

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ЧУМАЧЕНКО НІНА ГРИГОРІВНА

УДК 616.248-08-039.71:614.7:611/612

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ
ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ
В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВОМУ РЕГІОНІ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертація є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Науковий керівник – академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Антипкін Юрій Геннадійович,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
НАМН України, директор, завідувач відділення
захворювань органів дихання та респіраторних
алергозів у дітей

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Кривопустов Сергій Петрович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри педіатрії № 2

доктор медичних наук, старший наук. співробітник
Речкіна Олена Олександрівна,
ДУ «Національний інститут фтизіатрії та
пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН
України (м. Київ), завідувач відділення
дитячої пульмонології та алергології

Захист дисертації відбудеться « 11 » квітня 2017 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 04 » березня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання органів дихання продовжують займати одне з провідних місць в структурі загальної захворюваності дитячого віку. Поряд із гострою патологією дихальних шляхів значну частину в структурі цих захворювань складають рецидивні та хронічні хвороби, серед яких бронхіальна астма (БА) залишається найбільш поширеною (Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець, 2014; P. Franklin, 2014).

На теперішній час встановлено, що БА є мультифакторним захворюванням (I. Agache et al., 2012; Н.А. Геппе, 2014; Л.Б. Ярощук, 2015), формування якого відбувається при взаємодії чинників навколишнього середовища та факторів спадкової схильності (S. Vierbaum, 2007; Moffatt MF et al., 2010; А.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, 2013).

Дослідження молекулярно-генетичних основ спадкової схильності до БА в останні роки зосереджені на встановленні ролі різних генів-кандидатів та кодованих ними ферментів в патогенезі БА, а також в ефективності її терапії (С. Ober, Т.С. Yao, 2011; Е.С. Тюменцева, 2011; А.В. Полонников, 2015).

У світі активно досліджується стан системи детоксикації ксенобіотиків і встановлено цілу групу генів-кандидатів (CSP Lima et al., 2010; М. А. Alshagga et al., 2011; С. Els et al., 2014; А. Sharma et al., 2014). В Україні частота поліморфних варіантів цих генів та оцінка можливих асоціацій із розвитком БА вивчена лише в окремих роботах (О.З. Гнатейко, Н.В. Віштак, 2012; Л.О. Безруков та співавт., 2014).

Забруднене оточуюче середовище може негативно позначатися на посиленні оксидантного стресу (S. Piacentini et al., 2010; А.М. Fitzpatrick et al., 2012; А.В. Polonikov, 2015). Це, в решті решт, може бути додатковим обтяжуючим фактором щодо клінічного перебігу БА. З цих позицій важливо вивчити не тільки загально прийняті показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) / антиоксидантного захисту (АОЗ) в організмі дитини, хворої на БА, а й окремі показники у видихуваному повітрі і сироватці крові, які б відображали стан цих систем в тканинах ураженого органу. Такими можуть бути спектр амінокислот в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря (КВП).

Незважаючи на ряд досліджень, пов'язаних з патогенетичними особливостями БА у дітей, що проведені в останні роки (О.М. Охотнікова, 2011; Т.Р. Уманець, Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, 2012; С.М. Недельська та ін., 2014), залишаються не вивченими і потребують подальших розробок ряд аспектів даної проблеми, а саме: визначення прогностичних комбінацій мутантних варіантів генів системи детоксикації та ADRB2, зміни метаболічного стану у дітей з БА в умовах антропогенного навантаження з метою раннього виявлення груп ризику по формуванню та прогресуванню захворювання.

Окрім того, представляється важливим дослідити регіональні особливості спектру патологічних чинників розвитку захворювання і їх потенційний вплив на розповсюдженість БА у дітей, які мешкають в екологічно несприятливому середовищі.

Недостатньо вивченими є і питання відновлювального лікування дітей, хворих на БА, які мешкають в забруднених поллютантами регіонах України.

Особливо це стосується розробки та визначення ефективності удосконалених схем лікувально-профілактичних заходів для даної категорії дітей, спрямованих на корекцію метаболічних порушень.

Вищезазначене визначило вибір напрямку, мету та задачі дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом двох науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»: «Вивчити клініко-параклінічні зміни при бронхообструктивних станах у дітей з екологічно несприятливих районів, розробити методи ранньої діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0106U001799); «Удосконалити методи діагностики та лікування бронхіальної астми, поєднаної з алергічним ринітом у дітей» (№ державної реєстрації 0113U000145).

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні, на основі вивчення генетичних маркерів ризику, клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання та розробити схеми відновлювального лікування.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати захворюваність, поширеність та інвалідність серед дітей з патологією нижніх дихальних шляхів в різних регіонах України за період з 2005 по 2014 рр.

2. Визначити роль антропогенного навантаження у формуванні бронхіальної астми у дітей, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні.

3. Вивчити фактори ризику формування та особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого регіону України (м. Дніпродзержинськ, Дніпропетровська область).

4. На основі результатів аналізу алельного поліморфізму генів ферментів першої – CYP1A1 (T6235C) та другої – NAT2 (C481T, G590A, G857A), GSTM1 («0»), GSTT1 («0») і GSTP1 (A313G) фаз системи детоксикації та ADRB2 визначити роль досліджуваних генетичних чинників у формуванні та прогресуванні бронхіальної астми у дітей, які мешкають в умовах забрудненого навколишнього середовища.

5. Проаналізувати амінокислотний спектр сироватки крові і конденсату видихуваного повітря у дітей, хворих на бронхіальну астму, з метою визначення ролі антропогенного навантаження на метаболічні показники.

6. Розробити та вивчити ефективність застосування удосконалених схем лікувально-профілактичних заходів з включенням препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Об'єкт дослідження – бронхіальна астма у дітей.

Предмет дослідження – розповсюдженість, захворюваність, інвалідність бронхолегеневої патології та БА, поліморфізм генів системи детоксикації та ADRB2, амінокислотний спектр КВП та сироватки крові, препарат метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти.

Методи дослідження: клінічні, анамнестичні, катамнестичні, молекулярно-генетичні, біохімічні та статистичні.

Наукова новизна. Вперше доведено залежність між тяжкістю і неконтрольованим перебігом БА у дітей та концентрацією поллютантів (пилу) в атмосферному повітрі екологічно забрудненого регіону (м. Дніпродзержинськ, Дніпропетровська область).

Вперше встановлені зміни амінокислотного складу сироватки крові та КВП у дітей, хворих на бронхіальну астму, з екологічно несприятливого регіону, які зберігаються у хворих і в періоді клінічної ремісії, що свідчать про порушення обміну речовин в організмі та виснаження АОЗ. Доведено асоціацію обтяженого сімейного алергологічного анамнезу з концентрацією гліцину і метіоніну в сироватці крові та гліцину в КВП.

