

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

КЕНС ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК:616.233-002:616-002.193:[616.053.4+616.053.5]:57.083.3:577.21

**ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ МАРКЕРІВ
СХИЛЬНОСТІ ДО ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ ГОСТРОГО
ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній Установі «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України»,

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ГНАТЕЙКО Олег Зіновійович,
Державна Установа «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України»,
директор.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики.

Офіційні опоненти: академік НАМН України, доктор медичних наук, професор
МАЙДАННИК Віталій Григорович,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри педіатрії №4.

доктор медичних наук, професор
ЮРЦЕВА Алла Петрівна,
Івано-Франківський національний медичний університет, професор кафедри педіатрії

Захист відбудеться 9 листопада 2019 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України. (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «___» _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04,
кандидат медичних наук, доцент

А. І. Попович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Високий рівень захворюваності дітей на гострий обструктивний бронхіт (ГОб), який має рекурентний перебіг і супроводжується повторними епізодами бронхообструкції, є важливою проблемою. Близько третини дітей шкільного віку мають симптоми ГОб протягом перших 5-ти років життя (Alvarez-Alvarez I. et al., 2016). Своєчасне виявлення дітей з ризиком розвитку астми у шкільному віці може поліпшити лікування і профілактику цієї патології, але можливість виявлення цих дітей залишається обмеженою (Tennero L. et al., 2016).

Дослідниками показано зростання частки ГОб в структурі дитячої захворюваності протягом останніх років, в тому числі і за рахунок повторних випадків захворювання (Сенаторова Г.С. та ін., 2017). Дані епідеміологічних досліджень вказують на те, що частота ГОб при гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) на першому році життя становить понад 50,0%. До досягнення шкільного віку 40,0% всіх дітей переносять хоча б один епізод ГОб, із них понад 50,0% мають повторні його епізоди (Большот Ю. К. та ін., 2017).

Дослідження останніх років вказують, що провідними патогенетичними факторами у розвитку повторних епізодів ГОб є розвиток запалення у дихальних шляхах та дисбаланс системного і місцевого імунітету (Коренюк О. С., 2014; Chung Wai M., How How C., 2014).

Неконтрольований запальний процес в бронхах при повторних епізодах ГОб згодом призводить до зниження функції легень, структурних ушкоджень, виникнення незворотних змін (ремоделінгу) бронхів із залученням альвеол, що, у свою чергу, веде до розвитку хронічного обструктивного захворювання легень або бронхіальної астми (БА) (Ribeiroa J. D., Fischer G. B., 2015).

Слід відмітити, що не існує консенсусу, щодо надійних маркерів прогнозування БА у дитини, що хворіє на повторні епізоди ГОб, межа між цими захворюваннями є доволі не чіткою. Аналіз функції легень та рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається, на сьогоднішній день вважаються високо інформативними маркерами БА, проте, на жаль, проведення даних досліджень є неможливим у дітей до 6-річного віку (Bannier M. et al., 2015; Vliet van D. et al., 2017; Mastrigt van E. et al., 2015).

Підвищення рівня загального імуноглобуліну Е (IgE) у сироватці крові дітей є критерієм наявності atopії, однак гіперімуноглобулінемія Е притаманна і іншим захворюванням, що значно знижує його діагностичне значення (Ахметова Н. Ш., Кусаїнова Д. С. та ін., 2018; Зайков С. В., Богомолів А. Е., 2013). Тому, постає потреба в високоінформативних, прогностично значущих маркерах, які могли б застосовуватися у діагностиці дітей будь-якого віку та допомогти педіатрам та дитячим алергологам в ранньому прийнятті рішень щодо постановки діагнозу і тактики лікування дітей з повторними епізодами ГОб.

Діагностика повторних епізодів ГОб не є тяжкою, бо клініка достатньо маніфестна. Утрудненим, незважаючи на чисельність досліджень у цьому напрямку, є прогнозування повторних епізодів ГОб, зокрема ймовірності

трансформації в БА, та їх профілактика. Методи діагностики базуються, як правило, на даних анамнезу, клінічного обстеження та інструментальних методів дослідження, використання яких є обмеженим для дітей віком до 6-ти років.

Недостатньо вивченими є показники цитокінового статусу у дітей з повторними епізодами ГОБ, а роль спадкової схильності до них не вивчалася взагалі, що і визначило тему дослідження.

Отже, розробка і впровадження в педіатричну практику клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів схильності дітей до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту є актуальними, перспективними та необхідними складниками сучасної медицини. Проведення таких досліджень у динаміці не тільки загальноприйнятого лікування, а й корекції цитокінового дисбалансу дозволить підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів у дітей з повторними епізодами ГОБ та покращити показники здоров'я дітей в цілому.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною планових комплексних науково-дослідних робіт Державної Установи «Інститут спадкової патології НАМН України» «Роль генетичного поліморфізму механізмів репарації і метилування ДНК в реалізації клінічного поліморфізму захворювань людини та визначенні схильності до виникнення соматичних і гермінативних мутацій» (№ держреєстрації 0217U003243) та «Дослідження генетичних чинників обтяженого клінічного перебігу моногенних і мультифакторних захворювань» (№ держреєстрації 0117U000685).

Мета роботи: підвищення ефективності лікування та розробка профілактичних заходів при повторних епізодах гострого обструктивного бронхіту у дітей на підставі дослідження цитокінового статусу, молекулярно-генетичних та біохімічних маркерів шляхом застосування замісної інтерферонотерапії.

Завдання дослідження.

1. Провести порівняльний аналіз даних анамнезу життя, генеалогічного анамнезу, клінічного перебігу гострого обструктивного бронхіту з повторними епізодами та дітей з гострим бронхітом без ознак бронхообструктивного синдрому (БОС), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмонологічно-алергологічному відділенні.

2. Встановити вміст цитокінів інтерферону- γ , інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-4 у сироватці крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та з гострим бронхітом без ознак БОС для оцінки їх цитокінового профілю.

3. Провести молекулярно-генетичні дослідження поліморфних локусів С-590Т і С-33Т гена *IL4* та С-159Т і С-260Т гена *CD14* у хворих дітей як ймовірних маркерів, асоційованих із схильністю до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту.

4. Розробити та обґрунтувати доцільність проведення імуномодельюючої терапії, яка скерована на нормалізацію дисбалансу цитокінового профілю, спричиненого порушенням регуляторної функції імунної системи.

5. Провести оцінку ефективності комплексної терапії скерованої як на профілактику, так і на усунення виявлених змін при повторних епізодах гострого обструктивного бронхіту у дітей на підставі порівняльного аналізу результатів лікування із застосуванням інтерферонотерапії та без неї.

Об'єкт дослідження: гострий обструктивний бронхіт у дітей з повторними епізодами бронхообструкції.

Предмет дослідження: молекулярно-генетичні (дослідження поліморфних локусів С-590Т, С-33Т гена *IL4* та С-159Т, С-260Т гена *CD14*) та імуноферментні маркери (рівень ІНФ- γ , ІЛ-4, ІЛ-1 β в сироватці крові дітей) у динаміці лікування із застосуванням рекомбінантного інтерферону альфа-2b.

