

АНОТАЦІЯ

Федосєєва О.С. Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних та середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2020.

Наукова робота присвячена удосконаленню діагностики бронхіальної астми на підставі вивчення поліморфізму генів колагену COL1A1_1 (rs1107946), гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, інтерлейкіну-4 (C-589T) та альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) шляхом визначення їх патогенетичної ролі в розвитку порушення функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою та особливостей клінічного перебігу захворювання з урахуванням середовищних факторів.

В роботі наведені дані обстеження 120 дітей від 8 до 17 років, 11 місяців, 29 днів (середній вік $14,01 \pm 0,24$ років) серед яких 95 дітей з бронхіальною астмою, які перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР, та група контролю - 25 умовно здорових дітей, репрезентативна за віком. Всі групи були порівняні за віком та статтю ($p > 0,05$), оглянуті лікарями (дитячим алергологом та лікарем-педіатром), які при встановленні відповідного діагнозу керувались даними загально-клінічних та інструментальних обстежень та вимогами чинних наказів МОЗ України.

За результатами анкетування, аналізу побутових умов проживання, клініко-анамнестичних даних, оцінки фізичного розвитку дітей, лабораторних показників було встановлено, що 27,36 % дітей мали інтермітуючий перебіг захворювання. У 34,7 % пацієнтів відзначався легкий персистуючий перебіг бронхіальної астми.

Середньо-тяжкий персистуючий перебіг захворювання реєструвався у 32,63 %, тяжкий персистуючий перебіг - у 5,2 % дітей, хворих на бронхіальну астму. Встановлено, що 26,36 % дітей з бронхіальною астмою, мали контрольований перебіг, а у 73,63 % хворих реєструвався неконтрольований перебіг захворювання. Кількість хлопчиків, хворих на бронхіальну астму, майже втричі перевищувала кількість дівчаток. Анамнестичними та клініко-параклінічними особливостями розвитку та перебігу бронхіальної астми у дітей переважно були: обтяжена спадковість по материнській лінії (50,52 %); наявність харчової алергії (47,37 %); скарги на сухий кашель (93,60 %) та приступи ядухи вдень і вночі (62,21 %); неконтрольований перебіг захворювання асоціювався, переважно з середнім ступенем тяжкості, найвищими показниками імуноглобуліну Е загального ($762,72 \pm 113,4$ МО/мл) і еозинофільного катіонного протеїну ($158,4 \pm 23,97$ нг/мл) та гіперчутливістю до пилку бур'яну амброзії (58,94 %) і до побутових алергенів - домашнього пилу (35,78 %) і кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* - (29,47 %); до епідермального алергену kota (23,15 %), також побутовими предикторами розвитку персистуючого перебігу було проживання в помешканнях, в яких більше, ніж 10 років, не було ремонту (ВШ= 3,56, ДІ [1,08; 11,68]) та утримання домашніх тварин (ВШ= 6,27, ДІ [1,26; 31,29]).

За даними молекулярно-генетичного дослідження - визначення поліморфізму гену інтерлейкіну-4 (С-589Т) у 89 дітей хворих на бронхіальну астму та у 25 здорових дітей було встановлено, що частота реєстрації генотипів С/С - С/Т - Т/Т гена інтерлейкіна - 4 (С-589Т, rs2243250) склала у дітей з бронхіальною астмою 69,66 % - 22,47 % - 7,87 % і не відрізнялась від здорових дітей (68 % - 24 % - 8 %), а в залежності від рівня забрудненості атмосферного повітря мешканці умовно забруднених районів міста Запоріжжя (Заводського, Шевченківського, Дніпровського) в 97,3 % випадків мали гомозиготний генотип гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), що

асоціювався з неконтрольованим перебігом, та в 2,7 % - гетерозиготний, проти 81 % та 18,97 % цих генотипів у дітей з умовно екологічно чистих районів (Вознесенівський, Олександрівський, Хортицький, Комунарський), причому гетерозиготний генотип асоціювався з контрольованим перебігом захворювання ($p < 0,05$).

