4 - 100,0		0,88
>23,38	8,33	1,0 - 27,0	100,00	79,4 - 100,0		0,92
>23,92	4,17	0,1 - 21,1	100,00	79,4 - 100,0		0,96
>31,05	0,00	0,0 - 14,2	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Рис. В.2. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.19

Variable	білок_YKL_40		
Classification variable	2_група		
Sample size			41
Positive group <sup>a</sup>			25 (60,98%)
Negative group <sup>b</sup>			16 (39,02%)
95% Confidence interval <sup>b</sup>			0,914 to 1,000
Significance level P (Area=0.5)			<0,0001
Youden index J			1,0000
Associated criterion			>11,23
Sensitivity			100,00
Specificity			100,00

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,46	100,00	86,3 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,46	100,00	86,3 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>5,7	100,00	86,3 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>6,09	100,00	86,3 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>6,41	100,00	86,3 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>6,49	100,00	86,3 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>6,57	100,00	86,3 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>7,75	100,00	86,3 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>8,07	100,00	86,3 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>8,39	100,00	86,3 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>8,54	100,00	86,3 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>8,7	100,00	86,3 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,68	100,00	86,3 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,92	100,00	86,3 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,08	100,00	86,3 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,23	100,00	86,3 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>12,18	96,00	79,6 - 99,9	100,00	79,4 - 100,0		0,040
>13,09	92,00	74,0 - 99,0	100,00	79,4 - 100,0		0,080
>14,8	88,00	68,8 - 97,5	100,00	79,4 - 100,0		0,12
>15,25	84,00	63,9 - 95,5	100,00	79,4 - 100,0		0,16
>16,06	80,00	59,3 - 93,2	100,00	79,4 - 100,0		0,20
>16,61	76,00	54,9 - 90,6	100,00	79,4 - 100,0		0,24
>16,97	68,00	46,5 - 85,1	100,00	79,4 - 100,0		0,32
>17,78	64,00	42,5 - 82,0	100,00	79,4 - 100,0		0,36
>18,77	60,00	38,7 - 78,9	100,00	79,4 - 100,0		0,40
>19,49	56,00	34,9 - 75,6	100,00	79,4 - 100,0		0,44
>21,12	52,00	31,3 - 72,2	100,00	79,4 - 100,0		0,48
>21,21	48,00	27,8 - 68,7	100,00	79,4 - 100,0		0,52
>22,2	44,00	24,4 - 65,1	100,00	79,4 - 100,0		0,56
>22,47	40,00	21,1 - 61,3	100,00	79,4 - 100,0		0,60
>22,56	36,00	18,0 - 57,5	100,00	79,4 - 100,0		0,64
>22,92	32,00	14,9 - 53,5	100,00	79,4 - 100,0		0,68
>23,74	28,00	12,1 - 49,4	100,00	79,4 - 100,0		0,72
>24,19	24,00	9,4 - 45,1	100,00	79,4 - 100,0		0,76
>26,44	20,00	6,8 - 40,7	100,00	79,4 - 100,0		0,80
>27,62	12,00	2,5 - 31,2	100,00	79,4 - 100,0		0,88
>28,43	8,00	1,0 - 26,0	100,00	79,4 - 100,0		0,92
>28,61	4,00	0,1 - 20,4	100,00	79,4 - 100,0		0,96
>30,05	0,00	0,0 - 13,7	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Рис. В.3. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.19

Variable	білок_YKL_40					
Classification variable	3_група					
Sample size	37					
Positive group <sup>a</sup>	21 (56,76%)					
Negative group <sup>b</sup>	16 (43,24%)					
Area under the ROC curve (AUC)	1,000					
Standard Error <sup>a</sup>	0,000					
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,905 to 1,000					
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001					
Youden index J	1,0000					
Associated criterion	>11,23					
Sensitivity	100,00					
Specificity	100,00					