Методи дослідження: загальноклінічний, генеалогічний (розрахунок генетичної та середовищної компоненти у виникненні алергічних захворювань при гострому обструктивному бронхіті та гострому бронхіті у дітей за G. Edward's та встановлення коефіцієнту успадкування схильності до алергічних захворювань за моделлю D. Falconer), рентгенологічний, молекулярно-генетичний (дослідження поліморфних локусів С-590Т, С-33Т гена *IL4* та С-159Т, С-260Т гена *CD14*), імуноферментний аналіз (кількісне визначення ІgЕ, інтерферону- γ (ІFN- γ), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), медико-статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Науково обґрунтована можливість раннього прогнозування виникнення повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей. Запропоновано новий комплекс молекулярно-генетичних та імуноферментних маркерів, які асоційовані зі схильністю до розвитку даного захворювання та відображають системну запальну реакцію в організмі дитини і дисбаланс цитокінового статусу. Показано, що гуморальна імунна відповідь у таких дітей превалює над клітинною, тобто асоційована з Th2 типом. Вперше визначено фактори, що призводять до формування повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей.

Вперше визначена частка алергічної генетичної та середовищної компоненти у формуванні повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту та встановлено коефіцієнт успадкування схильності до даної патології у дітей. Визначення частки середовищної алергокомпоненти у генезі ГОБ та ГБ за моделлю G. Edward's дозволив стверджувати, що частка генетичної алергокомпоненти в генезі ГОБ є визначальною - 75,15%. Підрахунок коефіцієнту успадкування схильності до алергічних захворювань у обстежених дітей за методом D. Falconer показав, що ризик виникнення алергопатології для родичів дітей з ГОБ I та II ступенів спорідненості був високим - 37,2% для батьків та 51,8% для сибсів, складає 45,0%.

Отримано нові дані щодо асоціації поліморфних локусів С-590Т, С-33Т гена *IL4* та С-159Т, С-260Т гена *CD14* із схильністю до повторних епізодів ГОБ у дітей.

Отримала підтвердження концепція про роль цитокінів для визначення ефективності імуномодуючої терапії, що скерована на нормалізацію дисбалансу рівня IFN- γ , IL-4 та IL-1 β в сироватці дітей з повторними епізодами ГОБ. Доведено, що призначення рекомбінантного інтерферону людини альфа-2b дітям з повторними епізодами ГОБ у складі загальноприйнятої терапії дає можливість нормалізувати цитокіновий баланс в організмі дитини, тим самим, ремоделювати імунну відповідь шляхом ліквідації запального фенотипу у дітей з повторними епізодами ГОБ методом зниження рівня в сироватці крові прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 β . Показано, що підвищення концентрації у сироватці крові дітей інтерферону- γ та інтерлейкіну-4 знижує гіперреактивність бронхів та запобігає гіперпродукції імуноглобуліну E, тим самим, відтерміновуючи розвиток у дитини atopії, зокрема, ймовірність розвитку бронхіальної астми.

Розширена уява та отримані нові дані про те, що показники цитокінового балансу в організмі дитини, можуть слугувати не тільки маркерами порушення функціонального стану імунної системи у дітей з ГОБ, а й бути критеріями ефективності обраної тактики лікування. Доведена ефективність застосування рекомбінантного інтерферону альфа-2b у дітей з рекурентним обструктивним синдромом, ознаками якої є не лише тенденція до нормалізації вмісту цитокінів в крові, але й зменшенням тривалості бронхообструкції при гострому обструктивному бронхіті.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено новий комплексний спосіб ранньої діагностики схильності до повторних епізодів ГОБ у дітей шляхом проведення порівняльного аналізу даних анамнезу захворювання, генеалогічного анамнезу, клінічного стану здоров'я, результатів загальноклінічних та спеціальних, лабораторних і інструментальних досліджень.

Запропонований сучасний високоінформативний метод оцінки імунної відповіді дітей з повторними епізодами ГОБ за допомогою визначення вмісту у сироватці крові цитокінів (інтерферону- γ , інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-4).

Для прогнозування схильності до розвитку повторних епізодів ГОБ у дітей, рекомендовано використовувати в системі медико-генетичного консультування сімей інформацію про встановлену значну частку генетичної компоненти та високе значення коефіцієнту успадкування схильності до даної патології для родичів I та II ступеня спорідненості, а також те, що наявність у генотипі дитини поліморфного локусу C-590T гена *IL4* збільшує ризик виникнення повторних епізодів ГОБ у 4 рази, а наявність генотипу T-590T гена *IL4* збільшує ризик формування у дітей повторних епізодів ГОБ у 7 разів. Носійство генотипу CC поліморфного локусу C-590T гена *IL4* володіє протекторними властивостями по відношенню до можливості формування повторних епізодів ГОБ у дітей.

Наявність у генотипі дитини поліморфного локусу C-33T гена *IL4* збільшує ризик виникнення повторних епізодів ГОБ у 3,5 рази, а наявність генотипу C-33C гена *IL4* володіє протекторними властивостями по відношенню до можливості формування повторних епізодів ГОБ у дітей.

Рекомендований спосіб імуномодуючої терапії рекомбінантним інтерфероном людини альфа-2b, спрямований на нормалізацію дисбалансу імунологічного профілю та профілактику розвитку повторних епізодів ГОБ у дітей. Доведено доцільність та ефективність даної терапії на підставі визначення рівня цитокінів в сироватці крові дітей.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати дослідження впроваджені у КЗ Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Міжрегіональний медико-генетичний центр ДУ «ІСП НАМН України», КЗ ЛОР Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львова, Бродівській, Буській, Пустомитівській, Яворівській центральних районних лікарнях, КЗ Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня №2 (м. Дніпро). За результатами досліджень розроблено, опубліковано і впроваджено інформаційний лист «Спосіб прогнозування схильності дітей до частих гострих респіраторних захворювань та розвитку повторних епізодів бронхообструктивного синдрому шляхом молекулярно-генетичного тестування генотипів СС та СТ поліморфного локусу С-590Т гена *IL4*». Результати роботи впроваджено у педагогічний процес кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертант провела аналіз літератури за обраною тематикою, автор особисто здійснила патентно-інформаційне дослідження, пошук та аналіз джерел наукової світової й вітчизняної літератури за темою роботи, визначила обсяг і методи дослідження, здійснила підбір дітей для обстеження. Автор самостійно проводила обстеження пацієнтів, що включало збір анамнестичних даних, клінічний огляд, здійснювала забір крові для молекулярно-генетичних досліджень, проводила лікування хворих. Дисертантом особисто проаналізовані одержані результати проведених досліджень, проведено статистичні обрахунки, сформульовані висновки, запропоновані практичні рекомендації. Дисертант обґрунтовувала та розробила імуномодуючу терапію. Самостійно здійснила написання усіх розділів дисертаційної роботи, яка виконувалася в межах комплексних науково-дослідних робіт, в яких дисертант була виконавцем наукових фрагментів. Разом з науковим керівником сформульовані висновки, розроблені та впроваджені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації були представлені на: традиційній науково-практичній конференції алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Вінниця, 2014 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: національний консенсус» (м. Київ, 2016 р.), Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2018 р.), III Національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації, що присвячений 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області (м. Дніпро, 2018 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 6 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, які рекомендовані ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 статті у міжнародному науковому періодичному виданні України «Цитология и генетика», яке включено до наукометричної бази Scopus, та 3-оє тез у матеріалах конференцій.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 168 сторінках комп'ютерного друку. Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та перелік посилань. Перелік використаних літературних джерел містить 230 посилань, у тому числі 98 іноземних авторів. Текст дисертації ілюстрований 20 таблицями та 9 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань дисертаційної роботи було обстежено 94 дитини, які склали дві групи: до основної групи увійшло 59 дітей у віці від 2 до 8 років, з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту (ГОб), що неодноразово знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмоно-алергологічному відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» і мали не менше 3-4 епізодів гострого обструктивного бронхіту на рік (І-ГОб). В групу порівняння увійшло 35 дітей у віці від 2 до 8 років, що хворіли на гострий бронхіт (ГБ) не частіше 1-2 разів на рік і не мали ознак бронхообструктивного синдрому (ІІ-ГБ). Обстеження всіх дітей проводилося на базі пульмоно-алергологічного відділення, за одними методологічними підходами.