При вивченні розподілу генотипів поліморфізму С/А гена колагену COL1A1_1 (rs1107946) та поліморфізму гена ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, що проводилось у 90 пацієнтів хворих на бронхіальну астму та 25 дітей з групи контролю, було встановлено, що генотип А/А гена колагену COL1A1_1 (rs1107946) асоціювався з достовірно нижчими спірометричними показниками форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), життєва ємність легень (ЖЄЛ), об'єм форсованого видоходу за першу секунду (ОФВ₁), генотип С/С – з низькими показниками — максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ (МОШ₇₅) та неконтрольованим перебігом захворювання в 79,69 % випадків, а гомозиготний генотип С/С гена ACTN3 (rs1815739) - з низькими показниками форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видоходу за першу секунду, максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ, та максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ. Дуже низькі показники форсованої життєвої ємності легень реєструвались у 68,75 % дітей з бронхіальною астмою з генотипом А/А гена колагену COL1A1_1 (rs1107946) проти 30,77% пацієнтів з генотипом А/С та 36,17 % - з генотипом С/С ($p < 0,05$). Показники функції зовнішнього дихання (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), життєва ємність легень (ЖЄЛ), об'єм форсованого видоходу за першу секунду (ОФВ₁) у пацієнтів з гомозиготним генотипом С/С гена ACTN3 (rs1815739) були достовірно нижчими ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з гомозиготним генотипом Т/Т, а прохідність великих та дрібних бронхів, що характеризувалась спірометричними показниками максимальної об'ємної швидкості повітря на

рівні видиху 25 % ФЖЄЛ, та максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ була достовірно кращою у дітей з бронхіальною астмою з гомозиготним генотипом Т/Т, ніж у дітей з генотипами С/Т та С/С.

Проведені факторний, регресійний логістичний та ROC аналізи дозволили виділити основні фактори раннього розвитку бронхіальної астми (підвищені показники еозинофільного катіонного протеїну та імуноглобуліну Е загального, клінічні симптоми: сухий кашель і ядуха, гомозиготний тип гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly)), та прогнозувати вік маніфестації порушень функції зовнішнього дихання з формуванням обструктивного типу змін вентиляційних показників, що впливає на ступінь тяжкості бронхіальної астми, з урахуванням поліморфізму генів альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), ACTN3 (rs1815739); колагену COL1A1_1 (rs1107946) та рівнів загального імуноглобуліну Е та еозинофільного катіонного протеїну. Представлені регресійні рівняння та створена математична модель дозволяє з достовірною вірогідністю визначити групу пацієнтів з високим ризиком розвитку важкого перебігу бронхіальної астми, що в подальшому дозволить забезпечити контрольованість цієї хвороби.

Ключові слова: бронхіальна астма, поліморфізм, інтерлейкін-4 (C-589T), альдокеторедуктаза 1 (Glu77Gly), колаген COL1A1_1 (rs1107946), ACTN3 rs1815739, функція зовнішнього дихання, діти.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Зінченко Т.П. Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 20, №4 (109). С. 479-486 (Здобувач виконав літературний пошук, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

2. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion / N. Ye. Shumna, O.S. Fedosieieva, T.P. Zinchenko et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т.21, № 6(117). С. 723-731 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).

3. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С. Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma. *Патологія*. 2019. Т.16, № 3(47). С. 401-407 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).

4. Shumna T. Ye., Fedosieieva O. S., Kamyshnyi O.M. New aspect of studying the mechanisms of development of the lungs ventilation capacity disorders in children with bronchial asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. N10 (6). P.155-170 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).

5. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Гендерні особливості фізичного розвитку дітей з бронхіальною астмою. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 18 березня, 2016. С. 184. (Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).

6. Vadigala Bala Krishna Reddi, Федосєєва О.С. Comparative characteristic of sensibilization of children with bronchial asthma, residents of Ukraine and India. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017*: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю присвячена Дню науки. Запоріжжя, 11-12 травня, 2017. С. 136. (Дисертантом проведена статистична обробка даних та підготовка тез до друку).

7. Федосєєва О. С., Шумна Т. Є., Колесник О. Я. Анамнестичні предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини*: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 1 листопада, 2017. С. 113. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).

8. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Мазур В.І. Порівняльний аналіз гіперчутливості дітей з бронхіальною астмою до пилоквих алергенів за останнє десятиріччя. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 14-15 березня, 2017. С. 251 – 252. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).

9. Федосєєва О.С., Vadigala Bala Krishna Reddi, T. Zinchenco. Comparative characteristic of laboratory data of children with allergic diseases.

Інновації та перспективи сучасної медицини: збірка тез матеріалів V Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО. Чернівці, 4-6 квітня, 2018. С. 289. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).

10. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Особливості спірометрії у дітей з бронхіальною астмою у поєднанні з дисплазією сполучної тканини у дітей. *Актуальні питання лікування алергічних захворювань: збірка тез матеріалів IV Всеукраїнського З'їзду алергологів України. Вінниця, 23-25 травня, 2019. С. 47. (Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

11. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Визначення ролі колагену 1 типу у розвитку бронхоспазму у дітей з бронхіальною астмою. *Здоров'я України. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2 (115). 2019. С. 82-83. (Дисертантом проведена статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*