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,46	100,00	83,9 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,46	100,00	83,9 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>5,7	100,00	83,9 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>6,09	100,00	83,9 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>6,41	100,00	83,9 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>6,49	100,00	83,9 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>6,57	100,00	83,9 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>7,75	100,00	83,9 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>8,07	100,00	83,9 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>8,39	100,00	83,9 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>8,54	100,00	83,9 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>8,7	100,00	83,9 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,68	100,00	83,9 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,92	100,00	83,9 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,08	100,00	83,9 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,23	100,00	83,9 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>19,68	95,24	76,2 - 99,9	100,00	79,4 - 100,0		0,048
>23,65	90,48	69,6 - 98,8	100,00	79,4 - 100,0		0,095
>24,01	85,71	63,7 - 97,0	100,00	79,4 - 100,0		0,14
>24,28	80,95	58,1 - 94,6	100,00	79,4 - 100,0		0,19
>24,37	76,19	52,8 - 91,8	100,00	79,4 - 100,0		0,24
>24,91	71,43	47,8 - 88,7	100,00	79,4 - 100,0		0,29
>25,18	66,67	43,0 - 85,4	100,00	79,4 - 100,0		0,33
>25,72	61,90	38,4 - 81,9	100,00	79,4 - 100,0		0,38
>26,35	57,14	34,0 - 78,2	100,00	79,4 - 100,0		0,43
>26,71	52,38	29,8 - 74,3	100,00	79,4 - 100,0		0,48
>27,08	47,62	25,7 - 70,2	100,00	79,4 - 100,0		0,52
>28,52	42,86	21,8 - 66,0	100,00	79,4 - 100,0		0,57
>29,06	33,33	14,6 - 57,0	100,00	79,4 - 100,0		0,67
>30,05	28,57	11,3 - 52,2	100,00	79,4 - 100,0		0,71
>30,51	23,81	8,2 - 47,2	100,00	79,4 - 100,0		0,76
>33,03	19,05	5,4 - 41,9	100,00	79,4 - 100,0		0,81
>33,69	14,29	3,0 - 36,3	100,00	79,4 - 100,0		0,86
>34,03	9,52	1,2 - 30,4	100,00	79,4 - 100,0		0,90
>35,29	4,76	0,1 - 23,8	100,00	79,4 - 100,0		0,95
>37,18	0,00	0,0 - 16,1	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Рис. В.4. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.19

Variable	білок_YKL_40					
Classification variable	4_група					
Sample size						26
Positive group <sup>a</sup>						10 (38,46%)
Negative group <sup>b</sup>						16 (61,54%)
Area under the ROC curve (AUC)						1,000
Standard Error <sup>a</sup>						0,000
95% Confidence interval <sup>b</sup>						0,868 to 1,000
Significance level P (Area=0.5)						<0,0001
Youden index J						1,0000
Associated criterion						>11,23
Sensitivity						100,00
Specificity						100,00

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥5,46	100,00	69,2 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
>5,46	100,00	69,2 - 100,0	6,25	0,2 - 30,2	1,07	0,00
>5,7	100,00	69,2 - 100,0	12,50	1,6 - 38,3	1,14	0,00
>6,09	100,00	69,2 - 100,0	18,75	4,0 - 45,6	1,23	0,00
>6,41	100,00	69,2 - 100,0	25,00	7,3 - 52,4	1,33	0,00
>6,49	100,00	69,2 - 100,0	31,25	11,0 - 58,7	1,45	0,00
>6,57	100,00	69,2 - 100,0	37,50	15,2 - 64,6	1,60	0,00
>7,75	100,00	69,2 - 100,0	43,75	19,8 - 70,1	1,78	0,00
>8,07	100,00	69,2 - 100,0	50,00	24,7 - 75,3	2,00	0,00
>8,39	100,00	69,2 - 100,0	62,50	35,4 - 84,8	2,67	0,00
>8,54	100,00	69,2 - 100,0	68,75	41,3 - 89,0	3,20	0,00
>8,7	100,00	69,2 - 100,0	75,00	47,6 - 92,7	4,00	0,00
>10,68	100,00	69,2 - 100,0	81,25	54,4 - 96,0	5,33	0,00
>10,92	100,00	69,2 - 100,0	87,50	61,7 - 98,4	8,00	0,00
>11,08	100,00	69,2 - 100,0	93,75	69,8 - 99,8	16,00	0,00
>11,23	100,00	69,2 - 100,0	100,00	79,4 - 100,0		0,00
>23,92	90,00	55,5 - 99,7	100,00	79,4 - 100,0		0,100
>25	80,00	44,4 - 97,5	100,00	79,4 - 100,0		0,20
>25,72	70,00	34,8 - 93,3	100,00	79,4 - 100,0		0,30
>26,44	60,00	26,2 - 87,8	100,00	79,4 - 100,0		0,40
>29,51	50,00	18,7 - 81,3	100,00	79,4 - 100,0		0,50
>30,32	40,00	12,2 - 73,8	100,00	79,4 - 100,0		0,60
>33,57	30,00	6,7 - 65,2	100,00	79,4 - 100,0		0,70
>37,36	20,00	2,5 - 55,6	100,00	79,4 - 100,0		0,80
>37,64	10,00	0,3 - 44,5	100,00	79,4 - 100,0		0,90
>38	0,00	0,0 - 30,8	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Рис. В.5. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.19