Діагнози верифікували на основі скарг дітей та їх батьків, даних анамнезу, об'єктивних симптомів, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», затвердженим наказом МОЗ України від 13.01.2005 р. №18 зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 16 липня 2014 року №499.

Результати лабораторних досліджень дітей двох груп порівнювали з даними 30 здорових дітей, які протягом останніх 2 місяців не мали проявів гострих респіраторних захворювань і були обстежені під час експедиційних виїздів співробітників ДУ ІСП НАМНУ в екологічно чисті райони Львівської області і, відповідно, увійшли до контрольної групи здорових дітей (ІІІ-ЗД). Результати молекулярно-генетичного дослідження порівнювали з даними 50 здорових осіб, що з народження проживали на даній території, які увійшли до групи загальнопопуляційного контролю (ІV-ЗПК).

З метою пошуку молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих з підвищеною схильністю дітей до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту, за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у лабораторії на базі ДУ ІСП НАМНУ було проведено дослідження особливостей

розподілу серед дітей поліморфних варіантів генів *IL4* та *CD14*, які можуть виступати предикторами схильності до даного захворювання. (S. Micheal et al., 2013; M. Moghadampour et al., 2016;). Обстежено 35 дітей з повторними епізодами ГОБ, які увійшли до основної групи (I-ГОБ), 35 дітей з ГБ, які увійшли до групи порівняння (II-ГБ) і 50 здорових осіб групи ЗПКГ.

З метою оцінки регуляторної функції системи цитокінів у дітей твердофазним імуноферментним методом (Непокупна-Слободянюк Т. С., 2015; Баранова И. П. та ін., 2017;) визначали рівні IL-1 β , IL-4, IFN- γ в сироватці крові обстежених за допомогою імуноферментного аналізатора «Мультискан» із застосуванням тест-систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) згідно інструкції. Дослідження проводили в гострому періоді захворювання (на 1-2-у добу госпіталізації у стаціонар).

Дітям з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту, до загальноприйнятого, рекомендованого протоколом лікування ГОБ в гострому періоді був рекомендований прийом рекомбінантного інтерферону альфа-2b в суппозиторіях у вікових дозах протягом 5-ти днів. З 59 обстежених дітей з повторними епізодами ГОБ у 35 дослідження проведено в динаміці запропонованої імуномодуючої терапії інтерфероном альфа-2b. Результати, отримані в катамнезі цих дітей порівнювали з даними 24 дітей з повторними епізодами ГОБ, які з тих чи інших причин не отримували запропонованої інтерферонотерапії та з даними 30 здорових дітей. Дослідження проводились до прийому інтерферону альфа-2b і через 3-4 тижні після отримання імуномодуючої терапії.

Дослідження проведено з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає об'єктом та наступних її переглядів (Сеул, 2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Дизайн дослідження передбачав концепцію інформованої згоди, яка була підписана одним з батьків всіх обстежених та інших етичних принципів у відношенні до людей, які виступають суб'єктами дослідження.

Статистичну обробку клінічних та лабораторних показників здійснювали за загальноприйнятою методикою із застосуванням персонального комп'ютера в програмному середовищі R. В процесі обробки було здійснено перевірку на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка, який засвідчив гаусівський тип розподілу кількісних показників. Результати кількісних показників відображено у вигляді середнього значення M , та його стандартної помилки m .

Визначалась достовірність різниці між середніми показниками досліджених та контрольних груп за допомогою t-критерію Стюдента.

Достовірність отриманих результатів за значеннями коефіцієнта Стюдента та кількістю спостережень n в кожному наборі оцінювалось згідно з таблицями «Значення нормального інтеграла ймовірностей у межах $\pm t$ » та «Площа кривої ймовірностей у межах $\pm t$ для малого об'єму сукупності». Для порівняння відносних чисел частоти та розподілу і оцінки значимості різниці між ними

застосовувався критерій Пірсона (χ^2). Вірогідною різницю вважали при p менше 0,05 (Гойко О. В., 2004).

Підрахунок частки генетичних та середовищних факторів у виникненні в дітей повторних епізодів ГОБ та коефіцієнту успадковування схильності проводили за моделями, запропонованими G. Edward's та D. Falconer (Edward's G. H., 1969; Falconer D. S., 1965).

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі клінічної картини у хворих дітей встановлено, що їх найчастіше турбували сухий частий кашель (у всіх обстежених дітей з повторними епізодами ГОБ) на відміну від малопродуктивного вологого кашлю, що турбував всіх дітей з ГБ. Найчастішими скаргами у дітей з повторними епізодами ГОБ були задишка (у 88,1%), дистанційні хрипи (98,3%), підвищення температури тіла (у 89,8%), нежить (у 71,2%), тобто повторні епізоди ГОБ у дітей розвивались на фоні гострого респіраторного захворювання (ГРЗ). В анамнезі відмічалось не менше 3-4 повторних епізодів ГОБ на рік.

У дітей з повторними епізодами ГОБ реєстрували прояви гіпооксигенації, такі як блідість шкірних покривів (66,1% проти 20,0% в дітей з ГБ), зниження сатурації (78,0% проти жодного випадку в дітей з ГБ), аускультативні зміни (сухі свистячі хрипи жорстке дихання - 91,5% проти 14,3% дітей з ГБ) та перкуторно-коробковий звук над легеньми (у 86,4% проти жодного випадку в дітей з ГБ), еозинофілію (52,5% проти 11,4% в дітей з ГБ) і лімфоцитоз (57,6% проти 25,7% в дітей з ГБ).