Вперше визначено поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їх комбінації в генотипі у дітей, хворих на БА, що є факторами підвищеного ризику розвитку БА у дітей.

Науково обґрунтовано клінічну ефективність препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти у дітей з БА. Встановлено, що вказаний препарат впливає на активацію процесів антиоксидантного захисту та може бути рекомендованим в комплексній терапії дітям, хворим на БА, з метою корекції метаболічних порушень та зменшення оксидантного стресу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дисертаційної роботи було застосовано в практичній охороні здоров'я для удосконалення діагностики БА у дітей з екологічно несприятливого регіону, шляхом визначення поліморфізму генів ферментів першої – CYP1A1 (T6235C) та другої – NAT2 (C481T, G590A, G857A), GSTM1 («0»), GSTT1 («0») і GSTP1 (A313G) фаз системи детоксикації ксенобіотиків та ADRB2.

Обґрунтовано доцільність та доведено ефективність включення до комплексного лікування дітей з БА, на тлі базисної медикаментозної терапії препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукових досліджень впроваджено в практичну діяльність закладів охорони здоров'я: КЗ «ДОКДЛ» ДОР» (м. Дніпро), КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 8» ДОР», КЗ «Криворізька міська дитяча лікарня № 4» ДОР», КЗ «Верхньодніпровська центральна районна лікарня» ДОР», КЗ «Криворізька центральна районна лікарня» ДОР», КЗ «Нікопольська центральна районна лікарня» ДОР», КЗ «Верхньодніпровський центр первинної медико-санітарної допомоги».

Ефективність застосування препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти викладено в методичному посібнику: «Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм в клінічній педіатрії» (м. Київ, 2006), який впроваджено в діяльність закладів охорони здоров'я.

Наукові розробки та результати дисертації використовуються в учбовому та науковому процесах на кафедрі педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним, самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведено інформаційно-

патентний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, особисто сформульовано мету роботи та завдання дослідження.

Автором самостійно проведено відбір хворих та розроблено дизайн дослідження, здійснено клінічне спостереження, виконано обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження, статистична обробка отриманих даних, оформлення всіх розділів дисертаційної роботи виконані автором самостійно, на підставі чого були підготовлені до друку наукові статті, сформульовано висновки та розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів здобувача. Матеріали дисертації представлено на: IV конгресі педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (м. Київ, 17–19 жовтня, 2007); науково-практичній конференції «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: національний консенсус» (м. Київ, 2016); XIII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 11–13 жовтня, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових статей в наукових медичних журналах, 4 тези доповідей – у матеріалах науково-практичних конференцій та з'їзді педіатрів України, одержано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 175 сторінках тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел. Роботу ілюстровано 32 таблицями та 10 рисунками, що займають 18 сторінок. Список використаної літератури налічує 249 публікацій, що займають 29 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дизайн дослідження було розроблено, виходячи з поставленої мети та завдань дисертаційної роботи із використанням системного підходу та комплексу досліджень, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біоетики. Дослідження проведено на базі дитячої міської лікарні м. Дніпродзержинськ, у відділенні захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ НАМН України», Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та Інституті молекулярної біології і генетики НАН України (м. Київ).

Дослідження проводилось в III етапі. На I етапі дослідження проведено аналіз захворюваності, поширеності та інвалідності серед дітей з патологією нижніх дихальних шляхів в регіонах України, за даними офіційної державної статистичної інформації МОЗУ (2005–2014 рр.).

Для визначення найбільш забрудненого регіону України та можливої ролі антропогенного навантаження у формуванні БА, проведено аналіз динаміки викидів в атмосферне повітря і обсяги викидів, у розрахунок на 1 особу, за національними та

регіональними даними щодо стану навколишнього природного середовища в Україні (2005–2014 рр.).

З метою встановлення особливостей клінічного перебігу та можливостей раннього прогнозування розвитку БА у дітей з екологічно несприятливого регіону проведено вивчення анамнестичних даних у 125 дітей, віком від 3 до 17 років, які мешкали в м. Дніпродзержинськ (Дніпропетровська область). Діагноз БА було встановлено відповідно до наказу МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».

На II етапі дослідження вивчено фактори ризику формування БА у дітей, в тому числі генетичні та метаболічні особливості захворювання.

Молекулярно-генетичне дослідження алельного поліморфізму генів ферментів першої – CYP1A1 (T6235C) та другої – NAT2 (C481T, G590A, G857A), GSTM1 («0»), GSTT1 («0») і GSTP1 (A31SG) фаз системи детоксикації, а також гена ADRB2 (C79G) було проведено в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України. При проведенні цього дослідження до I групи (основна) входило 62 дитини з екологічно несприятливого регіону (м. Дніпродзержинськ), до II групи (порівняння) – 52 дитини з БА з умовно чистого регіону (Київська обл.). Групи дослідження були співставними, у всіх хворих було встановлено персистуючу БА в стадії клінічної ремісії. Групу контролю склали 86 практично здорових дітей. Поліморфні варіанти генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові стандартним методом (Татарський П.Ф. та співавт., 2011р.).

Особливості метаболічного стану за вмістом амінокислот в сироватці крові та КВП досліджували в двох групах дітей, хворих на БА: I групу (основна) склали 28 дітей з екологічно несприятливого регіону (м. Дніпродзержинськ), II групу (порівняння) – 27 дітей з умовно чистого регіону (Київська обл.). Вміст амінокислот в біологічних матеріалах визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному аналізаторі типу ААА-339 (Чехія), за стандартною методикою (Овчинникова Ю.А., 1974; Сорочан О.О., 2005).

На III етапі дослідження передбачено розробку та вивчення ефективності схем лікувально-профілактичних заходів у дітей з БА, загальними компонентами яких були: лікувально-профілактичне харчування, елімінаційні заходи з урахуванням індивідуальних тригерних факторів, базисна терапія відповідно контролю захворювання, навчання пацієнтів і їх батьків та застосування препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти в комплексній терапії.

З цією метою в дизайні відкритого рандомізованого проспективного порівняльного дослідження вивчено ефективність застосування препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти у 30 дітей основної групи та 30 дітей (порівнювальна група), які отримували базисну терапію відповідно клінічного протоколу без застосування препарату метаболічної дії. Катамнестичні спостереження проведено в обох групах дослідження протягом року.

Стан АОЗ оцінювали за показниками активності супероксид-дисмутази (СОД) та глутатіон-S-трансферази (GST), визначення яких проводили до- та після проведеної комплексної терапії.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження здійснювалась на персональному комп'ютері за загальноприйнятими методами статистичного аналізу, вибір яких визначався у кожному конкретному випадку.

Для порівняння кількісних ознак застосовували параметричні (t-критерій Стьюдента) і непараметричні (U-критерій Манна-Уїтні) критерії. Дані представлено у вигляді середніх значень і помилки середнього ($M \pm m$) та 95 % вірогідного інтервалу (ВІ).

Аналіз відмінності частот у двох незалежних групах за однією ознакою проводився з використанням таблиць спряженості 2×2 або 3×2 за критерієм χ^2 Пірсона. Для оцінки ступеню взаємозв'язку факторів ризику наводили показник відношення шансів (ВШ) та його 95 % вірогідного інтервалу. Для оцінки тісноти (сили) та напряму кореляційного зв'язку між двома ознаками, застосовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) та коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (r). Статистично значущими вважалися відмінності даних і кореляція між даними при $p < 0,05$, що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

При аналізі захворюваності та поширеності патології органів дихання серед дитячого населення України (2005–2014 рр.) встановлено збільшення показників захворюваності на 12,6 % і поширеності на 8,5 %. При цьому, протягом останніх років, стабільно високі показники поширеності бронхолегеневої патології було зареєстровано в Дніпропетровській, Івано-Франківській, Запорізькій, Київській, Львівській, Харківській та Чернігівській областях України.

За десятирічний період встановлено чітку тенденцію до зниження інвалідності дитячого населення від хвороб органів дихання в 1,8 рази (з 7,0 до 4,0 на 10 тис. дит. нас.), проте питома вага БА в структурі інвалідності бронхолегеневої патології у дітей залишалась незмінно високою і складала 90 %.

Аналізуючи захворюваність і поширеність БА в регіонах України визначено тенденцію до зниження даних показників на 17 %. Це свідчить про проблему гіподіагностики даного захворювання, що поряд з високою питомою вагою (90 %) БА в структурі інвалідності бронхолегеневої патології у дітей та неконтрольованим перебігом (76 %) захворювання вказує на недосконалість існуючих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у даного контингенту дітей.

За національними та регіональними даними щодо стану навколишнього природного середовища (2005–2014 рр.) встановлено, що найбільш несприятливим регіоном є Дніпропетровська область, а умовно чистим – Київська область, про що свідчило перевищення концентрації поллютантів (пил, діоксид сірки, діоксид азоту, оксид вуглецю) в атмосферному повітрі в 4–6 разів, а обсяги викидів у розрахунку на 1 особу – в 2–4 рази в Дніпропетровській проти умовно чистого регіону Київської областей.

Крім того, встановлено пряму кореляційну залежність помірної сили між захворюваністю БА у дітей м. Дніпродзержинськ (Дніпропетровська обл.) та вмістом в атмосферному повітрі – пилю ($r=0,63$).

Вищезазначене обумовило вибір даного регіону України для подальшого дослідження як екологічно несприятливого.

Враховуючи екологічний стан в зазначеному регіоні, було проведено аналіз клінічних особливостей перебігу БА у дітей. Проведені дослідження показали перевагу неконтрольованого перебігу захворювання (76,0 %), що асоціювалося з більшою частотою загострень на тлі ГРВІ і потребувало стаціонарного лікування.

Визначення чинників схильності до неконтрольованого перебігу БА у дітей з екологічно несприятливого регіону дозволило виділити домінуючу роль таких факторів: чоловіча стать (60,8 %), молодший шкільний вік (63,2 %), обтяжена спадковість за алергічними захворюваннями – 84 %, ($p<0,05$). При цьому, найчастіше БА поєднувалась з алергічним ринітом (64,8 %, $p<0,05$).

За результатами молекулярно-генетичного аналізу поліморфних варіантів генів ферментів першої – CYP1A1 (T6235C) та другої – NAT2 (C481T, G590A, G857A), GSTM1 («0»), GSTT1 («0») і GSTP1 (A313G) фаз системи детоксикації, а також гена ADRB2 (C79G) варто зазначити відсутність статистично достовірних відмінностей у частоті генотипів за поліморфними варіантами генів GSTM1, GSTT1 і CYP1A1 між I і II групами обстеження та контрольною групою.

Результати аналізу генотипів за поліморфними локусами генів GSTP1 (313G), NAT2 (481T) та гена ADRB2 (C79G) в I і II групах обстеження та контрольній групі представлені на рис. 1.

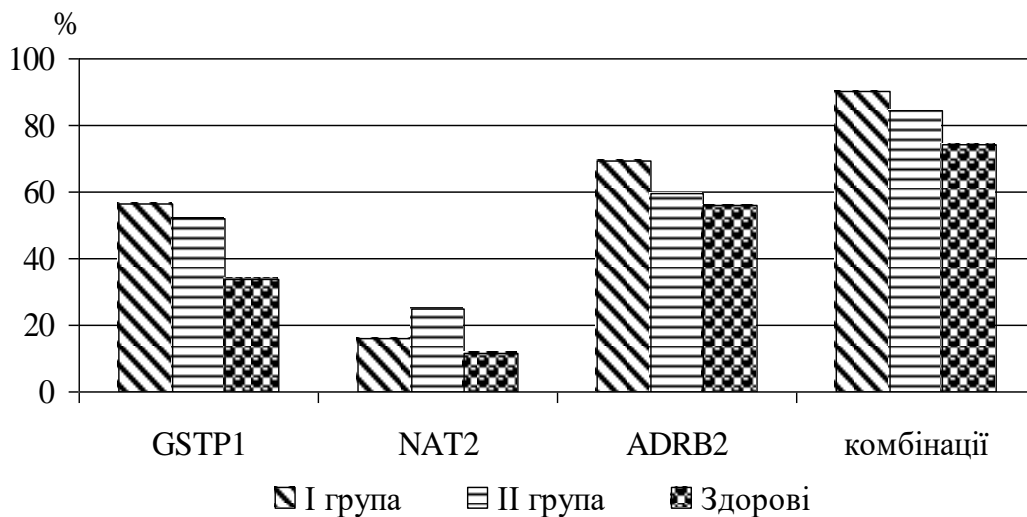


Рис. 1. Частота індивідів з генотипами до складу яких входять поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їхні комбінації у обстежених дітей з БА

Встановлено, що сумарна частота гетеро- та гомозиготних носіїв поліморфного алеля 313G гена GSTP1 є вірогідно вищою ($p<0,05$) в групах дослідження: в I групі склала 56,5 %, в II групі – 51,9 % порівняно з контрольною (33,7 %). Таку ж закономірність спостерігали і для частот даного алеля у відповідних групах. За результатами розрахунку показників ВШ, визначено, що і для гетеро-, і для

гомозиготних носіїв поліморфного алеля 313G гена GSTP1 ризик розвитку БА у дітей збільшується у 2,5 рази (ВШ = 2,548, ВІ – 95 %: 1,3–4,93).

На основі отриманих результатів дослідження та даних літератури (S. Piacentini et al., 2010; A. Sharma et al., 2014) можна припустити, що підвищення частоти носіїв поліморфного варіанта 313G гена GSTP1, який корелює із зменшенням активності ферментів родини GST, внаслідок чого у пацієнтів з таким генотипом зростає рівень вільних радикалів. Останнє призводить до збільшення ризику виникнення ОС у клітинах бронхолегеневої системи.

Встановлено, що частота гомозиготних носіїв поліморфного алеля 481T гена NAT2 є статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$) в II групі (25 %) порівняно з контрольною групою (11,6 %). Тенденцію до зростання частоти індивідів з таким генотипом спостерігали і в I групі (16,1 %). За результатами біохімічних досліджень визначено, що активність ферментів NAT у всіх «повільних ацетиляторів» знижена, в середньому на 20 %, порівняно з нормою («швидкими ацетиляторами»). Отже, як і для поліморфного варіанта 313G гена GSTP1, менш функціонально активні форми ферменту гена NAT2 можуть спричиняти зростання оксидативного стресу, який є одним із чинників БА у дітей. Отримані нами результати і дані, одержані іншими дослідниками (Makarova S.I. et al., 2002; Korytina G.F. et al., 2004; Karanus A. 2012), свідчать на користь того, що «повільне» ацетилювання є фактором підвищеного ризику розвитку БА у дітей.

При вивченні алельного поліморфізму послідовності гена ADRB2 показано, що сумарна частота гетеро- та гомозиготних носіїв поліморфного варіанта 79G гена ADRB2 є статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$) в I групі (69,4 %) порівняно з контрольною групою (55,8 %). Тенденцію до збільшення частоти таких генотипів також спостерігали в II групі обстеження (59,6 %). Зважаючи на те, що β_2 -адренорецептори локалізовані практично на всіх клітинах імунної відповіді, індивіди з такими поліморфними алелями, можливо, є більш чутливими до алергенів та, як наслідок, до розвитку алергії і запалень різного характеру. На користь цього свідчать отримані дані стосовно підвищення частоти носіїв поліморфного варіанта 79G гена ADRB2 у групі пацієнтів, які мешкають в антропогенно забрудненому регіоні (м. Дніпродзержинськ), у порівнянні з контрольною групою та групою пацієнтів з умовно чистого регіону.

Для аналізу можливого кумулятивного ефекту поліморфних варіантів 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2, частота яких статистично вірогідно переважала в групах дітей, хворих на БА, окремо вивчено індивідів з генотипами, до складу яких входили ці поліморфні варіанти. Знайдено, що частота індивідів з генотипами, до складу яких входять поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їхні комбінації, є статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$, ВШ = 3,28, ВІ – 95 %: 1,215–8,474) в I групі обстеження (90,3 %) порівняно з контрольною групою (74,4 %). Тенденцію до збільшення частоти цих генотипів спостерігали в II групі обстеження (84,6 %).

Таким чином, поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їхні комбінації в генотипі визначені як фактори підвищеного ризику розвитку БА у дітей в екологічно несприятливому регіоні.

Враховуючи роль даних генів в реалізації ОС проведено вивчення та порівняльний аналіз вмісту амінокислот в сироватці крові та КВП, як маркерів та значущих метаболітів, що приймають участь в катаболічних процесах в організмі, а також ферментів АОЗ.

При порівнювальному аналізі показників АКС сироватки крові в групах дітей з БА і здорових, встановлено достовірні статистичні відмінності між I і II групами обстеження та контрольною групою. Так, у I і II групах знижено вміст гістидину на 26 % і 27,1 % ($p < 0,05$), цистеїну на 71,4 % і 39,4 % ($p < 0,05$) відповідно проти групи здорових дітей і підвищено вміст глутамінової кислоти в I групі на 60 %, в II групі на 36,3 % ($p < 0,05$) – табл. 1.

Таблиця 1

Амінокислотний склад сироватки крові у дітей з БА, (мг%)

Амінокислота	Здорові, n=27	I група БА, n=28	II група БА, n=27
Лізин	9,04±0,51	7,48±0,49*	8,32±0,50
Гістидин	5,15±0,33	3,81±0,19*	4,11±0,21*
Аргінін	5,97±0,28	5,89±0,32	5,78±0,29
Орнітин	3,42±0,24	3,40±0,19	3,41±0,22
О-пролін	0,00	0,00	0,00
Аспарагінова кислота	0,77±0,04	2,31±0,12*	0,91±0,09
Треонін	5,74±0,37	5,51±0,25	5,53±0,32
Серин	5,70±0,39	6,32±0,17	5,91±0,34
Глутамінова кислота	2,32±0,27	5,79±0,50*	3,64±0,31*
Пролін	8,73±0,54	8,00±0,54	8,42±0,54
Гліцин	7,11±0,46	7,66±0,23	7,45±0,36
Аланін	12,32±0,72	13,60±0,64	12,74±0,66
Цистеїн	3,86±0,29	1,11±0,07*	2,34±0,12*
Валін	10,50±0,43	9,34±0,30*	9,94±0,38
Метіонін	1,32±0,07	1,39±0,08	1,30±0,08
Ізолейцин	2,99±0,25	2,97±0,10	2,96±0,15
Лейцин	6,30±0,42	6,39±0,17	6,35±0,27
Тирозин	5,08±0,35	4,62±0,33	4,82±0,37
Фенілаланін	3,67±0,28	4,44±0,24*	3,84±0,30

Примітка. * – статистична відмінність між показниками в групах здорових і хворих дітей, $p < 0,05$

При дослідженні АКС в КВП встановлено підвищення концентрації гліцину ($p < 0,05$), що достовірно не відрізнявся в обстежених групах дітей.

Слід зазначити, що встановлено кореляційний зв'язок в АКС в зазначених біологічних матеріалах, що свідчило про взаємозв'язок між локальними та системними метаболічними порушеннями у дітей, хворих на БА (рис. 2). Це підтверджено даними кореляційного аналізу між гліцином і цистеїном ($p < 0,05$).

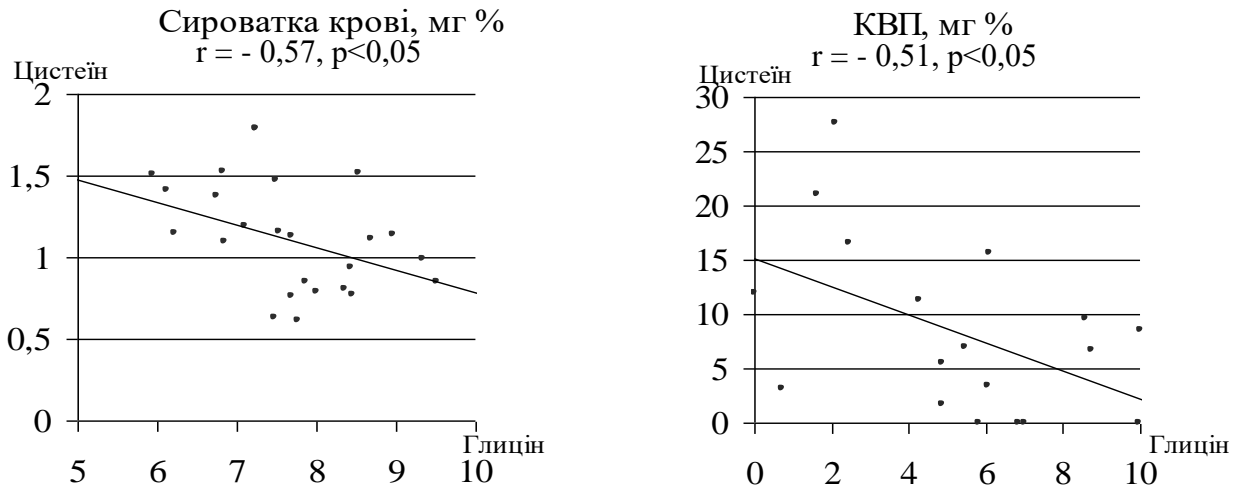


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом окремих (цистеїн і гліцин) амінокислот в біологічних матеріалах (сироватка крові і КВП) дітей з БА

Виявлені зміни вказували на наявність ОС у обстежених дітей, особливо вираженого у дітей з тяжким неконтрольованим перебігом БА.

Важливим є також встановлення кореляційного взаємозв'язку між змінами в АКС сироватки крові: вмісту гліцину ($r_s=0,56$; $p<0,05$) і метіоніну ($r_s=-0,46$; $p<0,05$) та обтяженим сімейним алергологічним анамнезом; між змінами в АКС сироватки крові – гліцину ($r_s=0,45$; $p<0,05$), треоніну ($r_s=0,44$; $p<0,05$), валіну ($r_s=-0,54$; $p<0,05$), фенілаланіну ($r_s=-0,49$; $p<0,05$) та тяжкістю захворювання.

Визначені зміни АКС сироватки крові у дітей, хворих на БА, (м. Дніпродзержинськ): зниження вмісту цистеїну в 3,5 рази та підвищення глутамінової в 2,5 рази і аспарагінової кислот – в 3 рази ($p<0,05$) в порівнянні із здоровими дітьми, вказують на певну роль антропогенного навантаження на метаболічні показники, та наявність вираженого ОС, який зберігається у хворих і в періоді клінічної ремісії. Також зазначені зміни вказують на специфічність метаболічних порушень, що характерні для дітей з БА зазначеного регіону (табл. 1).

Отримані клініко-параклінічні дані дозволяють зробити висновок, що на тлі комбінації поліморфних варіантів 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 під впливом поллютантів відбувається формування метаболічних порушень, що обумовлює посилення ОС, який сприяє маніфестації БА у дітей. Це в подальшому впливає на перебіг захворювання, а саме формування тяжких неконтрольованих форм БА і обґрунтовує доцільність розробки схем поліпшення ефективності лікувально-профілактичних заходів.

Враховуючи визначений вплив метаболічних порушень на перебіг БА та відому метаболічну дію препарату на основі похідної сполуки бурштинової кислоти на процеси ПОЛ і АОЗ, було вивчено ефективність даного препарату на зазначені процеси у обстежених дітей, хворих на БА.

Антиоксидантні властивості та відсутність протипоказів до застосування препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти, обґрунтували

його включення до комплексу лікування обстежених дітей з БА, загальними компонентами якого були: лікувально-профілактичне харчування, елімінаційні заходи з урахуванням індивідуальних тригерних факторів, базисної терапії відповідно контролю захворювання, навчання пацієнтів та їх батьків.

Проведеними дослідженнями встановлено, що включення препарату метаболічної дії до комплексу лікування обстежених дітей з БА, сприяло підвищенню активності GST на 29,4 % ($p < 0,05$) і СОД на 60,0 % ($p < 0,001$). Це підтверджувало можливість похідної сполуки бурштинової кислоти впливати на ОС за рахунок підвищення активності ферментів АОЗ.

Для визначення ефективності схеми лікувально-профілактичного комплексу з включенням препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти у дітей, хворих на БА, проведено катamnестичне спостереження в основній та порівнювальній групах дітей протягом 1 року. У дітей, основної групи, які отримували комплексне лікування, було виявлено позитивну динаміку клінічних симптомів. У основній групі дітей з НКБА було встановлено зменшення загострень в 2,2 рази, при ЧКБА – в 2,6 рази ($p < 0,05$) проти групи порівняння, в якій було встановлено зменшення загострень в 1,6 рази, як при НКБА, так із ЧКБА. Однак, повного контролю БА у частини хворих досягти не вдалось: чим тяжчий перебіг, тим складніше було досягти позитивної клінічної динаміки.

За даними катamnестичного спостереження протягом 1 року встановлено, що в основній групі дітей кількість хворих з контрольованою формою БА збільшилась з 23,3 % до 56,7 % ($p < 0,05$) (рис. 3).

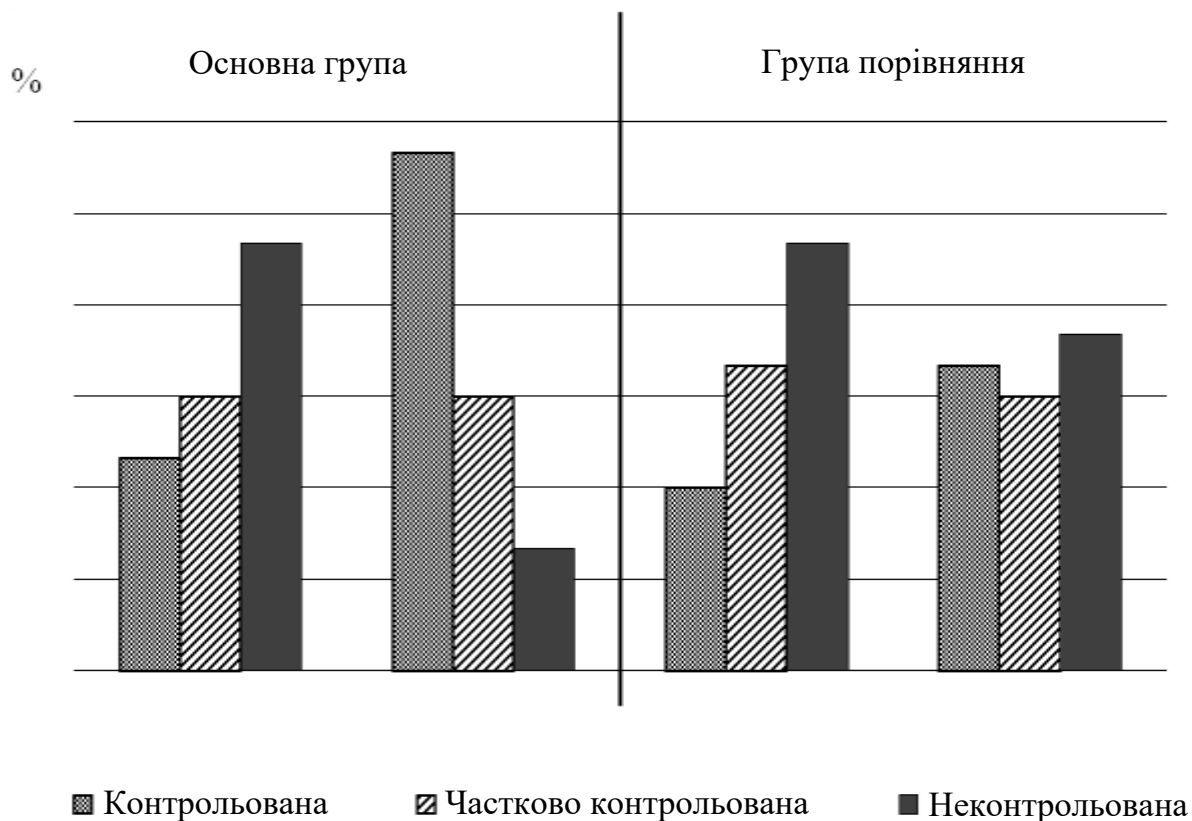


Рис. 3. Динаміка клінічного перебігу БА у дітей на тлі лікування із включенням препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити фактори підвищеного ризику розвитку БА у дітей, якими є поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їхні комбінації в генотипі. Під впливом поллютантів в організмі дитини виникають чи посилюються метаболічні порушення, що призводять до функціонального виснаження ферментативного ланцюгу АОЗ та активації процесів ОС, який сприяє маніфестації БА у дітей та впливає на формування тяжкого неконтрольованого перебігу захворювання.

Включення в лікувальний комплекс препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти дозволило підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів, знизити ризик інвалідизації дітей за рахунок збільшення в 2 рази кількості хворих з контрольованим перебігом БА.

ВИСНОВКИ

1. Бронхіальна астма у дітей є важливою медико-соціальною проблемою сучасної педіатрії. Збільшення забруднення навколишнього середовища, поява нових хімічних алергенів призводять до зростання кількості хворих на бронхіальну астму з неконтрольованим перебігом; пізня діагностика та недостатня ефективність лікувально-профілактичних заходів призводить до прогресування хвороби та ранньої інвалідизації дітей, що визначає актуальність дослідження.

2. За результатами аналізу статистичних даних МОЗУ (2005–2014 рр.) в Україні має місце зростання захворюваності органів дихання на 12,6 % та зниження інвалідності в 1,8 рази ($p < 0,05$), проте питома вага бронхіальної астми в структурі інвалідності бронхолегенової патології залишається незмінною і складає 90,0 %.

3. Встановлено перевищення середньо-статистичних показників поширеності та захворюваності на бронхіальну астму у дітей, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні України (Дніпропетровська область) на 40,1 %, що корелює з вмістом в атмосферному повітрі забруднюючої речовини – пилу ($r_s = 0,630$, $p < 0,05$). Так, у Дніпропетровській області антропогенне навантаження у розрахунку на 1 особу (кг) має перевищення в 2–4 рази, а викиди в атмосферне повітря – в 4–6 разів порівняно з умовно чистим екологічним регіоном (Київська область). Існує залежність між тяжкістю ($r_s = 0,650$, $p < 0,05$) і неконтрольованим перебігом бронхіальної астми у дітей ($r_s = 0,530$, $p < 0,05$) та концентрацією поллютантів в повітрі.

4. У дітей, хворих на бронхіальну астму, переважають поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їхні комбінації в генотипі, які є факторами підвищеного ризику розвитку захворювання. Наявність даної комбінації поліморфних варіантів генів у дітей, хворих на бронхіальну астму, які мешкають в умовах антропогенного навантаження (Дніпропетровська область) складає 90,3 % ($p < 0,05$). Визначено, що і для гетеро- і для гомозиготних носіїв поліморфного алеля 313G гена GSTP1 ризик розвитку бронхіальної астми збільшується в 2,5 рази (ВШ=2,548, ВІ – 95 %:1,3 – 4,93).

5. У дітей, хворих на бронхіальну астму, в періоді клінічної ремісії, з екологічно несприятливого регіону визначаються зміни в амінокислотному складі

сироватки крові: підвищення вмісту глутамінової кислоти в 2,5 рази та аспарагінової кислоти в 3 рази ($p < 0,05$) і зниження вмісту цистеїну в 3,5 рази ($p < 0,05$), що свідчить про інтенсивність метаболічного обміну та виснаження системи антиоксидантного захисту.

6. У дітей, хворих на бронхіальну астму, з екологічно несприятливого регіону має місце пряма кореляційна залежність між концентрацією гліцину ($p < 0,05$) і метіоніну ($p < 0,05$) в сироватці крові та обтяженим сімейним алергологічним анамнезом. Підвищення вмісту амінокислоти гліцину в конденсаті видихуваного повітря ($p < 0,05$) встановлено у всіх дітей, хворих на бронхіальну астму, незалежно від мешкання.

7. Включення в комплекс лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти підвищує у них активність ферментів антиоксидантного захисту глутатіон-S-трансферази на 29,4 % ($p < 0,05$) та супероксид-дисмутаза на 60 % ($p < 0,001$).

8. Встановлено, що у дітей, хворих на бронхіальну астму, які отримували удосконалений лікувально-профілактичний комплекс із застосуванням препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти покращується самопочуття. Кількість випадків з контрольованою бронхіальною астмою збільшилось в 2 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності прогнозування БА у дітей з екологічно несприятливого регіону доцільним є визначення поліморфних алелів генів підвищеного ризику розвитку БА у дітей: GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їх комбінацій з урахуванням впливу факторів середовища і сімейного анамнезу.

2. Дітям, хворим на БА, які мають обтяжений сімейний анамнез, рекомендовано проводити дослідження амінокислотного спектру сироватки крові та конденсату видихуваного повітря з метою встановлення метаболічних порушень та вчасного проведення їх корекції.

3. З метою підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів та корекції метаболічних порушень у дітей, хворих на БА, рекомендовано на тлі базисної медикаментозної терапії, лікувально-профілактичного харчування, елімінаційних заходів з урахуванням індивідуальних тригерних факторів, навчання пацієнтів та їх батьків призначити препарат метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ефективний підхід до лікування кашлю при обструктивних захворюваннях органів дихання / Ю. Г. Антипкін, Л. П. Арабська, С. І. Толкач, О. А. Смірнова, Н. Г. Чумаченко, Т. Д. Задорожна, О. І. Пустовалова // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 2 (30). – С. 75–79. Автор провела відбір джерел і аналіз даних літератури.

2. Дослідження можливої ролі поліморфізму генів CYP1A1 GSSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2 і ADRB2 у розвитку бронхіальної астми у дітей / П. Ф. Татарський, Н. Г. Чумаченко, А. М. Кучеренко, Р. В. Гулковський, Л. П. Арабська, О. А. Смірнова, С. І. Толкач, Ю. Г. Антипкін, Л. А. Лівшиць // *Biopolymers and Cell*. – 2011. – Vol. 27. – № 1. – Р. 1–7. *Автор провела відбір хворих, клінічне обстеження хворих, збір та аналіз матеріалу, систематизувала отримані результати, провела аналіз одержаних даних.*

3. Динаміка захворюваності і поширеності бронхолегеневої патології у дітей / Ю. Г. Антипкін, Н. Г. Чумаченко, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманець // *Современная педиатрия*. – 2016. – № 1. – С. 73–77. *Автор провела ретроспективний аналіз розповсюдженості та захворюваності бронхолегеневої патології у дітей, написала основні розділи статті і висновки, забезпечила оформлення статті.*

4. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми у дітей різних вікових груп в регіонах України / Ю. Г. Антипкін, Н. Г. Чумаченко, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин // *Перинатология и педиатрия*. – 2016. – № 1. – С. 95–99. *Автор провела ретроспективний аналіз розповсюдженості та захворюваності бронхіальної астми у дітей, написала основні розділи статті і висновки, забезпечила оформлення статті.*

5. Ефективність застосування монтелукасту у дітей дошкільного та шкільного віку з легким персистуючим перебігом бронхіальної астми / Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин, О. І. Пустовалова, Н. Г. Чумаченко // *Астма та алергія*. – 2016. – № 1. – С. 73–77. *Автор провела відбір джерел і аналіз даних літератури.*

6. Чумаченко Н. Г. Клініко-анамнестичні особливості бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого регіону / Н. Г. Чумаченко // *Перинатология и педиатрия*. – 2016. – № 3. – С. 98–101. *Автор самостійно провела аналіз, написала основні розділи статті і висновки, забезпечила оформлення статті.*

7. Патент на корисну модель № 14296, Україна, МПК А61К 33/00. Спосіб лікування бронхообструктивних станів у дітей / Арабська Л. П., Антипкін Ю. Г., Смірнова О. А., Толкач С. І., Чумаченко Н. Г. – № u200510025 ; заявл. 25.10.05 ; опубл. 15.05.06, Бюл. № 5. *Автор провела відбір джерел і аналіз даних літератури.*

8. Особливості захворюваності на респіраторну патологію дітей – мешканців екологічно забрудненого міста Дніпродзержинськ // Л. П. Арабська, Н. Г. Чумаченко // *Сучасні проблеми клінічної педіатрії : матеріали IV конгресу педіатрів України, (17–19 жовт. 2007 р., Київ)*. – К., 2007. – С. 125–126.

9. Чумаченко Н. Г. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей з зони екологічного неблагополуччя. Стендова доповідь : наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: національний консенсус», (13–14 квіт. 2016 р., Київ). *Автор самостійно провела аналіз факторів ризику БА у дітей, написала тези і висновки.*

10. Діагностична цінність бронхопровокаційного тесту з метахоліном при бронхообструктивному синдромі у дітей. Тези. / Антипкін Ю. Г., Лапшин В. Ф., Уманець Т. Р., Толкач С. І., Смірнова О. А., Чумаченко Н. Г., Степанова Л. С.,

Кондратенкова Т. В., Матвеева С. Ю., Вербицька Л. Є., Бартенев С. Г., Надточій Т. Г., Бартенєва Ю. Ю., Ласкаржевська І. А. // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії : матеріали XIII з'їзду педіатрів України, (11–13 жовт. 2016 р., Київ). – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 22. *Автор провела клінічне обстеження хворих та обробку і аналіз одержаних даних.*

11. Чумаченко Н. Г. Амінокислотний спектр сироватки крові дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом. Тези / Н. Г. Чумаченко // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії : матеріали XIII з'їзду педіатрів України, (11–13 жовт. 2016 р., Київ). – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 109. *Автор самостійно провела аналіз амінокислотного спектра крові у дітей з брохообструктивними станами, написала тези і висновки.*

АНОТАЦІЯ

Чумаченко Н. Г. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів при бронхіальній астмі у дітей, що мешкають в екологічно несприятливому регіоні. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена проблемі удосконалення лікувально-профілактичних заходів при БА у дітей з екологічно несприятливого регіону на основі вивчення особливостей перебігу захворювання, поліморфізму генів та метаболічних змін в організмі за показаннями амінокислотного спектру сироватки крові і конденсату видихуваного повітря та корекції лікування.

За даними клініко-анамнестичних досліджень визначено особливості перебігу БА у дітей, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні.

На основі результатів молекулярно-генетичних досліджень встановлені поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів GSTP1, NAT2 і ADRB2 та їхні комбінації в генотипі, які є факторами підвищеного ризику розвитку БА у дітей.

Встановлені зміни спектру амінокислот сироватки крові і КВП у дітей, хворих на БА, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні, вказують на наявність вираженого ОС, який зберігається у хворих і в періоді клінічної ремісії, а також на специфічність метаболічних порушень.

Удосконалено схему лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на БА, з включенням до лікувального комплексу препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, екологічно несприятливий регіон, поліморфізм генів, амінокислоти, бурштин.

АННОТАЦИЯ

Чумаченко Н. Г. Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий у детей, больных на бронхиальную астму, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена проблеме усовершенствования лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей из экологически неблагоприятного региона на основании изучения особенностей клинического течения болезни, полиморфизма генов GSTP1, NAT2 і ADRB2 и метаболических изменений в организме по результатам анализа показателей аминокислотного состава сыворотки крови и конденсата выдыхаемого воздуха.

Исследование проводилось в три этапа. На I этапе исследования проведено ретроспективный анализ заболеваемости, распространенности и инвалидности патологии нижних дыхательных путей у детей из разных регионов Украины за период 2005–2014 гг. Выявлено увеличения показателей заболеваемости на 12,6 %, распространенности на 8,5 %. За исследуемый период отмечается тенденция к снижению инвалидности от патологии нижних дыхательных путей в 1,8 раза (от 7,0 до 4,0 на 10 тыс. дет. нас.). Удельный вес БА в структуре инвалидности бронхолегочной патологии у детей остается неизменно высоким и составляет 90 %.

При анализе заболеваемости и распространенности БА по регионам Украины имеет место тенденция к снижению этих показателей на 17 %, но в некоторых регионах регистрируется их увеличение.

За результатами анализа национальных и региональных данных о состоянии окружающей среды в Украине (2005–2014 гг.) установлено, что Днепропетровская область относится к наиболее загрязненному региону, а к условно чистому – Киевская область.

На II этапе исследования, изучены факторы риска формирования БА у детей, которые живут в экологически неблагоприятном регионе, а также роль антропогенной нагрузки на метаболические показатели у детей з БА. Проведен анализ результатов аллельного полиморфизма генов ферментов первой – CYP1A1 (T6235C) и второй- NAT2 (C481T, G590A, G857A), GSTM1 («0»), GSTT1 («0») і GSTP1 (A313G) фаз системы детоксикации и ADRB2 в формировании и прогрессировании БА у детей з БА из регионов з разной степенью загрязненности окружающей среды и здоровых детей из группы контроля.

По данным клиничко-анамнестических исследований установлено, что у детей з БА, которые живут в экологически неблагоприятном регионе, превалирует неконтролируемое течение болезни (76,0 %), что приводит к необходимости применения неотложных мероприятий и стационарном лечении. Из факторов склонности к неконтролируемому течению болезни преобладали мужской пол (60,8 %), младший школьный возраст (63,2 %), отягощенный аллергический анамнез

(84 %, $p < 0,05$). БА чаще всего сочеталась с аллергическим ринитом (64,8 %, $p < 0,05$).

Молекулярно-генетические исследования показали, что полиморфные варианты 313G, 481T и 79G генов GSTP1, NAT2 и ADRB2, а также их комбинации в генотипе, составляют факторы повышенного риска развития БА у детей.

Учитывая роль данных генов в реализации окислительного стресса, проведено изучение и сравнительный анализ содержания аминокислот в сыворотке крови и КВВ, как маркеров и значимых метаболитов, принимающих участие в катаболических процессах организма. У детей с БА, которые живут в экологически неблагоприятном регионе, имело место повышение содержания аминокислот в сыворотке крови: глутаминовой кислоты в 2,5 раза и аспарагиновой кислоты в 3 раза и снижение содержания – цистеина (в 3,5 раза), что свидетельствует об интенсивности метаболического обмена и истощении системы антиоксидантной защиты. Имела место прямая корреляционная связь между концентрацией глицина и метионина в сыворотке крови и отягощенным семейным аллергологическим анамнезом.

Выявленные количественные и качественные изменения аминокислотного состава сыворотки крови и КВВ указывали на наличие окислительного стресса, а также на специфичность нарушений, характерных для детей, больных на БА, которые живут в экологически неблагоприятном регионе.

На III этапе исследования изучена и доказана эффективность лечебно-профилактических мероприятий у детей с БА, с включением в лечебный комплекс пациентов препарата метаболического действия на основании производной янтарной кислоты. По данным катamnестического наблюдения установлено, что схема лечения с включением в лечебный комплекс препарата метаболического действия на основании производной янтарной кислоты у детей с БА, способствует улучшению самочувствия. Количество случаев с контролируемой БА увеличилось в 2 раза.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, экологически неблагоприятный регион, полиморфизм генов, аминокислоты, янтарин.

SUMMARY

Chumachenko N. G. Optimization of preventive measures when bronchial asthma for children living in ecologically unfavorable region. – The Manuscript rights.

Dissertation for the scientific degree candidates of Medical Sciences in specialty 14.01.10 – pediatrics. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The dissertation is dedicated to the problem of improvement of preventive measures against asthma disease among children from ecologically unfavorable region by studying the characteristics of the disease, gene polymorphisms and metabolic changes in indications of the amino-acid spectrum of blood, condensate of exhaled breath and correction of treatment.

According to clinical-anamnesis studies, it is defined peculiarities of asthma among children living in ecologically unfavorable region.

On the basis of the results of molecular-genetic studies, it is found polymorphic variants 313G, 481T and 79G genes GSTP1, NAT2 and ADRB2 and their combinations in genotype, which are the factors of increased risk of asthma among children.

It is defined the changes of serum-amino range and exhaled breath condensate among children with asthma, who live in ecologically unfavorable region. It means the presence of a pronounced oxidative stress, which kept among patients in clinical remission period, and also shows the specificity of metabolic disorders.

The scheme of preventive measures for children with asthma has been improved, with the inclusion into therapeutic complex a drug with metabolic action of derivative compounds of succinic acid.

Key words: children, bronchial asthma, ecologically unfavorable region, gene polymorphism, amino acids, amber.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АКС	– амінокислотний спектр
АОЗ	– антиоксидантний захист
АФК	– активні форми кисню
БА	– бронхіальна астма
ВРО	– вільно радикальне окислення
ВІ	– вірогідний інтервал
ВШ	– відношення шансів
ІГКС	– інгаляційні глюкокортикостероїди
КВП	– конденсат видихуваного повітря
НКБА	– неконтрольована бронхіальна астма
ОС	– оксидантний стрес
ПДРФ	– поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПМД	– препарат метаболічної дії
ПОБ	– перекисне окислення білків
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
СОД	– супероксид-дисмутаза
ЧКБА	– частково контрольована бронхіальна астма
ADRB2	– ген β 2-адренорецепторів
CYP1A1	– ген цитохрому P-450 1A1
GSTM1	– ген глутатіон- S- трансферази класу T1
GSTT1	– ген глутатіон- S- трансферази класу M1
GSTP1	– ген глутатіон- S- трансферази класу P1
GST	– глутатіон- S- трансфераза
p	– статистичний рівень значущості