Variable	білок_YKL_40		
Classification variable	1_2_групи		
Sample size	49		
Positive group <sup>a</sup>	25 (51,02%)		
Negative group <sup>b</sup>	24 (48,98%)		
Area under the ROC curve (AUC)	0,644		
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,495 to 0,776		
Significance level P (Area=0.5)	0,0784		
Youden index J	0,3533		
Associated criterion	>21,12		
Sensitivity	52,00		
Specificity	83,33		

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>13,81	92,00	74,0 - 99,0	4,17	0,1 - 21,1	0,96	1,92
>13,9	92,00	74,0 - 99,0	8,33	1,0 - 27,0	1,00	0,96
>14,17	92,00	74,0 - 99,0	12,50	2,7 - 32,4	1,05	0,64
>14,26	92,00	74,0 - 99,0	16,67	4,7 - 37,4	1,10	0,48
>14,53	92,00	74,0 - 99,0	20,83	7,1 - 42,2	1,16	0,38
>14,8	88,00	68,8 - 97,5	20,83	7,1 - 42,2	1,11	0,58
>15,25	84,00	63,9 - 95,5	20,83	7,1 - 42,2	1,06	0,77
>15,88	84,00	63,9 - 95,5	25,00	9,8 - 46,7	1,12	0,64
>16,06	80,00	59,3 - 93,2	25,00	9,8 - 46,7	1,07	0,80
>16,43	80,00	59,3 - 93,2	29,17	12,6 - 51,1	1,13	0,69
>16,61	76,00	54,9 - 90,6	29,17	12,6 - 51,1	1,07	0,82
>16,88	76,00	54,9 - 90,6	33,33	15,6 - 55,3	1,14	0,72
>16,97	68,00	46,5 - 85,1	33,33	15,6 - 55,3	1,02	0,96
>17,06	68,00	46,5 - 85,1	37,50	18,8 - 59,4	1,09	0,85
>17,42	68,00	46,5 - 85,1	41,67	22,1 - 63,4	1,17	0,77
>17,51	68,00	46,5 - 85,1	45,83	25,6 - 67,2	1,26	0,70
>17,6	68,00	46,5 - 85,1	54,17	32,8 - 74,4	1,48	0,59
>17,69	68,00	46,5 - 85,1	58,33	36,6 - 77,9	1,63	0,55
>17,78	64,00	42,5 - 82,0	58,33	36,6 - 77,9	1,54	0,62
>17,87	64,00	42,5 - 82,0	62,50	40,6 - 81,2	1,71	0,58
>18,77	60,00	38,7 - 78,9	62,50	40,6 - 81,2	1,60	0,64
>18,86	60,00	38,7 - 78,9	66,67	44,7 - 84,4	1,80	0,60
>19,49	56,00	34,9 - 75,6	66,67	44,7 - 84,4	1,68	0,66
>20,49	56,00	34,9 - 75,6	70,83	48,9 - 87,4	1,92	0,62
>20,67	56,00	34,9 - 75,6	75,00	53,3 - 90,2	2,24	0,59
>20,94	56,00	34,9 - 75,6	79,17	57,8 - 92,9	2,69	0,56
>21,12	52,00	31,3 - 72,2	83,33	62,6 - 95,3	3,12	0,58
>21,21	48,00	27,8 - 68,7	83,33	62,6 - 95,3	2,88	0,62
>22,2	44,00	24,4 - 65,1	83,33	62,6 - 95,3	2,64	0,67
>22,47	40,00	21,1 - 61,3	83,33	62,6 - 95,3	2,40	0,72
>22,56	36,00	18,0 - 57,5	83,33	62,6 - 95,3	2,16	0,77
>22,92	32,00	14,9 - 53,5	83,33	62,6 - 95,3	1,92	0,82
>23,19	32,00	14,9 - 53,5	87,50	67,6 - 97,3	2,56	0,78
>23,38	32,00	14,9 - 53,5	91,67	73,0 - 99,0	3,84	0,74
>23,74	28,00	12,1 - 49,4	91,67	73,0 - 99,0	3,36	0,79
>23,92	28,00	12,1 - 49,4	95,83	78,9 - 99,9	6,72	0,75
>24,19	24,00	9,4 - 45,1	95,83	78,9 - 99,9	5,76	0,79
>26,44	20,00	6,8 - 40,7	95,83	78,9 - 99,9	4,80	0,83
>27,62	12,00	2,5 - 31,2	95,83	78,9 - 99,9	2,88	0,92
>28,43	8,00	1,0 - 26,0	95,83	78,9 - 99,9	1,92	0,96