Аналіз професійних шкідливостей у батьків дітей з ГОБ показав, що найчастіше вони зазнавали вплив промислового шуму (25,4% проти 5,7% батьків дітей з ГБ та 6,7% батьків здорових дітей). Важкою фізичною працею займались 23,7% батьків дітей з ГОБ (5,7% батьків дітей з ГБ), контактували з хімічними речовинами – 17,0% батьків дітей з ГОБ (в порівнянні з 2,9%) і зазнавали впливу низьких та високих температур – 22,0% (5,7% батьків дітей з ГБ). Так, шанс розвитку повторних епізодів ГОБ у дітей, батьки яких зазнавали впливу промислового шуму був майже у 6 разів вищий, аніж у дітей, чії батьки не зазнавали впливу даної професійної шкідливості і у 5 разів вищий, якщо батьки важко фізично працювали, а при контакті батьків з хімічними сполуками, ризик у дітей захворіти важче з повторними епізодами ГОБ збільшувався майже в 7 разів (рис.1).

Аналіз даних генеалогічного анамнезу показав, що у дітей з повторними епізодами ГОБ, частота алергічних захворювань серед родичів I ст. спорідненості склала достатньо високий відсоток - 35,5%, що було в 12 разів вище від аналогічної частоти у дітей з ГБ (2,9%) та в 20 разів вище частоти алергічних захворювань в родичів I ст. спорідненості здорових дітей.

У сибсів дітей з повторними епізодами ГОБ частота алергічних захворювань була дуже високою - 53,2%, в дітей з ГБ – 3,0%, в той час, як у сибсів здорових дітей вона склала лише 2,0%. Тобто, ризик розвитку ГОБ для рідних сибсів дітей з цією патологією збільшується в 17,7 разів у порівнянні із сибсами дітей з ГБ. Цей факт вказує на те, що в генезі повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей значну роль відіграє обтяженість генетичного

анамнезу за алергічними захворюваннями, у такому випадку дана патологія розвивається значно частіше, особливо, якщо хворіє рідний сибс.

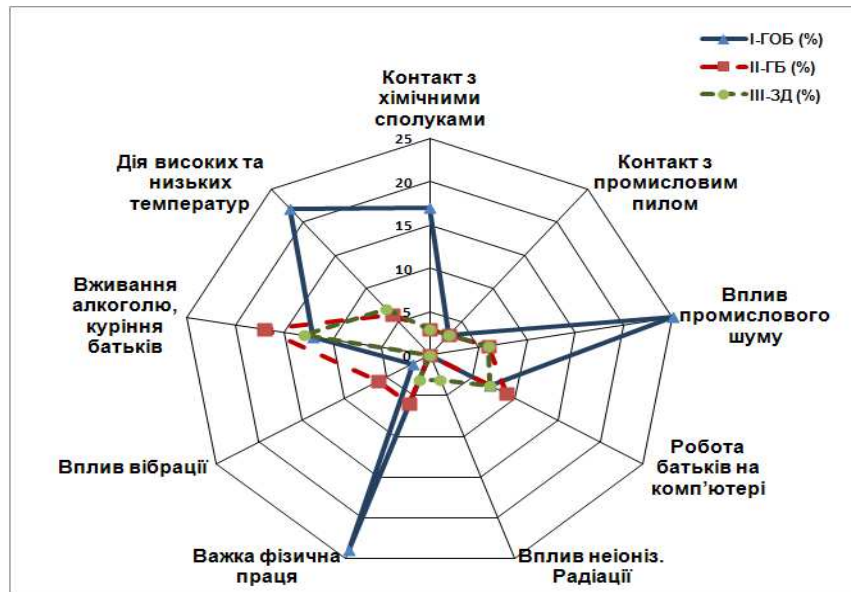


Рисунок 1 – Частота професійних шкідливостей батьків дітей з повторними епізодами ГОБ у порівнянні із даними дітей з ГБ та здоровими

У родичів II ступеня спорідненості генеалогічний анамнез був втричі більш обтяжений в сім'ях дітей з повторними епізодами ГОБ (5,5%) у порівнянні із даними дітей з ГБ (1,8%), та у 5 разів - у порівнянні із даними здорових дітей (0,9%).

У родичів III ступеню спорідненості дітей з ГОБ генеалогічний анамнез був в 8 разів більш обтяжений алергопатологією (7,4%), ніж у родичів дітей з ГБ (0,9%) та майже в 25 разів більше у порівнянні із даними здорових дітей (0,3%).

Визначення частки генетичної та середовищної компоненти у генезі ГОБ та ГБ за моделлю G. Edward's дозволило стверджувати, що у разі наявності в сім'ї дитини з ГОБ, ризик генетичної схильності до алергічних захворювань у другої дитини за моделлю G. Edward's є дуже високим – 75,15%, в той час, як в генезі виникнення ГБ у родичів хворої дитини I ступеню спорідненості, провідну роль відіграють фактори зовнішнього середовища – 87,7%.

Підрахунок коефіцієнту успадкування схильності до алергічних захворювань родичів дітей з ГОБ та ГБ за методом D. Falconer показав, що для родичів дітей з ГОБ I та II ступенів спорідненості ризик виникнення в них алергічних захворювань був досить високим – 45,0% - 23,6%, особливо високим він виявився у рідних сибсів хворих на ГОБ дітей – 51,8%. В той же час для рідних сибсів дітей з ГБ, коефіцієнт успадкування схильності до алергічної патології був дуже низьким – 6,0%.

Отже, для родичів дітей з ГБ II та III ступеня спорідненості провідне значення у формуванні хвороби за методом D. Falconer мали фактори зовнішнього середовища.

Аналіз даних анте- та постнатальних неспецифічних факторів ризику показав, що основними факторами, що збільшують ризик розвитку у дітей повторних епізодів ГОБ виявилися гестоз І половини вагітності та анемія, яка супроводжувала цю вагітність (45,8% та 39,0% проти 17,1% і 2,9% - дітей з ГБ та 16,7% і 10,0% здорових дітей, $p<0,01$), прийом матір'ю лікарських препаратів під час вагітності (32,2%, проти 11,4%, $p<0,01$), стресові ситуації, які супроводжували вагітність матерів дітей з ГОБ (32,20%, проти 8,6%, $p<0,01$), патологічні пологи (25,4%, проти 2,9%, $p<0,01$), а також низька маса при народженні (30,5%, проти 11,4%, $p<0,01$), ранній початок штучного вигодовування (71,2%, проти 31,4%), часті ГРЗ (79,7%, проти 14,3%, $p<0,01$), обтяжений алергологічний анамнез у дітей з повторними епізодами ГОБ (37,3% проти 9,6% дітей з ГБ та 10,0% здорових дітей, $p<0,01$) і низька частота утримання домашніх тварин (15,3% проти 51,40% сімей дітей з ГБ та 63,3% сімей здорових дітей, $p<0,01$).

Аналіз вмісту IgE у сироватці крові показав, що у дітей з ГОБ він був в 3 рази вищий, ніж у дітей з ГБ ($286,43\pm 51,79$ ммоль/л проти $95,22\pm 20,81$ ммоль/л). Відмічено достовірне підвищення частоти еозинофілії (52,5% проти 11,4%, $p<0,01$) у дітей основної групи в порівнянні з даними дітей із ГБ.

Проведено молекулярно-генетичні дослідження поліморфних варіантів генів *IL4* та *CD14*. Ген *IL4* часто називають геном «критичного цитокіну запалення», який активує гуморальний імунітет, посилює вироблення імуноглобуліну Е.

Ген, що кодує CD14 рецептор, локалізується в довгому плечі 5 хромосоми поблизу локусу 5q31-q33, в якому знаходяться гени, які відповідають за синтез IgE.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів однонуклеотидного поліморфізму С-590Т гена *IL4* у дітей з повторними епізодами ГОБ показав, що наявність у дитини генотипу 590СТ поліморфного локусу С-590Т гена *IL4* збільшує ризик виникнення повторних епізодів ГОБ в дитини у 4 рази (OR, 95% CI – 4,89; OR, 95% CI – 3,6), а наявність генотипу 590ТТ поліморфного локусу С-590Т гена *IL4* збільшує ризик формування у дітей повторних епізодів ГОБ у 7 разів (OR, 95% CI – 8,5; OR, 95% CI – 6). Поряд з цим, наявність генотипу 590СС поліморфного локусу С-590Т гена *IL4* володіє протекторними властивостями по відношенню до можливості формування повторних епізодів ГОБ у дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл генотипів однонуклеотидного поліморфізму С-590Т гена *IL4*

Гено- типи	І – ГОБ, n = 35		ІІ – ГБ, n = 35		χ^2	p	OR, 95% CI
	n	%	n	%			
СС	6	17,0*	25	71,0	20,9	<0,01	0,08 (0,03 – 0,26)
СТ	22	63,0*	9	26,0	9,78	<0,01	4,89 (1,76 – 13,59)
ТТ	7	20,0**	1	3,0	5,08	<0,05	8,5 (0,99 – 73,28)

* - вірогідна різниця показника між даними дітей із повторними епізодами ГОБ та дітей з ГБ; $p_1<0,01$

** - вірогідна різниця показника між даними дітей із повторними епізодами ГОБ та дітей з ГБ; $p_1<0,05$

Аналіз молекулярно-генетичного тестування поліморфного локусу С-33Т гена *IL4* у дітей з повторними епізодами ГОБ показав (табл. 2), що наявність у дитини генотипу 33СТ збільшує ризик виникнення повторних епізодів ГОБ у 3,5 рази (OR, 95% CI – 4,23; OR, 95% CI – 2,76).

Таблиця 2

Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом С-33Т гена *IL4*

Гено- типи	I – ГОБ, <i>n</i> = 35		II – ГБ, <i>n</i> = 35		χ^2	<i>p</i>	OR, 95% CI
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
CC	9	26,0**	18	51,0	4,88	<0,05	0,33 (0,12 – 0,89)
CT	22	63,0*	10	29,0	8,29	<0,01	4,23 (1,55 – 11,55)
TT	4	11,0	7	20,0	0,97	>0,05	0,52 (0,14 – 1,95)

* - вірогідна різниця показника між даними дітей із повторними епізодами ГОБ та дітей з ГБ; $p_1 < 0,01$

** - вірогідна різниця показника між даними дітей із повторними епізодами ГОБ та дітей з ГБ; $p_1 < 0,05$

Порівняльний аналіз розподілу генотипів CC, CT, та TT поліморфних локусів С-159Т та С-260Т гена *CD14* у дітей з повторними епізодами ГОБ не виявив статистично значимої вищої частоти жодного із генотипів у дітей основної групи в порівнянні з даними дітей із ГБ та здоровими особами.

Проведене дослідження показало достовірне зниження вмісту сироваткового інтерферону- γ у 92,0% дітей з повторними епізодами ГОБ ($7,116 \pm 0,323$ пг/мл, $p < 0,01$), та тільки у 27,0 % дітей з ГБ ($8,114 \pm 0,218$ пг/мл, $p < 0,01$) у порівнянні із даними здорових дітей ($9,086 \pm 0,219$ пг/мл), достовірно відрізняючись за частотою патологічної ознаки між собою. Встановлено, що у пацієнтів з ГОБ в перші дні після госпіталізації до стаціонару, вміст прозапального інтерлейкіну-1 β , який вказує на швидкий розвиток системної запальної реакції, був достовірно підвищений ($3,396 \pm 0,274$ пг/мл, $p < 0,01$) у порівнянні з даними здорових дітей ($2,742 \pm 0,280$ пг/мл), в дітей з ГБ ($2,930 \pm 0,329$ пг/мл, $p < 0,01$).

Концентрація протизапального інтерлейкіну-4 у сироватці крові була знижена в 3 рази у всіх дітей з повторними епізодами ГОБ ($1,329 \pm 0,232$ пг/мл, $p < 0,01$) і тільки в 2 рази в 63,0 % дітей з ГБ ($1,894 \pm 0,222$ пг/мл, $p < 0,01$) у порівнянні з даними здорових дітей ($4,018 \pm 0,411$ пг/мл). Отримані результати переконливо демонструють більш виражений дисбаланс цитокінового статусу в дітей з повторними епізодами ГОБ, ніж в дітей з ГБ, (рис. 2).

Окрім терапії, яка проводилась згідно протоколу лікування гострого обструктивного бронхіту, дітям основної групи (59 осіб) у гострому періоді був призначений інтерферон альфа-2b (ректальні суппозиторії), який застосовували в дозі 500000 МО дітям віком від 2 до 7 років та 1 000 000 МО дітям від 7 до 8 років, двічі на день, протягом 5-ти днів.

Батьки 35 дітей виконали рекомендацію і діти отримали 5-денний курс інтерферону альфа-2b. А батьки 24-х дітей рекомендації не дотримались і, відповідно, ці діти не отримали терапію інтерфероном. Через 3 тижні після виписки із стаціонару всі діти були запрошені на повторний огляд лікуючого лікаря із забором крові для дослідження показників, що вивчалися у динаміці.

Вміст IFN- γ у дітей з повторними епізодами ГОБ до лікування інтерфероном альфа-2b був достовірно знижений ($6,937 \pm 0,362$ пг/мл, $p < 0,01$ та $7,128 \pm 0,294$ пг/мл, $p < 0,01$) у 91,0% і 88,0% дітей у порівнянні з його вмістом в здорових дітей ($9,086 \pm 0,219$ пг/мл). Після проведеної інтерферонотерапії вміст IFN- γ достовірно зріс, досягнувши величини здорових дітей ($8,765 \pm 0,250$ пг/мл, $p > 0,05$) у 77,0% обстежених основної групи, в той час, як у дітей, які не отримували інтерферонотерапії, вміст IFN- γ у динаміці лікування залишався достовірно зниженим у 71,0% дітей ($7,711 \pm 0,290$ пг/мл, $p < 0,01$) (рис. 2).

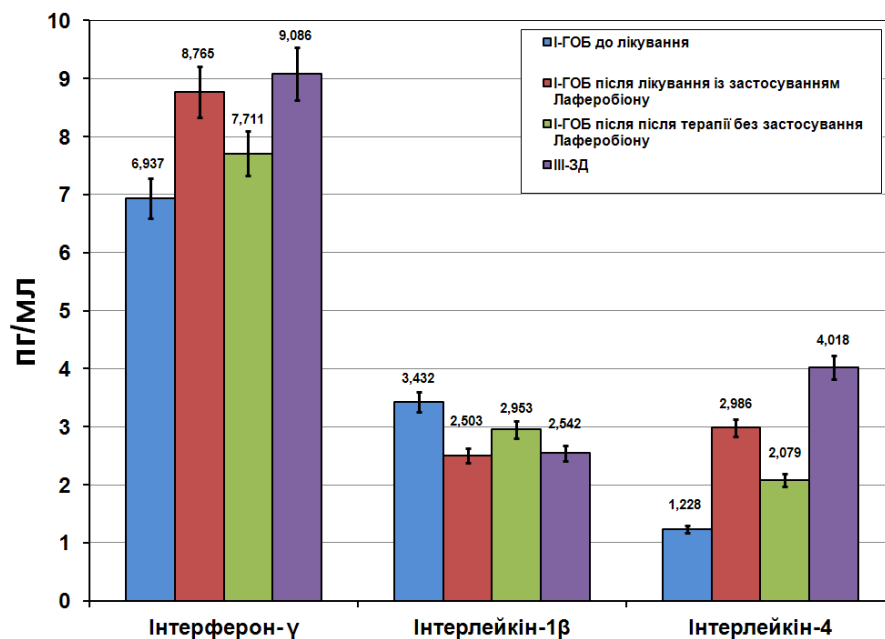


Рисунок 2 – Вміст інтерферону- γ , інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-4 в сироватці крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту у динаміці лікування із застосуванням інтерферонотерапії та без неї

Вміст сироваткового інтерлейкіну-4 у дітей з повторними епізодами ГОБ до лікування інтерфероном альфа-2b був достовірно знижений ($1,228 \pm 0,26$ пг/мл, $p < 0,01$ та $1,656 \pm 0,24$ пг/мл, $p < 0,01$) у всіх дітей у порівнянні з його вмістом в здорових дітей ($4,018 \pm 0,411$ пг/мл). Після проведеного лікування із застосуванням інтерферонотерапії вміст IL-4 достовірно зріс ($2,986 \pm 0,408$ пг/мл, $p < 0,01$) у 63,0% дітей з повторними епізодами ГОБ, в той час, як у дітей, які не отримували інтерферонотерапії, вміст IL-4 у динаміці лікування залишався достовірно зниженим у 92,0% дітей ($2,079 \pm 0,282$ пг/мл, $p < 0,01$ при показнику у здорових дітей: $4,018 \pm 0,411$ пг/мл).

Рівень вмісту IL-1 β в сироватці крові дітей з повторними епізодами ГОБ до лікування інтерфероном альфа-2b був достовірно підвищений ($3,432 \pm 0,332$ пг/мл, $p < 0,01$) у 77,0% дітей у порівнянні з його вмістом в здорових дітей ($2,542 \pm 0,380$ пг/мл). Після проведеного лікування із застосуванням інтерферонотерапії вміст IL-1 β достовірно знизився ($2,503 \pm 0,398$ пг/мл, $p < 0,01$) у 40,0% дітей з повторними епізодами ГОБ, в той час, як у дітей, які не діставали інтерферон альфа-2b, вміст інтерлейкіну-1 β у динаміці лікування

залишався достовірно підвищеним практично у всіх дітей ($2,953 \pm 0,339$ пг/мл, $p < 0,01$ при показнику у здорових дітей – $2,542 \pm 0,380$ пг/мл).

Таким чином, проведене дослідження довело, що показники цитокінового ряду (інтерферон- γ , інтерлейкін-4 і інтерлейкін- 1β), методика визначення яких має не високу вартість і є високоінформативною, можна використати для обґрунтування оптимізації методів лікування дітей з повторними епізодами ГОБ, оскільки їх відхилення свідчать про цитокіновий дисбаланс у імунній системі дітей та є прямим підтвердженням необхідності проведення таким дітям імуномодуючої терапії, ефективність якої й була доведена.

На підставі отриманих даних розроблена комплексна програма діагностики, лікування та профілактики формування повторних епізодів ГОБ, яка включає ранню діагностику, пресимптоматичну профілактику, медико-генетичне прогнозування виникнення повторних епізодів ГОБ у дітей і власне схему медико-генетичного консультування сімей з наявною хворою дитиною та обтяженим сімейним алергоанамнезом.

Запропонована схема медико-генетичного консультування сімей дозволить сформувати із загального потоку населення групи дітей з підозрою чи наявністю повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту, охопити популяцію медико-генетичним консультуванням, провести аналіз первинної медико-генетичної інформації сім'ї пробанда та прийняти адекватне рішення щодо подальшого обстеження, лікування та диспансеризації дитини.

ВИСНОВКИ

1. Високий рівень захворюваності дітей на гострий обструктивний бронхіт (ГОБ), який має рекурентний перебіг і супроводжується повторними епізодами бронхообструкції, є важливою проблемою, близько третини дітей шкільного віку мають симптоми ГОБ протягом перших 5-ти років життя. Тому підвищення ефективності лікування та розробка профілактичних заходів при повторних епізодах гострого обструктивного бронхіту у дітей на підставі вивчення цитокінів, молекулярно-генетичних і біохімічних маркерів та застосування замісної інтерферонотерапії є актуальним завданням сучасної педіатрії.

2. У хворих з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту найчастішими скаргами були: сухий кашель у всіх дітей, у 88,1% задишка та у 98,3% - дистанційні хрипи. Прояви гіпооксигенації зареєстровані у 78,0%, аускультативні і перкуторні зміни в легенях у 91,5% та 86,4% дітей, рентгенологічні ознаки обструктивного бронхіту в 74,6%, еозинофілія і лімфоцитоз у 52,5% та в 57,6% дітей відповідно, підвищення рівня Ig E у крові у 83,0%.

3. Частка генетичної алергокомпоненти в генезі ГОБ за моделлю G. Edward's є визначальною – у 75,15% дітей. Ризик виникнення алергічних захворювань для родичів дітей з ГОБ I та II ступенів спорідненості за коефіцієнтом успадкування схильності до алергічних захворювань за методом D. Falconer встановлений на рівні 45,0% і 23,6%. Особливо високим коефіцієнт

успадкування схильності був для батьків - 37,2% і для сибсів – 51,8% хворих дітей.

4. В дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту встановлений підвищений рівень в сироватці крові інтерлейкіну-1 β від 3,396 пг/мл (76,0% хворих) та знижені рівні інтерферону- γ і інтерлейкіну-4 до 7,116 пг/мл та відповідно 1,329 пг/мл (92,0% та 100,0% дітей) відповідно. Їх відхилення свідчать про активізацію запального процесу і є прямим підтвердженням необхідності проведення таким дітям імуномодуючої терапії.

5. Носійство генотипу СТ поліморфного локусу С-590Т гена *IL4* збільшує ризик виникнення повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у 4 рази, а наявність генотипу 590ТТ гена *IL4* збільшує ризик формування у дітей повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у 7 разів. Генотип 590СС гена *IL4* володіє протекторними властивостями по відношенню до можливості формування повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей. Носійство генотипу СТ поліморфного локусу С-33Т гена *IL4* збільшує ризик виникнення повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у 3,5 рази, а наявність генотипу 33СС гена *IL4* володіє протекторними властивостями по відношенню до можливості формування повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей.

6. Призначення рекомбінантного інтерферону альфа-2b людини призводить до достовірного зростання вмісту інтерферону- γ ($8,765 \pm 0,250$ пг/мл) у 77,0% обстежених і інтерлейкіну-4 ($2,986 \pm 0,408$ пг/мл) у 63,0% дітей та достовірного зниження вмісту інтерлейкіну-1 β ($2,503 \pm 0,398$ пг/мл) у 40,0% дітей, які сягають величин здорових дітей. У дітей, які не отримували інтерферонотерапію, у динаміці лікування вміст інтерферону- γ ($7,711 \pm 0,290$ пг/мл) і інтерлейкіну-4 ($2,079 \pm 0,282$ пг/мл) залишався достовірно зниженим у 88,0% та і 92,0% дітей, а вміст інтерлейкіну-1 β залишався достовірно підвищеним практично у всіх дітей ($2,953 \pm 0,339$ пг/мл).

7. Розроблена схема медико-генетичного консультування, яка включає методи ранньої діагностики та профілактики формування гострого обструктивного бронхіту у дітей, медико-генетичного прогнозування виникнення повторних епізодів та важкості перебігу патології в дітей і власне медико-генетичного консультування сімей з наявною хворою дитиною та обтяженим сімейним алергоанамнезом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики підвищеної схильності дітей до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту рекомендовано визначати рівень цитокінів в сироватці крові. Рівні інтерферону- γ нижче $7,116 \pm 0,323$ пг/мл, інтерлейкіну-4 нижче $1,329 \pm 0,232$ пг/мл, інтерлейкіну-1 β вище $3,396 \pm 0,274$ пг/мл доцільно вважати маркерами схильності до повторних епізодів гострого

обструктивного бронхіту у дітей, які характеризують наявний дисбаланс цитокінового профілю, що їм притаманний.

2. Дітям із встановленими змінами імунограми рекомендовано введення в комплекс терапії рекомбінантного інтерферону людини альфа-2b («Лаферобіон», ректальні свічки) в дозі 500000 МО дітям віком від 2 до 7 років та 1 000 000 МО дітям від 7 до 8 років, двічі на день, протягом 5-ти днів в гострому періоді повторного епізоду гострого обструктивного бронхіту, що дозволяє нормалізувати регуляторну функцію імунної системи та запобігти розвитку повторних епізодів ГОБ у дітей.

3. В системі медико-генетичного консультування сімей з метою прогнозування виникнення повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту дітям з груп високого ризику за даною патологією доцільно проводити молекулярно-генетичне тестування генотипів 590СТ, 590ТТ та 33СТ одонуклеотидних поліморфізмів С-590Т, С-33Т гена *IL4*, що асоціюються із генетичною схильністю до розвитку даної патології та генотипів 590СС і 33СС, гена *IL4*, що володіють протекторними властивостями щодо формування повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кенс О. В. Пошук генетичних маркерів підвищеної схильності до гострих респіраторних захворювань та розвитку бронхообструктивних станів у дітей // Львівський медичний часопис: ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA. 2014. Т. 20. № 3-4. С. 76-81. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал і підготував статтю до друку).*

2. Алельний поліморфізм С590Т гена *IL4* як ймовірний генетичний маркер підвищеної схильності до розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей / О. В. Кенс, Н. В. Виштак, Г. Р. Акопян, В. І. Бергтравм // Цитология и генетика. 2016. Т. 50. № 3. С. 30-35. *(Дисертант особисто збирав та аналізував літературу, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, готував статтю до друку).*

3. Алельні поліморфізми С590Т гена *IL4* та С159Т гена *CD14* як імовірні генетичні маркери підвищеної схильності до розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей / О. В. Кенс, Г. Р. Акопян, Н. С. Лук'яненко, В. І. Бергтравм // Современная педиатрия. 2016. Т. 80. № 8. С. 129-133. *(Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, підготував статтю до друку, самостійно формулював висновки).*

4. Аналіз молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу С-159Т гена *CD14* у дітей з підвищеним ризиком розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту / О. В. Кенс, О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко [та ін.] // Цитология и генетика. 2017. Т. 51. № 5. С. 55-61. *(Дисертант особисто збирав та аналізував літературу, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, готував статтю до друку).*

5. Алельний поліморфізм С-260Т гена *CD14* у дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту / О. В. Кенс, О. З. Гнатейко, Г. В. Макух [та ін.] // Вісник наукових досліджень. 2017. № 4. С. 91-95. *(Дисертанту належить організація дослідження, верифікація даних діагностики та проведення аналізу результатів, самостійно зібрав клінічний матеріал, самостійно формулював висновки, готував статтю до друку).*

6. Пошук молекулярно-генетичного маркера схильності до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту в дітей / О. В. Кенс, О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко, В. І. Бергтравм // Медичні перспективи. 2018. Т. 23. № 1. С. 67-71. *(Дисертант особисто збирав та аналізував літературу, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, готував статтю до друку).*

7. Кенс О. В., Гнатейко О. З., Лук'яненко Н. С. Вплив імуномодельюючої терапії інтерфероном альфа-2b рекомбінантним людини на рівень цитокінів у крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту // Современная педиатрия. 2018. Т. 89. № 1. С. 30-36. *(Дисертанту належить організація дослідження, верифікація даних діагностики, самостійне зібрання клінічного матеріалу, проведення аналізу результатів, самостійне формулювання висновків).*

8. Кенс О. В., Лук'яненко Н. С., Бергтравм В. І. Вміст інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-4 та інтерферону- γ у сироватці крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту // Український пульмонологічний журнал. 2018. № 2. С. 31-35. *(Дисертант особисто збирав та аналізував літературу, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, підготував статтю до друку).*

9. Індивідуалізована профілактика бронхообструктивного синдрому у дітей на підставі молекулярно-генетичного тестування / О. В. Кенс, Г. Р. Акопян, Н. С. Лук'яненко, В. І. Бергтравм // Медицина сучасності : матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Київ, 27-28 лют. 2015 р.). Київ. 2015. С. 15-17. *(Дисертант самостійно розробив план дослідження, зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

10. Кенс О. В., Бергтравм В. І., Виштак Н. В. Індивідуалізована профілактика бронхообструктивних станів у дітей на основі генетичних маркерів схильності // Вектор розвитку медицини в Україні : матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Харків, 14-15 берез. 2015 р.). Харків. 2015. С. 75-77. *(Дисертант розробив дизайн дослідження, зібрав клінічний матеріал, провів аналіз результатів, сформулював висновки).*

11. Молекулярно-генетичне тестування одонуклеотидного поліморфізму С-33Т гена *IL4* у дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту / О. В. Кенс, О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко, В. І. Бергтравм // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали української наук.-практ. конф. педіатрів з міжнар. участю (м. Харків, 22-23 берез. 2018 р.). Харків. 2018. С. 108-114.

(Дисертант самостійно розробив план дослідження, зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).

АНОТАЦІЯ

Кенс О. В. Діагностична та прогностична значущість маркерів схильності до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія – Державна установа «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», Львів, 2019.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності персоніфікованого лікування дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та профілактики його прогресування шляхом встановлення і прогнозування схильності до розвитку даної патології у дітей на підставі молекулярно-генетичних та біохімічних маркерів та розроблених на цій основі лікувальних заходів.

В ході проведених досліджень оптимізовано показання до корекції дисбалансу цитокінового профілю у дітей з повторними епізодами ГОБ на підставі розроблених нових діагностичних критеріїв розвитку порушень регуляторної функції імунної системи шляхом визначення молекулярно-генетичних та біохімічних показників.

Запропонована нова схема імуномодельючої терапії, що дозволяє ремоделювати імунну відповідь шляхом ліквідації запального фенотипу і запобігти розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту в дітей. Розроблена схема медико-генетичного консультування сімей з наявною хворою дитиною та обтяженим сімейним алергоанамнезом.

Ключові слова: діти, гострий обструктивний бронхіт, цитокіни, поліморфізм генів, імуномодулююча терапія.

АННОТАЦИЯ

Кенс Е. В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров предрасположенности к повторным эпизодам острого обструктивного бронхита. - Квалифицированный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия - Государственное учреждение «Институт наследственной патологии Национальной академии медицинских наук Украины», Львов, 2019.

Высокий уровень заболеваемости детей острым обструктивным бронхитом (ООБ), который имеет рекуррентное течение и сопровождается повторными эпизодами бронхообструкции, является важной проблемой, около трети детей школьного возраста имеют симптомы ООБ в течение первых 5 лет жизни. Поэтому повышение эффективности лечения и разработка профилактических мероприятий при повторных эпизодах острого обструктивного бронхита у

детей на основании изучения цитокинов, молекулярно-генетических и биохимических маркеров и применения заместительной интерферонотерапии является актуальной задачей современной педиатрии.

У больных с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита наиболее частыми жалобами были: сухой кашель у всех детей, у 88,1%, одышка и у 98,3% – дистанционные хрипы. Проявления гипоксигемии зарегистрированы в 78,0%, аускультативные и перкуторные изменения в легких у 91,5% и 86,4% детей, рентгенологические признаки обструктивного бронхита у 74,6%, эозинофилия и лимфоцитоз у 52,5% и у 57,6 % детей соответственно, повышение уровня Ig E в крови у 83,0%.

Доля генетической алергокомпоненты в генезе ООБ по модели G. Edward's является определяющей – 75,15%. Риск возникновения аллергических заболеваний для родственников детей с ООБ I и II степеней родства в соответствии с коэффициентом наследования предрасположенности к аллергическим заболеваниям по методу D. Falconer установлен на уровне 45,0% и 23,6%. Особенно высоким он был для родителей – 37,2% и для сибсов больных детей – 51,8%.

У детей с повторными эпизодами ООБ в сыворотке крови установлен повышенный уровень интерлейкина-1 β – $3,396 \pm 0,274$ пг/мл (76,0% больных) и пониженные уровни интерферона- γ и интерлейкина-4 $7,116 \pm 0,323$ пг/мл и $1,329 \pm 0,232$ пг/мл (92,0% и 100,0% детей) соответственно. Их отклонения свидетельствуют об активизации воспалительного процесса.

Носительство генотипа СТ полиморфного локуса С-590Т гена *IL4* увеличивает риск возникновения повторных эпизодов ООБ в 4 раза, а наличие генотипа 590ТТ гена *IL4* увеличивает риск формирования у детей повторных эпизодов ООБ в 7 раз. Генотип 590СС гена *IL4* обладает протекторными свойствами по отношению к возможности формирования повторных эпизодов ООБ у детей. Носительство генотипа СТ полиморфного локуса С-33Т гена *IL4* увеличивает риск возникновения повторных эпизодов ООБ у 3,5 раза, а наличие генотипа 33СС гена *IL4* обладает протекторными свойствами по отношению к возможности формирования повторных эпизодов ООБ.

Назначение рекомбинантного интерферона альфа-2b человека приводит к достоверному росту содержания интерферона- γ ($8,765 \pm 0,250$ пг/мл) у 77,0% обследованных и интерлейкина-4 ($2,986 \pm 0,408$ пг/мл) у 63,0% детей и к достоверному снижению содержания интерлейкина-1 β ($2,503 \pm 0,398$ пг/мл) у 40,0% детей, которые достигают величин здоровых детей. У детей, не получавших интерферонотерапии в динамике лечения содержание интерферона- γ ($7,711 \pm 0,290$ пг/мл) и интерлейкина-4 ($2,079 \pm 0,282$ пг/мл) оставались достоверно сниженными у 88,0% и у 92,0% детей, а содержание интерлейкина-1 β оставалось достоверно повышенным практически у всех детей ($2,953 \pm 0,339$ пг/мл).

На основании полученных данных разработана схема медико-генетического консультирования, которая включает методы ранней диагностики и профилактики формирования острого обструктивного бронхита у детей, медико-генетического прогнозирования возникновения повторных эпизодов и

тяжести течения патологии у детей и собственно медико-генетического консультирования семей с имеющимся больным ребенком и отягощенным семейным аллергоанамнезом.

Ключевые слова: дети, острый обструктивный бронхит, цитокины полиморфизм генов, иммуномодулирующая терапия.

ANNOTATION

Kens O. V. Diagnostic and prognostic significance of markers of propensity to repeated episodes of acute obstructive bronchitis. - Qualifying scientific work, manuscript copyright. - Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for a candidate degree in medical sciences by specialty 14.01.10 - Pediatrics - State institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the increase of the effectiveness of personified treatment of children with repeated episodes of acute obstructive bronchitis and prevention of its progression by establishing and predicting the propensity to develop this pathology in children on the basis of molecular genetics and biochemical markers and therapeutic measures developed on this basis.

In the course of the conducted researches, indications for the correction of imbalance of the cytokine profile in children with repeated episodes of AOB have been optimized based on the developed new diagnostic criteria for the development of violations of the regulatory function of the immune system by determining molecular genetics and biochemical parameters.

A new scheme of immunomodulating therapy is proposed, which allows remodeling the immune response by eliminating the inflammatory phenotype and preventing the development of repeated episodes of acute obstructive bronchitis in children.

The scheme of medical-genetic counseling of families with an existing ill child and burdened by a family allergy-anamnesis is developed.

Key words: children, acute obstructive bronchitis, cytokines, polymorphism of genes, immunomodulatory therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ГБ– гострий бронхіт
ГОб – гострий обструктивний бронхіт
ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
БОС – бронхообструктивний синдром
ЗПГК– загальнопопуляційна група контролю
ІНФ – інтерферон
Інтерферон- γ – інтерферон-гамма
Інтерлейкін-1 β – інтерлейкін - 1 бета
Інтерлейкін-4 – інтерлейкін - 4
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
РІІ α -2b– рекомбінантний інтерферон людини альфа-2b
IL4– ген інтерлейкін - 4
IL4 C-590T – поліморфний локус C590T гена інтерлейкін 4
IL4 C-33T – поліморфний локус C33T гена інтерлейкін 4
CD14 – ген CD14
CD14 C-159T – поліморфний локус C-159T гена CD14
CD14 C-260T – поліморфний локус C-260T гена CD14
IgE – імуноглобулін E