>28,61	4,00	0,1 - 20,4	95,83	78,9 - 99,9	0,96	1,00
>30,05	0,00	0,0 - 13,7	95,83	78,9 - 99,9	0,00	1,04

Рис. В.6. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.20

Variable	білок_YKL_40	
Classification variable	2_3_групи	
Sample size	46	
Positive group <sup>a</sup>	21 (45,65%)	
Negative group <sup>b</sup>	25 (54,35%)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,849	
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,712 to 0,937	
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001	
Youden index J	0,6324	
Associated criterion	>22,92	
Sensitivity	95,24	
Specificity	68,00	

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>13,09	100,00	83,9 - 100,0	8,00	1,0 - 26,0	1,09	0,00
>14,8	100,00	83,9 - 100,0	12,00	2,5 - 31,2	1,14	0,00
>15,25	100,00	83,9 - 100,0	16,00	4,5 - 36,1	1,19	0,00
>16,06	100,00	83,9 - 100,0	20,00	6,8 - 40,7	1,25	0,00
>16,61	100,00	83,9 - 100,0	24,00	9,4 - 45,1	1,32	0,00
>16,97	100,00	83,9 - 100,0	32,00	14,9 - 53,5	1,47	0,00
>17,78	100,00	83,9 - 100,0	36,00	18,0 - 57,5	1,56	0,00
>18,77	100,00	83,9 - 100,0	40,00	21,1 - 61,3	1,67	0,00
>19,49	100,00	83,9 - 100,0	44,00	24,4 - 65,1	1,79	0,00
>19,68	95,24	76,2 - 99,9	44,00	24,4 - 65,1	1,70	0,11
>21,12	95,24	76,2 - 99,9	48,00	27,8 - 68,7	1,83	0,099
>21,21	95,24	76,2 - 99,9	52,00	31,3 - 72,2	1,98	0,092
>22,2	95,24	76,2 - 99,9	56,00	34,9 - 75,6	2,16	0,085
>22,47	95,24	76,2 - 99,9	60,00	38,7 - 78,9	2,38	0,079
>22,56	95,24	76,2 - 99,9	64,00	42,5 - 82,0	2,65	0,074
>22,92	95,24	76,2 - 99,9	68,00	46,5 - 85,1	2,98	0,070
>23,65	90,48	69,6 - 98,8	68,00	46,5 - 85,1	2,83	0,14
>23,74	90,48	69,6 - 98,8	72,00	50,6 - 87,9	3,23	0,13
>24,01	85,71	63,7 - 97,0	72,00	50,6 - 87,9	3,06	0,20
>24,19	85,71	63,7 - 97,0	76,00	54,9 - 90,6	3,57	0,19
>24,28	80,95	58,1 - 94,6	76,00	54,9 - 90,6	3,37	0,25
>24,37	76,19	52,8 - 91,8	76,00	54,9 - 90,6	3,17	0,31
>24,91	71,43	47,8 - 88,7	76,00	54,9 - 90,6	2,98	0,38
>25,18	66,67	43,0 - 85,4	76,00	54,9 - 90,6	2,78	0,44
>25,72	61,90	38,4 - 81,9	76,00	54,9 - 90,6	2,58	0,50
>26,35	57,14	34,0 - 78,2	76,00	54,9 - 90,6	2,38	0,56
>26,44	57,14	34,0 - 78,2	80,00	59,3 - 93,2	2,86	0,54
>26,71	52,38	29,8 - 74,3	80,00	59,3 - 93,2	2,62	0,60
>27,08	47,62	25,7 - 70,2	80,00	59,3 - 93,2	2,38	0,65
>27,62	47,62	25,7 - 70,2	88,00	68,8 - 97,5	3,97	0,60
>28,43	47,62	25,7 - 70,2	92,00	74,0 - 99,0	5,95	0,57
>28,52	42,86	21,8 - 66,0	92,00	74,0 - 99,0	5,36	0,62
>28,61	42,86	21,8 - 66,0	96,00	79,6 - 99,9	10,71	0,60
>29,06	33,33	14,6 - 57,0	96,00	79,6 - 99,9	8,33	0,69
>30,05	28,57	11,3 - 52,2	100,00	86,3 - 100,0		0,71
>30,51	23,81	8,2 - 47,2	100,00	86,3 - 100,0		0,76
>33,03	19,05	5,4 - 41,9	100,00	86,3 - 100,0		0,81
>33,69	14,29	3,0 - 36,3	100,00	86,3 - 100,0		0,86
>34,03	9,52	1,2 - 30,4	100,00	86,3 - 100,0		0,90
>35,29	4,76	0,1 - 23,8	100,00	86,3 - 100,0		0,95

>37,18	0,00	0,0 - 16,1	100,00	86,3 - 100,0	1,00
--------	------	------------	--------	--------------	------

Рис. В.7. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.21

Variable	білок_YKL_40	
Classification variable	3_4_групи	
Sample size	31	
Positive group <sup>a</sup>	10 (32,26%)	
Negative group <sup>b</sup>	21 (67,74%)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,636	
Standard Error <sup>a</sup>	0,117	
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,444 to 0,800	
z statistic	1,164	
Significance level P (Area=0.5)	0,2442	
Youden index J	0,3000	
Associated criterion	>37,18	
Sensitivity	30,00	
Specificity	100,00	

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥19,68	100,00	69,2 - 100,0	0,00	0,0 - 16,1	1,00	
>19,68	100,00	69,2 - 100,0	4,76	0,1 - 23,8	1,05	0,00
>23,65	100,00	69,2 - 100,0	9,52	1,2 - 30,4	1,11	0,00
>23,92	90,00	55,5 - 99,7	9,52	1,2 - 30,4	0,99	1,05
>24,01	90,00	55,5 - 99,7	14,29	3,0 - 36,3	1,05	0,70
>24,28	90,00	55,5 - 99,7	19,05	5,4 - 41,9	1,11	0,53
>24,37	90,00	55,5 - 99,7	23,81	8,2 - 47,2	1,18	0,42
>24,91	90,00	55,5 - 99,7	28,57	11,3 - 52,2	1,26	0,35
>25	80,00	44,4 - 97,5	28,57	11,3 - 52,2	1,12	0,70
>25,18	80,00	44,4 - 97,5	33,33	14,6 - 57,0	1,20	0,60
>25,72	70,00	34,8 - 93,3	38,10	18,1 - 61,6	1,13	0,79
>26,35	70,00	34,8 - 93,3	42,86	21,8 - 66,0	1,22	0,70
>26,44	60,00	26,2 - 87,8	42,86	21,8 - 66,0	1,05	0,93
>26,71	60,00	26,2 - 87,8	47,62	25,7 - 70,2	1,15	0,84
>27,08	60,00	26,2 - 87,8	52,38	29,8 - 74,3	1,26	0,76
>28,52	60,00	26,2 - 87,8	57,14	34,0 - 78,2	1,40	0,70
>29,06	60,00	26,2 - 87,8	66,67	43,0 - 85,4	1,80	0,60
>29,51	50,00	18,7 - 81,3	66,67	43,0 - 85,4	1,50	0,75
>30,05	50,00	18,7 - 81,3	71,43	47,8 - 88,7	1,75	0,70
>30,32	40,00	12,2 - 73,8	71,43	47,8 - 88,7	1,40	0,84
>30,51	40,00	12,2 - 73,8	76,19	52,8 - 91,8	1,68	0,79
>33,03	40,00	12,2 - 73,8	80,95	58,1 - 94,6	2,10	0,74
>33,57	30,00	6,7 - 65,2	80,95	58,1 - 94,6	1,57	0,86
>33,69	30,00	6,7 - 65,2	85,71	63,7 - 97,0	2,10	0,82
>34,03	30,00	6,7 - 65,2	90,48	69,6 - 98,8	3,15	0,77
>35,29	30,00	6,7 - 65,2	95,24	76,2 - 99,9	6,30	0,74
>37,18	30,00	6,7 - 65,2	100,00	83,9 - 100,0		0,70
>37,36	20,00	2,5 - 55,6	100,00	83,9 - 100,0		0,80
>37,64	10,00	0,3 - 44,5	100,00	83,9 - 100,0		0,90
>38	0,00	0,0 - 30,8	100,00	83,9 - 100,0		1,00

Рис. В.8. Дані результатів ROC – аналізу до рис.4.22

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:54:35 19.12.2023

Назва файлу з підписом: DIS\_KulikT (2).pdf.xml

Розмір файлу з підписом: 16.2 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: DIS\_KulikT (2).pdf

Розмір файлу без підпису: 4.0 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КУЛІК ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

П.І.Б.: КУЛІК ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3359802565

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:52:47 19.12.2023

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000007F7D3801E35DA704

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис XML-файла (XAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований