

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
„ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ“

На правах рукопису

ЧУМАЧЕНКО НІНА ГРИГОРІВНА

УДК 616.248-08-039.71:614.7:611/612

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

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Антипкін Юрій Геннадійович,
академік НАМН України

Київ – 2017

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначок, символів, одиниць, термінів	3
Вступ	4
Розділ 1. Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми у дітей (огляд літератури	10
1.1. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми	11
1.2. Окиданти та антиоксиданти, метаболічні зміни при бронхіальній астмі у дітей.....	21
1.3. Сучасний підхід до корекції метаболічних порушень при бронхіальній астмі у дітей	29
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	34
2.1. Об'єкт та дизайн дослідження	34
2.2. Методи досліджень	37
Розділ 3. Ретроспективний аналіз захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей в регіонах України за період 2005 – 2014 роки	43
3.1. Аналіз захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей в різних регіонах України за 10 років	43
3.2. Динаміка інвалідності серед дітей з патологією органів дихання в регіонах України	46
3.3. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей у різних вікових груп в регіонах України	51
Розділ 4. Роль екологічних чинників у формуванні бронхіальної астми у дітей м. Дніпродзержинськ	62
4.1. Роль екологічних факторів у формуванні БА у дітей з екологічно несприятливого регіону	62
4.2. Аспекти оточуючого середовища та особливості захворюваності БА у дітей в екологічно несприятливому та умовно чистому регіонах	68

Розділ 5. Клінічні особливості обстежених дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону м. Дніпродзержинськ	73
5.1. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей	73
5.2. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей	76
5.3. Спадкові чинники у формуванні бронхіальної астми у дітей м. Дніпродзержинськ в залежності від району мешкання	80
Розділ 6. Роль алельного поліморфізму генів системи детоксикації та ADRB2 у формуванні БА у дітей	86
Розділ 7. Дослідження метаболічних змін у дітей, хворих на бронхіальну астму, з екологічно несприятливого регіону	96
7.1. Особливості амінокислотного складу сироватки крові та конденсату видихуваного повітря у дітей з бронхіальною астмою	96
Розділ 8. Ефективність лікувально –профілактичних заходів для дітей, хворих на бронхіальну астму, з екологічно несприятливого регіону	112
8.1. Клінічна ефективність застосування препаратів метаболічної дії, що містять похідну сполуку бурштинової кислоти у дітей, хворих на бронхіальну астму	112
8.2. Розробка лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на бронхіальну астму, з екологічно несприятливого регіону	122
Аналіз та узагальнення результатів дослідження	130
Висновки	144
Практичні рекомендації	146
Список використаних джерел	147

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧОК, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ

АКС – амінокислотний спектр
АОЗ – антиоксидантний захист
БА – бронхіальна астма
БГР – бронхіальна гіперреактивність
ВРО – вільно радикальне окислення
ВІ – вірогідний інтервал
ВШ – відношення шансів
ГДК – гранично допустимі концентрації
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
КВП – конденсат видихуваного повітря
ОС – оксидантний стрес
НКБА – неконтрольована бронхіальна астма
ПОБ – перекисне окислення білків
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
СОД – супероксиддисмутаза
ФЗД – функція зовнішнього дихання
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
IL – інтерлейкіни
NO – оксид азоту
p – статистичний рівень значущості
Th – T – лімфоцити

ВСТУП

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 [11, 30, 91, 126, 135, 154, 169, 199, 205].

БА у дітей є однією з найбільш вагомих медико-соціальних проблем педіатрії, що обумовлено її суттєвим впливом на якість життя хворих, ранньою інвалідизацією дітей та значними економічними втратами [7, 27, 30, 45, 116, 150, 154, 214]. За даними ВООЗ понад 300 мільйонів людей в усьому світі мають БА. Однак, незважаючи на це, остаточно підрахувати ризик цього захворювання неможливо, як і прогнозувати перебіг хвороби, особливо у дітей [169].

За останні два десятиліття у зв'язку зі збільшенням забруднення навколишнього середовища, появою нових хімічних алергенів зростає кількість хворих на БА в усьому світі [7, 13, 126, 148, 169, 178, 237].

Встановлено, що БА є спадковим багатфакторним захворюванням [16, 91, 152, 153], формування якого відбувається при взаємодії генетичних факторів між собою та факторами навколишнього середовища, провідна роль в якій належить поліморфізму генів «схильності» до розвитку захворювання [29, 37, 42, 72, 99, 125].

Дослідження молекулярно-генетичних основ спадкової схильності до БА зосереджені на встановленні ролі різних генів-кандидатів та кодованих ними ферментів в патогенезі БА, а також в ефективності її терапії. Інтенсивно вивчаються гени, які пов'язані з відповіддю на протиастматичне лікування: гени, що кодують β -2 рецептори [22, 29, 32, 37, 43, 68, 122, 146, 187].

У світі активно досліджується стан системи детоксикації ксенобіотиків і встановлено цілу групу генів-кандидатів [176, 182, 208, 249]. В Україні частота

цих генів та оцінка можливих асоціацій поліморфних варіантів із розвитком бронхіальної астми вивчена лише в окремих роботах [21, 49, 99].

Незважаючи на ряд досліджень, пов'язаних з патогенетичними особливостями БА у дітей, що проведені в останні роки [10, 91, 107, 118, 152, 153, 163], 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.

Тому, з метою розкриття механізмів формування та прогресування БА у дітей, з точки зору метаболічних змін і впливу екологічно несприятливих чинників на ці зміни, важливим є вивчення стану амінокислотного спектру сироватки крові та конденсату видихуваного повітря у даної категорії дітей.

Окрім того, представляється важливим дослідити регіональні особливості 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 з БА, які мешкають в екологічно забруднених 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, 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 2014рр.

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 бронхіальної астми, поліморфізм генів системи

детоксикації та ADRB2, амінокислотний спектр конденсату видихуваного повітря 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 з 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 (ОС).

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); з'їзді педіатрів України (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. Дисертацію викладено 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.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ЕКОЛОГІЧНИХ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Бронхіальна астма (БА) – це хронічне захворювання із складним багатокомпонентним механізмом розвитку та прогресуванням і належить до числа найбільш розповсюджених алергічних захворювань в дитячому віці [14, 24, 38, 63, 85, 91, 104, 145, 148, 192]. За критеріями поширеності, важкості перебігу, складності у діагностиці, терапії та реабілітації БА займає провідне місце серед «захворювань сторіччя». Цією патологією страждають до 300 мільйонів мешканців планети [45, 127, 144, 206]. Показники захворюваності на БА в різних країнах та популяціях коливаються в межах 1 % - 18 % [24, 108]. У дітей цей показник складає 5-10 % в популяції і залежить від віко-статевих характеристик та має стійку тенденцію до зростання [18, 58, 127, 149, 161, 163, 172, 173, 204]. В Україні у 2015 році було зареєстровано 37 422 (0,49%) дітей, хворих на БА, ці цифри є свідченням гіподіагностики захворювання [7, 27, 64, 131, 149].

БА залишається однією із найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної педіатрії [26, 27, 45, 116, 149, 154]. Особливу значимість проблемі надає положення згідно якого, захворювання, яке почалось в дитячому віці, часто продовжується в дорослому віці, приводить до зниження якості життя, може бути причиною інвалідності, а інколи і гибелі пацієнта [7, 24, 27, 44, 104, 156, 206].

БА у дітей надзвичайно актуальна проблема. У 2011 році на нараді ООН по неінфекційним захворюванням (Noncommunicable Diseases – NCDs) увагу було зосереджено на збільшенні загрози БА і інших неінфекційних захворювань глобальному здоров'ю, соціальному благополуччю і економічному розвитку [46].

Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових ефективних лікарських препаратів, освічення

хворих та лікарів, створення спеціальних програм ВООЗ до теперішнього часу не відомий вклад різних факторів ризику в формуванні фенотипу БА, їх прогностична цінність і вплив на досягнення контролю симптомів хвороби [153, 160, 175, 223].

Бронхіальна астма як багатофакторна патологія. БА – це типове мультифакторне захворювання, клінічна маніфестація якого відбувається внаслідок складної взаємодії генетичних факторів з відповідними чинниками оточуючого середовища [14, 18, 23, 24, 27, 44, 58, 85, 104, 117, 120, 122, 156, 169, 200].

Багатофакторний характер формування БА, що включає генетичну схильність [18, 61, 72, 83, 116], вплив навколишнього середовища [5, 7, 18, 137, 200], імунні і нейрогенні ланки неспецифічної і специфічної гіперреактивності [23, 27, 56, 117], роль вірусно-мікробного чинника [75, 97, 116, 117], вимагає врахування кожного додаткового компонента, здатного впливати на перебіг астми [110].

Причинами, що приводять до виникнення патологічних змін у дітей, хворих на БА, можуть бути різні тригери: алергени, вірусні інфекції, активне і пасивне тютюнопаління, зовнішні хімічні поллютанти на фоні взаємодії з генетичними факторами [13, 17, 37, 57, 85, 153].

У відповідності із сучасними уявленнями фактори ризику розвитку БА поділяють на внутрішні (вродженні, ендогенні) та зовнішні (екзогенні). Внутрішні фактори, перш за все, відображають особливості патогенетичних механізмів, що проходять на клітинному і молекулярному рівнях, зовнішні – контакти з причинно-значимими алергенами, об'ємом терапії та іншим [27, 85].

1.1. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей

1.1.1. Внутрішні фактори ризику розвитку бронхіальної астми.

Внутрішніми (вродженими) факторами ризику розвитку БА у дітей є: атопія,

генетична схильність, гіперреактивність дихальних шляхів, стать і расова належність [27, 44, 85, 104].

БА в дитячому віці у 80-90 % випадків має, в основному, atopічний характер. Атопія – спадкова схильність до IgE обумовленій імунній відповіді організму з розвитком вираженої алергічної реакції на контакт з алергенами оточуючого середовища [15, 85, 107, 110, 117, 246]. При atopії дисбаланс між Th-1– і Th-2 клітинами характеризується підвищенням активності Th-2, виробленням основних цитокінів, які контролюють алергічне запалення (IL-4, IL-13, IL-5, IL-10 і ін.), гіперпродукцією IgE-антитіл, вивільненням медіаторів алергічних реакцій (гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, триптази та ін.), які в свою чергу викликають підвищення судинної проникності, спазм гладкої мускулатури бронхів, гіперсекрецію слизу, міграцію еозинофілів і Th-2 клітин в слизові оболонки дихального тракту. Вище перелічені процеси реалізуються розвитком хронічного алергічного запалення [26, 38, 56, 58, 107, 116, 163, 217, 239, 245].

Реалізація atopічної схильності, як правило, проходить в ранньому віці, часто в 2-6 років життя дитини. Проте, БА у дітей формується в усіх вікових періодах, однак, її дебют в 50–80 % відмічається до 5 років і визначається клінічними особливостями її перебігу, тяжкістю, різною відповіддю на терапію [105, 156, 149, 162, 185, 198, 241]. Діти, з дебютом захворювання в ранньому віці, мають більш високий ризик формування персистуючого перебігу БА у підлітковому періоді життя [130, 185, 202]. Вік дебюту визначається гендерною різницею хворих. Серед дітей, хворих на БА, в молодшому віці превалюють хлопчики, а в періоді пубертату – збільшується кількість дівчаток і перебіг хвороби у них є важчим [25, 38, 118, 104, 114, 117, 202].

Алергічне запалення є складним каскадом взаємодії між запальними ефекторними клітинами, а саме епітеліоцитами, опасистими клітинами, базофілами, лімфоцитами, дендритними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами, що продукують різні запальні медіатори [11, 205, 177, 227].

Хронічне запалення обумовлює розвиток бронхіальної гіперчутливості, що проявляється рецидивними симптомами захворювання: епізодами свистячих хрипів, кашлем, утрудненим диханням та відчуттям здавленості в грудях [11, 24, 31, 63, 110, 185, 195, 205, 207].

Ризик розвитку БА зростає у дитини, якщо у родичів є комбінація atopії та бронхіальна гіперреактивність (БГР). Бронхіальна гіперреактивність – стан дихальних шляхів, що характеризується швидким і вираженим звуженням у відповідь на вплив провокуючих факторів, які в нормі не викликають або практично не викликають бронхоспазму. БГР може бути використана для прогнозу БА і зниження легеневої функції в дитячому віці [85, 117, 171, 202].

Успадкування БГР пов'язують із 5, 6, 11 і 14 хромосомами. Гіперреактивність дихальних шляхів контролюється окремим геном, який розташований в хромосомі 5q. Загальновизнаною концепцією розвитку БА є хронічне алергічне запалення дихальних шляхів, яке зберігаються і під час клінічної ремісії, що свідчить про персистенцію хронічного алергічного запального процесу [27, 104, 117, 202, 213, 216].

1.1.2. Генетичні фактори ризику розвитку захворювання. Вивчення спадкових основ atopічних захворювань – напрямок сучасної науки, який стрімко розвивається [40, 42, 43, 72, 182, 208, 213]. У останні роки виявлено гени atopії, які локалізуються в 3, 5, 6, 11, 13, 14, 16, 17 хромосомах людини, що дало змогу визнати їх маркерами atopії, які можна виявити задовго до розвитку atopічних захворювань [92, 118, 120, 182]. Виконані в багатьох країнах дослідження виявили високу вірогідність розвитку atopії у дітей, при виявленні випадків алергії в роду [185, 202, 203, 241]. Сімейний анамнез алергічних захворювань залишається кращим маркером щодо ризику розвитку алергії у дитини [5, 84, 134, 156, 169, 202]. Більш сильним предиктором atopії являється atopічний статус матері [84]. Відомо, що спадкова обтяженість по алергічним захворюванням визначає більш тяжкий перебіг БА [85, 114, 236, 241].

Вплив генетичних факторів на розвиток БА знаходиться в межах 35-94% [18, 37, 44]. За останні 20 років дослідження генетичних основ алергології досягли значних успіхів і стало очевидним, що розвиток алергічних захворювань часто обумовлений участю багатьох функціонально взаємопов'язаних генів [72, 92, 213, 249].

Серед генетичних факторів, що впливають на формування і перебіг БА, можна виділити головні гени і гени –«модифікатори», взаємодія яких визначає фенотипові особливості захворювання [44, 177, 246, 247].

За даними досліджень останніх років основні гени, відповідальні за розвиток БА, локалізовані в хромосомах 1, 2q, 4q, 5p, 9, 13q, 16q, 17q, 19q, 20p, 21q [15, 18, 92, 120, 182, 203, 249]. Встановлена асоціація БА з поліморфними варіантами сотень генів. Установлено, що чим вище ступінь схильності до алергії, тим меншого впливу необхідно із зовні для маніфестації хвороби. Генетична гетерогенність визначає фенотипові різноманіття БА [44, 176, 203].

Ідентифіковано більше 150-генів кандидатів: гени цитокінів і їх рецепторів (TNFA, CCL5, IL4, IL4RA, IL12B, IL13); ген бета-2 адренорецепторів (ADRB2); гени IgE-рецептора (FCERI, FCERII) ; гени NO-синтаз (NOS3, NOS2 і NOS1); гени фази біотрансформації ксенобіотиків (GSTM1, GSTP1 і GSTT1); гени локалізовані в області 17q12 –q21 (ORMDL3, GSDMB, ZPBP2 і IKZF3). Для різних рас, народів, народностей частоти алелів і спектр генів-кандидатів значно різняться [43, 68, 72, 92, 161, 176, 202].

У результаті повногеномного аналізу (GWAS), проведеного в 19 країнах, виявлена чітка асоціація однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), локалізованих в області 17q12-21q (гени ORMDL3, GSDMB) у дітей, хворих на БА [182, 213, 249]. Виявлена їх етнічна різниця у європеїдів, афроамериканців, японців, китайців, корейців, а також у жителів Волго-Уральського регіону [72, 92, 176].

Серед чинників, які порушують генетичну стабільність при БА, виділяють вплив інфекційних і неінфекційних алергенів, включаючи пряму цитогенетичну дію вірусів, а також непрямі ефекти бактеріальних і вірусних агентів,

підвищений викид медіаторів запалення та алергії, кількісну та функціональну недостатність клітинної ланки імунітету [10, 28, 115, 215, 242].

Стійкість організму до несприятливих факторів оточуючого середовища залежить від активності роботи ферментів системи детоксикації ксенобіотиків. Перша фаза детоксикації ксенобіотиків забезпечується, головним чином, суперсімейством цитохрому Р-450 (СYP-450). В результаті дії ізоферментів Р-450 проходить активація ксенобіотиків з утворенням проміжних електрофільних метаболітів (вільних радикалів, пероксидів, активного кисню і азоту), які являються потенційно небезпечними для клітин [44, 72, 89, 134, 146].

Система другої фази представлена генним сімейством глутатіон-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) і генами ацетилювання (NAT2, NAT1). Під впливом цих ферментів ксенобіотики і ендотоксини перетворюються в водорозчинні нетоксичні продукти, які виводяться із організму через легені, нирки, кишечник – 3 фаза. Генетично запрограмована система виведення ксенобіотиків робить унікальними адаптаційні можливості кожної людини, її стійкість або, навпаки, чутливість до шкідливих факторів оточуючого середовища [68, 89, 147, 203, 208].

Гетерогенність запального процесу при БА в деякій частині визначається генетичним компонентом, який формує здатність дихальний шляхів захищати себе від вдихання патогенних речовин, які поступають із оточуючого середовища. Детоксикація чужорідних речовин здійснюється при допомозі класу ферментів глутатіон-S-трансфераз (GST) [29, 68, 71, 80, 183, 209, 210].

Популяції людини відрізняються генетичним поліморфізмом GSTT1 і GSTM1, які зв'язані з делеціями значної частини ферментів обох генів, які перетворюють їх в функціонально неповноцінні (нуль-алелі T1del та M1del), в результаті втрати ферментативної активності певної ізоформи. Порушення ферментативної активності GST знижує їх детоксикаційну функцію і призводить до накопичення в організмі ксенобіотиків, частково в бронхах. Це визначає активацію ефекторних клітин місцевого захисту дихальних шляхів (еозинофілів і нейтрофілів) і їх накоплення [68, 147, 203, 208].

Гени ферментів системи детоксикації розглядають, як можливі маркери спадкової схильності до atopії і асоційованих захворювань у зв'язку з тим, що їхні білкові продукти беруть участь у метаболізмі медіаторів алергічного запалення, а також у регуляції механізмів ОС, які відіграють важливу роль в патогенезі БА у дітей [29, 87, 203, 208, 209, 249].

Бета-2 – адренорецептори локалізуються у бронхах, судинах більшості органів, а також практично в усіх клітинах, причетних до імунної відповіді. Їхнє збудження викликає розширення бронхів, що вказує на важливу роль адренорецепторів у нормальному функціонуванні дихальної системи. Індивіди, у яких спостерігають знижену активність β -2 – рецепторів, мають більший ризик розвитку клінічної картини БА через звуження бронхів. Ще одним вагомим доказом, на користь асоціації порушень у гені β -2 адренорецептора з патогенезом БА, є дані про високу ефективність терапії БА у дітей із використанням стимуляції β -2 –агоністами [55]. При вивченні ефективності інгаляційної терапії β -агоністами у хворих з БА виявлено залежність між бронходилатацією та певними однонуклеотидними поліморфізмами гена ADRB2 [61, 63, 120].

Важливим напрямком сучасних генетичних досліджень являється визначення варіантів генів при допомозі яких можна прогнозувати індивідуальний перебіг захворювання і відповідь на терапію [44, 72, 99, 121, 122, 147, 231, 234].

Персоніфікований прогноз БА можливо буде складатися з персональних факторів ризику навколишнього середовища і комплексу генів, які сприятимуть розвитку і персистенції БА [32, 42, 147, 234].

Незважаючи на успіхи у вивченні генетики БА, залишається багато невирішених питань: кількість патогенетично значимих генів (полігенне успадкування), можливий вплив генів на різні ознаки у фенотипі (плейотропний ефект), етнічна і генетична гетерогенність. Актуальним залишається питання пошуку генетичних маркерів, що визначають не лише виникнення, але й тяжкість перебігу [72, 234, 246].

До внутрішніх факторів ризику формування БА у дітей, певною мірою, можна віднести стимулятори розвитку внутрішньоутробної сенсibiliзації плода.

Признаними факторами ризику розвитку, в послідуєчому atopічних захворювань, є перинатальні фактори (гестози вагітних, загроза переривання вагітності, анемія, гострі інфекції в період вагітності та ін.), несприятливі фактори інтранатального періоду (гостра асфіксія, низька або висока маса тіла новонародженого, неонатальна жовтуха, пізнє прикладання до грудей матері та ін.) [5, 59, 85, 118, 194].

Усвідомлення генетичних механізмів виникнення БА призведе до нового розуміння генезу захворювання і дозволить зробити значний крок у розробці методів лікування і профілактики. Визначення ступеню спадкової схильності до БА та ідентифікація значущих факторів середовища не лише підвищить рівень надання допомоги хворим, але й дозволить розробити заходи дієвої профілактики астми, провести індивідуальний підбір методів лікування із врахуванням особливостей генотипу кожного хворого.

1.1.3. Зовнішні фактори ризику розвитку і тригери загострення БА у дітей. У розвитку БА, як багатофакторного захворювання, відіграють важливу роль як внутрішні фактори ризику, що обумовлюють розвиток захворювання, так і зовнішні фактори, що провокують появу симптомів. Зовнішні фактори ризику здатні викликати розвиток БА у прихильних до неї дітей [178, 223].

За оцінками закордонних та вітчизняних учених, стан здоров'я залежить від якості навколишнього середовища на 20-60% [17, 89, 104, 212, 237]. Відмічено за останні два десятиліття ріст розповсюдженості алергічних хвороб серед населення, в тому числі і дітей, більшість дослідників зв'язують, в значній мірі, із забрудненням оточуючого середовища [13, 34, 212, 237].

Алергічні захворювання відносяться до індикаторів здоров'я населення у зв'язку зі станом оточуючого середовища, рекомендованим Європейським регіональним бюро(ЕРБ) ВООЗ в рамках стратегії "Здоров'я для всіх" [13].

До факторів зовнішнього середовища, що мають вплив на організм людини відносять ксенобіотики. Ксенобіотики – чужорідні для організму речовини: промислові відходи, препарати побутової хімії, вакцини, віруси та ін., які не використовуються організмом у якості джерел енергії, пластичних матеріалів чи каталізаторів. Попадаючи в оточуюче середовище в значних кількостях, ксенобіотики можуть бути причиною багатьох захворювань, впливати на генетичний апарат організмів, викликати їх загибель або мутації, порушувати рівновагу природних процесів у біосфері [67, 77, 132, 137, 196].

Вплив забруднення атмосферного повітря у промислових містах збільшує напругу неспецифічних адаптаційних реакцій, про що свідчать відхилення у показниках (імунологічних, біохімічних, морфологічних) умовного контролю. У містах України спостерігається інтенсивне забруднення атмосферного повітря, яке у свою чергу викликає захворювання верхніх дихальних шляхів, у тому числі різні прояви алергічного стану. Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між захворюваністю на БА і забрудненням атмосферного повітря такими поширеними алергенними чинниками, як нетоксичний пил та діоксид азоту [34, 77, 137].

Велика кількість експериментальних, клінічних і епідеміологічних досліджень свідчать про те, що фактори оточуючого середовища, швидка урбанізація, незадовільний контроль за забрудненням оточуючого середовища, складний характер забруднюючого повітря має вплив на посилення симптомів астми. Доказано, що розповсюдженість симптомів астми вище у дітей, що живуть біля джерел транспортного забруднення [34, 77, 93, 178, 196].

Перспективним напрямком наукових досліджень у клінічній педіатрії є науково обґрунтована розробка комплексних критеріїв оцінки стану здоров'я дітей різних вікових груп, створення системи моніторингу здоров'я дітей у регіонах із різними соціально-економічними та екологічними умовами [7, 207, 214, 223].

У провідних промислових містах Придніпровського регіону – Дніпропетровську та Дніпродзержинську було проведено аналіз щодо вмісту в

атмосферному повітрі пилу, оксиду вуглецю, діоксиду азоту, діоксиду сірки, сірководню, формальдегіду, фенолу, бенз(а)пірену (1991-2006 рр.) за результатами спостережень Держкомгідромету і міських СЕС. Аналізуючи результати спостережень встановлено, що до організму дітей, мешканців промислових міст Дніпропетровськ, Дніпродзержинськ, надходить більша добова доза, ніж в інших регіонах України (Київ) вуглецю оксиду – в 2,8 рази, фенолу – в 3,3 рази, формальдегіду – в 2,2 рази, бенз(а)пірену – бенз(а)пірену до 3,5 разів. Найменшого аерогенного навантаження зазнають діти, мешканці району порівняння (Київ): встановлено, що до їх організму надходження пилу і вуглецю оксиду в 2,1 рази нижче, формальдегіду – в 1,4 рази ($p < 0,05-0,001$), ніж в районі з інтенсивним транспортним рухом. До організму дітей, мешканців промислового району, надходження діоксиду сірки перевищує в 2,8 рази, сірководню – в 1,5 рази ($p < 0,05$) проти району порівняння [132].

Залишається актуальною проблема радіаційного забруднення різних областей України і його патогенного впливу на організм дитини.

В умовах багатокомпонентного забруднення атмосферного повітря актуальним є не стільки рівень захворюваності, скільки можливість визначення потенційного ризику окремих форм патологій [77].

Значний вклад в забруднення оточуючого середовища вносить хімізація сільського господарства. Особливу стурбованість викликає використання модифікованих речовин, барвників, консервантів при виготовленні продуктів харчування [89].

Багаточисельні наукові дані дозволяють віднести респіраторні інфекції в групу ризику алергічних захворювань та їх загострень [1, 5, 7, 61, 75, 88, 95, 96, 116, 242]. Часті респіраторні інфекції усугубляють фізіологічний дефіцит синтезу INF- γ , сприяють більш активному виробленню IL-10 і формують Th-2 тип адаптивної імунної відповіді. У часто хворіючих дітей з обтяженим алергологічним анамнезом має місце зниження активності усіх показників INF-статусу і рівня сироваткових IgA и IgM. Часті респіраторні інфекції пошкоджують епітеліальний покрив слизових оболонок і порушують бар'єрні

функції респіраторного тракту дитини, сприяють формуванню гіперчутливості рецепторів епітелію до аероалергенів, що приводить до епізодів свистячого дихання і виникненню БА у генетично обтяжених осіб. Установлена висока ступінь асоціації перенесених в ранньому віці вірусних інфекцій з формуванням БА і атопії в послідуючі роки життя дитини [5, 7, 28, 75, 88, 116, 215, 248].

У розвитку БА приймають участь як генетичні фактори, так і не генетичні фактори, які можуть визначити тяжкість і персистенцію астми. Приступи астми найбільш часто викликають інфекції верхніх дихальних шляхів і фізичні навантаження [46, 180, 198, 242]. До 80% приступів БА у дітей зв'язують з гострими респіраторно вірусними інфекціями [28].

Часті прояви атопії в ранньому віці зв'язані з харчовими алергенами. Наявність харчової алергії являється фактором ризику розвитку симптомів БА у дітей у віці 2-3 роки, які частіше мають генетичну схильність. У дітей раннього віку частота харчової алергії складає 6-8%. Найчастіше її викликають білки коров'ячого молока, курині яйця. У дітей шкільного віку розповсюдженість харчової сенсibiliзації зменшується і починає превалювати аеросенсибилізація [118, 125, 151].

Виходячи із сучасних наукових уявлень, пізніє прикладання новонародженого до грудей матері і подовженість грудного вигодовування менше 6 місяців порушують становлення мікрофлори кишечника у дитини і урівноваженої відповіді клітин Т-хелперів (Th-1=Th-2=Th-3/Th-1), формування харчової толерантності і являються фактором ризику розвитку БА [114, 194] і, навпаки, подовжене грудне вигодовування розглядається як захист від алергічних захворювань, включаючи астму [46, 194].

Попадаючи в організм через дихальну та травну систему, шкіру, багаточисленні патогенні фактори чинять різноманітний вплив, одним із яких є утворення великого числа активних форм кисню, які приводять до розвитку гіпоксії і оксидантного (окислювального) стресу.

1.2. Окислювальний стрес та антиокислювальний захист при БА у дітей

На сучасному етапі БА розглядається як хронічне алергічне запалення дихальних шляхів, в якому приймають участь багаточисленні клітини і клітинні елементи – еозинофіли, тучні клітини, Т- лімфоцити, макрофаги, медіатори [24, 27, 117, 227].

Основним і обов'язковим ланцюгом патогенезу БА являється підвищення чутливості і реактивності бронхів, які лежать в основі нестабільності дихальних шляхів, що проявляється вираженою бронхоконстрикторною реакцією на широкий спектр екзогенних та ендogenous факторів [27, 85, 117, 163, 189, 234].

До гіперреактивності бронхів може приводити запалення слизової дихальних шляхів. Суттєва роль при цьому належить молекулярно-біохімічним порушенням в організмі, які характеризуються підвищенням процесів вільнорадикального окислення (ВРО), надмірним утворенням активних форм кисню (АФК) і ослабленням ефективності антиокислювального захисту (АОЗ) та розвитком окислювального (окислювального) стресу (ОС) одного із ключових ланцюгів патогенезу [43, 47, 87, 163, 204, 211, 229, 230].

В нормі АФК необхідні для реалізації багатьох найважливіших фізіологічних і метаболічних процесів в організмі таких, як регуляція внутрішньоклітинних процесів, обмін речовин, акумуляція і біотрансформація енергії, ферментативний каталіз, передача інформації, експресія генів, ділення клітин, імунна відповідь та ін.. Практично люба окислювальна реакція супроводжується утворенням АФК, таких як супер окислювальний аніонний радикал (O_2^-), пероксид водню (H_2O_2), гідроксильний радикал (НО), оксид азоту (NO), гіпохлорна кислота (HOCl), пероксидний радикал (ROO) і гідропероксидний радикал (НОО). Основними джерелами АФК в легенях і бронхіальному дереві є нейтрофіли, еозинофіли, альвеолярні макрофаги, епітеліальні клітини бронхів і клітини ендотелію [43, 140, 158, 211, 229, 230].

Загальновідомо, що АФК є хімічно високоактивними частками, що легко вступають в реакції із найрізноманітнішими класами речовин. Тому багато

біологічно значимих компонентів живих тканин – білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, вуглеводи – можуть легко підлягати окислювальній модифікації [87, 140, 211, 226].

Черезмірна продукція АФК може стати причиною гибелі епітеліоцитів і других клітин легеневої тканини при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання. АФК– індуковане ушкодження тканини респіраторного тракту при різних запальних захворюваннях, являється одним із основних патогенетичних факторів, що обумовлює як тяжкість, так і перебіг хвороби [1, 2, 47, 158, 211, 230].

Показано, що в силу високої реакційної здібності АФК можуть незворотно пошкоджувати такі біологічно важливі молекули, як ДНК, РНК, білки, ліпіди, що приводить до порушення структури і функції біомембран, руйнуванню різних клітин і тканин [2, 87, 140, 204, 226, 211].

Таким чином, з одного боку, кисень є основним учасником метаболізму аеробних організмів, джерелом метаболічної енергії, з іншого боку, кисень – джерело АФК. Коли процеси утворення і знезараження АФК виходять із під контролю, порушується баланс між інтенсивністю окислювальних і антиокислювальних реакцій, в результаті чого накопичуються продукти вільнорадикального окислення (ВРО), що приводить до дисбалансу в системі "оксиданти–антиоксиданти", який обумовлений значним підвищенням продукції АФК і (або) зниженням активності АОЗ та спричиняє розвитку ОС [43, 87, 140, 158, 204, 209, 211, 229, 243].

Вклад різних ланцюгів ВРО в розвиток окремих патологій може відрізнятися, наприклад, при атеросклерозі найбільш важливе значення мають реакції перекисного окислення ліпідів, при нейродегенеративних захворюваннях – окислювальне пошкодження білків, при онкологічних захворюваннях – модифікація нуклеїнових кислот. У хворих БА виявлено підвищення індикатора ОС малонового діальдегіду і зниження показників антиоксидантного захисту глутатіону, основного антиоксиданту плазми (трансферину і церулоплазміну) і еритроцитів (супероксиддисмутази і каталази)

[31, 159, 188, 201, 204, 219, 222]. Відповідно, і найбільш ефективними будуть лікарські засоби з різними мішенями антиоксидантного захисту [76].

Найбільш значну роль ОС має в молекулярних механізмах патогенезу захворювань бронхолегеневої системи, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, а також екзо- і ендogenous факторами активації процесів ВРО в респіраторних шляхах [140, 188, 211, 229].

Респіраторний тракт (РТ) піддається постійному безпосередньому впливу екзогенних оксидантів, які знаходяться у повітрі (ксенобіотиків); ненасичені жирні кислоти легеневої тканини служать субстратом для реакції перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); поллютанти та мікроорганізми викликають активацію фагоцитів, які продукують при цьому значну кількість АФК [43, 188, 211].

Збиткове утворення АФК може приводити до виснаження резервів АОЗ та розвитку окислювального ушкодження різних типів клітин бронхолегеневої системи. Джерелом утворення вільних радикалів в тканинах легень і дихальних шляхів є ферменти прооксидантної дії такі як NADPH –оксидазафагоцитуючих клітин, ксантиноксидази клітин ендотелію, мітохондріальна цитохром с оксидаза і мікросомальні монооксигенази [43, 87, 121, 140, 221].

Окислювальний стрес, індукований в бронхолегеневій системі під впливом факторів оточуючого середовища прооксидантної природи (алергени рослинного та тваринного походження, збудники інфекції, поллютанти атмосферного повітря та ін.) на фоні зниження активності АОЗ і збиткової генерації АФК мають не тільки етіопатогенетичний зв'язок, але і приводять до вторинних патологічних змін в дихальних шляхах і легеневій тканині на фоні уже сформованого захворювання [1, 43, 188].

Сьогодні доведено, що в стані окислювального стресу під впливом АФК, перекисному окисленню підлягають не тільки ліпіди, але й білки плазматичних мембран. Вважається, що негативний ефект окислювально-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окислені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Продукти вільнорадикального окислення білків призводять до окислювального ураження

ДНК. При цьому перекисне окислення білків (ПОБ) є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, але й найбільш раннім маркером окислювального стресу. Динаміка змін продуктів ПОБ є відображенням ступеня окислювального ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму [47, 87, 94, 211, 221, 226, 229].

АОЗ включає в себе велику кількість ланцюгів регуляції, але генетично детермінованим являються тільки антиокислювальні ферменти, які характеризуються між індивідуальними відмінностями у зв'язку з наявністю в структурі їх генів функціонально неповноцінних поліморфних алелів. Наявність ДНК-поліморфних генів ферментів АОЗ робить кожен людину унікальною у відношенні регуляції антиокислювального статусу, фактично визначає індивідуальну чутливість чи стійкість до ушкоджуючої дії окислювачів оточуючого середовища і розвитку патологічних процесів таких як БА [43, 209, 210].

Недостатнє функціонування АОЗ в бронхолегеневій системі при БА може проявлятися дефіцитом і (або) пониженою активністю таких ферментів як: 1) глутатіонпероксидази 1, 2, 3 і 4 типів та каталази, здійснюючих детоксикацію пероксиду водню і органічних гідропероксидів; 2) ферментів метаболізму глутатіона – глутаматцистеїнлігази і глутатіонредуктази, які можуть бути причиною ендогенного дефіциту природного антиоксиданту глутатіона; 3) других ферментів (NQO1, ERHX1, PON1 і PON2), здійснюючих детоксикацію реактивних метаболітів, в тому числі, які утворюються в результаті метаболічної активації цитохрому P450 на 1-й фазі біотрансформації ксенобіотиків [43, 80, 121, 221, 226, 243].

Так, багаточисленними біохімічними дослідженнями встановлено, що у хворих БА відбуваються суттєві зрушення в балансі між продукцією окислювачів і вмістом антиокислювачів, що проявляються через мірною активністю окислювальних ферментів і збитковою генерацією вільних радикалів, а також суттєвим зниженням активності і (або) вмістом ферментів АОЗ. Зміни вмісту окислювачів, антиокислювального захисту і маркерів

окислювального стресу виявлені, як в бронхолегеневих рідинах, мокроті, сироватці, плазмі крові і клітинах дихальних шляхів так і в конденсаті видихуваного повітря, свідчить про системні порушення та їх зв'язок з патогенезом захворювання [43, 184, 188, 220, 221, 226, 243].

З метою розкриття механізмів формування та прогресування БА у дітей з екологічно несприятливих регіонів України, з точки зору метаболічних змін, впливу екологічних та генетичних чинників, важливим є вивчення стану бронхіального епітелію, амінокислотного спектру в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря, визначення прогностичних комбінацій мутантних варіантів генів системи детоксикації та ADBR2 у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Останнім часом у вивченні метаболічних порушень все більше уваги приділяється вивченню амінокислотного складу сироватки крові при різних патологічних станах [60, 119, 133, 243] та дослідженню конденсату видихуваного повітря (КВП), що є об'єктивним та неінвазивним способом визначення активності запалення нижніх відділів дихальних шляхах [39, 65, 79, 123, 157, 179, 189, 191, 193, 197, 240].

Важливою задачею аналізу КВП є раннє виявлення патологічних змін в респіраторній системі. Бронхіальний секрет дистальних відділів дихальних шляхів має ряд нелетючих і понад 200 летючих сполук з різними хімічними властивостями, які являються біомаркерами різних патологічних процесів, що відбуваються в легенях [124, 184, 189, 218, 222,]. Так, наприклад, ацетон виділяється в реакціях окислення жирів, аміак і сірководень – при обміні амінокислот. При зміні кількості і відношення виділених при диханні речовин можна зробити висновок щодо змін обміну речовин і наявності хвороби [74].

Вивчення метаболічних порушень дозволило виявити наявність в видихуваному повітрі амінокислот. Так, в конденсаті видихуваного повітря здорових осіб було виявлено амінокислоти пролін і тирозин, а також їх похідні транс-гідроксіпролін і нітротирозин. Припускається, що транс-гідроксіпролін може бути маркером фіброзу легень, нітротирозин – запалення дихальних

шляхів [240], а тирозин і нітротирозин розглядаються, як маркери оксидантного стресу [191]. Похідні лізину карбоксиметиллізин може бути маркером оцінки включення малих бронхів в астматичний процес. Показано, що рівень цих речовини в КВП астматичних хворих нижче, ніж у здорових осіб, і що це зв'язано з дисфункцією малих бронхів [157].

Вивчення амінокислотного складу в КПВ проводилось у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт (РБ) та хронічний бронхіт (ХБ), при цьому було встановлено, що аргінін та лейцин у здорових дітей не виявляється, проте у хворих на РБ і ХБ було виявлено аргінін в 66,7% та 77,8% відповідно, без тенденції до нормалізації за період лікування в стаціонарі. Визначення амінокислот тирозину, цистеїну, фенілаланіну, а також аміаку в КПВ вказує на певні відмінності в запальному процесі при РБ та ХБ. Також авторами було зазначено щодо необхідності проведення дослідження з вивченням амінокислот у КВП та сироватці крові водночас, встановлюючи залежність змін: пряму або зворотну в порівнянні крові і КПВ [12, 101].

Таким чином, КВП являється біологічним середовищем при зміні складу якого можна судити про морфофункціональний стан, в першу чергу респіраторного тракту, а також других систем організму. Збір і дослідження конденсату представляє собою перспективне направлення сучасних наукових досліджень [39, 52, 65, 74, 193, 198, 224].

В основі зниження резистентності організму дітей лежать транзиторні, функціональні зміни не тільки імунної системи, а і всього гомеостазу, постільки випадіння любого ланцюгу метаболізму веде до цепної реакції взаємопов'язаних розладів. Рівень вільних амінокислот (ВАК) і їх похідних сам по собі являється регулюючим фактором багатьох вузлових пунктів метаболізму і об'єктивно відображає стан метаболічного балансу. Обмін азотистих сполучень, в частині ВАК, неминуче повинен відображати і специфіку патологічних змін в організмі. Азот аміногрупи глютаміну використовується для синтезу нуклеотидів і глюкозамінів в тонкому кишечнику і цей процес може приймати участь в підтримці цілісності слизової

оболонки кишечника. Таким чином, не достаток глутаміну, глутамінової кислоти в сироватці крові, часто хворіючих дітей, може пагубно позначатися на імунітеті і стані шлунково кишкового тракту. Зміни амінокислотного профілю вільних амінокислот сироватки крові, погіршують азотистий обмін в цілому та сприяють змінам і порушенню імунної відповіді, що і визначає розвиток хронічних запальних захворювань [53, 187, 191, 244].

Вільні амінокислоти і протеїни являються мішенню для окислювального ушкодження. До оксидантної атаки особливо чутливі такі амінокислоти, як пролін, аргінін, лізин і треонін. Окислення тіолових остатків може привести до утворення дисульфідних зв'язків і виникненню аномальної структури протеїна. Порушення структури білка приводить не тільки до втрати ним функціональної активності, але й до агрегації білків і гибелі клітин [2, 199, 232].

Глутамінова кислота бере участь у вуглеводному та білковому обміні, сприяє знешкодженню та виведенню аміаку з організму, стимулює окислювальні процеси, підвищує стійкість організму до гіпоксії. При тяжкій БА відмічаються окислювально-відновні порушення в тіоловій системі, включаючи виснаження антиоксидантів, глутатіону [199, 243].

При вивченні амінокислотного пулу крові у дітей, хворих на алергійні захворювання, було встановлено варіабельність амінокислотного складу плазми крові, зокрема: триптофану, гістидину, тирозину, цистеїну, метіоніну. У гострий період в крові дітей, хворих на atopічний дерматит, знижується вміст гістидину, триптофану, тирозину, цистеїну та метіоніну. На фоні зниження, вище наведених амінокислот, спостерігалось підвищення вмісту проліну та глутамату. В період ремісії цього захворювання на фоні підвищення гістидину спостерігається зменшення тирозину, цистеїну та метіоніну. У гострий період захворювання в крові дітей, хворих на БА та кропив'янку поєднану з набряком Квінке, визначалось зниження вмісту триптофану, гістидину та тирозину. Зниження вмісту цистеїну та метіоніну може бути пов'язане з тим, що ці амінокислоти є донорами функціональних груп (CH₃-, SH-) для відновлювальних біосинтезів та захисних процесів в

організмі дітей, хворих на алергійні захворювання. Зміни вмісту гістидину та триптофану можуть бути пов'язані з утворенням таких біогенних амінів, як гістамін, серотонін, що приймають безпосередню участь в розвитку алергійних реакцій та запальних процесів в організмі [166, 199].

Багаточисельні публікації свідчать про наявність при БА первинних порушень в функціонуванні системи АОЗ, що характеризується зниженням активності і (або) вмісту ферментів АОЗ, які корелюють з тяжкістю перебігу хвороби і ступенем обструкції бронхів, зберігаються і в між приступний період, виявляються також і в фазі клінічної ремісії. Слід зазначити, що генетичні дослідження щодо вивчення асоціації поліморфізму генів ферментів АОЗ з ризиком розвитку БА не багаточисельні і характеризуються певними між популяційними відмінностями. Патогенетичну основу розвитку БА складають не тільки порушення вродженого імунітету і зв'язаних з ними змін диференціації і активності Т-хелперів 2 типу, але і генетично детермінований дисбаланс в функціонуванні ферментів проокислювальної і антиокислювальної дії. Проокислювальні дії можуть бути викликані, з одного боку, дією на бронхолегеневу систему факторів оточуючого середовища, з іншого, – підтримка первинно підвищеної активності антиокислювальних ферментів [43,140, 208, 230].

Генетико-біохімічні порушення при БА обґрунтовують доцільність втілення в клінічну практику елементів антиоксидантної терапії, направленої на превентивну корекцію молекулярних порушень, які формуються задовго до клінічної маніфестації хвороби. З метою корекції порушень в системі АОЗ ефективно буде призначення препарату метаболічної дії [43, 94,140].

Значне зростання поширеності БА в дитячій популяції (за даними ВООЗ за останні 10 років близько 18%) зумовлює необхідність досліджень щодо пошуку нових можливостей її профілактики та лікування, в тому числі адаптивних механізмів, не тільки на рівні організму людини, а й клітинному та молекулярному рівнях. Незважаючи на значний поступ в розумінні багатьох

ланцюгів виникнення, перебігу та прогресування, БА залишається складною діагностичною проблемою в бронхолегеневій патології дітей [149, 234].

За умови забрудненого зовнішнього середовища, поширеність БА у дітей, посиляючись на дані епідеміологічних досліджень, можна вважати біологічним індикатором здоров'я. Багатофакторний характер формування БА, що включає генетичну схильність, вплив навколишнього середовища, імунні і нейрогенні ланки неспецифічної і специфічної гіперреактивності, роль вірусно-мікробного чинника, вимагає вивчення кожного додаткового компонента, здатного впливати на перебіг захворювання. Не зважаючи на фундаментальні дослідження патогенетичних механізмів та створених на цій основі лікувальних алгоритмів, не завжди вдається контролювати БА у дітей [153, 223, 235].

В сучасних умовах набирає розвитку персоніфікована медицина, спрямована на покращення надання медичної допомоги дітям, хворим на БА, індивідуалізацію їх лікування, що в значній мірі повинна враховувати особливості перебігу недуги в залежності від регіону проживання дитини, в тому числі генетичні предиктори, метаболічні порушення.

1.3. Сучасний підхід до корекції метаболічних порушень при бронхіальній астмі у дітей

Проблема респіраторних захворювань у дітей має важливе медико-соціальне значення, що обумовлено високою розповсюдженістю даної патології в дитячому віці, значним ризиком формування хронічних форм, необхідністю вибору одночасно ефективних і доступних методів оздоровлення. В патогенезі респіраторного тракту провідна роль належить не тільки затримці дозріванню імунної системи та різним дефектам її функціонального стану, але і змінам метаболізму [111, 199, 243].

На сучасному етапі бронхіальна астма (БА) розглядається як хронічне алергічне запалення дихальних шляхів із складним багатокомпонентним

механізмом розвитку та прогресуванням і належить до числа найбільш розповсюджених алергічних захворювань в дитячому віці [4, 14, 31, 58, 85, 104, 145, 199, 214].

Одним із ключових ланцюгів патогенезу БА є оксидантний стрес, що корелює із забрудненням атмосфери сильними окислювачами (NO, NO₂, CO, O₃), пиловими частинами, алергенами та ін. [43, 76, 78, 187, 229]. При запальних процесах в легенях продукти ПОЛ впливають на ліпідний склад і структурні властивості клітин, а також на їх енергетику, порушуючи процеси окислювального фосфорилування в мітохондріях [76, 89, 211].

Основними мішенями ушкодження в організмі в умовах ОС є молекули білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, які підлягають окислювальній модифікації і в подальшому, як правило, не здатні виконувати свої функції [2, 187, 199].

В раціоналізації терапевтичних підходів по нормалізації метаболізму клітин і їх енергетиці пріоритетна роль відводиться субстратам окислення, використання яких при цілому ряді захворювань визначило початок так званої метаболічної корекції. Визначене направлення в терапії респіраторної патології у дітей край актуальне, так як передбачає використання засобів природного походження, які являються ефективними і безпечними, а також не складають додаткового фармакологічного навантаження на організм дитини. Всім вищезазначеним вимогам відповідає натуральний метаболіт циклу Кребса, а саме сполука бурштинової кислоти, вироблення та її використання для послідуєчих енергетичних реакцій проходить в мітохондріях [58, 111].

У мітохондріях при достатньому кисневому забезпеченні всі органічні кислоти згоряють з утворенням АТФ – енергетичного палива для всіх видів синтезу в клітині. Практично при усіх захворюваннях серцево-судинної системи, легень, захворюваннях крові, інтоксикаціях та ін. порушується або транспорт, або використання кисню, в результаті чого розвивається гіпоксія. При гіпоксії дихальний ланцюг не може прийняти на себе водень від якогось-небудь іншого субстрату, крім бурштинової кислоти. При окисленні органічних

кислот відщеплюється водень, яким при участі ферментів переноситься на кисень і в результаті взаємодії з ним вивільняється енергія [58, 94].

Бурштинова кислота (БК) є універсальним проміжним продуктом обміну речовин, який виділяється при взаємодії сахаридів, протеїнів і жирів в живих клітинах. У фізіологічних умовах вона дисоційована, тому назва її аніона «сукцинат» часто застосовують, як синонім терміну «бурштинова кислота». Активність сукцинатів в організмі пов'язана з продукцією енергії, необхідної для життєдіяльності всіх органів і систем [58, 86, 139, 220]. При збільшенні навантаження на який-небудь орган або систему організму, енергія для їх роботи, в основному, забезпечується в результаті процесів окислення сукцинатів. Механізм вироблення енергії, використовуючи сукцинати, працює в сотні разів ефективніше, ніж всі інші механізми продукції енергії в організмі [54, 58, 86, 111, 220]. Завдяки цьому БК має неспецифічний лікувальний ефект при цілому ряді захворювань різної етіології. Також БК має протівірусний і антигіпоксичний ефект [54, 76, 84]. Учені доказали, що БК і сукцинати являються адаптогенами, збільшуючи опірність організму до несприятливих факторів оточуючого середовища [58, 86, 111]. БК стимулює процес надходження кисню в клітини, полегшує стрес, відновлює енергообмін, нормалізує процес відновлення клітин та володіє загально зміцнюючими і відновлюючими властивостями [58, 86]. Сукцинати – це натуральні речовини для людського організму, і навіть довготривале приймання препаратів БК не викликає залежності і побічних дій [58, 86, 111].

В останні роки широко вивчається антиоксидантна дія БК, як універсального метаболіту. Виконуючи катаболічну функцію по відношенню до циклу Кребса, БК знижує концентрацію лактату, пірувата і цитрату, які накопичуються при ранніх стадіях гіпоксії [86, 111, 139, 159, 220]. Феномен швидкого окислення БК сукцинатдегідрогеназою отримав назву «монополізації дихального ланцюгу», біологічне значення якого полягає в швидкому ресинтезі АТФ. БК нормалізує вміст гістаміну і серотоніну, нормалізує мікроциркуляцію в органах і тканинах [58, 86]. Протиішемичний ефект БК пов'язаний з

активацією сукцинатдегідрогеназого окислення і з відновленням активності ключового ферменту дихального ланцюга – цитохром оксидази. При бронхолегеневій патології БК чинить стимулюючу дію на війкові клітини, сприяючи нормалізації складу бронхолегеневого лаважу і функціональній активності альвеолярних макрофагів [58, 86, 139].

Антиоксиданти розривають ланцюг молекул при реакціях ВРО і руйнують молекули перекисей, обмежуючи активність вільних радикалів. Енергокоректування дозволяє активізувати захисні механізми, підвищення резистентності до окислювального стресу за рахунок активації власних антиоксидантних систем відновленням активності ключового ферменту дихального ланцюга – цитохром оксидази [58, 86, 94, 111, 220].

Висока активність БК знайшла широке застосування в лікарських засобах метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти: янтарин – детокс, янтарин – здоров'я дитячий, мексидол, цитофлавін, реамберін, лимонтар, янтавіт та ін. [4, 48, 84, 86, 94].

Таким чином, проведений огляд літератури дозволяє сформулювати такий висновок:

1. БА представляє собою мультифакторне захворювання, формування якого відбувається при взаємодії чинників навколишнього середовища та факторів спадкової схильності.

2. Росту розповсюженості бронхіальної астми і тяжкості перебігу захворювання можуть сприяти екологічні чинники, які приводять до метаболічних порушень в організмі, розвитку оксидантного стресу та змін на генному рівні.

3. Незважаючи на проведені екологічні і генетичні дослідження присвячені БА, не має чіткого прогнозу щодо раннього виявлення дітей групи ризику по формуванню та прогнозуванню захворювання в екологічно забрудненому регіоні, а навпаки, акцентовано увагу на між індивідуальній

відмінності до ушкоджуючої дії факторів оточуючого середовища, до індивідуальної чутливості.

4. Для оцінки прогнозу формування БА в окремо взятому екологічно несприятливому регіоні та розробки профілактичних заходів, з урахуванням індивідуальних особливостей дитячого організму, необхідно продовження вивчення метаболічного стану дітей, взаємодії генетичних факторів з відповідними умовами оточуючого середовища і інших чинників.

5. Препарат метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти може бути рекомендованим у комплексній терапії дітям, хворим на БА, з метою корекції метаболічних порушень і зниження ОС, зокрема на стабілізацію процесів ПОЛ і антиоксидантного захисту клітин.

Матеріали даного розділу частково представлені в публікації:

1. Чумаченко Н.Г. Роль екологічних та генетичних чинників в формуванні бронхіальної астми у дітей / Н.Г.Чумаченко // Педиатрия и перинатология. – 2016. – №3 . – С. 127-133.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт та дизайн дослідження

Дисертаційна робота виконана на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». При виконанні роботи чітко дотримувалися основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації щодо біометричних досліджень, у яких людина виступає об'єктом [192] та наступних її переглядів (Сеул – 2008) [248], засад Конвенції Ради Європи про права людини (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і рекомендацій Комітету з біоетики при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (протокол №2 від 15 лютого 2011 року). Цим передбачалось дотримання концепції інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди пацієнту, принципу конфіденційності у дослідженнях та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом медичного дослідження.

Дослідження проводились у відділенні захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та Інституті молекулярної біології і генетики НАН України.

Дослідження проводилось в три етапи. Для виконання поставлених завдань комплексно було обстежено 114 дітей з персистою бронхіальною астмою в стадії клінічної ремісії та 113 практично здорових дітей, які склали групу контролю.

Перший етап дослідження передбачав ретроспективний аналіз захворюваності, поширеності та інвалідності серед дітей з патологією нижніх дихальних шляхів в регіонах України, за даними офіційної державної статистичної інформації МОЗУ (2005 – 2014рр).

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 розрахунку на 1 особу, за національними та регіональними даними щодо стану навколишнього природного середовища в Україні (2005 - 2014рр.).

З метою встановлення особливостей клінічного перебігу та можливостей раннього прогнозування розвитку БА у дітей з екологічно несприятливого регіону проведено вивчення анамнестичних даних в 125 дітей, віком від 3 до 17 років, які мешкали в м. Дніпродзержинськ. Організованих дітей було 85,6 % (107), не організованих – 14,4 % (18), із них 60,8 % (76) хлопчики та 39,2 % (49) дівчатка. Вікова структура дітей була розподілена слідуєчим чином: I група – діти віком до 5 років склали 32 % (40), II група – від 6 до 14 років – 63,2 % (79), III група – від 15 до 18 років – 4,8 % (6). Також було вивчено особливості БА у дітей в залежності від району мешкання, пацієнтів було розподілено на три групи: I група (Баглійський район) – 59 (47,2 %), II група (Заводський район) – 35 (28 %), III група (Дніпровський район) – 31 (24,8 %) дітей.

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 другому етапі дослідження, шляхом порівняльного аналізу екологічно забрудненого регіону (Дніпропетровська область) та умовно чистого (Київська область), вивчено фактори ризику формування бронхіальної астми 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 молекулярно-генетичного дослідження I групу (основну) склали 62 дитини з екологічно несприятливого регіону (м. Дніпродзержинськ), II групу (групу порівняння) склали 52 дитини з БА з

умовно чистого регіону (Київська обл.). За основними клінічними характеристиками, віком, статтю групи порівняння були співставними, у всіх хворих дітей було встановлено персистуючу БА в стадії клінічної ремісії. Групу контролю склали 86 практично здорових дітей. Поліморфні варіанти 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) вивчали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові стандартним методом (Маниатис Т. та співав.).

Особливості метаболічного стану, за вмістом амінокислот в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря, досліджували в двох групах дітей, хворих на БА, віком 6 – 17 років, із них I групи (основна) склали 28 дітей з екологічно несприятливого регіону (м. Дніпродзержинськ), II групи (порівняння) склали 27 дітей з умовно чистого регіону (Київська обл.).

Третій етап дослідження передбачав розробку та вивчення ефективності удосконалених лікувально-профілактичних заходів у дітей з бронхіальною астмою, загальними компонентами яких були: лікувально-профілактичне харчування, елімінаційні заходи з урахуванням індивідуальних тригерних факторів, базисної терапії 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 метаболічного препарату похідної бурштинової кислоти у 30 дітей основної групи, які отримували в комплексній терапії препарат метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти („Янтарин – Здоров’я ” дитячий). Порівняльну групу склали 30 дітей, які отримували базисну терапію відповідно клінічного протоколу без застосування метаболічного препарату. Катамнестичні спостереження проведено в обох групах дослідження протягом року.

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

2.2. Методи досліджень

2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження.

Для вирішення поставлених задач дослідження застосовувались загальноклінічні методи, які включали анамнез хвороби та життя, дані клінічного огляду з ретельними фізікальними дослідженнями. Використовувались загальноклінічні лабораторні методи дослідження: гемограма, протеїнограма, гострофазові показники, змив з носоглотки для бактеріологічного дослідження, за показаннями – рентгенографія органів грудної порожнини, бронхоскопічне дослідження.

2.2.2 Дослідження функції зовнішнього дихання.

Дослідження функції зовнішнього дихання проводили на комп'ютерному спірографі ВТL Туре № 2003110660 на основі Micro Guark з визначенням загальноприйнятих статичних (легеневі об'єми) та функціональних показників легеневої вентиляції (ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ1, ПОСВ й ін.).

Бронходилатаційний тест проводили з сальбутамолом в дозі 200 – 400 мг по загальній методиці. Бронходилатаційний тест вважався позитивним, якщо FEV1 збільшувалась на 12 % від вихідного рівня.

2.2.3. Дослідження амінокислот у конденсаті видихуваного повітря та сироватці крові. Конденсат видихуваного повітря було зібрано за допомогою конденсатора, працюючого за принципом проти току і маючи вигляд U – образної скляної трубки, у якої є потовщення для збирання конденсату. Для охолодження видихуваного повітря, трубка занурювалась у ємкість з водою та великою кількістю танучого льоду так, щоб 80% трубки інтенсивно охолоджувалось. Проходження повітря через систему охолодження призводило до конденсації вологи. По такій методиці було зібрано конденсат

видихуваного повітря у рідкій формі. Збирання конденсату проводилось вранці, натщесерце. Дитина спокійно дихала протягом 20-30 хвилин, роблячи вдих та видих в трубку. Таким чином у трубку збирали 5 мл рідини з видихуваного повітря.

Збирання конденсату проводилось у дітей в стадії клінічної ремісії одноразово.

Дослідження зібраного конденсату проводилось в Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАНУ методом іонообмінної рідинно – колонної хроматографії на автоматичному амінокислотному аналізаторі Т 339, №0184 виробництва Чехія, Прага. Кількість одиниць в КВП виражали в мг%. В конденсаті видихуваного повітря проведено визначання 16 амінокислот: лізину, гістидину, аргініну, аспарагінової кислоти, треоніну, гліцину, лейцину, глутамінової кислоти, аланіну, цистеїну, валіну, метіоніну, ізолейцину, серину, тирозину, фенілаланіну та аміаку.

Дослідження проводилось за стандартною методикою в літій цитратному режимі [41, 113, 141]. Осадження білка (депротеїнізація) у конденсаті видихуваного повітря для одержання вільних амінокислот проводилась наступним чином. Для осадження білка необхідно було 1 мл біологічної рідини або тканинного екстракту помістити у чисту центрифужну пробірку та додати 1 мл 3% водяного розчину сульфосаліцилової кислоти і ретельно перемішати. Білок, що випадає відокремлювали центрифугуванням протягом 30 хвилин (3500-4500 об/хв.). Отриману над осадочну рідину (супернатрат) вносили в іонообмінну колонку амінокислотного аналізатора, довжина хвилі якого складає 540 нанометрів. На отриманій хроматограмі визначали площу піка кожної амінокислоти (або висоту піка). Кількість міліграм кожної амінокислоти (X1) у досліджуваному розчині обчислювали по формулі:

$$X1=S1/S0, \quad (2.1)$$

де S1- площа піку (або висота) амінокислоти в досліджуваному зразку; S0 – площа піка (або висота) цієї ж амінокислоти в розчині стандартної суміші амінокислот, що відповідає 1 мг кількості кожної амінокислоти.

Якісний склад суміші амінокислот визначали, порівнюючи хроматограми стандартної і досліджуваної суміші амінокислот.

Вміст амінокислот в плазмі крові визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному аналізаторі типу ААА-339 (Чехія). Для проведення калібрувальних тестів, а також кількісної оцінки хроматограм використовували промислові стандартні розчини амінокислот виробництва фірми «Lachema», що поставляються в наборі реактивів до автоматичного аналізатора амінокислот.

2.2.4. Молекулярно – генетичний метод дослідження. Вивчення 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 у відділі геноміки людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Молекулярно-генетичне дослідження проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Матеріалом дослідження були зразки крові дітей, хворих на БА. Участь в дослідженні та забір крові проводились за умови інформованої згоди.

ДНК з лейкоцитів периферійної крові виділяли за допомогою стандартного методу – шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою К з наступною фенольною екстракцією [55, 186]. До 1 об'єму холодної крові із стандартними консервантами глюгіциром або етилендіамінтетраамінооцтова кислота (ЕДТА) для лізису лейкоцитів додавали 7–9 об'ємів холодного сахарозного буферного розчину і осаджували лейкоцити крові шляхом центрифугування при 2500 об/хв на холоді протягом 15-ти хвилин на центрифусі 5810 R Eppendorf, Німеччина. Осад ядер ресуспендували в 460–1840 мкл (при виділенні ДНК із 3–5 мл крові) протеїназного буферного розчину. Далі додавали 10% розчин додецилсульфату натрію до кінцевої концентрації 0,5% і протеїназу К до кінцевої концентрації 100 мкг/мл для лізису клітинних та ядерних мембран. Після інкубації лізатів ядер протягом 4-х годин при 55°C або 12–16-ти годин при температурі 37°C здійснювали їх

депротеїнізацію, шляхом послідовної екстракції фенолом (рН 8,0), сумішшю рівних об'ємів фенолу і хлороформу та хлороформом до зникнення білкової інтерфази після центрифугування. Осад ДНК отримували додаванням 2–2,5 об'ємів холодного 96% етилового спирту, центрифугували та промивали 70% етиловим спиртом, підсушували і розчиняли в дистильованій воді.

Якість препаратів ДНК визначали за спектральними характеристиками та шляхом електрофорезу в 0,6 % агарозному гелі на приладі фірми „HELICON” (Росія). Візуалізацію проводили на УФ-транслюмінаторі ЕСХ – 15L фірми „Vilber Lourmat” (Франція). Спектральні характеристики та концентрацію ДНК визначали на приладі ND-1000 Spectrophotometer (NanoDrop, США) у діапазоні λ_{220} – λ_{300} . Відношення оптичної щільності, визначеної відповідно при λ_{260} та при λ_{280} , показує чистоту препарату ДНК по відношенню до білків і має вкладатися в межі між 1,9 та 2,0. Значення менше 1,8 вказує на наявність у розчині значної кількості білків, а вище 2,0 – на домішки РНК. Деякі білки крім поглинання при λ_{230} мають максимум поглинання при λ_{280} , до того ж, поглинання в цьому діапазоні хвиль відбувається також для багатьох інших органічних сполук. Таким чином, відношення оптичної щільності $\lambda_{260}/\lambda_{230}$ для нативної ДНК без органічних домішок має складати 2,0. Найчастіше зразки ДНК крім домішок білків мають залишки фенолу, який поглинає світло при λ_{270} . Відношення оптичної щільності $\lambda_{260}/\lambda_{270}$ для ДНК без фенолу становить 1,2. Домішки, які мають спектр поглинання вищий за 300 нм, візуалізуються у видимому світлі, при цьому розчин ДНК стає непрозорим.

На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію геномних послідовностей за допомогою ПЛР в автоматичному режимі на термоциклері "GeneAmp PCR system 2400" (фірма "Applied Biosystems", США), а також на ампліфікаторах "GeneAmp PCR system 2700", "GeneAmp PCR system 2720" (фірма "Applied Biosystems", США).

Методика вивчення поліморфних варіантів генів першої та другої фаз системи детоксикації ксенобіотиків та гена ADRB2 за допомогою мультилокусної ПЛР полягала у проведенні електрофорезу у 2 % агарозному

гелі. Електрофорез проводили протягом 30-40 хвилин при напрузі 100 V та сканували електрофореграму на ультрафіолетовому транслюмінаторі. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів (рис. 2.1).

Для аналізу поліморфного варіанту A313G гена *GSTP1* був використаний метод, який оснований на ПДРФ-аналізі продукту ампліфікації *in vitro* послідовності ДНК з використанням ендонуклеази рестрикції *Alw26I*, сайт впізнавання якої виникає у разі наявності МНЗ в гені *GSTP1*.

На рисунку 2.1. наведено приклад ПДРФ-аналізу гідролізованих продуктів ПЛР досліджуваної ділянки гена *GSTP1*.

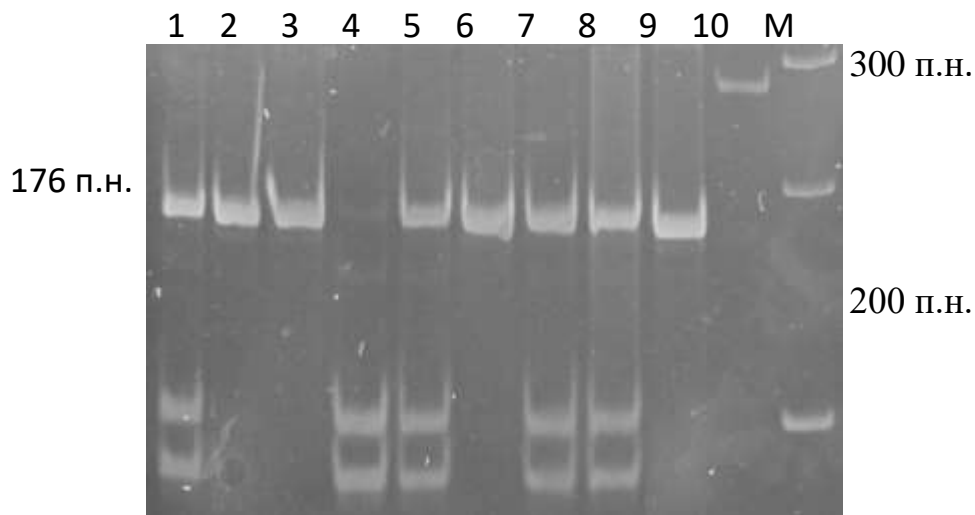


Рис. 2.1. Електрофореграма фрагментів ПЛР-продукту ділянки гена *GSTP1*, що утворились після гідролізу ендонуклеазою рестрикції *Alw26I* (10% ПААГ): 1,5,7,8 – 1a/1b (гетерозигота); 2,3,6,9 – 1a/1a (норма); 4 – 1b/1b (гомозигота); М – маркер молекулярної маси

Аналіз поліморфних варіантів досліджуваних генів проводили за допомогою ПЛР з наступним ПДРФ аналізом.

Успішність проведення ПЛР аналізували за допомогою електрофорезу в 1,5% агарозному гелі.

Олігонуклеотидні праймери для ампліфікації послідовностей досліджуваних генів були синтезовані у відділі геноміки людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України на олігосинтезаторі ASM 800

DNA SYNTHESIZER “BIOSSET” (Росія), методом твердофазного фосфоамідитного синтезу. Для перевірки та дизайну послідовностей олігонуклеотидних праймерів користувалися базою даних NCBI з використанням пошукової системи BLAST SEARCH (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

2.2.5. Математико–статистичні методи досліджень. Обробку цифрових даних проводили загальноприйнятими методами статистичного аналізу, вибір яких визначався у кожному конкретному випадку [50].

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 інтервал. 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.

Опрацювання цифрового матеріалу проводилось за допомогою комп'ютерних інтегрованих статистичних та графічних пакетів Stat Plus 2005, Microsoft Office EXCEL 2007.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА ПОШИРЕНOSTІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ В РЕГІОНАХ УКРАЇНИ ЗА ПЕРІОД 2005 – 2014 рр.

3.1. Аналіз захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей в різних регіонах України за 10 років

Здоров'я нації визначається насамперед станом здоров'я її дітей. Здоров'я дітей є інтегральним показником загального благополуччя суспільства, а також тонким індикатором усіх соціальних та екологічних проблем. Стан здоров'я майбутніх поколінь цілком залежить від створення належних умов для них на рівні сім'ї, дитячого соціуму та суспільства в цілому [8].

До теперішнього часу хвороби органів дихання залишаються найпоширенішою патологією в структурі дитячої захворюваності. Патологія органів дихання в значній мірі визначає рівень дитячої захворюваності і маюкової смертності [9, 91]. Серед дітей першого року життя (2005 – 2014 рр.) було зареєстровано високий та нестабільний показник захворюваності хворобами органів дихання, проте відмічена позитивна тенденція з 2005 року щодо зниження показника смертності від хвороб органів дихання в 2 рази з 0,46 (2005) до 0,23 (2014).

Проведено аналіз показників захворюваності та поширеності хвороб органів дихання у дітей, віком від 0 до 17 років, за період з 2005 по 2014 роки. Встановлено (2005 – 2010 рр.) зростання захворюваності на 21,5 % (з 762,67 до 971,13 1000 дит.нас) та поширеності на 18,2 % (з 847,18 до 1035,44 1000 дит.нас). У подальші роки відмічена дестабілізація показників, а загалом з 2005 по 2014 роки захворюваність виросла на 12,6 % (858,94 1000 дит.нас у 2014) і поширеність на 8,5 % (918,83 1000 дит.нас у 2014).

У розрізі вікових груп проведено аналіз за період 2012 – 2014 роки та визначено, що з віком захворюваність і поширеність хвороб органів дихання у

дітей зменшувалась. Найвищі показники було зареєстровано у віковій групі 0 – 6 років та за останні три роки, у зазначеній віковій групі, намітилась тенденція до зниження цих показників на 8,6%, як поширеності з 1132,44 (2012) до 1034,79 (2014) так і захворюваності з 1099,51(2012) до 1004,50 (2014).

Проаналізовано показники хвороб органів дихання за період 2012 – 2014 роки в розрізі регіонів України. Враховуючи, безумовний, вплив екологічних факторів на хвороби органів дихання, регіональні особливості мешкання дитини, відмічається поляризація захворюваності – від 623,32 у Закарпатському регіоні до –1244,50 в м. Києві. У 2014 році було перевищено діапазон коливань бронхолегеневих захворювань у регіонах України в 1,5 – 2 рази. На рис. 3.1 представлено регіони з високими показниками поширеності і захворюваності хвороб органів дихання у дітей.

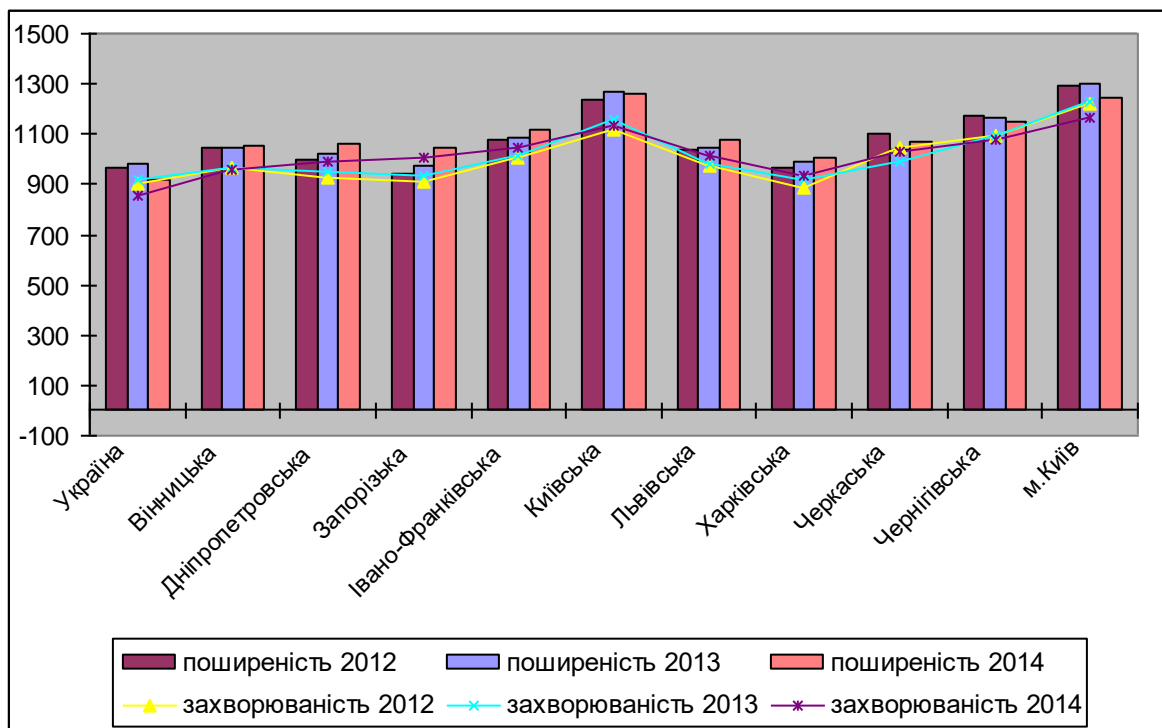


Рисунок 3.1. Регіони з високими показниками поширеності і захворюваності органів дихання серед дітей 0 – 17 років (2012–2014рр.)

Протягом трьох років стабільно високі показники було зареєстровано в м. Києві, Чернігівській, Черкаській, Івано-Франківській, Київській та Вінницькій областях, також прослідковується чітка тенденція до збільшення вищезазначених показників в Дніпропетровській, Запорізькій, Харківській та Львівській областях.

На рисунку 3.2 показані регіони з низькими показниками хвороб органів дихання серед дитячого населення. За період 2012-2014 роки найнижчі показники було зареєстровано в Закарпатській, Сумській, Рівненській, Херсонській та Чернівецькій областях.

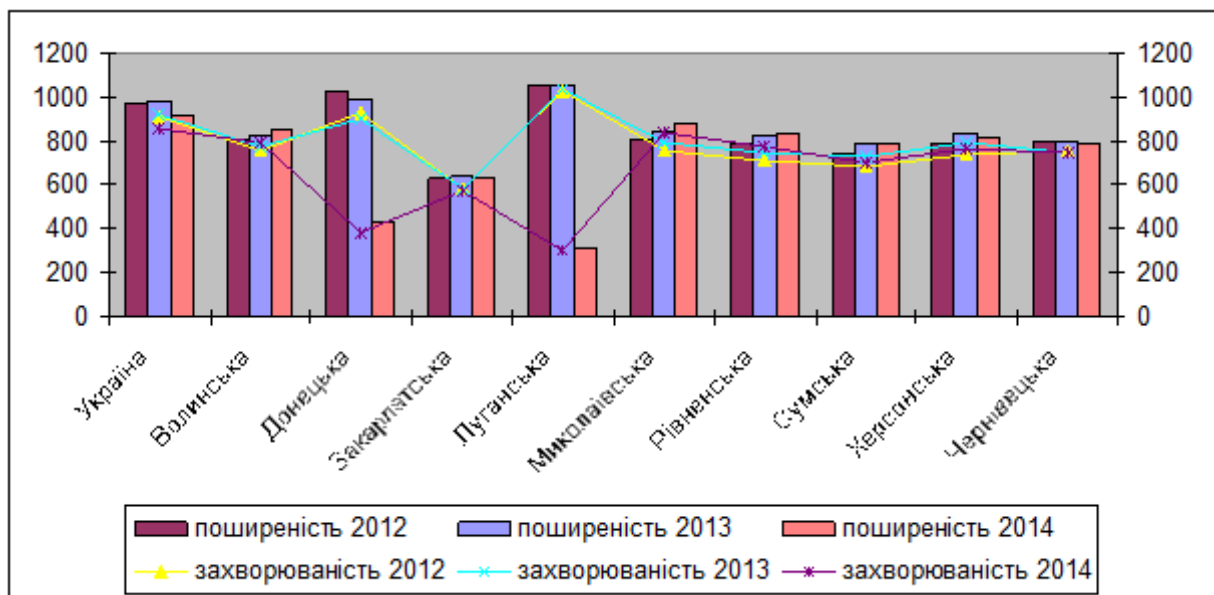


Рисунок 3.2. Регіони з низькими показниками поширеності і захворюваності органів дихання серед дітей 0 – 17 років (2012–2014рр.)

Таким чином, аналізуючи показники захворюваності та поширеності хвороб органів дихання серед дитячого населення встановлено, що за період з 2005 по 2014 роки має місце їх ріст на 12,6% і 8,5% відповідно. З віком захворюваність і поширеність хвороб органів дихання у дітей зменшувалась. Найвищі показники реєструвались у віковій групі 0 – 6 років та за останні три роки намітилась тенденція до їх зниження на 8,6%, – поширеності з 1132,44 (2012) до 1034,79 (2014) і захворюваності з 1099,51(2012) до 1004,50 (2014).

За період 2012 – 2014 роки стабільно високі показники поширеності і захворюваності хвороб органів дихання було зареєстровано в м. Києві, Чернігівській, Черкаській, Івано-Франківській, Київській та Вінницькій областях, чітка тенденція до їх збільшення прослідковується в Дніпропетровській, Харківській та Львівській областях

3.2. Динаміка інвалідності серед дітей з патологією органів дихання в регіонах України

Надзвичайно актуальною проблемою сучасної педіатрії є дитяча інвалідність. Показник інвалідності можна вважати концентрованим відображення успішності суспільства, соціальної захищеності та рівня і якості здоров'я підростаючого покоління [168].

Бронхіальна астма, як у дорослих так і у дітей, посідає провідне місце серед "захворювань сторіччя" та залишається актуальною медико-соціальною проблемою за критеріями поширеності, тяжкості перебігу, труднощів діагностики та лікування. Це обумовлено раннім початком хвороби, несвоєчасним встановленням діагнозу, ризиком інвалідизації та смертності [82, 115, 131, 151, 205, 206].

Проведено ретроспективний аналіз інвалідності серед дітей з патологією нижніх дихальних шляхів в регіонах України (рисунок 3.3), за даними офіційної державної статистичної інформації МОЗУ (2005 – 2014рр.) та встановлено чітку тенденцію до зниження показника в 1,8 рази (з 7,0 до 4,0 на 10 тис.дит.нас.).

Було проаналізовано показник інвалідності в розрізі вікових груп за період з 2012 по 2014 роки та визначено тенденцію до зниження показника: у віковій групі 3 – 6 років на 13,6 % (з 2,2 до 1,9 на 10 тис.дітей); 7 – 14 років - на 18,6 % (з 7,0 до 5,7 на 10 тис.дітей); 15 – 17 років на 9,9 % (з 8,1 до 7,3 на 10 тис.дітей). Зростання інвалідності серед дітей з патологією органів дихання зареєстровано у віковій групі 0 – 2 роки на 25 % (з 0,3 до 0,4 на 10 тис.дітей).

Показник

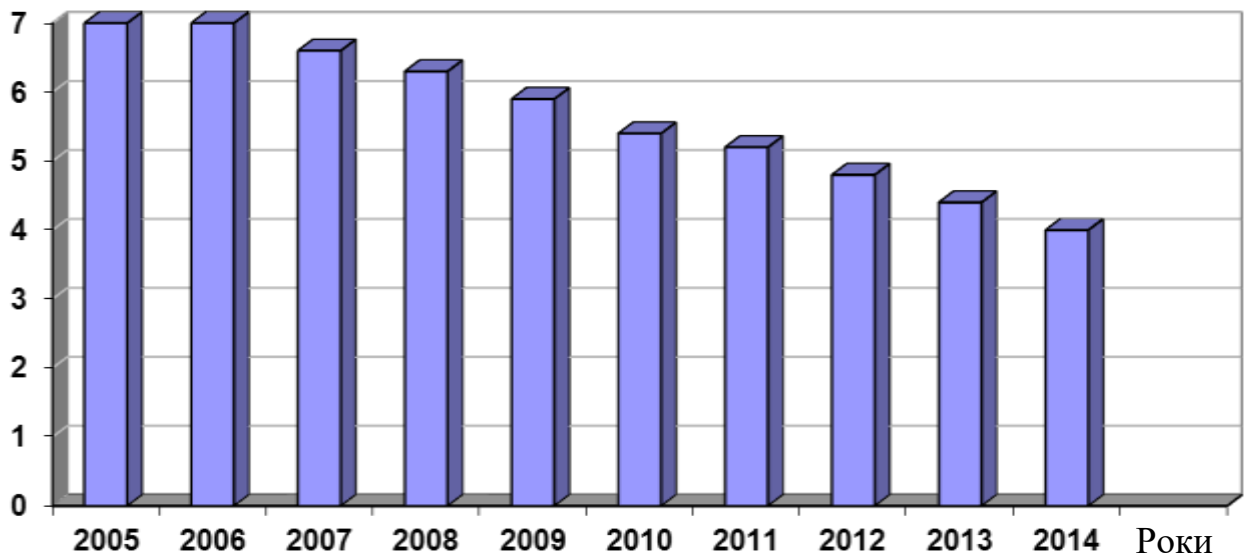


Рисунок 3.3 Інвалідність серед дітей з патологією органів дихання в Україні (2005 – 2014 рр.) на 10 тис. відповідного дитячого населення.

Показник інвалідності серед дітей з патологією органів дихання в Україні (2012 – 2014 рр.) зменшився на 16,7 %, (з 4,8 до 4,0 на 10 тис. дит. нас.), діапазон коливань в регіонах України складає від 0,6 в Херсонській до 11,2 (на 10 тис. дит. нас.) в Тернопільській та Закарпатській областях. Встановлено перевищення показника інвалідності в Тернопільській та Закарпатській областях в 2,8 рази проти відповідного середньостатистичного показника в Україні. У зазначених регіонах також зареєстровано перевищення і показника інвалідизації від 2 до 3 разів.

Показники інвалідності дітей віком до 18 років з патологією органів дихання за період з 2012 по 2014 роки в регіонах України представлено в таблиці 3.2.

Рівень охоплення диспансерним наглядом дітей з бронхіальною астмою по Україні протягом останніх трьох років коливається в межах 84,91 % – 85,66 %.

Таблиця 3.2

**Показники інвалідності серед дітей з патологією органів дихання в
регіонах України (2012 – 2014 рр.) на 10 тис. дитячого населення**

Область	2012		2013		2014	
	на 10тис.діт	вперше стали інвалід.	на10тис. діт	вперше стали інвалід	на 10тис.діт	вперше стали інвалід
Україна	4,8	0,4	4,4	0,4	4,0	0,4
АРК	1,4	0,1	1,2	0,1	0	0
Вінницька	3,0	0,4	2,4	0,4	2,0	0,3
Волинська	1,8	0,3	1,7	0,3	1,5	0
Дн-петровська	3,1	0,2	2,7	0,2	2,4	0,2
Донецька	2,0	0,3	1,8	0,3	0,7	0,1
Житомирська	6,6	0,4	6,4	0,4	6,1	0,3
Закарпатська	10,3	1,2	10,9	1,2	11,2	1,1
Запорізька	5,2	0,4	4,7	0,4	4,5	0,3
Ів-Франківська	5,6	0,6	5,0	0,6	4,9	0,4
Київська	7,5	0,5	7,0	0,5	6,4	0,5
Кіровоградська	2,5	0,2	2,4	0,2	2,3	0,2
Луганська	8,7	0,3	7,3	0,3	1,4	0,1
Львівська	9,0	0,8	8,5	0,8	8,0	0,8
Миколаївська	6,0	0,5	5,7	0,5	5,1	0,5
Одеська	2,3	0,2	2,0	0,2	1,8	0,1
Полтавська	2,7	0,2	2,6	0,2	2,9	0,6
Рівненська	5,6	0,6	5,3	0,6	5,1	0,5
Сумська	4,9	0,4	5,0	0,4	4,8	0,5
Тернопільська	12,3	1,1	11,6	1,1	11,2	0,9
Харківська	4,0	0,3	3,3	0,3	3,2	0,2
Херсонська	0,8	0,1	0,8	0,1	0,6	0
Хмельницька	7,2	0,2	6,1	0,2	5,4	0,2
Черкаська	2,9	0,1	2,4	0,1	2,2	0,4
Чернівецька	5,8	0,6	5,7	0,6	5,7	0,7
Чернігівська	3,0	0,5	3,0	0,5	2,9	0,2
м. Київ	5,1	0,4	4,5	0,4	3,9	0,2

На рисунок 3.4 зазначено регіони України з високими показниками інвалідності дітей віком до 18 років з патологією органів дихання за період 2012 – 2014 рр.

Показник

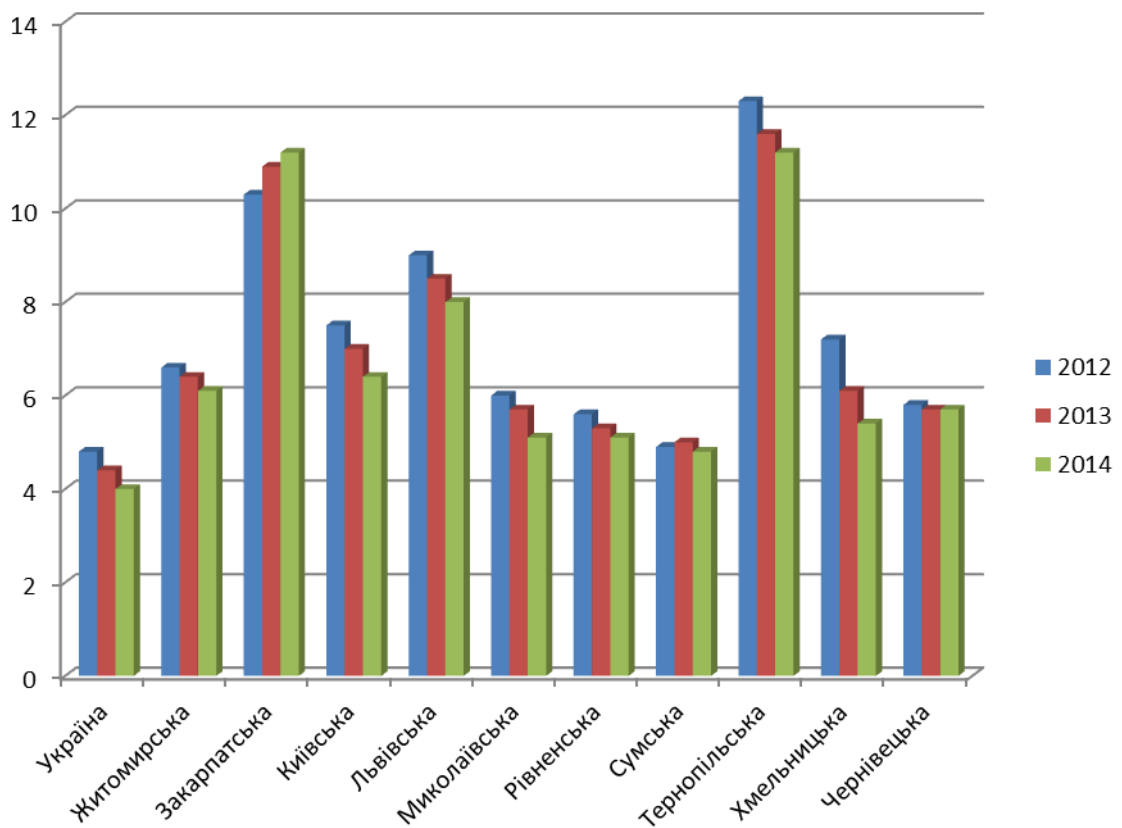


Рисунок 3.4 Регіони з високими показниками інвалідності дітей з патологією органів дихання (2012 – 2014 рр.) на 10 тис. дит. нас.

Несвоєчасна верифікація діагнозу БА у дітей зумовлює несприятливий перебіг захворювання та його прогноз, призводить до формування тяжких форм та інвалідизації дитини [131, 156, 223]

У розрізі регіонів України, за період з 2012 по 2014 роки, було проаналізовано показник інвалідності серед дітей з бронхіальною астмою (таблиця 3.3). За зазначений період намітилась тенденція до зниження показника на 16,3 %. Діапазон коливань показника в регіонах складає від 0,4 в Херсонській до 11,0 (на 10 тис. дит. нас.) в Тернопільській областях, що

Таблиця 3.3

**Показники інвалідності дітей з бронхіальною астмою в областях України
за період 2012 – 2014 рр. (на 10 тис. дитячого населення)**

Область	2012 р.		2013 р.		2014 р.	
	на 10тис.діт	вперше стали інвалід	на10тис.діт	вперше стали інвалід	на 10тис.діт	вперше стали інвалід
Україна	4,3	0,3	4,0	0,3	3,6	0,3
АРК	1,1	0	0,9	0,1	0	0
Вінницька	2,8	0,4	2,2	0,2	1,8	0,3
Волинська	1,6	0,3	1,5	0,2	1,4	0
Дн-петровська	2,8	0,1	2,4	0,1	2,0	0,2
Донецька	1,6	0,3	1,6	0,2	0,6	0,1
Житомирська	6,2	0,4	6,1	0,7	5,8	0,2
Закарпатська	8,5	1,1	9,7	1,3	10,0	1,0
Запорізька	4,3	0,3	3,9	0,1	3,6	0,2
Ів-Франківська	4,6	0,4	4,3	0,4	3,9	0,4
Київська	6,1	0,5	5,9	0,7	5,6	0,4
Кіровоградська	2,0	0,2	1,9	0,1	2,0	0,2
Луганська	8,5	0,2	7,0	0,2	1,4	0,1
Львівська	8,5	0,6	8,0	0,8	7,5	0,7
Миколаївська	5,3	0,4	5,1	0,4	4,7	0,4
Одеська	2,2	0,2	1,8	0	1,6	0,1
Полтавська	2,6	0,2	2,4	0,3	2,6	0,4
Рівненська	5,0	0,5	4,9	0,6	4,6	0,4
Сумська	4,1	0,3	4,1	0,4	3,9	0,4
Тернопільська	11,1	1,0	11,3	0,7	11,0	0,8
Харківська	3,7	0,2	3,0	0,2	2,8	0,2
Херсонська	0,7	0,1	0,6	0,1	0,4	0
Хмельницька	6,8	0,2	5,6	0,2	4,9	0,1
Черкаська	2,7	0,1	2,1	0,1	1,9	0,4
Чернівецька	5,4	0,5	5,4	0,5	5,3	0,6
Чернігівська	2,4	0,5	2,3	0,4	2,3	0,2
м.Київ	4,8	0,4	4,1	0,3	3,4	0,2
м.Севастополь	1,1	0,2	1,0	0	0	0

перевищує середньостатистичний показник в Україні в 3 рази. За останні три роки високі показники інвалідності серед дітей з БА було зареєстровано, в

Житомирській (5,8), Закарпатській (10,) Київській (5,6), Львівській (7.5), Чернівецькій (5,3), Хмельницькій (4,9), Рівненській (4,6), Миколаївській (4,7). Низькі показники інвалідності у Вінницькій (1,8), Волинській (1,4), Дніпропетровській (2,0), Донецькій (0,6), Кіровоградській (2,0), Одеській (1,6), Полтавській (2,6), Харківській (2,8), Херсонській (0,4), Чернігівській (2,3), Черкаській (1,9) областях.

Показник інвалідності у дітей віком до 18 років з патологією органів дихання по Україні за останні три роки зменшився на 16,3 %, проте у Львівській, Закарпатській та Тернопільській областях встановлено перевищення в 2-3 рази, також зареєстровано перевищення і показника інвалідизації в зазначених регіонах від 2,3 до 3 разів (по Україні – 0,3).

Таким чином, за десятирічний період з 2005 по 2014 роки, відмічається чітка тенденція 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 бронхіальної астми в структурі інвалідності бронхолегеневої патології у дітей залишається незмінно високою і складає 90 %.

За період 2012-2014 роки в Україні намітилась тенденція до зниження показника інвалідності у дітей з БА на 16,3 %, проте у віковій групі 0 – 2 роки, навпаки, зареєстровано зростання показника на 25 % (з 0,3 до 0,4 на 10 тис. дит.нас.). За період, 2012 – 2014 роки, найвищі показники інвалідності зареєстровано у Львівській, Тернопільській та Закарпатській областях, які перевищують середньостатистичний показник по Україні в 2-2,8 рази.

3.3. Аналіз поширеності та захворюваності бронхіальної астми серед дітей у різних вікових групах в регіонах України

Проведено аналіз показників поширеності та захворюваності БА серед дитячого населення за період 2005-2014рр. (рисунок 3.5.). та встановлено, що з 2005 по 2006 роки було зареєстровано підвищення поширеності БА на 1,6 %

(з 5,99 до 6,09), а в наступні дев'ять років, навпаки, зниження – на 18,4 % (з 6,09 до 4,94 на 1000 дит.нас.).

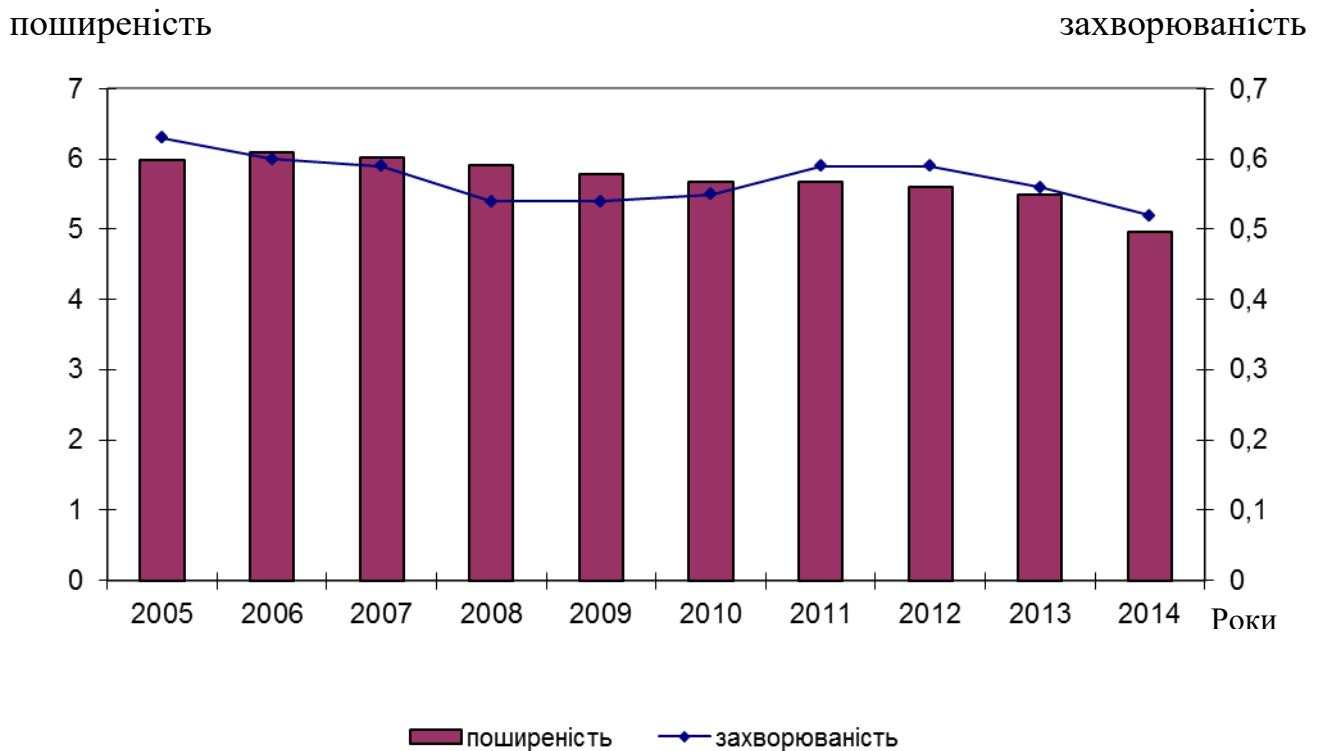


Рисунок 3.5 Динаміка захворюваності та поширеності БА серед дітей віком від 0 – 17 років в Україні за період 2005 – 2014 рр. (на 1000 дітей)

Показник захворюваності БА за період з 2005 по 2014 роки має хвилеподібну тенденцію: зниження захворюваності на 14,3 % (2005- 2009 рр.), незначне підвищення показника, з послідуєчим зниженням та підвищенням і в період з 2012 по 2014 роки знову прослідковується тенденція до зниження захворюваності на 11,9 %.

Таким чином, за десятирічний період було зареєстровано зниження показників захворюваності і поширеності на 17,1 % та 17,5 % відповідно.

У розрізі вікових груп проведено аналіз показників за період з 2012 по 2014 роки (рисунок 3.6.) та встановлено: у віковій групі 0 – 6 років зареєстровано зниження показників поширеності і захворюваності на 17 % (з 2,0 до 1,66) і 19,6 % (з 0,56 до 0,45) відповідно; 7 – 14 років зниження на 9,4 % (з 7,76 до 7,03) і 8,6 % (з 0,7 до 0,64) відповідно; 15 – 17 років зниження

поширеності на 6,1 % (з 9,22 до 8,66) і, навпаки, ріст захворюваності на 8,1% (з 0,40 до 4,4).

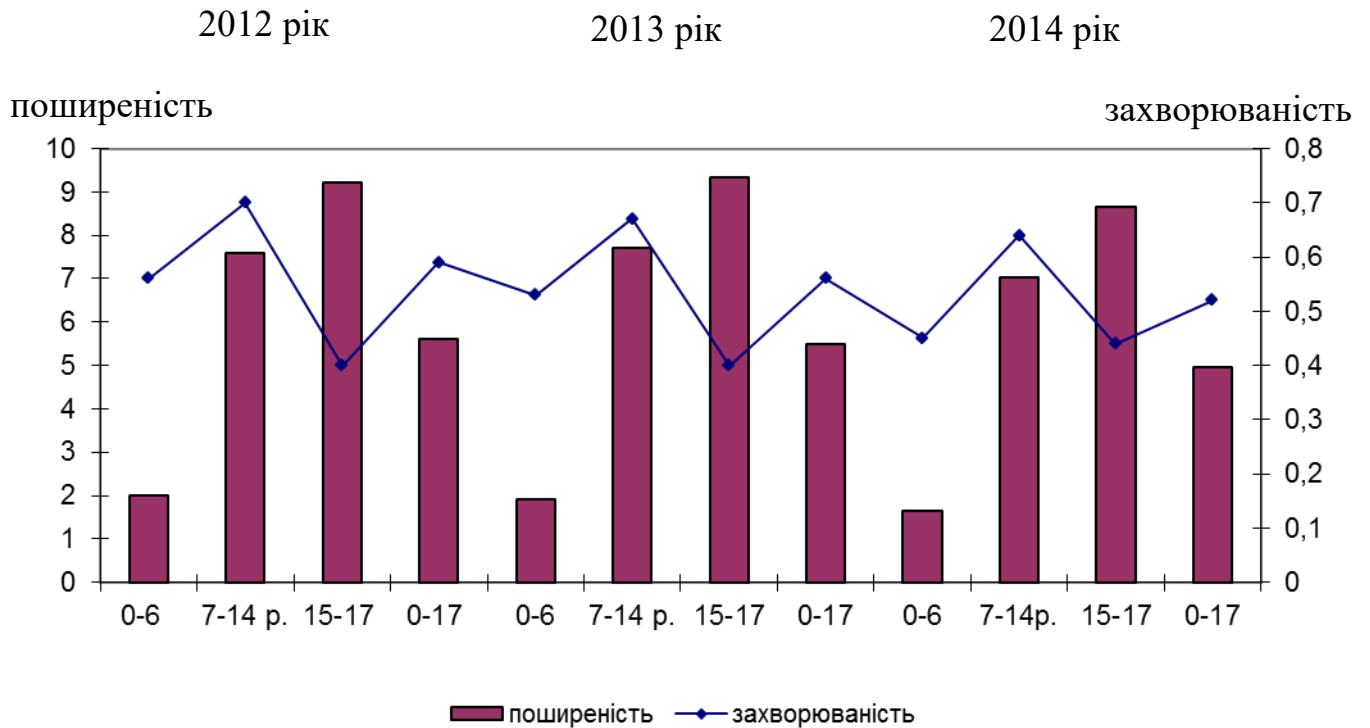


Рисунок 3.6 Динаміка захворюваності та поширеності БА серед дітей у різних вікових групах в Україні за період 2012 – 2014 рр. (на 1000 дітей)

Таким чином, за останні три роки прослідковується тенденція до зниження захворюваності БА на 11,9 % і поширеності на 11,4 % серед дитячого населення, максимальне зниження у віковій групі 0 – 6 років на 19,6 % та 17 % відповідно. Найвищу захворюваність БА було зареєстровано у віковій групі – 7 – 14 років, поширеність в 15 – 17 років.

Динаміку захворюваності та поширеності БА серед дітей (0 – 17 років) в регіонах України (2012–2014 рр.) представлено в таблиці 3.4. Як видно із таблиці 3.4, майже в 2 рази нижчі показники поширеності БА було зареєстровано в Миколаївській, Рівненській, Сумській, Хмельницькій областях проти середньостатистичного показника по Україні. Тенденцію до зниження показники захворюваності встановлено в Закарпатській, Одеській, Полтавській Тернопільській та Чернівецькій областях.

Таблиця 3.4

Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей (0 – 17 років) в регіонах України за період 2012 – 2014 рр. (на 1000 дітей)

Область	2012		2013		2014	
	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність
Україна	5,61	0,59	5,50	0,56	4,97	0,52
Вінницька	6,71	1,04	6,79	1,11	7,24	1,4
Волинська	3,56	0,59	3,80	0,57	3,98	0,55
Дніпропетровська	7,14	0,64	7,11	0,60	7,12	0,77
Донецька	8,25	0,86	8,24	0,89	3,31	0,35
Житомирська	3,65	0,41	3,36	0,39	3,02	0,42
Закарпатська	4,31	0,53	4,28	0,51	4,28	0,46
Запорізька	8,16	0,87	8,27	0,81	7,12	0,73
Івано-Франківська	6,65	0,70	6,75	0,64	6,90	0,62
Київська	5,16	0,59	5,02	0,46	5,05	0,70
Кіровоградська	3,28	0,31	3,06	0,33	3,03	0,39
Луганська	4,48	0,49	4,34	0,33	1,22	0,14
Львівська	5,55	0,39	5,31	0,50	5,38	0,42
Миколаївська	3,53	0,29	3,48	0,26	3,32	0,27
Одеська	4,45	0,47	4,35	0,45	4,04	0,34
Полтавська	4,71	0,44	4,28	0,38	4,50	0,36
Рівненська	2,98	0,37	2,93	0,31	3,02	0,29
Сумська	4,07	0,56	4,00	0,35	3,57	0,28
Тернопільська	4,79	0,61	4,94	0,58	4,92	0,49
Харківська	7,83	0,95	7,70	0,83	7,41	0,74
Херсонська	3,52	0,43	3,37	0,44	3,50	0,51
Хмельницька	3,95	0,47	3,66	0,32	3,32	0,28
Черкаська	4,83	0,66	4,70	0,63	4,76	0,56
Чернівецька	4,73	0,47	4,67	0,38	4,58	0,42
Чернігівська	4,20	0,36	4,31	0,53	4,46	0,55
м. Київ	9,87	0,75	9,36	0,83	8,76	0,70

Найвищі показники поширеності БА, які перевищують в 1,5 – 2 рази середньостатистичні показники по Україні, було зареєстровано в Вінницькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Харківській областях та в м. Києві, в цих регіонах реєструвались і високі показники захворюваності.

В Україні, за даними уніфікованих досліджень (ISAAC), поширеність БА у дітей коливається від 5 до 22 %. Тенденція до зниження показників захворювання свідчить про проблему гіподіагностики БА у дітей [14, 131, 156].

За даними епідеміологічних досліджень на алергічні захворювання (АЗ) страждає до 25 % дітей і підлітків, тобто кожна четверта, а на БА – кожна десята дитина. Дотепер залишається проблемою пізня та несвоєчасна діагностика БА у дітей. Рівень діагностичних помилок лікарів загальної практики перевищує 40 %, а постановка правильного діагнозу запізнюється на 5–6 років [131] .

Проведено аналіз показників поширеності і захворюваності БА у дітей в розрізі вікових груп (за період з 2012 по 2014 роки) та встановлено, що у віковій групі 0 – 6 років чітко прослідковується тенденція до зниження показників на 17 % (з 2,0 до 1,66) і 19,6 % (з 0,56 до 0,45) відповідно (таблиця 3.5).

У 2014 році діапазон поширеності БА у віковій групі 0 – 6 років (на 1000 дітей відповідного віку) коливався в межах від 0,75 в Рівненській до 4,11 у Вінницькій областях, захворюваності – від 0,21 в Сумській до 1,45 у Вінницькій областях.

Найвищу захворюваність БА, у віковій групі 0 – 6 років, визначено у Вінницькій області – показники поширеності та захворюваності перевищують середньостатистичні показники по Україні в 3 та 3,5 рази відповідно.

Низьку захворюваність та поширеність БА було зареєстровано в Житомирській, Київській, Кіровоградській, Луганській, Миколаївській, Полтавській, Херсонській областях. Максимальні показники зниження поширеності від 21,2 до 37,2% було зареєстровано в Івано–Франківській, Харківській, Запорізькій, Рівненській, Хмельницькій, Чернівецькій областях.

Таблиця 3.5

**Динаміка захворюваності та поширеності БА серед дітей 0 – 6 років в
областях України за період 2012 – 2014 рр.(на 1000 дітей відповідного віку)**

Область	2012		2013		2014	
	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність
Україна	2,0	0,56	1,92	0,53	1,66	0,45
Вінницька	3,39	1,18	3,86	1,43	4,11	1,45
Волинська	1,65	0,61	1,79	0,62	1,66	0,51
Дніпропетровська	2,01	0,55	1,99	0,51	2,10	0,59
Донецька	4,18	0,93	3,97	0,90	1,55	0,25
Житомирська	0,86	0,41	0,92	0,35	0,77	0,33
Закарпатська	1,83	0,54	1,90	0,47	1,78	0,49
Запорізька	2,38	0,73	2,41	0,77	1,83	0,63
Івано-Франківська	2,83	0,79	2,35	0,62	2,23	0,66
Київська	1,41	0,41	1,23	0,32	1,27	0,30
Кіровоградська	1,17	0,33	1,10	0,33	1,17	0,40
Луганська	1,34	0,44	1,06	0,21	0,33	0,10
Львівська	1,83	0,32	1,92	0,44	1,56	0,36
Миколаївська	0,64	0,13	0,82	0,23	0,90	0,23
Одеська	1,68	0,38	1,46	0,43	1,38	0,28
Полтавська	1,36	0,50	1,38	0,37	1,50	0,36
Рівненська	1,03	0,29	0,98	0,25	0,75	0,18
Сумська	1,33	0,52	1,37	0,38	1,11	0,21
Тернопільська	1,82	0,56	1,91	0,57	2,05	0,48
Харківська	3,27	1,04	2,63	0,71	2,51	0,67
Херсонська	1,33	0,41	1,21	0,51	1,36	0,40
Хмельницька	1,30	0,34	1,20	0,20	0,99	0,25
Черкаська	2,18	0,63	2,13	0,73	2,10	0,60
Чернівецька	1,72	0,54	1,68	0,44	1,08	0,27
Чернігівська	1,50	0,41	1,99	0,91	2,10	0,62
м.Київ	2,35	0,62	2,18	0,59	2,04	0,53

Максимальні показники зниження захворюваності від 26,3 до 60,0% було зареєстровано в Одеській, Рівненській, Харківській, Хмельницькій, Сумській областях.

Динаміку захворюваності та поширеності БА у віковій групі 7 – 14 років по регіонах України представлено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Динаміка захворюваності та поширеності БА серед дітей 7 - 14 років в областях України 2012 – 2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)

Область	2012		2013		2014	
	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність
Україна	7,76	0,70	7,72	0,67	7,03	0,64
Вінницька	8,87	1,09	9,12	1,01	9,87	1,56
Волинська	4,83	0,63	4,97	0,61	5,53	0,68
Дніпропетровська	10,28	0,80	9,97	0,81	9,55	0,98
Донецька	11,00	0,94	11,13	1,08	4,75	0,45
Житомирська	5,15	0,48	4,87	0,54	4,58	0,56
Закарпатська	6,40	0,53	6,31	0,61	6,33	0,50
Запорізька	11,71	1,16	11,87	0,85	10,79	0,96
Івано-Франківська	8,95	0,74	9,75	0,77	9,92	0,70
Київська	8,02	0,85	7,76	0,68	7,37	0,73
Кіровоградська	4,47	0,37	4,32	0,29	4,26	0,40
Луганська	6,28	0,63	6,18	0,48	1,66	0,21
Львівська	8,00	0,55	7,43	0,56	7,65	0,53
Миколаївська	5,40	0,46	5,45	0,32	4,90	0,34
Одеська	6,35	0,58	6,55	0,42	6,07	0,47
Полтавська	6,32	0,48	6,13	0,46	6,39	0,47
Рівненська	4,04	0,43	4,17	0,39	4,39	0,40
Сумська	5,31	0,69	5,04	0,43	4,75	0,42
Тернопільська	7,25	0,84	7,54	0,73	6,99	0,53
Харківська	10,63	0,94	11,02	1,00	10,54	0,86
Херсонська	4,69	0,55	4,78	0,49	4,85	0,70
Хмельницька	5,09	0,82	4,67	0,37	4,60	0,34
Черкаська	6,33	0,81	6,23	0,68	6,38	0,63
Чернівецька	5,85	0,55	6,20	0,40	6,79	0,69
Чернігівська	5,67	0,41	5,68	0,36	5,83	0,56
м. Київ	13,99	1,02	13,11	1,20	12,35	0,90

За три роки поширеність і захворюваність БА у віковій групі 7 – 14 років зменшилась на 9,4 % (з 7,76 до 7,03) і 8,6 % (з 0,7 до 0,64) відповідно. Діапазон поширеності БА, у віковій групі 7 – 14 років, в 2014 році коливався від 4,39 в Рівненській області до 12,35 в м. Києві при середньостатистичному показникові по Україні 7,07.

Протягом останніх трьох років низький показник поширеності встановлено в Чернігівській, Херсонській, Кіровоградській, Рівненській, Миколаївській, Житомирській, Чернівецькій, Волинській, Хмельницькій, Сумській областях.

Чітка тенденція до росту захворюваності БА у віковій групі 7 – 14 років прослідковується в Житомирській (+16,7%), Дніпропетровській (+22,5%), Вінницькій (+43,1%) і, навпаки, до зниження захворюваності – в Хмельницькій (–58,5%), Сумській (–39,1%), Тернопільській (–36,9%), Черкаській (–22,2%), Волинській (–7,9%) областях. У всіх інших регіонах зареєстровано нестабільну динаміку захворюваності БА.

В Україні, протягом останніх трьох років, у віковій групі дітей 7–14 років прослідковується зниження захворюваності БА на 9,4 % та поширеності на 8,6 %. Високі показники поширеності і захворюваності бронхіальної астми було встановлено в м. Києві, Дніпропетровській, Вінницькій, Запорізькій та Харківській областях.

Аналізуючи показники поширеності і захворюваності БА у віковій групі дітей 15–17 років в розрізі регіонів України встановлено зниження поширеності на 6 % та ріст захворюваності на 10 % (таблиця 3.7.). Ріст поширеності прослідковується в Київській (+27,8 %), Волинській (+21,3 %), Львівській (+12,8 %), Дніпропетровській (+20,6 %), Тернопільській (+20,39 %), Івано – Франківській (+12,4 %), Закарпатській (+7,1 %) та Харківській (+3,7 %) областях і, навпаки, зниження поширеності – в Житомирській (–23,7 %), Хмельницькій (–15,2 %), Чернівецькій (–9,6 %), Одеській (–7,4 %), Кіровоградській (–7,3 %) областях.

Таблиця 3.7

**Динаміка захворюваності та поширеності БА серед дітей 15 - 17 років в
областях України за період 2012 – 2014 рр. (на 1000 відповідного дит. нас.)**

Область	2012		2013		2014	
	пошир ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність
Україна	9,22	0,40	9,34	0,4	8,66	0,44
Вінницька	8,90	0,68	8,12	0,62	8,50	0,93
Волинська	5,30	0,45	6,27	0,37	6,43	0,33
Дніпропетровська	12,92	0,49	14,26	0,38	15,58	0,73
Донецька	11,89	0,52	12,58	0,38	4,52	0,36
Житомирська	6,33	0,24	5,58	0,14	4,83	0,31
Закарпатська	5,52	0,49	5,53	0,40	5,91	0,31
Запорізька	14,04	0,57	14,87	0,81	12,32	0,44
Івано-Франківська	9,75	0,45	9,96	0,37	10,96	0,35
Київська	8,09	0,50	8,88	0,35	10,34	1,83
Кіровоградська	5,18	0,15	4,83	0,42	4,80	0,32
Луганська	7,92	0,31	8,52	0,32	2,58	0,09
Львівська	8,19	0,20	8,26	0,51	9,24	0,28
Миколаївська	5,97	0,26	5,47	0,22	5,86	0,18
Одеська	7,14	0,46	6,95	0,56	6,61	0,19
Полтавська	8,37	0,22	6,85	0,21	7,42	0,07
Рівненська	5,19	0,40	4,98	0,24	5,71	0,34
Сумська	6,97	0,34	7,50	0,12	6,60	0,16
Тернопільська	5,54	0,23	5,74	0,26	6,67	0,44
Харківська	12,49	0,75	12,94	0,74	12,95	0,64
Херсонська	5,82	0,25	5,42	0,12	5,78	0,31
Хмельницька	7,11	0,42	7,00	0,48	6,03	0,22
Черкаська	6,98	0,39	6,97	0,28	7,22	0,30
Чернівецька	8,58	0,14	7,92	0,24	7,76	0,15
Чернігівська	6,66	0,16	6,50	0,07	6,89	0,32
м.Київ	21,81	0,52	21,98	0,66	20,82	0,71

Діапазон коливань захворюваності БА у віковій групі дітей 15–17 років в 2014 році встановлено в межах від 0,07 в Полтавській області до 1,83 в

Київській області. За три роки прослідковується тенденція до росту захворюваності в м. Києві (+36,5 %) та Тернопільській області (+91,3 %).

Таким чином, за три роки в регіонах України, у віковій групі 15–17 років, поширеність БА зменшилась на 6 % і, навпаки, виросла захворюваність на 10 %. Найвищі показники поширеності та захворюваності, у віковій групі 15–17 років, як і у віковій групі 7 – 14 років, було зареєстровано в Дніпропетровській, Вінницькій, Запорізькій, Харківській областях та м. Києві

Рівень охоплення диспансерним наглядом дітей з БА по регіонах України протягом останніх трьох років коливався в межах 84,91 % – 85,66 %, найвищий – в Волинській, Житомирській, Одеській, Рівненській, Черкаській, Чернігівській областях.

Проведено аналіз захворюваності БА в регіонах України за період 2012–2014 роки, з визначенням питомої ваги захворювання у вікових групах дітей. Так, у молодшій віковій групі дітей (0 – 6 років) встановлено коливання показника від 39,9 % (2012 рік) до 36,9 % (2014 рік). У віковій групі дітей 7 – 14 років ріст показника з 47,7 % (2012) до 49,4 % (2014), також встановлено ріст показника у віковій групі дітей 15 –17 років з 12,4% до 13,7 %. Динаміка зниження показника захворюваності БА у молодшій віковій групі дітей є підтвердженням наростаючої гіподіагностики. У Вінницькій, Полтавській, Черкаській, Чернівецькій, Чернігівській областях захворюваність БА у дітей молодшої вікової групи перевищує середньостатистичний показник в Україні.

Таким чином, в Україні за період з 2005 по 2014 рік прослідковується чітка тенденція до зниження показників бронхіальної астми – захворюваності на 17,1 % поширеності на 17,5 %. У структурі інвалідності бронхолегеневої патології бронхіальна астма займає незмінне місце і складає 90%.

Найвищі показники захворюваності БА було зареєстровано у віковій групі 7 – 14 років (0,7 – 0,64 на 1000 дит. нас.), поширеності 15 – 17 років (9,22 – 8,66 на 1000 дит. нас.) в Дніпропетровській, Вінницькій, Запорізькій, Харківській областях та м. Києві.

Питома вага захворюваності БА у дітей молодшої вікової групи за три роки (2012 – 2014 рр.), в середньому складає 39,2 %.

Результати роботи даного розділу опубліковані у статтях:

1. Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей [текст] / Ю.Г. Антипкін, Н.Г. Чумаченко, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець // Современная педиатрия. – 2016. – 1(74). С. 73–77.

2. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України (текст) / Ю.Г. Антипкін, Н.Г. Чумаченко, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин // Перинатология и педиатрия. – 2016. – №1(65). – С. 95 – 99.

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ЕКОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ м. ДНІПРОДЗЕРЖИНСЬК

4.1. Роль екологічних чинників у формуванні БА у дітей з екологічно несприятливого регіону

Стан здоров'я дітей, їхнє зростання і розвиток мають істотне соціальне та медичне значення, є головними показниками добробуту та здоров'я населення в цілому [Ю.Г. Антипкін, О.Г. Шадрін, О.М. Муквіч, 2008] [7].

Перше місце в структурі захворювань дитячого населення займають хвороби органів дихання. Доказано, що серед причин, визначаючих рівень захворюваності, близько 20 % складають несприятливі фактори оточуючого середовища [100].

Установлено, що формування рівня загальної захворюваності органів дихання у дітей і підлітків залежить від сукупного впливу всіх техногенних забруднювачів повітря. У дітей на фоні несприятливого цілісного впливу забруднення відмічається підвищена чутливість до вмісту оксиду вуглецю в повітрі [67, 90, 93, 170, 190, 212].

Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між захворюваністю на БА і забрудненням атмосферного повітря такими поширеними алергенними чинниками, як нетоксичний пил та діоксид азоту [69, 137].

N. Miyamoto з співавт. (2014) відмічають, що забруднення повітря в Японії сприяло росту респіраторних захворювань, таких як хронічний бронхіт і астма у багатьох людей в 1960 –роки [237]. G. Ripabelli (2013) в свою чергу виділяє той факт, що вплив забруднення повітря здійснює негативний вплив на здоров'я людини, збільшуючи ризик респіраторних захворювань, таких як астма. Автор проводив дослідження щодо розповсюдженості астми і зв'язаними з нею факторами ризику у дітей і підлітків промислової зони Termoli, Центрально–Південної Італії. В результаті дослідження встановлено,

що захворюваність дітей і підлітків астмою була в значній мірі зв'язана з промислово виробничою діяльністю регіону, а також з високим антропогенним навантаженням на оточуюче середовище [178].

Н. Nasunuma з співав. (2014) проводили дослідження в Японії в якому доказали, що дотримання заходів контролю за автомобільними викидами і зниження забруднення атмосферного повітря оксидами азоту (NO_x) приводить до зменшення розповсюдженості респіраторних та алергічних захворювань у дітей [190].

На Україні серед міських поселень немає жодного міста, де б якість повітряного середовища відповідала гігієнічним вимогам, 24,3 % населення України мешкає в умовах високого, а 7,6 % – дуже високого рівня забруднення атмосферного повітря (Присяжнюк В.Є. та співав., 2001). Особливо значні рівні атмосферних забруднень у наш час спостерігаються у містах з розвинутим металургійним виробництвом (Тимченко О.І, Сердюк А.М., 2000) [73].

За останні 10 років відмічається зниження обсягів промислових викидів в атмосферне повітря та проблема його санітарної охорони не втратила своєї актуальності. На цей час сумарний рівень забруднення повітря у великих і середніх містах України в 2–4 рази перевищує гранично допустимий рівень і є небезпечним для здоров'я населення [102].

Незважаючи на зменшення кількості працюючих промислових підприємств, викиди хімічних забруднювачів в атмосферу України щорічно досягає близько 11 млн. тонн, що складає 20–25 % сумарного викиду в цілому по країнах СНД, при умові, що наша країна займає лише 3 % її території. На одного мешканця України приходиться щорічно 300 кг шкідливих техногенних речовин [103].

Питання антропогенного забруднення навколишнього середовища особливо актуальне для України. Зрозуміло, що одним зі шляхів вирішення проблеми є вивчення не лише захворюваності, але й функціонування різних

систем гомеостазу у дітей, які мешкають в екологічно несприятливих умовах за допомогою інструментальних та лабораторних методів дослідження [7].

Дніпропетровщина – унікальний регіон, де зосереджено могутній промисловий потенціал металургійного, гірничо-збагачувального, хімічного та машинобудівного комплексів. Екологічні проблеми в області пов'язані з підвищеним рівнем забруднення атмосферного повітря. Основними забруднювачами довкілля у 2014 році залишаються підприємства металургійної, добувної промисловості та виробники електроенергії [129].

Обсяг валових викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря від стаціонарних та пересувних джерел забруднення по Дніпропетровській області у 2014 році склав 1037,075 тис. т. [129].

Техногенні геохімічні перетворення атмосфери та забруднення повітря – одна з найактуальніших проблем міста Дніпродзержинськ. На відносно невеликій території знаходиться 62 промислових підприємства різних галузей: металургійної, хімічної, коксохімічної, машинобудівної, енергетичної та інших, які розташовані навколо та в центральній частині міста. Промислові підприємства півколом оточують без санітарно-захисних зон правобережну частину міста, при будь-якому напрямку вітру викиди промислових підприємств потрапляють у приземний шар атмосфери житлових масивів [69].

Значний об'єм викидів забруднюючих речовин від промислових підприємств та автомобільного транспорту призводить до збільшення рівня загальної захворюваності (Важненко О.В. та ін. 2007; Сітало С.Г., Паранько Н.М., 2009; Eenhuizen E. et al., 2013). При цьому, найбільш негативний вплив здійснюється на дихальну систему людини, оскільки легені є органами, які безпосередньо контактують із токсичними речовинами (Білецька Е.М. та ін., 2010; Унгуряну Т.Н. и др. 2010; Gehring U. et al., 2013; Johannsson K.A. et al., 2014).

Аналізуючи обсяг викидів в атмосферне повітря забруднюючих речовин, за період з 2005 по 2014 роки, слід відмітити тенденцію до зниження показників

по всіх зазначених забруднювачах разом на 16,3 %, проте було відмічено за цей період два підвищення у 2006 і 2011 роках, у порівнянні з попередніми роками (2005 і 2010) на 1,6 % і 13 % відповідно. Так, по пилу встановлено зниження викидів на 41%, проте у 2011 році відмічено підвищення викиду забруднюючої речовини на 6,3 % проти 2010 року. По діоксиду сірки – зниження на 29,8 %, проте тенденція викидів забруднюючої речовини має хвилеподібний характер з підвищеннями у періоди з 2005 по 2006, з 2010 по 2011, з 2012 по 2013 роки, на 2,5 %, 7,7 % і 4,2 % відповідно. По діоксиду азоту прослідковується ідентична тенденція - зниження на 22,1%, з послідуєчим підвищенням викидів (з 2009 по 2011 роки) на 7,3%. Хвилеподібна тенденція викидів і по оксиду вуглецю, зниження на 8,4 % з періодами підйомів коливаний у 2 % (2005–2006 і 2008–2009 роки) та максимальним підйомом викидів оксиду вуглецю в атмосферне повітря на 11 % за період з 2010 по 2013 роки (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка викидів найпоширеніших забруднюючих речовин в атмосферне повітря у місті Дніпродзержинськ протягом 2005 – 2014 рр. (тис.т)

Роки	Викид забруднюючих речовин				
	Пил	Діоксид сірки	Діоксид азоту	Оксид вуглецю	Разом
2005	22,969	13,364	6,097	81,772	126,121
2006	22,282	13,699	6,196	83,479	128,116
2007	20,95	13,291	6,183	79,072	120,697
2008	18,841	11,579	5,561	72,005	110,33
2009	18,258	10,817	5,418	73,703	110,787
2010	16,799	9,458	5,646	73,312	108,49
2011	17,936	10,246	5,841	81,174	124,684
2012	15,559	9,688	5,78	82,138	116,382
2013	14,687	10,115	5,14	82,285	115,45
2014	13,559	9,375	4,747	74,9	105,032

Таким чином, за десятирічний період у м. Дніпродзержинськ спостерігається зменшення обсяг викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря, що пояснюється зниженням потужності промислових підприємств, проте чітка тенденція щодо зниження всіх забруднюючих речовин прослідковується тільки за період з 2006 по 2008 роки.

За даними спостережень міської СЕС м. Дніпродзержинськ (2005–2011) перевищення гранично допустимих максимально разових концентрацій (ГДК_{м.р.}) забруднюючих речовин коливались в межах від 1,1 до 9,86 ГДК_{м.р.}, при цьому в різних районах міста реєструвались різні показники. Так, у Баглійському районі максимальні з разових концентрацій коливались: з діоксиду азоту від 1,1 до 3,0 ГДК_{м.р.}, з пилу від 0,75 до 6,72 ГДК_{м.р.}; у Заводському районі – з діоксиду азоту від 1,1 до 3,2 ГДК_{м.р.}, з пилу від 0,85 до 9,86 ГДК_{м.р.}.

У 2014 році середньорічні гранично допустимі концентрації (ГДК) шкідливих викидів в атмосферу м. Дніпродзержинськ становили: пилу – 2,7 ГДК, діоксиду азоту – 2,0 ГДК, фенолу – 2,7 ГДК, формальдегіду – 3,7 ГДК, аміаку – 1,3 ГДК; оксиду азоту – 0,7 ГДК, оксид вуглецю – 1,0 ГДК [129].

Соціальні і зовнішні чинники діють не ізольовано, а в складній взаємодії з біологічними, у тому числі спадковими чинниками. Це обумовлює залежність захворюваності дітей, як від середовища в якому вони знаходяться, так і від генотипу та біологічних закономірностей росту і розвитку. Захворюваність та поширеність хвороб служать одними з основних показників стану здоров'я населення, у тому числі дитячого [168].

Захворюваність органів дихання займає провідну роль в загальній захворюваності дитячого населення як в Україні, так і Дніпропетровській області. У 2014 році питома вага захворюваності хворобами органів дихання склала 68 % (9942,0 на 10 тис. дит. нас.) від загальної захворюваності дитячого населення області (14617,7 на 10 тис. дит. нас.) (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Показники захворюваності хворобами органів дихання серед дитячого населення Дніпропетровської області та м. Дніпропетровськ і м. Дніпродзержинськ за період 2005-2014 рр. (на 10 тис дітей до 17 років)

Роки	Хвороби органів дихання			Бронхіальна астма		
	Дніпропетровська область	м.Дніпропетровськ	м.Дніпродзержинськ	Дніпропетровська область	м.Дніпропетровськ	м.Дніпродзержинськ
2005	9458,7	10422,4	11636,9	10,9	9,5	12
2006	9227,6	10287,8	11726,7	8,8	6,8	7,7
2007	8657,5	9203,8	11442,5	6,7	7,7	5,4
2008	8684,6	9365,1	10545,6	6,2	5,5	7
2009	9493,7	10783,2	12009,5	7,3	6,3	7,8
2010	9816,4	10641,2	11534,7	6,9	7,8	8,4
2011	9805,6	10215,7	11900,2	6,6	5,8	6,1
2012	9244,2	9713,8	10787,3	6,4	5,3	5,6
2013	9526,5	9964,4	12672,3	6	6,5	5,8
2014	9942	10300,2	12713,9	7,7	11,8	5,2

Проведений аналіз показників захворюваності хворобами органів дихання показав, що за період з 2005 по 2014 роки відмічено ріст захворюваності по області на 5 %, по м.Дніпродзержинськ на 8,5 % і, навпаки, зниження захворюваності БА на 29,4 % і 56,7 % відповідно. У м.Дніпропетровськ визначено зниження захворюваності хворобами органів за зазначений період на 1,2% та ріст БА на 19,5%.

Проведений статистичний аналіз (2005-2014 рр.) за допомогою метода рангової кореляції Спірмена виявив пряму залежність помірної сили між захворюваністю БА у дітей м. Дніпродзержинськ та вмістом в атмосферному повітрі забруднюючої речовини – пилу ($r = 0,630$, $p < 0,05$).

Визначальну роль у виникненні відхилень у стані здоров'я дітей і підлітків грають три групи чинників: чинники, що характеризують генотип популяції («генетичний тягар»), спосіб життя і стан довкілля [168].

По даним В.І. Кім з співавт. (2014), протягом останніх декілька десятиліть, розповсюдженість алергічних захворювань різко виросла. Розвиток алергічних захворювань залежить від складних взаємозв'язків між факторами оточуючого середовища і генетичних факторів [196].

4.2. Аспекти оточуючого середовища та особливості захворюваності БА у дітей в екологічно несприятливому та умовно чистому регіонах

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 розрахунку на 1 особу, за національними та регіональними даними щодо стану навколишнього природного середовища в Україні (2005 – 2014рр.).

З метою вивчення впливу факторів оточуючого середовища на формування БА у дітей було проведено аналіз динаміки викидів в атмосферне повітря та обсяги викидів у розрахунку на 1 особу за період 2005 –2014 роки в Дніпропетровській та Київській областях (таблиця 4.3) [103,127, 128, 129]. В

результаті аналізу встановлено, що перевищення викидів в атмосферне повітря в Дніпропетровській області щорічно коливається від 6,8 (2005 – 337,0 кг) до 4,2 (2014 – 260,547 кг) разів проти відповідного показника в Київській області. Обсяги викидів у розрахунку на 1 особу в Дніпропетровській області перевищують також показник в Київській області в 4,1 (2005) – 2,1 (2014) рази. У 2014 році обсяги викидів у розрахунку на 1 особу в Дніпропетровській області були найвищі серед регіонів в Україні [103].

Таблиця 4.3

Динаміка викидів в атмосферне повітря та обсяги викидів у розрахунку на 1 особу в Дніпропетровській та Київській областях за період 2005-2014рр.

Роки	Динаміка викидів (тис.т)		Обсяги викидів у розрахунку на 1 особу (кг)	
	Дн-петровська	Київська	Дн-петровська	Київська
2005	1165,200	170,103	337,000	91,0
2006	1273,702	201,937	370,744	159,6
2007	1324,764	251,371	388,414	145,0
2008	1164,758	289,830	343,960	167,7
2009	989,354	266,714	294,845	154,9
2010	1140,484	269,00	341,820	156,6
2011	1157,883	278,60	345,957	162,1
2012	1173,077	308,00	354,008	179,0
2013	1145,848	277,30	346,608	160,7
2014	1037,075	252,10	260,547	145,7

За період 2012 – 2014 роки поширеність і захворюваність БА серед дитячого населення України зменшилась на 11,4% і 11,9% відповідно, проте показник поширеності в Дніпропетровській області майже на рівні 2012 року

(зменшення на 0,3%), а захворюваність виросла на 16,9% . Слід зазначити, що поширеність БА в Дніпропетровській області перевищувала показник по Україні і Київській області в 2014 році на 40,1% і 29,1% відповідно. Показник захворюваності в Дніпропетровській області за три роки також перевищував показник в Україні і Київській області на 32,5% і 10% відповідно (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей в Дніпропетровській та Київській областях в різних вікових групах за період 2012 – 2014 рр.(на 1000 дітей відповідного віку)

Область	2012		2013		2014	
	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність	пошире ність	захворю ваність
Діти 0 – 17 років						
Україна	5,61	0,59	5,50	0,56	4,97	0,52
Дніпропетровська	7,14	0,64	7,11	0,60	7,12	0,77
Київська	5,16	0,59	5,02	0,46	5,05	0,70
Діти 0 – 6 років						
Україна	2,0	0,56	1,92	0,53	1,66	0,45
Дніпропетровська	2,01	0,55	1,99	0,51	2,10	0,59
Київська	1,41	0,41	1,23	0,32	1,27	0,30
Діти 7 - 14 років						
Україна	7,76	0,70	7,72	0,67	7,03	0,64
Дніпропетровська	10,28	0,80	9,97	0,81	9,55	0,98
Київська	8,02	0,85	7,76	0,68	7,37	0,73
Діти 15 - 17 років						
Україна	9,22	0,40	9,34	0,4	8,66	0,44
Дніпропетровська	12,92	0,49	14,26	0,38	15,58	0,73
Київська	8,09	0,50	8,88	0,35	10,34	1,83

БА у дітей формується в усіх вікових періодах, однак, її дебют в 50–80 % відмічається до 5 років, та визначається клінічними особливостями її перебігу, тяжкістю, різною відповіддю на терапію [105, 149, 156, 162, 185].

Питома вага захворюваності БА у віковій групі 0 – 6 років по Україні коливається від 39,9 % (2012) до 36,9 % (2014), прослідковується тенденція до зниження зазначеного показника. Тенденція до зниження показника захворюваності у молодшій віковій групі прослідковується і в порівнювальних регіонах (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5.

Питома вага захворюваності БА у віковій структурі дітей, %

Регіон	роки	0 – 6 років	7 – 14 років	15 – 17 років
Україна	2012	39,9	47,7	12,4
	2013	40,7	47,2	12,1
	2014	36,9	49,4	13,7
Дніпропетровська	2012	37,6	49,2	13,2
	2013	37,4	52,5	10,1
	2014	34,6	51,0	14,4
Київська	2012	29,8	55,2	15,0
	2013	31,0	56,3	12,7
	2014	19,6	40,2	40,2

Показник інвалідності за період з 2012 – 2014 роки в Україні зменшився на 16,3 %, в Дніпропетровській і Київській областях на 28,6 % і 8,2 % відповідно. За визначені три роки показник інвалідності дітей від БА по Дніпропетровській області нижче від показника по Україні і Київській на 44,6 % і 64,3 % (2014) відповідно (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Показники інвалідності серед дітей віком до 18 років з бронхіальною астмою в Дніпропетровській та Київській областях 2012 – 2014 рр. (на 10тис. відповідного дитячого населення)

Область	2012		2013		2014	
	на 10тис.діт	вперше стали інвалід.	на 10тис.діт	вперше стали інвалід.	на 10тис.діт	вперше стали інвалід.
Україна	4,3	0,3	4,0	0,3	3,6	0,3
Дн-петровська	2,8	0,1	2,4	0,1	2,0	0,2
Київська	6,1	0,5	5,9	0,7	5,6	0,4

Таким чином, на основі вище викладеного можна зробити висновок, що викиди в атмосферне повітря в екологічно несприятливому регіоні перевищують в 4 - 6 разів, обсяги викидів у розрахунку на 1 особу – в 2 - 4 рази проти умовно чистого регіону. Поширеність і захворюваність БА в екологічно несприятливому регіоні вище, проте показник виявлення захворюваності БА у дітей ранньої вікової групи низький і з чіткою тенденцією до зниження, як і в цілому по Україні, що вказує на запізню діагностику захворювання. Низький показник інвалідності дітей з БА в Дніпропетровській області пояснюється організаційними питаннями.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, З ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕГІОНУ м. ДНІПРОДЗЕРЖИНСЬК

Щорічно в стаціонарі дитячої лікарні проходять лікування до трьох тисяч дітей, питома вага хворих з бронхолегеневою патологією коливалася в межах 48–51 %.

Проведено аналіз 125 медичних карт стаціонарних хворих дітей з БА. За даними медичних карт – організованих дітей було 107 (85,6 %), а не організованих 18 (14,4 %), із них 76 (60,8 %) хлопчики та 49 (39,2 %) дівчатка.

Вікова структура дітей була розподілена слідуєчим чином: діти віком до 5 років склали 32 % (40 дітей), від 6 до 14 – 63,2 % (79 дітей), від 15 до 18 – 4,8 % (6 підлітків).

Хворих дітей, які проходили стаціонарне лікування, було розподілено на три групи в залежності від віку та проаналізовано фактори ризику розвитку БА. I групу склали діти молодшого віку (до 5 років), II групу – від 6–14 років і III групу склали хворі 15 – 18 років.

5.1. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей

В результаті аналізу факторів ризику розвитку БА у дітей (таблиця 5.1) встановлено, що у 37,9 % дітей з БА був обтяжений сімейний анамнез за критерієм наявності atopії.

Так, обтяжений по лінії матері в 12% випадків, по лінії батька – в 8,8% і 16 % – atopія в роду(у тітки, брата, бабусі, дідуся та ін.). Встановлено, що atopія у I групі склала 50%, проти 32,9 % II групи ($p > 0,05$). Таким чином, на стаціонарному лікуванні з приводу БА, знаходилась кожна друга дитина до 5 років та кожна третя дитина від 6 до 14 років, яка мала обтяжений алергологічний анамнез.

Таблиця 5.1

Фактори ризику розвитку БА у хворих дітей, які проходили стаціонарне лікування, абс.ч. (%)

Фактор ризику	I група, n=40	II група, n=79	III група, n=6	Всього, n=125
Атопія по лінії матері	7(17,5)	8(10,1)	0	15(12,0)
Атопія по лінії батька	3(7,5)	8(10,1)	0	11(8,8)
Атопія в роду	10(25,0)	10(12,7)	0	20(16,0)
Інтра- і перинатальні фактори	10(25,0) *	5(6,3)	0	15(12,0)
ГРЗ	10(25)	14(17,7)	0	24(19,2)
Обструктивний бронхіт	15(37,5) *	16(20,0)	0	31(24,8)
ГРЗ, Обструктивний бронхіт	4(10,0)	6(7,6)	0	10(8,0)
Атопічний дерматит	7(17,5)	8(10,1)	0	15(12,0)
Алергічний риніт	15(37,5) *,**	61(77,2)	5(83,3)	81(64,8)
Харчова алергія	3(7,5)	4(5,5)	0	7(5,6)
Медикаментозна алергія	0	2(2,5)	0	2(1,6)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	1(2,5)	7(8,9)	1(16,7)	9(7,2)
Захворювання серцево-судинної системи	2(5,0) **	6(7,6) **	2(30,3)	10(8,0)
Хронічний тонзиліт	2(5,0)	7(8,9)	0	9(7,2)
Аденоїдні вегетації різного ступеню	10(25,0)	16(20,3)	0	26(20,8)
Ендокринна патологія	0	3(3,8)	0	3(2,4)
Сенсибілізація до хатнього пилу	4(10,0)	10(12,7)	2(30,3)	16(12,8)
Сенсибілізація до шерсті котів, собак	3(7,5)	6(7,6)	1(16,7)	10(8,0)
Сенсибілізація до бур'янистих трав, тополиного пуху	7(17,5)	20(25,4)	2(30,3)	29(23,2)

Примітки:

- * - статистично значущі відмінності між показниками I та II груп, $p < 0,05$;
- ** - статистично значущі відмінності з показниками III групи, $p < 0,05$

Інтра- і перинатальні фактори (гестози та анемія вагітних, внутрішньоутробна гіпоксія, передчасні та патологічні пологи, народження в асфіксії, перинатальне ураження ЦНС) встановлено в 12 % випадків, при цьому у I групі реєструвались у кожної четвертої дитини ($p < 0,05$).

Атопічний дерматит до року частіше зустрічався у I групі і складав 17,5 %, проти 10,1 % II групи ($p > 0,05$).

Найбільш значимими факторами ризику розвитку БА, за даними літератури, є наявність спадкової схильності до алергічних захворювань, із яких найчастіше присутні в анамнезі – алергічний риніт, атопічний дерматит, алергічний кон'юнктивіт [106].

За даними анамнезу в усіх пацієнтів (до встановлення діагнозу) в 19,2 % випадків відмічались ГРЗ, в 24,8 % – обструктивні бронхіти, в 8 % – часті ГРЗ і обструктивні бронхіти. Якщо розглянути ці фактори в розрізі груп, то у I групі значно частіше реєструвались ГРЗ і обструктивні бронхіти та склали 25 % і 37,1 %, проти 17,7 % і 20 % у II групі відповідно ($p < 0,05$).

Відсоток сенсibiliзації у дітей, хворих на БА, до хатнього пилу і бур'янистих трав з віком збільшувався та складав у I групі – 10 % і 17,5 %, у II групі – 12,7 % і 25,4 %, у III групі – 30,3 % і 30,3 % відповідно, але не мав статистичних відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Харчова алергія реєструвалась в 5,6 % випадках захворювань і значної різниці у перших двох групах не було, медикаментозна – в 1,6 %, була тільки зазначена у II групі – 2,5 % ($p > 0,05$).

Із супутньої патології у дітей з БА реєструвались алергічний риніт, хвороби шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, ендокринна патологія, хронічний тонзиліт, аденоїдні вегетації різного ступеню.

Алергічний риніт було зареєстровано в 64,8 %, встановлено, що у II групі хворих зустрічався в 2 рази частіше і складав 77,2 % проти 37,5 % I групи ($p < 0,05$).

Друге місце в структурі супутньої патології займала така нозологічна група, як аденоїдні вегетації різного ступеню і складала 20,8 %, встановлено,

що в I групі реєструвалась у кожній четвертій, а в II групі у кожній п'ятій хворій дитині з БА ($p > 0,05$).

Значно рідше із супутньої патології зустрічались хвороби серцево-судинної системи – 8 %, шлунково-кишкового тракту – 7,2 %, хронічний тонзиліт – 7,2 % та ендокринна патологія – 2,4 % ($p > 0,05$).

До стаціонару міської дитячої лікарні всі діти були направлені: дільничним педіатром 48,8 % (61), бригадою швидкої медичної допомоги 23,2 % (29), по переводу із відділення інтенсивної терапії 4 % (5); по само зверненню – 24 % (30).

Із-за малої чисельності третьої групи подальший аналіз було проведено в перших двох групах.

5.2. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей

У результаті аналізу встановлено, що госпіталізація до стаціонару з 22 до 10 години складала 35,2 % (44 дитини), при цьому госпіталізація дітей з I групи, в зазначений період, вища і складала 42,5 % (17 дітей) проти 34,2 % (27 дітей) II групи.

Як видно із таблиці 5.2, в перші дві доби захворювання до стаціонару госпіталізується кожна третя дитина із загостренням БА, відсоток госпіталізованих I групи в перші дві доби складав по 42,5 %, що значно вище проти II групи – 29,1% та 27,8 % відповідно. Проте відсоток госпіталізованих після третьої доби захворювання у II групі значно зростає в порівнянні з I групою ($p < 0,05$), що можна пояснити спробою корекції лікування, у пацієнтів старшої вікової групи, в амбулаторних умовах та пізнім зверненням.

Стан дітей при надходженні до стаціонару був тяжкий та середнього ступеню тяжкості, у I групі складав 20 % (8) і 80 % (32), у II групі 11,4 % (9) і 88,6 % (70) відповідно ($p > 0,05$).

При вивченні клінічних особливостей перебігу БА в госпіталізованих хворих було встановлено, що всі вони скаржилися на кашель (100 %). При

цьому сухий нав'язливий кашель був у переважної кількості хворих I (87,5 %) та II (83,6 %) груп ($p>0,05$). Утруднене дихання зі свистом (wheezing) частіше виявлялося серед пацієнтів I групи – 97,5 % проти 79,7 % II групи ($p<0,05$). У кожного п'ятого хворого II групи мало місце підвищення температури тіла, у пацієнтів I групи температурна реакція була відмічена у 12,5 % ($p>0,05$).

Таблиця 5.2

Доба загострення на час госпіталізації до стаціонару, абс.ч. (%)

Доба захворювання/ вікова група	I доба	II доба	III доба	Після III доби
I група, n=40	17(42,5)	17(42,5)	3(7,5)	3(7,5)
II групи, n=79	23(29,1)	22(27,8)	9(11,4)	25(31,7) *

Примітка. * - Статистично значущі відмінності між показниками I та II груп, $p<0,05$

Невідкладна допомога проводилась відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики – «Бронхіальна астма у дітей» затвердженим наказом МОЗ України від 08.10.2013 №868 [155].

У перелік клінічних обстежень було включено: проведення електрокардіографії, клінічний аналіз крові, біохімічних досліджень крові за основними показниками (загального білка, білірубину, амінотрансфераз, креатинину, сечовини), бактеріологічне дослідження мазків із носа та мигдаликів, рентгенологічне обстеження за показаннями, у випадку необхідності диференційної діагностики з іншими захворюваннями легень.

При дослідженні периферійної крові у дітей при частково контрольованому перебігові БА рівень еозинофілів становив $7,8\pm 0,9$ % ($p<0,05$),

при не контрольованому перебігові – $8,6 \pm 0,8$ % ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими дітьми (у здорових дітей рівень еозинофілів становив $2,2 \pm 0,6$ %). Інший клітинний склад периферичної крові хворих характеризувався невисоким вмістом лейкоцитів, притаманним практично здоровим дітям, і практично нормальною кількістю палочкоядерних нейтрофілів, базофілів, моноцитів та плазматичних клітин. У переважної більшості хворих не розвивався лейкоцитоз і практично не змінювалась лейкоцитарна формула, що вказує на нездатність організму до мобілізації резервів з підвищенням рівня антиінфекційної резистентності.

У результаті проведеного лікування позитивна динаміка в клінічній картині була відмічена на другу добу стаціонарного лікування в кожного другого пацієнта I групи та кожного третього пацієнта II групи. Із стаціонару хворих було виписано в задовільному стані та з покращенням, при цьому середній термін лікування в I групі складав 10,05 л/дні, проти 10,6 л/дня в II групі. За літературними даними середній термін перебування на ліжку при БА в дітей (2013 р.) складав 6,8 л/дні [165].

За даними медичних карт стаціонарних дітей, хворих на БА, було проаналізовано сезонність загострень в I та II вікових групах (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Сезонність загострень БА у дітей, яких було госпіталізовано до стаціонару для проведення невідкладних заходів, абс.ч. (%)

Місяць/ вікова група	I, II, XII	III, XI	IV, V	VI, VII, VIII	IX, X
I група, n=40	9 (22,5)	5 (12,5)	8 (20,0)	10 (25,0)	8 (20,0)
II групи, n=79	16 (20,3)	12 (15,2)	17 (21,5)	18 (22,7)	16 (20,3)
Всього, n=119	25 (21,0)	17 (14,3)	25 (21,0)	28 (23,5)	24 (20,2)

Як видно із таблиці 5.3, сезонність загострень БА у дітей в обох групах припадає на теплий період року – на період цвітіння (IV – X місяці) і складає 64,7 % (77), що є підтвердженням атопічної природи захворювання.

Вважають, що народження дитини у сезон цвітіння рослин сприяє розвитку атопічної форми БА [33, 217]. Отримані дані підтверджують цю гіпотезу і в м.Дніпродзержинськ – народжені діти в період цвітіння в I групі склали 65% (26), у II групі – 64,5% (51).

Для своєчасності установлення діагнозу БА у дітей різних вікових груп необхідний ретельний збір анамнестичних даних з уточненням сімейного анамнезу про наявність алергопатології, наявності алергічного риніту, частоті та характеру перебігу респіраторної патології та інших клінічних проявів алергічних захворювань.

Таким чином, на основі проведеного аналізу медичних карт стаціонарних хворих дітей БА, які проходили лікування в дитячій міській лікарні м.Дніпродзержинська встановлено перевагу неконтрольованого перебігу захворювання (76 %), 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 % ($p < 0,05$).

Сезонність загострень БА у дітей, госпіталізованих до стаціонару, припадає на теплий період року – на період цвітіння (IV – X місяці) і складає 64,7 % (77), що є підтвердженням атопічної природи захворювання.

Результати проведеного ретроспективного аналізу слід використовувати при вирішенні питань діагностики алергічної патології у дітей з екологічно несприятливих регіонів, організації медичної допомоги хворим, розробці заходів первинної та вторинної профілактики.

5.3. Спадкові чинники у формуванні БА у дітей м.Дніпродзержинськ в залежності від району мешкання

Враховуючи незадовільний екологічний стан міста та превалювання різних забруднюючих речовин в районах міста було проведено аналіз спадкових чинників та виразності клінічних симптомів в залежності від району мешкання хворих дітей з БА.

Хворих, в залежності від району мешкання, було розподілено на три групи: I група (Баглійський район) – 59 (47,2 %), II група (Заводський район) – 35 (28 %), III група (Дніпровський район) – 31(24,8 %) дітей. Як видно із груп розподілу, кожна друга дитина, що знаходилась на стаціонарному лікуванні з приводу бронхіальної астми мешкала в Баглійському районі.

Анамнестичні дані було зібрано із медичної карти стаціонарного хворого. Вивчались обов'язкові основні фактори ризику згідно з індексом вірогідності БА (asthma predictive index), а саме: наявність великих (сімейний алергоанамнез та атопічний дерматит) та малих факторів ризику (алергічний риніт та «wheezing» поза гострою респіраторною вірусною інфекцією – ГРВІ). Також додатково вивчалися вік початку захворювання, частота перенесення гострих респіраторних інфекцій, наявність в анамнезі гострих обструктивних бронхітів. Крім того, аналіз було проведено в таких напрямках: наявність інших алергічних захворювань (окрім БА) у дітей та коморбідності.

У результаті аналізу встановлено, що обтяжений сімейний анамнез за критерієм наявності алергії у дітей, хворих на БА, складає 36,8 %. Як видно із таблиці 5.4, у I групі дітей зазначений показник складає –32,3 %, у II групі дітей – 42,9 % і в III групі – 38,7 %, найвищий показник був у II групі дітей, але статистичних відмінностей між групами не мав ($p>0,05$).

За даними анамнезу встановлено, що у дітей, хворих на БА, в 19,2 % випадків відмічались часті ГРЗ, в 24,8 % – обструктивні бронхіти, в 8% – часті ГРЗ і обструктивні бронхіти. Якщо розглянути ці фактори в розрізі районів

мешкання хворих, то в Баглійському найчастіше реєструвались ГРЗ (27,1 %), в Заводському – обструктивні бронхіти (31,4 %).

У 64,8 % дітей бронхіальна астма була поєднана з алергічним ринітом, в 12 % – з алергічним дерматитом та найвищий відсоток було встановлено в Баглійському районі. Харчова алергія реєструвалась в 5,6 %, медикаментозна в 1,6 %.

Таблиця 5.4

Спадкові чинники та коморбідність у дітей БА, абс.ч. (%)

Фактори ризику	I-Б група, n=59	II-3 група, n=35	III-Д група, n=31	Всього, n=125
Атопія по лінії матері	6 (10,2)	5 (14,3)	4 (12,9)	15 (12,0)
Атопія по лінії батька	6 (10,2)	2 (5,7)	3 (9,7)	11 (8,8)
Атопія в роду	7 (11,9)	8 (22,9)	5 (16,1)	20 (16,0)
ГРЗ	16 (27,1)	2 (5,7)*	6 (19,4)	24 (19,2)
Обструктивний бронхіт	14 (23,7)	11 (31,4)	6 (19,4)	31 (24,8)
ГРЗ, обструктивний бронхіт	4 (6,8)	5 (14,3)	1 (3,2)	10 (8,0)
Алергічний дерматит	10 (17,0)	4 (11,4)	1 (3,2)	15 (12,0)
Алергічний риніт	39 (66,1)	23 (65,7)	19 (61,3)	81 (64,8)
Харчова алергія	4 (6,8)	3 (8,6)	0	7 (5,6)
Медикаментозна алергія	2 (3,4)	0	0	2 (1,6)
Захворювання ШКТ	5 (8,5)	2 (5,7)	2 (6,4)	9 (7,2)
Захворювання ССС	3 (5,1)	2 (5,7)	5 (16,1)*	10 (8,0)
Хронічний тонзиліт	4 (6,8)	3 (8,6)	2 (6,4)	9 (7,2)
Аденоїдні вегетації	18 (30,5)	5 (14,3)	3 (9,7)*	26 (20,8)
Ендокринна патологія	2 (3,4)	1 (2,9)	0	3 (2,4)

Примітка. * - Статистичні відмінності відносно I групи, $p < 0,05$

У дітей з БА реєструвалась супутня патологія – хвороби шлунково-кишкового тракту в 7,2%, серцево-судинної системи в 8%, ендокринна патологія в 2,4%, хронічний декомпенсований тонзиліт в 7,2% і найбільшу

питому вагу складала аденоїдні вегетації – 20,8%, тобто у кожного п'ятого хворого реєструвалась ця недуга. Якщо розглядати супутню патологію в розрізі регіонів мешкання, то в Баглійському районі найбільшу питому вагу складала аденоїдні вегетації, в Дніпровському хвороби – серцево-судинної системи ($p < 0,05$).

Встановлено, що для перебігу БА характерним є поліморфізм клінічних проявів та певна стадійність перебігу. Діагностика цього захворювання, в основному, базувалася на типовій клінічній картині (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Вираженість клінічних симптомів у дітей з БА в залежності від району мешкання, абс.ч. (%)

Симптом	I-Б група, n=59	II-3 група, n=35	III-Д група, n=31	Всього, n=125
Задуха	57 (96,6)	31 (88,5)	27 (87,1)	115 (92,0)
Кашель сухий, частий	56 (94,9)	29 (82,8)	26 (83,8)	111 (88,8)
Відчуття стиснення в грудях	42 (71,2)	17 (48,6)*	14 (45,2)*	73 (58,4)
Wheezing	35 (59,3)	18 (51,4)	13 (41,9)	66 (52,8)
Експіраторна задишка	50 (84,7)	27 (77,1)	22 (70,9)	99 (79,2)
Аускультативні дані- сухі, свистячі хрипи	43 (72,8)	29 (82,8)	22 (70,9)	94 (75,2)
ДН 1 ст.	26 (44,1)	10 (28,6)	6 (19,4)*	42 (33,6)
ДН 2 ст.	28 (47,4)	14 (40,0)	14 (45,2)	56 (44,8)

Примітка. * - Статистичні відмінності відносно I групи, $p < 0,05$

Загострення у значної частини дітей протікали у вигляді нав'язливого кашлю, нерідко напад подібного у нічний та вранішній час, без будь-яких ознак ГРЗ. Слідом за кашлевим епізодом найчастіше розвивалося затруднене дихання з подовженим свистячим видихом (wheezing).

У клінічній картині періоду загострення у обстежених із БА найбільш типовими були задуха (у 92,0 %), кашель (88,8 %), відчуття стиснення у грудях (58,4 %). При аускультатії, у більшості хворих, вислуховувались сухі, свистячі хрипи (75,2 %) та експіраторна задишка (79,2 %), ДН₁ було встановлено у 33,6 %, ДН₂ – у 44,8 %.

У віковій структурі, обстежених дітей з астмою, найбільшу групу склали діти віком до 6 років – 37,6 % (47), 7-10 років – 32,8 % (41), 11-14 років – 23,2 % (29), 15-17 років – 6,4% (8) (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Вікова структура хворих дітей БА, абс.ч. (%)

Вік дитини	I-Б група, n=59	II-3 група, n=35	III-Д група, n=31	Всього, n=125
до 6 років	28 (47,5)	14 (40,0)	5 (16,1)*#	47 (37,6)
7-10 років	24 (40,7)	7 (20,0)*	10 (32,3)	41 (32,8)
11-14 років	6 (10,2)	14 (40,0)*	9 (29,0)*	29 (23,2)
15-17 років	1 (1,6)	0	7 (22,6)* #	8 (6,4)

Примітки:

1. * - статистичні відмінності відносно I групи, $p < 0,05$;
2. # - відносно II групи, $p < 0,05$.

Як відомо, найважчим у верифікації діагнозу БА є молодший віковий період дітей (до 6 років).

На основі вивчення анамнезу захворювання, перших проявів бронхообструкції, малих та великих факторів ризику розвитку БА було визначено своєчасність встановлення діагнозу БА у дітей. У дітей молодшої вікової групи (до 6 років) було діагностовано БА в 59,2 %. У розрізі районів міста встановлено, що найбільшу питому вагу у віковій структурі захворюваності БА склали діти молодшої вікової групи в Баглійському районі – 71,2 % і найменшу – в Дніпровському – 32,3 % (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

Встановлення пацієнтам (вперше) діагнозу БА в залежності від вікової структури, абс.ч. (%)

Вік дитини	I-Б група, n=59	II-3 група, n=35	III-Д група, n=31	Всього, n=125
до 6 років	42 (71,2)	22 (62,9)	10 (32,3) *#	74 (59,2)
7-10 років	15 (25,4)	7 (20,0)	14 (45,1)#	36 (28,8)
11-14 років	2 (3,4)	6 (17,1)*	7 (22,6)*	15 (12,0)
15-17 років	0	0	0	0

Примітки:

1. * - статистичні відмінності відносно I групи, $p < 0,05$;
2. # - відносно II групи, $p < 0,05$.

Отже, для своєчасності встановлення діагнозу БА у дітей молодшої вікової групи (до 6 років) необхідно проводити ретельний збір анамнестичних даних, з уточненням сімейного анамнезу про наявність алергопатології, наявності алергічного риніту, атопічного дерматиту, частоті та характеру перебігу респіраторної патології, приступів бронхіальної обструкції до трьох-річного віку дитини та інших клінічних проявів алергічних захворювань.

Таким чином, на основі проведеного аналізу, в залежності від району мешкання дітей з БА, встановлено, що у різних районах міста домінували різні

фактори – часті ГРЗ, які є раннім клінічним проявом транзиторного імунодефіциту домінували у Баглійському районі (27,1%); обструктивний бронхіт (31,4%), патофізіологічні компоненти якого включають запальну інфільтрацію, набряк слизової оболонки бронхів, мукоцiliarну недостатність, гіперсекрецію в'язкого слизу, бронхоспазм, гіперплазію слизової оболонки бронхів в Заводському. Із супутньої патології в Баглійському районі найбільшу питому вагу складала аденоїдні вегетації, в Дніпровському – хвороби серцево-судинної системи.

Результати роботи даного розділу частково опубліковано у статті:

1. Клініко–анамнестичні особливості бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого регіону [текст] / Н.Г.Чумаченко // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 3(67). – С. 98-101.

РОЗДІЛ 6

РОЛЬ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ ТА ADRB2 У ФОРМУВАННІ БА У ДІТЕЙ

Бронхіальна астма – це мультифакторне захворювання, в основі якого лежить складний характер взаємодії генетичних факторів і факторів оточуючого середовища [14, 18, 44, 120, 122, 169, 208].

По даним багатьох авторів в останні 20 років, у зв'язку зі збільшенням забруднення навколишнього середовища, відмічено значний ріст розповсюдженості БА. Особливу стурбованість викликає збільшення показника серед пацієнтів дитячого віку [13, 51, 104]. Напевно, що негативний вплив навколишнього середовища відображається потенціюваннями ефектів різних класів генів (гени гіперреактивності бронхів, гени гуморального і клітинного імунітету та ін.), для яких доказаний зв'язок із схильністю до БА [51, 104, 196].

Встановлено, що завдяки анатомо-фізіологічним особливостям дитячого віку (вузькість просвіту бронхів, підвищена васкуляризація дихальних шляхів, недостатня ригідність грудної клітини та еластичність легень, слабкий розвиток гладенької мускулатури бронхів, гіперсекреція келихоподібними клітинами в'язкого слизу) БА у дітей супроводжується переважанням набряку слизової оболонки та виділенням слизу у просвіт бронхів над спазмом гладеньких м'язів [62].

Різноманітний патерн запалення дихальних шляхів у хворих на БА виникає внаслідок взаємодії спадкових факторів і різноманітних патогенних стимулів навколишнього середовища. Серед численних спадкових характеристик, що є факторами схильності до хронічного запалення бронхів та їх гіперреактивності, особливу цікавість викликає поліморфізм генів [22, 208].

На сьогоднішній день добре відомо, що поліморфізм характерний практично для всіх генів людини. Установлено, що поліморфізм має виражену етнічну і популяційну специфіку. Поліморфізм зачіпає змістовні частини генів, нерідко приводить до заміни амінокислот і появи білків з новими функціональними властивостями. Спадкові поліморфні зміни генів мають

вирішальну роль в визначенні біохімічного профілю кожної людини, в її спадковій схильності до різних мультифакторних захворювань. Відомо, що близько 1,5 % захворювань людини обумовлені мутаціями окремих генів. Це спадкові хвороби, точність діагностики яких дуже висока і наближається до 100 %. Всі інші хвороби являються результатом взаємодії несприятливих зовнішніх чинників і індивідуальних особливостей генома [19, 20].

Проведений комплексний аналіз асоціації 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) з розвитком бронхіальної астми у дітей.

Проаналізовано дві досліджувані групи дітей, хворих на БА, в порівнянні із здоровими дітьми (контрольна група). Досліджувані групи представлено неспорідненими індивідами з двох регіонів України: I група обстеження із м. Дніпродзержинськ, Дніпропетровської області – екологічно несприятливий регіон, II група обстеження із м. Києва та Київської області, як екологічно умовно чистого регіону. Інформовану згоду на участь в дослідженні отримано від батьків кожного з учасників. Дане дослідження схвалено комітетами з біоетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

У I групи обстеження включено 62 пацієнти, серед яких 43 (69,4 %) індивіди чоловічої статі та 19 (30,6 %) індивідів жіночої статі. У II групи обстеження включено 52 пацієнти, серед яких 32 (61,5 %) індивіди чоловічої статі та 20 (38,5 %) індивідів жіночої статі. Всього в цих двох групах з клінічним діагнозом БА обстежено 114 пацієнтів, із них 75 (65,8 %) індивідів чоловічої статі та 39 (34,2 %) індивідів жіночої статі віком від 3 до 18 років. Протягом декількох років пацієнти в обох дослідних груп мали встановлений діагноз БА та перед включенням у дослідження проходили уніфікований медичний огляд згідно з рекомендаціями МОЗ України та Глобальної ініціативи по боротьбі з бронхіальною астмою (Global Initiative for Asthma). За результатами клінічних обстежень та відповідно до симптомів, у всіх хворих дітей встановлено

персистуючу БА середньої тяжкості у стадії клінічної ремісії. До контрольної групи увійшли 86 неспоріднених здорових дорослих індивідів з різних регіонів України (донори ооцитів, стан здоров'я і, зокрема, відсутність БА в анамнезі підтверджено результатами медогляду). Цю групу можна розглядати як репрезентативну для оцінки частоти поліморфізму ДНК в аутосомних генах. 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) у I і II групах обстеження та в контрольній групі отримано розподіл виявлених генотипів і алельних варіантів, представлений у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Розподіл генотипів у досліджуваних групах, абс. (%)

Ген	Генотип, n (частота, %)	Контрольна група, n=86	Група обстеження I, n=62	Група обстеження II, n=52
1	2	3	4	5
<i>CYP1A1</i> (T6235C)	TT	72 (86,3)	46(74,2)	44(84,6)
	TC	12(14,0)	14(22,6)	8(15,4)
	CC	2 (2,4)	2(3,2)	0(0)
	Алель, n (частота,%)			
	T	156(0,907)	106(0,855)	96(0,923)
	C	16(0,093)	18(0,145)	8(0,077)
<i>GSTP1</i> (A313G)	AA	57 (66,3)	27 (43,5)	25(48,1)
	AG	24(27,9)	32(51,6)	22 (42,3)
	GG	5(5,8)	3 (4,9)	5 (9,6)
	AG-GG	29 (33,7)	35 (56,5)*	27 (51,9)*
	Алель, n (частота,%)			
	A	138(0,802)	86(0,694)	72(0,692)
	G	34(0,198)	38(0,306) *	32(0,308) *
<i>GSTM1</i> («0»)	+/+ і +/<«0»	39(45,3)	32(51,6)	28 (53,8)
	«0»/«0»	47 (54,7)	30 (48,4)	24 (46,2)
<i>GSTT1</i> («0»)	+/+ і +/<«0»	39(45,3)	32(51,6)	28 (53,8)

1	2	3	4	5
	«0»/«0»	47 (54,7)	30 (48,4)	24 (46,2)
<i>NAT2</i> (C481T)	F/F (CC)	20 (23,3)	23 (37,1)	14(26,9)
	F/*5 (CT)	56(65,1)	29(46,8)	25 (48,1)
	*5/*5 (TT)	10(11,6)	10(16,1)	13 (25,0)*
	Алель, n (частота,%)			
	F (C)	96(0,558)	75(0,605)	53(0,509)
	*5 (T)	76(0,442)	49(0,395)	51(0,491)
<i>NAT2</i> (G590A)	F/F (GG)	34 (39,5)	24 (38,7)	26 (50,0)
	F/*6(GA)	46(53,5)	34(52,8)	23 (44,2)
	*6/*6 (AA)	6 (7,0)	4 (6,5)	3 (5,8)
	Алель, n (частота,%)			
	G	114(0,663)	82(0,661)	75(0,721)
	*6 (A)	58(0,337)	42(0,339)	29(0,279)
<i>F NAT2</i> (G857A)	F/F(GG)	79(91,9)	60 (96,8)	46(88,5)
	F/*7(GA)	7(8,1)	2 (3,2)	6(11,5)
	*7/*7 (AA)	0(0)	0 (0)	0(0)
	Алель, n (частота,%)			
	F(G)	165(0,959)	122(0,984)	98(0,942)
	*7 (A)	7(0,041)	2(0,016)	6(0,058)
<i>ADRB2</i> (C79G)	CC	38 (44,2)	19(30,6)	21 (40,4)
	CG	36(41,9)	36(58,1)	20(38,5)
	GG	12(13,9)	7(11,3)	11 (21,1)
	CG + GG	48(55,8)	43 (69,4)*	31 (59,6)
	Алель, n (частота,%)			
	C	112(0,651)	74(0,597)	62(0,596)
	G	60(0,349)	50(0,403)	42(0,404)

Примітки:

1. n - кількість індивідів;
2. *статистично достовірна різниця ($P < 0,05$);
3. *CYP1A1*: T-6235T, C - 6235C; *NAT2*: F(C) - 481C, *5 (T) – 481T, F(G) - 590 G, *6(A) – 590A, F(G) - 857G, *7 (A) – 857A; *GSTM1*(«0») (делеція) – «0»/«0», +(норма) - +/+ і «0»/+; *GSTT1*(«0») (делеція) – «0»/«0», +(норма) - +/+ і «0»/+; *GSTP1*: A – 313A, G - 313G; *ADRB2*: C – 79C, G - 79G.

Варто зазначити відсутність статистично достовірних відмінностей у частоті генотипів за поліморфними варіантами генів *GSTM1*, *GSTT1* і *CYP1A1* між I, II та контрольною групами обстеження. Такі дані щодо відсутності асоціації гомозиготних делецій генів *GSTM1* і *GSTT1* з розвитком спадкової схильності до виникнення бронхолегеневих патологій (хронічного обструктивного захворювання легень у дорослих) отримано в роботі Горovenko Н.Г. та співав. [49]. З іншого боку, у працях низки авторів виявлено асоціацію цих поліморфних варіантів з ризиком розвитку БА у дітей [19, 208] та дорослих [29]. Крім того, в дослідженні проведеному в Україні [57], встановлено зв'язок гомозиготної делеції гена *GSTT1* з розвитком спадкової схильності до БА у дорослих, у той же час не визначено асоціації гомозиготної делеції гена *GSTM1* з розвитком БА у дорослих. Подібні розбіжності свідчать про необхідність розширення складу досліджуваних і контрольних груп, залучених до експерименту. Потрібно відмітити, що отримані нами дані стосовно відсутності асоціації поліморфних варіантів гена *CYP1A1* узгоджуються з результатами, одержаними для інших поліморфних варіантів генів родини P-450 (*CYP2C19* і *CYP2E1*) [49].

Встановлено, що сумарна частота гетеро- та гомозиготних носіїв поліморфного алеля 313G гена *GSTP1* є статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$) в обох 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).

Також виявлено, що для ферменту *GSTP1* існує декілька характерних особливостей, які відрізняють його від інших ферментів родини GST. Одна з них – це відсутність просторових структур, які прикривають каталітичний центр, що робить його доступним для субстратів. Іншою відмінною рисою цього ферменту є подвійна природа N-сайта – він є напівгідрофобним і напівгідрофільним [138]. Спираючись на вищевикладене, можна зробити висновок щодо високої

концентрації даного ферменту в легенях, адже останні поряд з іншими органами системи дихання знаходяться на межі внутрішнього і зовнішнього середовищ організму, які першими постійно піддаються несприятливому впливу забруднювачів атмосферного повітря.

Таким чином, на основі результатів дослідження та літературних даних можна припустити, що підвищення частоти носіїв поліморфного варіанта 313G гена *GSTP1* корелює із зменшенням активності даного ферменту у пацієнтів з таким генотипом, внаслідок чого зростає рівень вільних радикалів. Останнє призводить до збільшення ризику виникнення оксидативного стресу в клітинах бронхолегеневої системи. Це, в свою чергу, є можливою передумовою патогенезу БА у дітей [36, 208].

Показано, що частота гомозиготних носіїв поліморфного алеля 481T гена *NAT2* є статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$) в II групі обстеження (25 %) порівняно з контрольною групою (11,6 %). Тенденцію до зростання частоти індивідів з таким генотипом спостерігали в I групі обстеження (16,1%). Фермент, який кодується геном *NAT2*, експресується в печінці та епітелії кишечника [29]. У наших дослідженнях та в роботах інших авторів виявлено, що близько 50 % європеїдів належать до так званих «повільних ацетиляторів» S1(*NAT2**5) і S2(*NAT2**6) [19, 29]. Це обумовлено мононуклеотидними замінами C481T і G590A. З іншого боку, серед представників монголоїдної раси особливо поширеним є алель S3 G857A (*NAT2**7) [55]. За результатами біохімічних досліджень визначено, що активність ферментів NAT у всіх «повільних ацетиляторів» знижена в середньому на 20 % порівняно з нормою («швидкими ацетиляторами») [19]. 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 [36]. Отримані нами результати і дані, одержані іншими дослідниками, свідчать на користь того, що «повільне» ацетилювання є фактором підвищеного ризику розвитку БА у дітей [49, 55].

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 обстеження (69,4 %) порівняно з контрольною групою (55,8 %). Тенденцію до збільшення частоти таких генотипів також спостерігали в II групі обстеження (59,6 %). У деяких працях виявлено, що β -2 адренорецептори відіграють важливу роль у розширенні бронхів та причетні до протизапальних реакцій [55]. Нами показано, що досліджуваний поліморфний варіант Gin \rightarrow Glu (C79G) у кодоні 27 гена *ADRB2* зумовлює зміну просторової структури екстрацелюлярного домену рецептора, результатом чого виявилось зниження його функціональної здатності.

Зважаючи на те, що β 2-адренорецептори локалізовані практично на всіх клітинах імунної відповіді, індивіди з такими поліморфними алелями, можливо, є чутливішими до алергенів та, як наслідок, до розвитку алергії і запалень різного характеру. На користь цього свідчать отримані нами дані стосовно підвищення частоти носіїв поліморфного варіанта 79G гена *ADRB2* у групі пацієнтів, що мешкають в антропогенно забрудненому м.Дніпродзержинську, у порівнянні з контрольною групою і групою пацієнтів з Києва.

Для аналізу можливого кумулятивного ефекту поліморфних варіантів 313G, 48IT і 79G генів *GSTP1*, *NAT2* і *ADRB2*, частота яких статистично вірогідно переважає в групах дітей, хворих на БА, вивчали індивідів з генотипами, до складу яких входять саме ці поліморфні варіанти. Результати аналізу розподілу таких генотипів в групах обстеження та контрольній групі наведено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Розподіл генотипів з різними комбінаціями варіантів генів *GSTP1*, *NAT2* та *ADRB2* у досліджуваних групах

№ комбінації	Генотип			Контрольна група, n=86		Група обстеження II, n=52		Група обстеження I, n=62	
	NAT2*5	GSTP1	ADRB2	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	CC	AA	CC	3	3,5	3	5,8	2	3,2
2	CT	AA	CC	19	22,1	5	9,6	4	6,5
3	CC	AA	CG	7	8,1	3	5,8	4	6,5
4	CC	AA	GG	3	3,5	2	3,8	1	1,6
5	CC	AG	CC	1	1,2	1	1,9	8	12,9
6	CC	AG	GG	3	3,5	3	5,8	4	6,5
7	CC	AG	GG	2	2,3	1	1,9	2	3,2
8	CC	GG	CC	0	0	0	0	2	3,2
9	CC	GG	CG	0	0	1	1,9	0	0
10	CC	GG	GG	1	1,2	0	0	0	0
11	CT	AA	CG	16	18,6	4	7,7	10	16,1
12	CT	AA	GG	2	2,3	1	1,9	1	1,6
13	CT	AG	CC	7	8,1	6	11,5	2	3,2
14	CT	AG	CG	6	7	2	3,8	9	14,5
15	CT	AG	GG	3	3,5	4	7,7	2	3,2
16	CT	GG	CC	2	2,3	1	1,9	0	0
17	CT	GG	CG	1	1,2	1	1,9	1	1,6
18	CT	GG	GG	0	0	1	1,9	0	0
19	TT	AA	CC	3	3,5	2	3,8	0	0

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20	TT	AA	CG	3	3,5	4	7,7	5	8,1
21	TT	AA	GG	1	1,2	1	1,9	0	0
22	TT	AG	CC	2	2,3	2	3,8	1	1,6
23	TT	AG	CG	0	0	2	3,8	3	4,8
24	TT	AG	GG	0	0	1	1,9	1	1,6
25	TT	GG	CC	1	1,2	1	1,9	0	0
26	TT	GG	CG	0	0	0	0	0	0
27	TT	GG	GG	0	0	0	0	0	0
28	TT/AG + GG/ CG + GG			64	74,4	44	84,6	56*	90,3
29	CC+CT/AA/ CC			22	25,6	8	15,4	6	9,7

Примітки:

1. n – кількість індивідів,
2. * - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$);
3. *NAT2*: C – 418C, *5(T) – 481T; *GSTP1*: A - 313A, G -313G; *ADRB2*: C -79C, G - 79G.

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 %).

Отримані нами дані дозволяють припустити, що внаслідок зниження активності ферментів *GSTP1* і *NAT2* [19, 36, 138] можуть відбуватися морфофункціональні зміни тканин бронхолегеневої системи, зумовлені оксидативним стресом, спричиненим надлишком активних форм кисню і вільних радикалів. У носіїв поліморфного варіанта 79G гена *ADRB2* до цих процесів можуть приєднуватися ще й такі патологічні складові БА у дітей, як модульована імунна відповідь та гіпертонус тканин бронхолегеневої системи [36, 138].

Таким чином, можна зробити висновок стосовно того, що поліморфні варіанти 313G, 481T і 79G генів *GSTP1*, *NAT2* і *ADRB2* та їхні комбінації в генотипі є факторами підвищеного ризику розвитку БА у дітей.

Вивчення алельних варіантів підвищеного ризику розвитку БА у дітей та їхніх комбінацій з урахуванням впливу факторів середовища і сімейного анамнезу дозволить виявляти осіб з високим ризиком розвитку БА.

Результати роботи даного розділу опубліковані у статті:

1. Дослідження можливої ролі поліморфізму генів *CYP1A1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *NAT2* і *ADRB2* у розвитку бронхіальної астми у дітей [текст] / П.Ф.Татарський, Н.Г.Чумаченко, А.М.Кучеренко та ін. // *Biopolymers and Cell*. 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 1-8.

РОЗДІЛ 7

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, З ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕГІОНУ

7.1. Особливості амінокислотного складу сироватки крові та конденсату видихуваного повітря у дітей з бронхіальною астмою

Амінокислоти є значущими метаболітами будь-яких гомеостатичних процесів організму. Їх роль у підтримці життєздатності безмежна й різновекторна [70].

Обмін білків має провідне місце в метаболізмі речовин в організмі людини. Білки виконують важливі функції в організмі дитини: каталітичну, регуляторну, транспортну (основні білки крові), когенетичну, специфічну, сигнальну, захисну. Підтримують сталість кислотно-лужного балансу крові, є структурними складовими клітин [166].

Для синтезу білків, пептидів, речовин непептидної природи, виконуючих спеціальні функції, використовуються амінокислоти, які являються одними із натуральних універсальних регуляторів обміну речовин організму. Здатність клітин виконувати процеси синтезу залежить від наявності певних амінокислот, збалансованих по кожній із них, виходячи із потреби клітини [35].

Відомо, що пул вільних амінокислот в клітинах всіх організмів складається із повного набору (20) амінокислот, із яких синтезуються білки (протеїногенні), а також амінокислот, які виконують спеціальні функції. По здатності організму синтезувати протеїногенні амінокислоти їх ділять на групи – замінні: аланін(Ала), аспарагінова кислота(Асп), аспарагін(Асп), глютамінова кислота(Глу), глютамін(Глн), пролін(Про), гліцин(Глі), серин(Сер); незамінні – валін(Вал), лейцин(Лей), ізолейцин(Іле), фенілаланін(Фен), триптофан(Три), метіонін(Мет), треонін(Тре), лізин(Ліз); умовно замінні – цистеїн(Цис), тирозин(Тир) та частково замінні – аргінін(Арг), гістидин(Гіс) [167]. Крім того,

виділяють імуноактивні амінокислоти, які формують імуноактивні білки організму, підсилюючих вироблення специфічних антитіл, і тому на рівні з пептидами вони перспективні в якості імуномодуляторів [35, 136].

При патологічних станах концентрація амінокислот і структура амінокислотного пулу змінюється, наприклад, уже тому, що суттєва частина м'язових білків, які утримують амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, розщеплюються, утворюючи глютамін і аланін, які вивільняються в кров'яне русло. Метаболіт аргініну – орнітин є попередником різних сполук, включаючи пролін і поліаміни, і таким чином виконує важливі функції в клітинній проліферації. Існуючі літературні дані дозволяють стверджувати, що аргінін – умовно незамінна амінокислота при катаболічних станах складає сприятливі ефекти на стимуляцію імунітету, опосередкованою дією на лімфоцити, макрофаги і дендритні клітини [164, 181, 174, 232].

Концентрація вільних амінокислот і їх похідних в фізіологічних рідинах і тканинах може бути своєрідним показником гомеостазу, а закономірності змін амінокислотного складу в організмі – об'єктивно відтворювати стан метаболічного балансу.

Проведено порівнювальний аналіз показників амінокислотного спектру сироватки крові в групах здорових і дітей, хворих на БА – I групу склали діти з екологічно несприятливого регіону, II групу – діти з умовно чистого регіону. При проведенні аналізу 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 глютамінової кислоти в I групі на 60 %, в II групі на 36,3 % ($p < 0,05$) – таблиця 7.1.

При дослідженні амінокислотного спектру в конденсаті видихуваного повітря встановлено підвищення концентрації гліцину ($p < 0,05$), що достовірно не відрізнявся в обстежених групах дітей.

Дослідження вільних амінокислот в сироватці крові та КВП у дітей і підлітків з екологічно несприятливого регіону являється актуальним питанням,

яке дає можливість отримати уявлення о сутності метаболічного дисбалансу, що має велике діагностичне і прогностичне значення, а також необхідно для розробки адекватного доповнення терапії метаболічними, антиоксидантними коректорами.

Таблиця 7.1

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, $p < 0,05$

Проведено аналіз вмісту амінокислотного складу сироватки крові у дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону в порівнянні з показниками амінокислот в сироватці крові у здорових дітей і підлітків (таблиця 7.2). На рисунку 7.1 відображено відносну кількість хворих дітей (%), які мають зміни показників амінокислот(мг %) – значно знижені, значно підвищені або в межах норми (відхилені від норми на ± 10 %).

Таблиця 7.2

Показники амінокислот (M±m) у здорових та дітей, хворих на БА (мг %)

Амінокислота	Здорові, мг%	1, БА, n=28	2-а, до 5 років, n=9	2-б, після 6 років, n=8	3-а, Немає, n=9	3-б, Є, n=8	4-а, БА тяжкий перебіг, n=12	4-б, БА середьотяжкий перебіг, n=15
Лізин	9,04±0,51	7,48±0,49*	8,73±0,40	6,38±1,25*	8,24±0,81	6,93±1,10*	7,61±0,23*	7,38±0,69*
Гістидин	5,15±0,33	3,81±0,19*	4,54±0,31	3,65±0,33*	4,30±0,37*	3,92±0,31*	3,73±0,32*	3,87±0,24*
Аргінін	5,97±0,28	5,89±0,32	6,20±0,33	5,95±0,76	5,83±0,59	6,36±0,52	6,19±0,39	5,64±0,48
Орнітин	3,42±0,24	3,40±0,19	3,11±0,19	3,77±0,51	3,40±0,35	3,44±0,43	3,22±0,23	3,54±0,30
О-пролін	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Асп. кислота	0,77±0,04	2,31±0,12*	2,23±0,23*	2,26±0,17*	2,14±0,16*	2,36±0,24*	2,64±0,19*#	2,04±0,12*#
Треонін	5,74±0,37	5,51±0,25	5,27±0,39	5,80±0,45	5,36±0,25	5,70±0,58	5,0±0,43#	5,93±0,26#
Серин	5,70±0,39	6,32±0,17	6,28±0,26	6,06±0,28	5,90±0,28	6,49±0,20	6,47±0,26	6,20±0,23
Глут. кислота	2,32±0,27	5,79±0,50*	4,81±0,80*	6,30±0,85*	4,79±0,82*	6,33±0,82*	6,19±0,84*	5,47±0,62*
Пролін	8,73±0,54	8,00±0,54	7,28±0,82	8,85±0,81	8,71±0,61	7,24±1,03	7,06±0,69	8,75±0,78
Гліцин	7,11±0,46	7,66±0,23	6,99±0,24#	8,27±0,45#	7,04±0,29#	8,22±0,43#	7,10±0,35#	8,10±0,27#
Аланін	12,32±0,72	13,60±0,64	12,91±1,09	14,45±1,24	13,48±0,90	13,81±1,48	12,51±0,96	14,48±0,81*
Цистеїн	3,86±0,29	1,11±0,07*	1,25±0,09*	1,04±0,14*	1,24±0,11*	1,05±0,12*	1,20±0,12*	1,03±0,08*
Валін	10,50±0,43	9,34±0,30*	9,98±0,60#	8,40±0,30*#	9,46±0,67	8,99±0,40*	10,16±0,50#	8,68±0,28*#
Метіонін	1,32±0,07	1,39±0,08	1,29±0,09	1,35±0,16	1,47±0,13#	1,15±0,06*#	1,37±0,08	1,41±0,12
Ізолейцин	2,99±0,25	2,97±0,10	3,00±0,15	2,86±0,21	3,01±0,19	2,85±0,15	3,03±0,17	2,92±0,13
Лейцин	6,30±0,42	6,39±0,17	6,76±0,24	6,07±0,31	6,49±0,26	6,38±0,34	6,69±0,30	6,15±0,18
Тирозин	5,08±0,35	4,62±0,33	5,10±0,67	4,23±0,58	5,11±0,53	4,22±0,74	4,89±0,54	4,40±0,41
Фенілаланін	3,67±0,28	4,44±0,24*	4,28±0,24	4,33±0,47	4,05±0,19	4,59±0,47	4,95±0,39*#	4,03±0,26#

Примітки:

- * - статистична відмінність між показниками в групах здорових и хворих дітей, $p < 0,05$;
- # - між показниками груп порівняння (а і б), $p < 0,05$

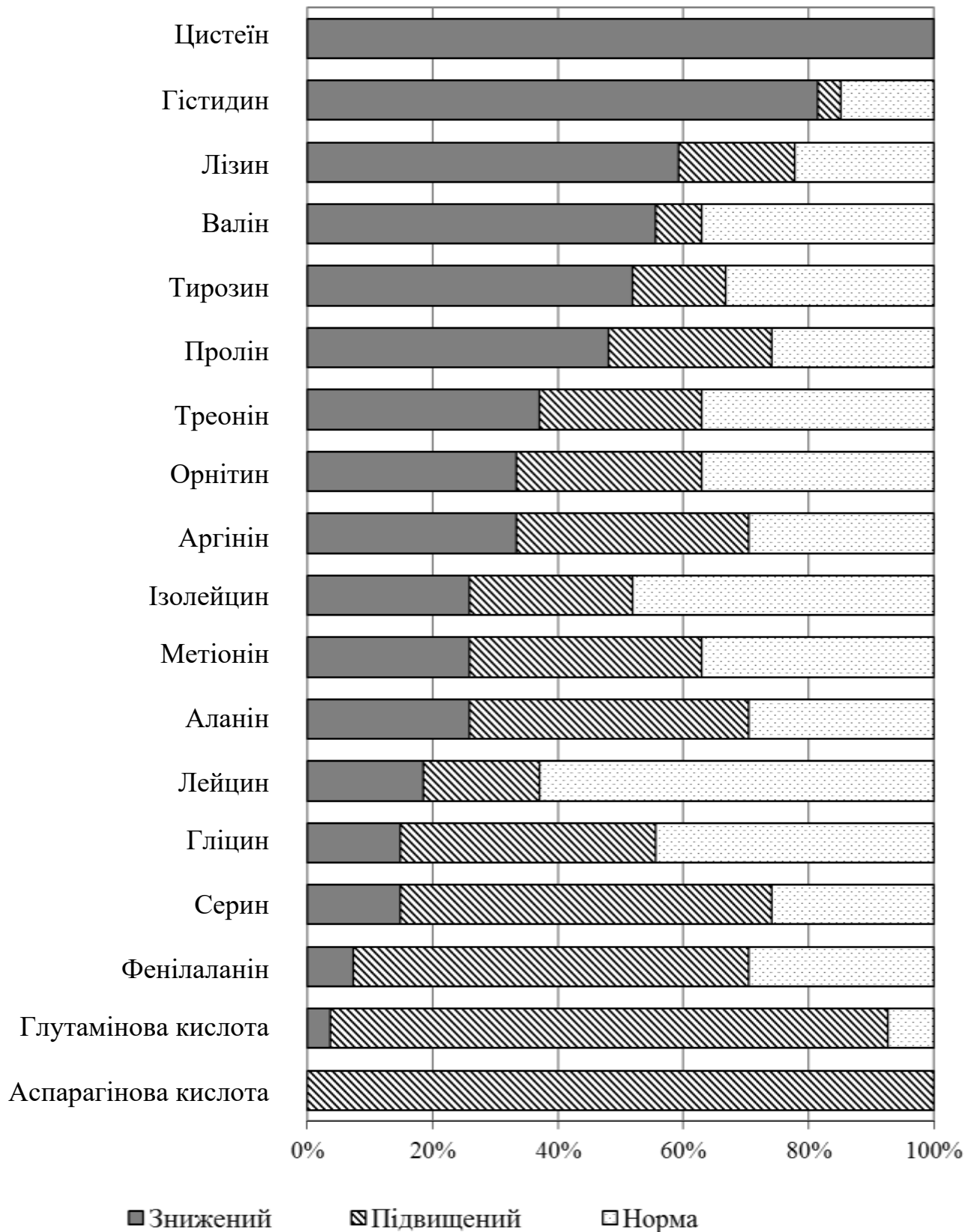


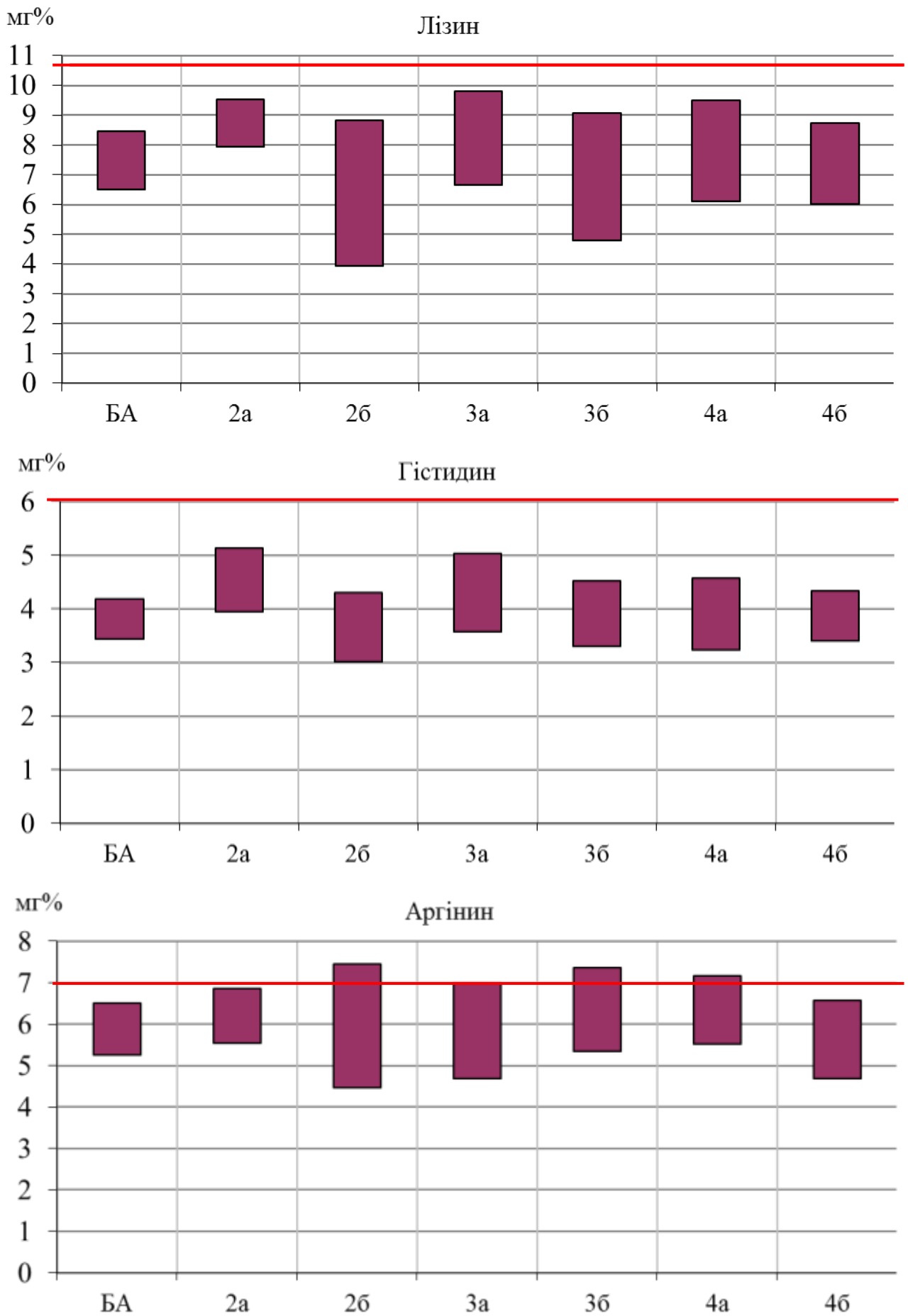
Рисунок 7.1 – Відносна кількість хворих дітей (%), які мають зміни показників амінокислот (мг %) - значно знижені, значно підвищені, відхилені від норми на $\pm 10\%$

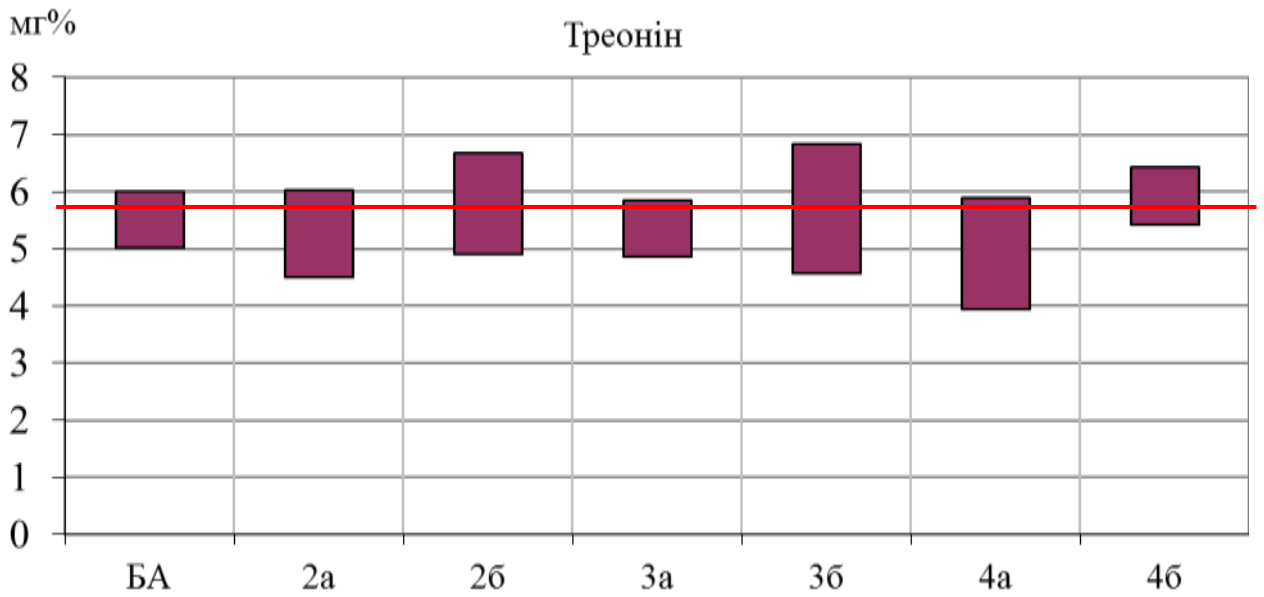
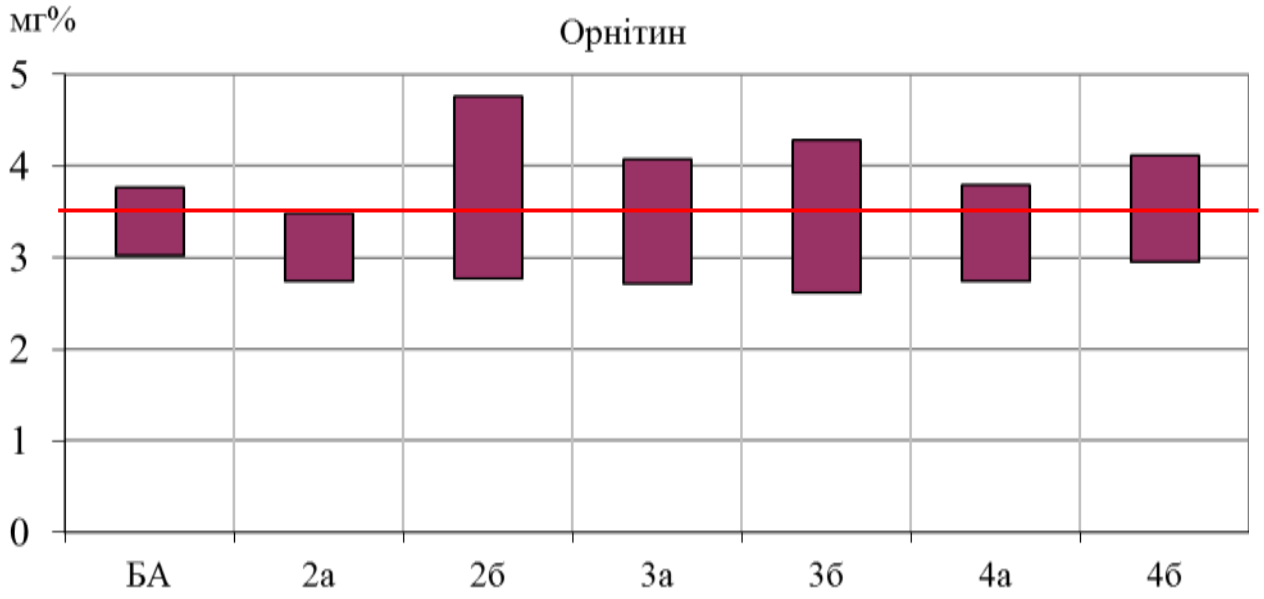
Встановлено, що у дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону відносно здорових має місце як підвищення, так і зниження відсоткового складу амінокислот сироватки крові (див. таблицю 7.2). У 100 % дітей, хворих на БА, був значно підвищений вміст аспарагінової кислоти (мг %) – $2,31 \pm 0,12$ (95 % ВІ: 2,07-2,54) проти $0,77 \pm 0,04$ у здорових дітей ($p < 0,01$); у 88,9 % дітей – глютамінової кислоти – $5,79 \pm 0,50$ (95% ВІ: 4,80-6,77) проти $2,32 \pm 0,27$ ($p < 0,01$) у здорових дітей; у 63 % дітей – фенілаланіну – $4,44 \pm 0,24$ (95% ВІ: 3,97-4,91) проти $3,67 \pm 0,28$ у здорових дітей ($p < 0,05$). Навпаки, у 100 % дітей, хворих на БА, значно знижені показники цистеїну – $1,11 \pm 0,07$ (95% ВІ: 0,97-1,24) проти $3,86 \pm 0,29$ у здорових дітей ($p < 0,01$); у 59,3 % дітей – лізину – $7,48 \pm 0,49$ (95% ВІ: 6,51-8,45) проти $9,04 \pm 0,51$ у здорових дітей; у 81,5 % дітей – гістидину – $3,81 \pm 0,19$ (95% ВІ: 3,43-4,18) проти $5,15 \pm 0,33$ у здорових дітей; у 55,6 % дітей – валіну – $9,034 \pm 0,30$ (95% ВІ: 8,74-9,93) проти $10,50 \pm 0,43$ у здорових дітей ($p < 0,05$).

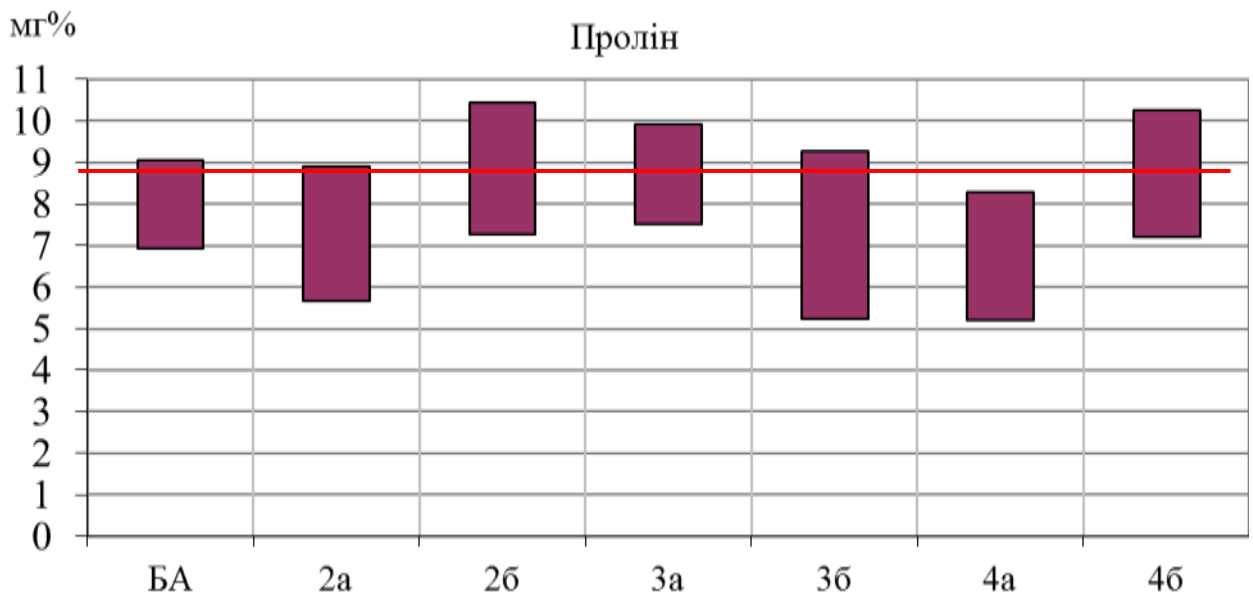
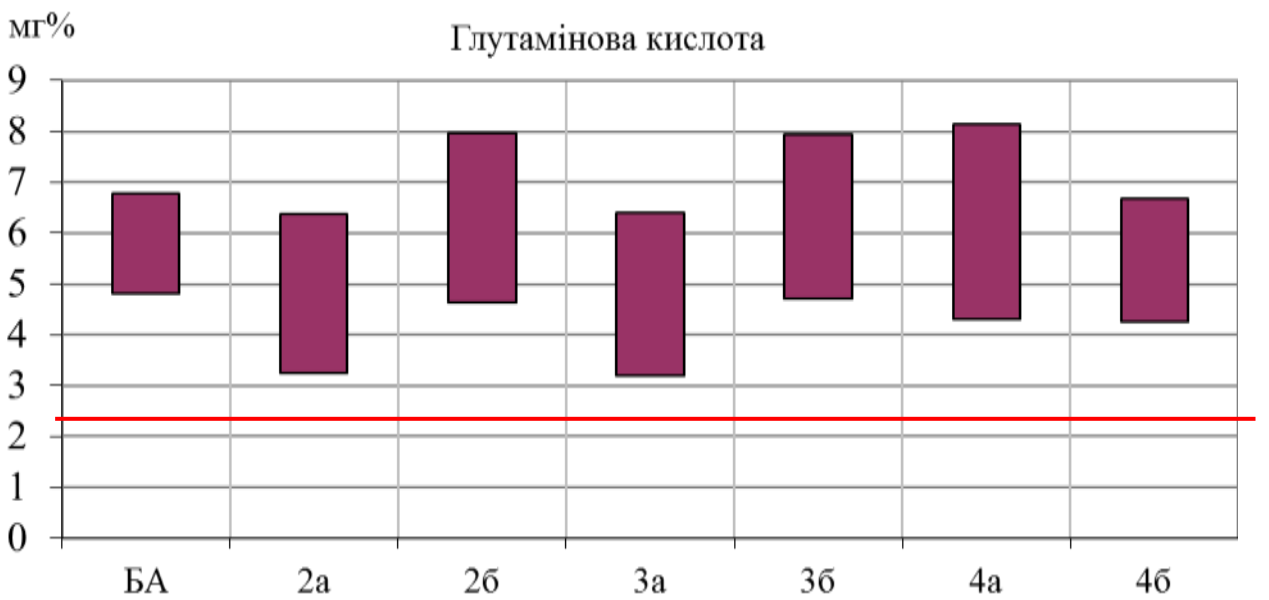
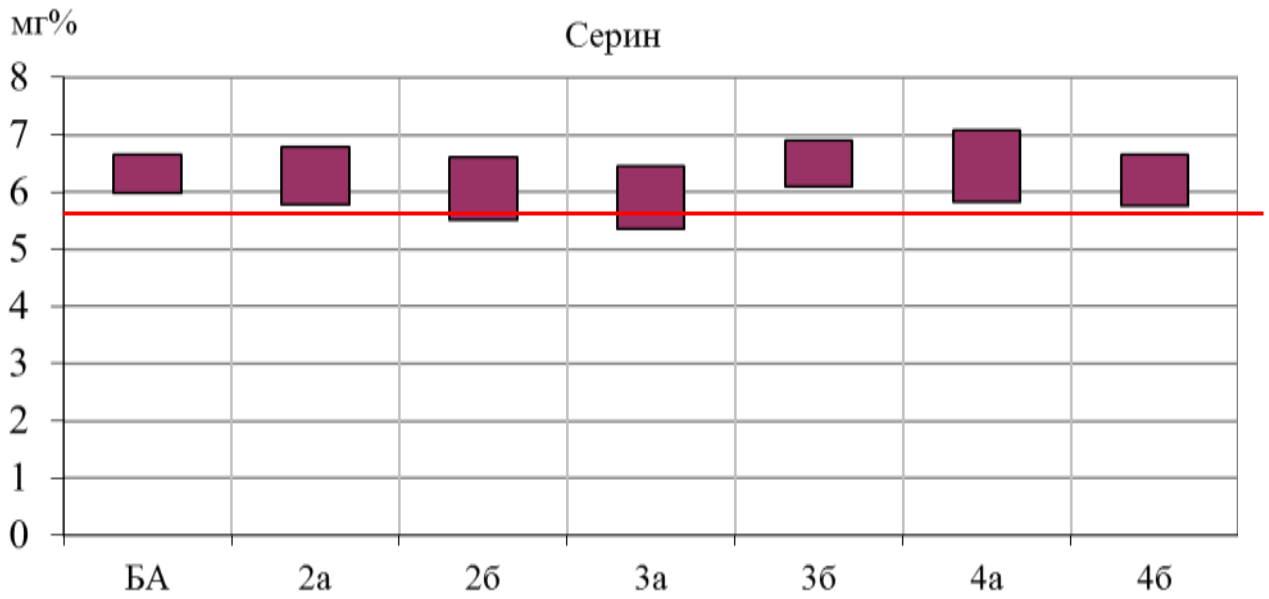
При кількісному аналізі амінокислотного складу сироватки крові у дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону встановлено зниження вмісту амінокислот, в порівнянні із показниками здорових дітей - валіну на 11%, лізину на 17,3%, гістидіну на 26,1%, цистеїну на 71,4 % і, навпаки, підвищення – фенілаланіну на 20,9%, глютамінової кислотина 60,0 %, аспарагінової кислоти на 66,6 % ($p < 0,05$). Якщо розглянути зазначені показники в розрізі груп порівняння, то встановлено міжгрупове розрізнення: більш виразне зниження лізину в групі 2б (на 27%) проти групи 2а і в групі 3б (на 16%) проти групи 3а та гістидіну – в групі 2б (на 19,6%) проти групи 2а.

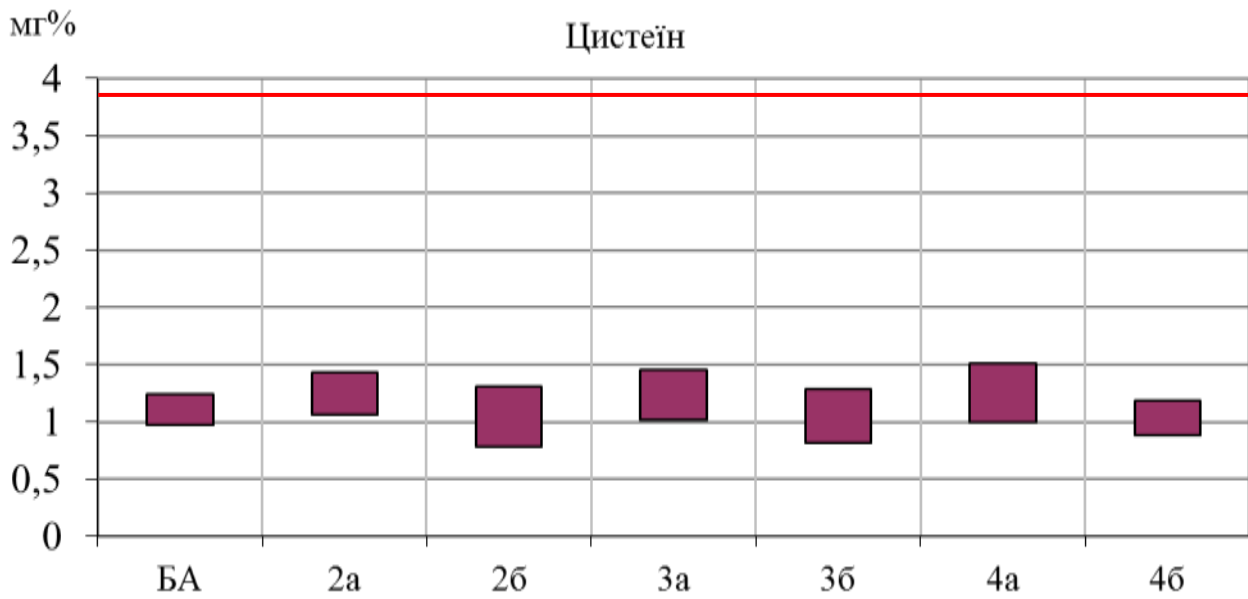
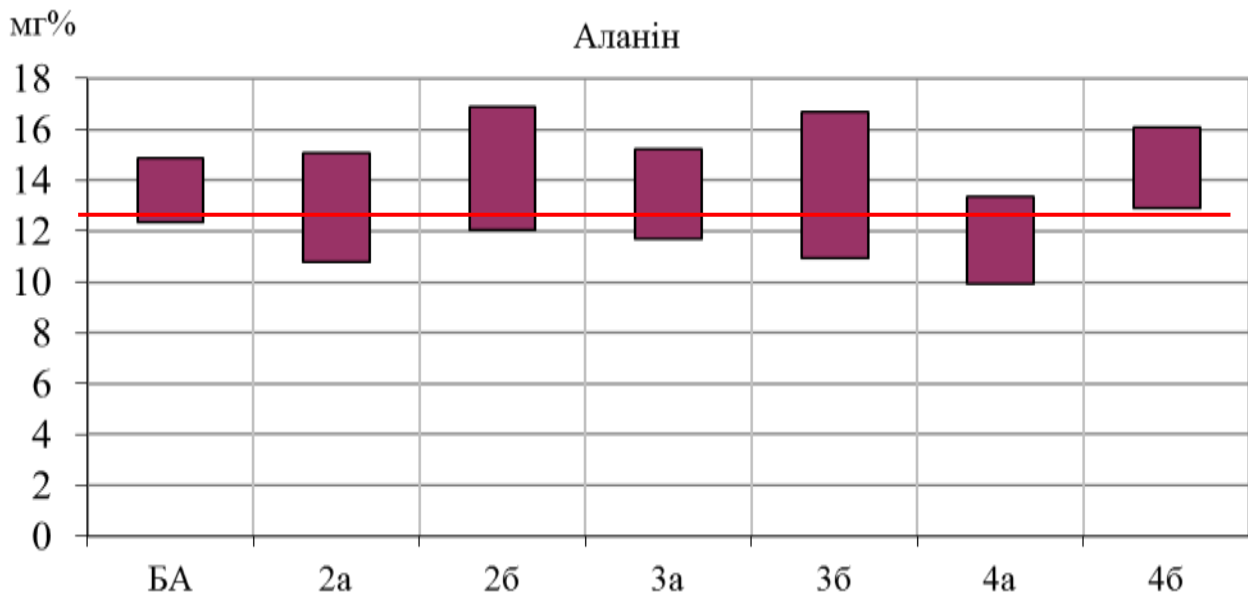
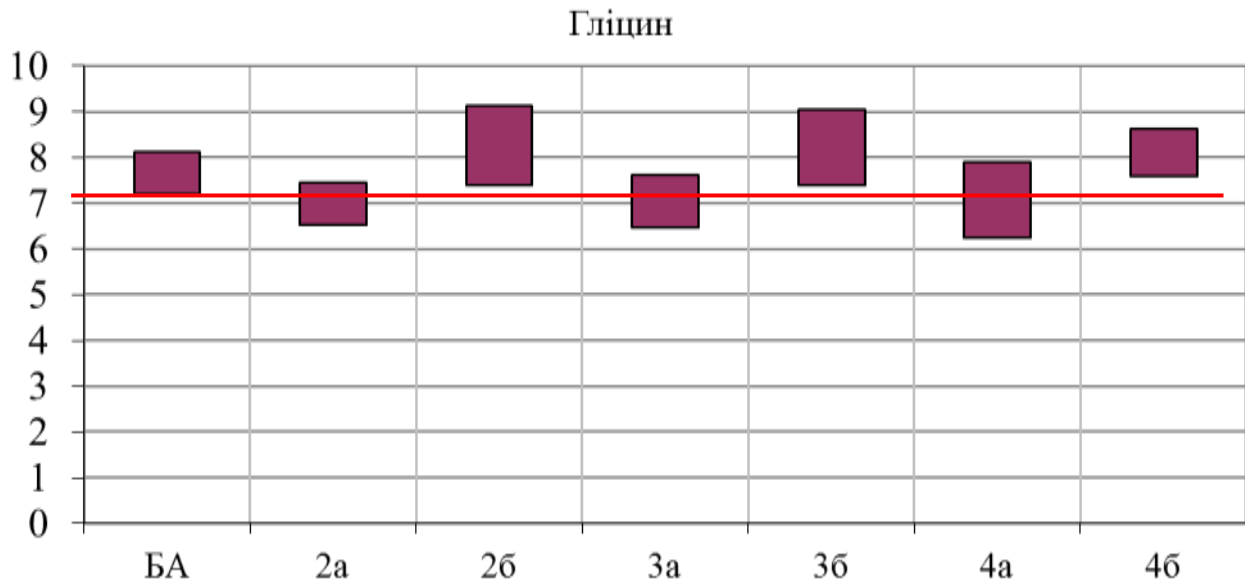
У групах розподілення дітей було вивчено також статистичні відмінності між показниками амінокислот: залежно від віку початку приступів бронхіальної обструкції – група 2а (n=9) з початком приступів до 5 років, група 2б (n=8) з початком приступів з 6 років; з наявністю або відсутністю обтяженого анамнезу – група 3а (n=9) без обтяженого алергологічного анамнезу, група 3б (n=8) з обтяженим алергологічним анамнезом; залежно від тяжкості перебігу БА – група 4а (n=13) діти з тяжким перебігом БА, група 4б (n=15) діти з

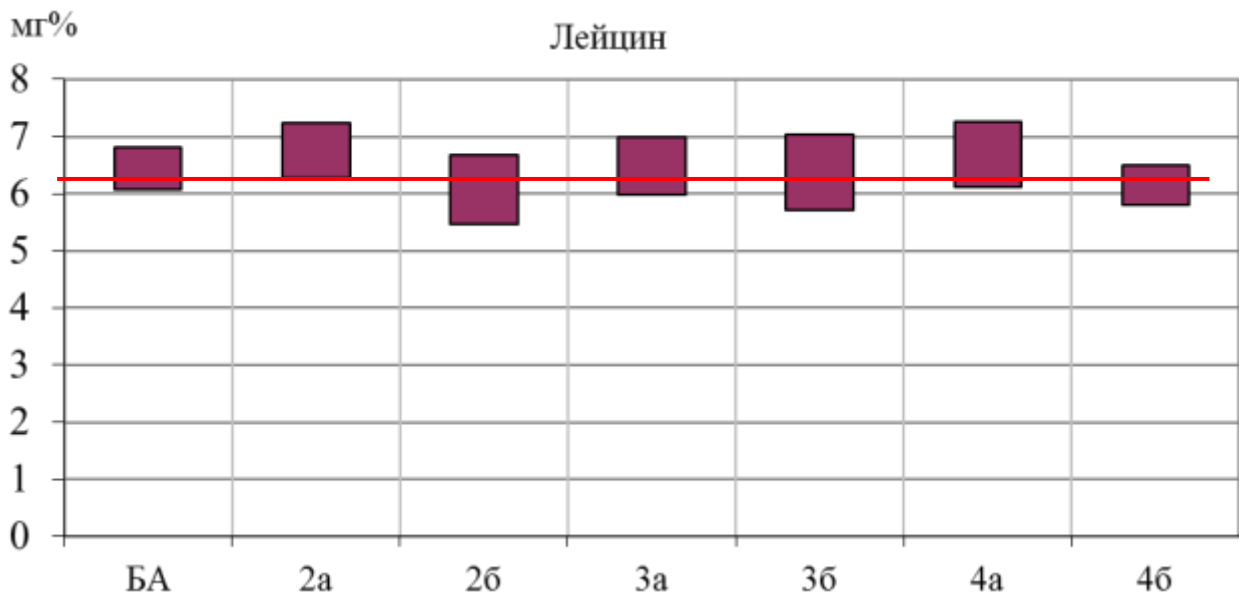
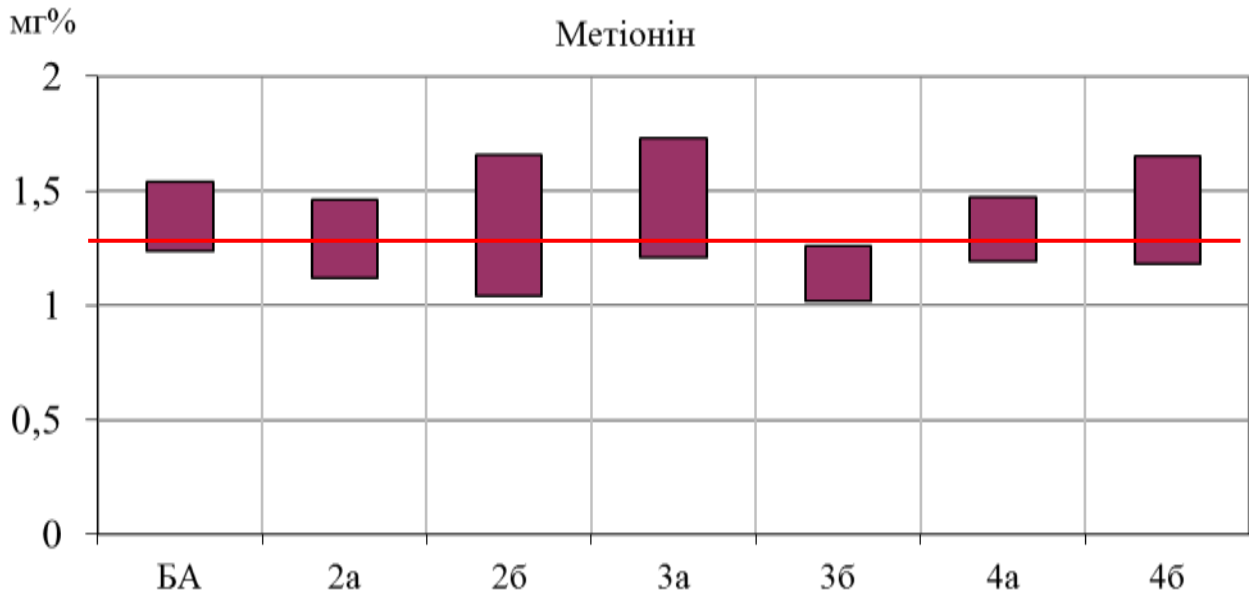
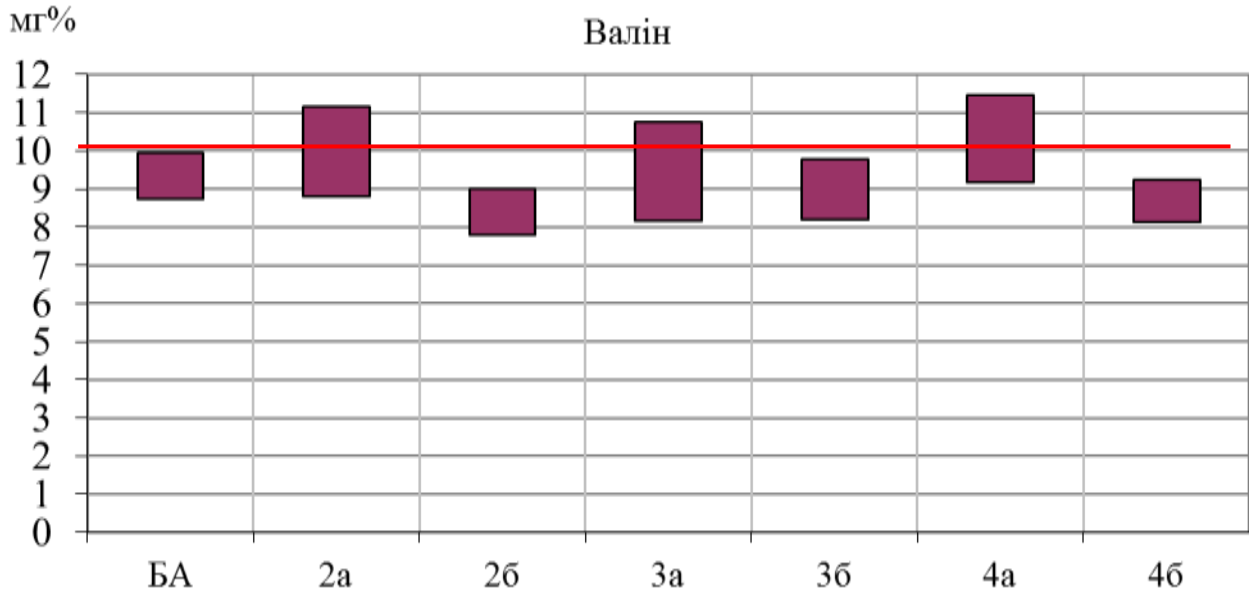
середньотяжким перебігом БА. Отримані дані ілюстровано на рисунку 7.2 у











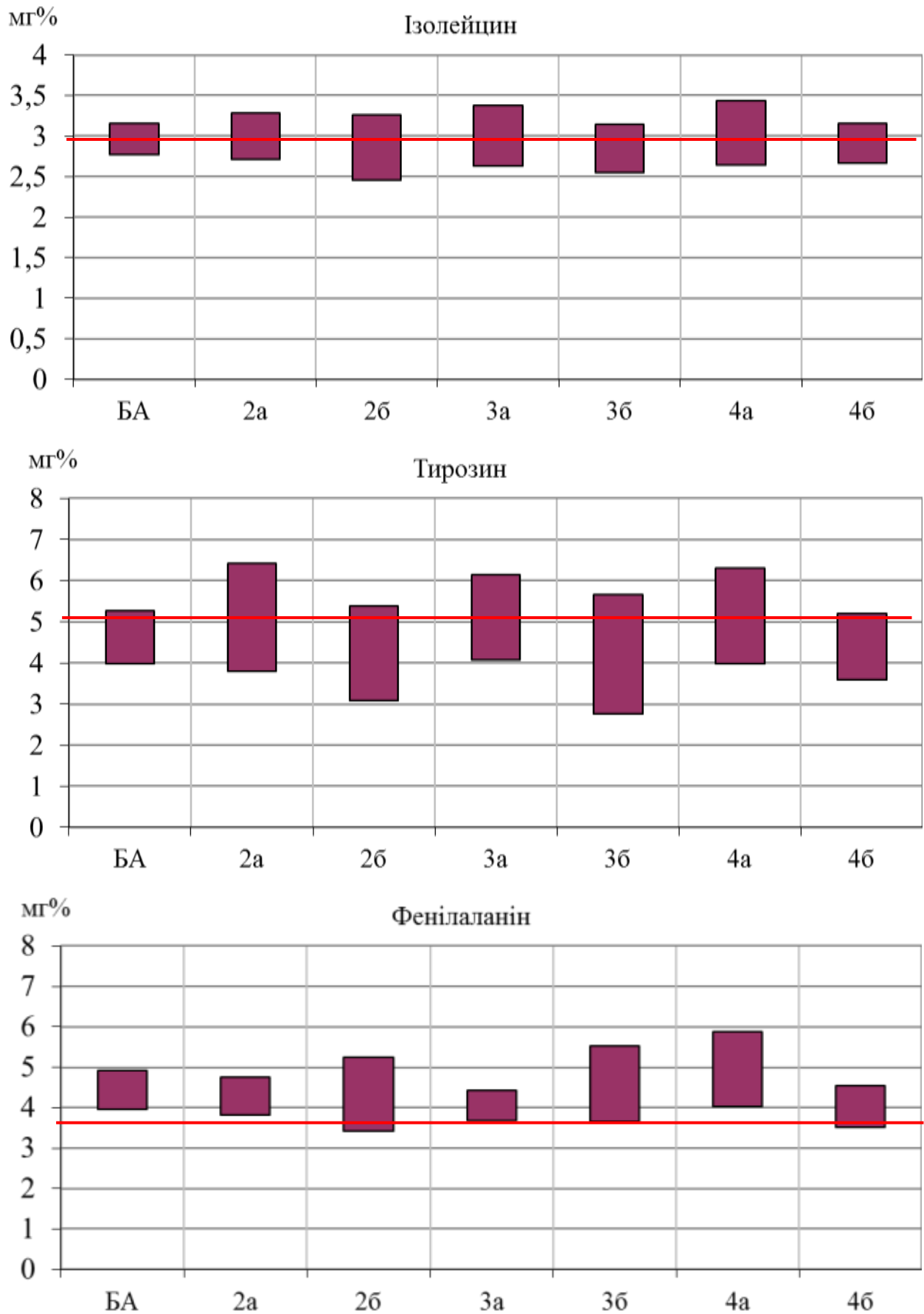


Рисунок 7.2 - Вірогідні інтервали (95% ВІ) показників амінокислот (мг % в сироватці крові) в групах дітей, хворих на БА

вигляді 95 % вірогідних інтервалів показників амінокислот у дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону, залежно від груп розподілення.

При якісному аналізі амінокислотного складу сироватки крові встановлено статистичні відмінності між показниками у групах порівняння (таблиця 7.3): у 62,5 % пацієнтів з початком приступів бронхіальної обструкції після 6 років (група 2б) встановлено підвищення гліцину на 18,3 % ($p < 0,05$: за критеріями Стьюдента - t , та Манна-Уїтні - $U_{\text{Эмп}}$) і, навпаки, (в 66,7 % пацієнтів) – зниження вмісту валіну на 15,8 % ($p < 0,05$: t , $U_{\text{Эмп}}$) проти групи 2а.

У 62,5 % пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом (група 3б) встановлено підвищення вмісту гліцину – на 16,8 % ($p < 0,05$: t , $U_{\text{Эмп}}$, r_s , χ^2) і, навпаки, (в 55,5 % пацієнтів) зниження метіоніну – на 21,8 % ($p < 0,05$: t , $U_{\text{Эмп}}$, χ^2) проти група 3а.

Встановлено статистичні відмінності між показниками амінокислот в залежності від тяжкості перебігу БА – підвищення вмісту амінокислот у групі дітей, з тяжким перебігом БА, (група 4а): аспарагінової кислоти – на 22,7 % ($p < 0,05$: t), фенілаланіну (у 83,3 % пацієнтів) – на 18,6 % ($p < 0,05$: t , r_s , χ^2 ; $p < 0,01$: $U_{\text{Эмп}}$), валіну – на 14,2 % ($p < 0,05$: t , χ^2 ; $p < 0,01$: $U_{\text{Эмп}}$, r_s) і, навпаки, зниження треоніну (у 66,7 % пацієнтів) – на 15,4 % ($p < 0,05$: $U_{\text{Эмп}}$, r_s ; $p < 0,01$: χ^2), і гліцину – на 12,3 % ($p < 0,05$: t , $U_{\text{Эмп}}$, r_s) проти групи дітей з середньотяжким перебігом БА (група 4б).

Проведений статистичний аналіз отриманих даних за допомогою метода рангової кореляції Спірмена виявив пряму залежність помірної сили між тяжким перебігом БА у дітей з екологічно несприятливого регіону та відсотковим вмістом у мг % сироватки крові треоніну ($r_s = 0,445$, $p < 0,05$) і гліцину ($r_s = 0,454$, $p < 0,05$) та зворотну, більшої сили, відносно показника фенілаланіну ($r_s = -0,487$, $p < 0,05$) та валіну ($r_s = -0,535$, $p < 0,05$) .

Отже, можна стверджувати (статистично доведено наявністю як кількісних, так і якісних розбіжностей), що в групах дітей з наявністю обтяженого анамнезу є різниці в показниках гліцину та метіоніну, у групах дітей з тяжкою БА – треоніну, гліцину, валіну та фенілаланіну (див. табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Статистичний висновок про наявність значущих відмінностей в показниках амінокислот (мг%) між групами порівняння хворих дітей

Аміно-кислота, мг%	Групи порівняння хворих дітей		
	2-а / 2-б ($<5p$, $n=9$; $>6p$, $n=8$)	3-а / 3-б (Немає, $n=9$; Є, $n=8$)	4-а / 4-б (тяжка БА, $n=12$; середн.тяж, $n=15$)
Треонін			2. $U_{Эмп} = 51$, $U_{кр}=42-55$, $p<0,05$ 3. $r_s = 0.445$, $r_{кр}=0,38-0,49$, $p<0,05$ 4. $\chi^2 = 9.932$, $\chi^2_{кр}= 9.21$, $p<0,01$
Гліцин	1. $t=2,53$, $t_{кр}=2,131$, $p<0,05$ 2. $U_{Эмп} = 12$, $U_{кр}=11-18$, $p<0,05$	1. $t=2,29$, $t_{кр}=2,131$ $p<0,05$ 2. $U_{Эмп} = 16$, $U_{кр}=11-18$, $p<0,05$ 3. $r_s = 0,563$, $r_{кр}=0,48-0,62$, $p<0,05$ 4. $\chi^2 =4.412$, $\chi^2_{кр}=3.841$, $p<0,05$	1. $t=2,25$, $t_{кр}=2,064$, $p<0,05$ 2. $U_{Эмп} = 48$, $U_{кр}=42-55$, $p<0,05$ 3. $r_s = 0,454$, $r_{кр}=0,38-0,49$, $p<0,05$
Валін	1. $t=2,33$, $t_{кр}=2,131$ $p<0,05$ 2. $U_{Эмп} =15$, $U_{кр}=11-18$, $p<0,05$		1. $t=2,57$, $t_{кр}=2,064$, $p<0,05$ 2. $U_{Эмп} = 36$, $U_{кр}=42-55$, $p<0,01$ 3. $r_s = -0,535$, $r_{кр}=0,38-0,49$, $p<0,01$
Метіонін		1. $t=2,20$, $t_{кр}=2,131$ $p<0,05$ 2. $U_{Эмп} = 14$, $U_{кр}=11-18$, $p<0,05$ 4. $\chi^2 =4.286$, $\chi^2_{кр}=3.841$, $p<0,05$	
Феніл-аланін			1. $t=1,96$, $t_{кр}=2,064$, $p>0,05$ 2. $U_{Эмп} = 34$, $U_{кр}=42-55$, $p<0,01$ 3. $r_s = -0,487$, $r_{кр}=0,38-0,49$, $p<0,05$ 4. $\chi^2 = 3.958$, $\chi^2_{кр}= 3.841$, $p<0,05$

Примітка. Статистичний висновок встановлено на основі відповідних нумерації критеріїв: 1. - критерію Стьюдента (t); 2. - критерію Уїтні-Мана ($U_{Эмп}$); 3. - коефіцієнту кореляції Спірмена (r_s); 4. - критерію χ^2 Пірсона (χ^2)

Проведено аналіз амінокислотного складу КВП та встановлено статистичну відмінність у групах дітей в залежності від тяжкості перебігу БА – підвищення вмісту амінокислоти гліцин (мг%) у групі 4а – $7,77 \pm 0,85$ (95 % ВІ: 6,11-9,44) проти групи 4б – $4,44 \pm 0,80$ (95 % ВІ: 2,88-6,0) на 43,9% ($t=2,86$, $t_{кр}=2,064$, $p<0,05$; $U_{Эмп} = 15$, $U_{кр}=16-24$, $p<0,01$).

З метою розгляду взаємодії амінокислот в амінокислотному спектрі у сироватці крові та КВП було вивчено кореляційні зв'язки пар амінокислот.

У сироватці крові виявлено сильну пряму кореляцію Фен – Асп ($r=0,70$); пряму помірну у парах Ліз – Гіс, Асп – Глу, Фен – Глу, Фен – Асп ($r=0,61-0,63$); зворотну помірну між Ліз–Глу, Вал–Глі, Фен–Гіс, Фен–Тре ($r=(-0,53)-(-0,56)$).

У КВП встановлено пряму помірну кореляцію між амінокислотами Тре – Сер, Глі – Асп, Глі – Ала, Лей – Іле, Фен – Тир ($r=0,54 - 0,59$); зворотну помірну у парах Глі – Ліз, Глі – Цис, Арг–Тир, Фен – Арг ($r=(-0,50)-(-0,55)$).

Виявлені кореляційні зв'язки амінокислот в сироватці крові та КВП вказують на специфічність амінокислотного обміну, яка характерна для дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону.

Слід зазначити, що нами встановлено кореляційний зв'язок в амінокислотному спектрі в зазначених біологічних матеріалах (рис.7.3), що свідчило про взаємозв'язок між локальними та системними метаболічними порушеннями. Це підтверджено даними кореляційного аналізу між гліцином і цистеїном ($p<0,05$).

Виявлені зміни вказували на оксидантний стрес у обстежених дітей, особливо виражений у дітей з тяжким неконтрольованим перебігом.

Таким чином, на основі проведеного дослідження, встановлено кількісні та якісні особливості в амінокислотному складі сироватки крові у дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону. Доведено асоціацію обтяженого сімейного алергологічного анамнезу у хворих з БА та концентрацією гліцину і метіоніну в сироватці крові.

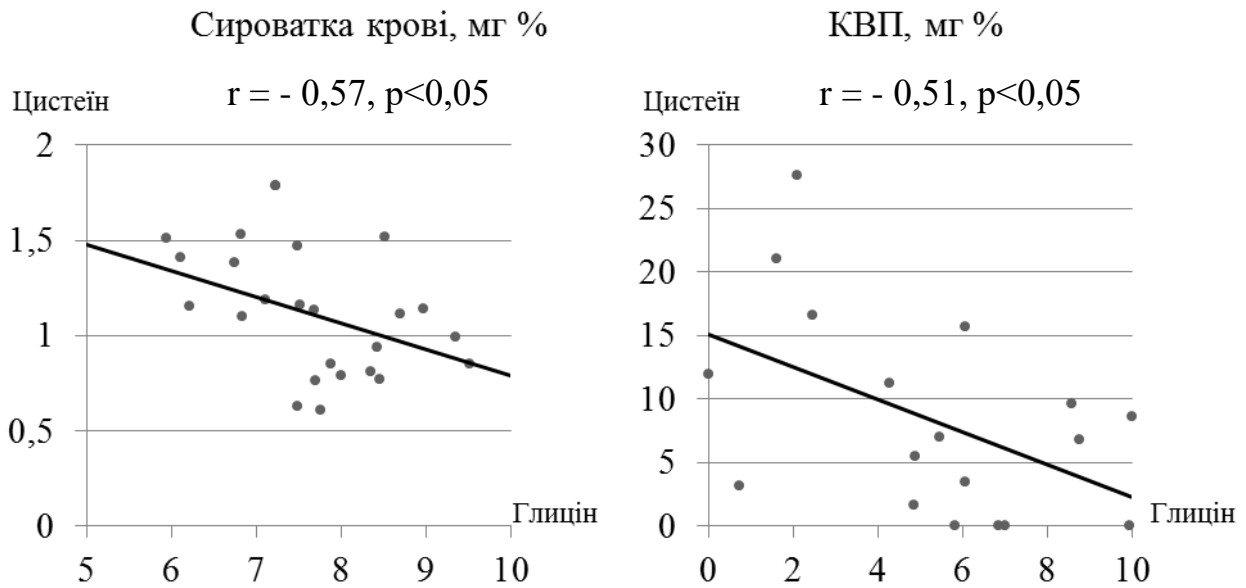


Рисунок 7.3 Кореляційний зв'язок між вмістом окремих (цистеїн і глицин) амінокислот в біологічних матеріалах (сироватка крові і КВП) дітей, хворих на з БА

При кореляційному аналізі між амінокислотами сироватки крові та КВП у дітей, хворих на БА, встановлено кореляційний зв'язок між гліцином і цистеїном ($p < 0,05$). Виявлені особливості амінокислотного складу сироватки крові та КВП у дітей з БА вказують на виражений оксидантний стрес, який зберігається у хворих в періоді клінічної ремісії та специфічність амінокислотного обміну, яка характерна для дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону.

РОЗДІЛ 8

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНО–ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, З ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕГІОНУ

8.1. Клінічна ефективність застосування препаратів метаболічної дії, що містять похідну сполуку бурштинової кислоти у дітей, хворих на бронхіальну астму

Вклад різних ланцюгів ВРО в розвиток окремих патологій може відрізнятися, наприклад, при атеросклерозі найбільш важливе значення мають реакції перекисного окислення ліпідів, при нейродегенеративних захворюваннях – окислювальне пошкодження білків, при онкологічних захворюваннях – модифікація нуклеїнових кислот. У хворих БА виявлено підвищення індикатора ОС – малонового діальдегіду і зниження показників антиоксидантного захисту – глутатіону, основного антиоксиданту плазми (трансферину і церулоплазміну) і еритроцитів (супероксиддисмутази і каталази) [159, 204]. Відповідно, і найбільш ефективними будуть лікарські засоби з різними мішенями антиоксидантного захисту [76].

Універсальним проміжним продуктом обміну речовин, який виділяється при взаємодії сахаридів, протеїнів і жирів в живих клітинах є бурштинова кислота (БК). У фізіологічних умовах вона диссоційована, тому назва її аніона «сукцинат» часто застосовують як синонім терміну «бурштинова кислота». Активність сукцинатів в організмі пов'язана з продукцією енергії, необхідної для життєдіяльності всіх органів і систем [54, 58, 86, 139]. При збільшенні навантаження на який-небудь орган або систему організму, енергія для їх роботи, в основному, забезпечується в результаті процесів окислення сукцинатів. Механізм вироблення енергії, використовуючи сукцинати, працює в сотні разів ефективніше ніж всі інші механізми продукції енергії в організмі

[54, 58, 86, 111]. Завдяки цьому БК має неспецифічний лікувальний ефект при цілому ряді захворювань різної етіології.

З метою визначення клінічної ефективності препаратів метаболічної дії, що містять похідну сполуку бурштинової кислоти, було проведено дослідження у двох групах дітей, хворих на БА. Розподіл хворих за статтю та віком, характером і тяжкістю захворювання в обох групах був однорідним. У кожній групі було по 30 дітей, віком 12-18 років, обстеження було проведено до прийому препарату метаболічної дії та після місячного курсу лікування дітей. Усім пацієнтам здійснювали загальноклінічне, лабораторне і спеціальне обстеження. Функцію антиоксидантної системи оцінювали за активністю ферментної ланки – глутатіон-S-трансферази (GST), супероксиддисмутази (СОД) і неферментної ланки – глутатіону відновленого (GSH). Дані дослідження здійснювали спектрофотометричним методом на спектрометрі “Spectrol-210” (Карл Цейс, Німеччина).

У досліджуваних групах дітей було встановлено характер і частоту коморбідної патології, яка представлена в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Частота і характер коморбідної патології у дітей, хворих на БА, в досліджуваних групах, абс.ч. (%)

Вид патології	Значення показника по групам дітей	
	Група основна	Група порівняння
Бронхіальна астма	30 (100,0)	30 (100,0)
Коморбідна патологія у досліджуваної групи дітей:		
Аденоїдні вегетації	5 (16,7)	7 (23,3)
Хронічний латентний холецистохолангіт	6 (20,0)	6 (20,0)
Хронічний субкомпенсований тонзиліт	8 (26,7)	9 (30,0)
Неврозоподібний стан	21 (70,0)	18 (60,0)
Астеноневротичний синдром	14 (46,6)	10 (33,3)
Міопія	3 (10,0)	4 (13,3)

Примітка. Досліджувані групи дітей були клінічно майже ідентичні

Періодичний головний біль спостерігався у 60,0% дітей основної групи, порушення сну (дитина тяжко засинає, просинається серед ночі) виявлено у 10,0% дітей, зниження апетиту відмічено у 50,0% дітей.

До призначення курсу препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти («Янтарин –Здоров'я» дитячий») кількість пропущених днів у школі з приводу гострої респіраторної вірусної інфекції протягом місяця склала $(8,8 \pm 0,3)$ дня. Під час прийому препарату частота захворюваності значно знизилася і склала $(8,0 \pm 0,2)$ дні ($p < 0,05$).

Після курсового прийому препарату метаболічної дії всі діти основної групи дослідження перестали скаржитися на головний біль, у них покращився загальний стан організму, зникла блідість шкіри обличчя, у всіх нормалізувався сон, апетит. Всі діти з неврозоподібними розладами стали спокійнішими.

За період прийому препарату зовсім не хворіли на гостру респіраторну вірусну інфекцію 60,0% дітей. У інших дітей основної групи захворювання на гостру респіраторну інфекцію мало легкий перебіг – у вигляді гострого риніту, який закінчувався через 2-3 дні. Препарат добре переносився дітьми, побічної дії не було відмічено.

Таким чином, проведені дослідження показали, що препарат метаболічної дії похідна сполука бурштинової кислоти («Янтарин –Здоров'я» дитячий») добре переноситься дітьми, не призводить до ускладнень, покращує загальний стан організму, стан нервової системи. Може бути рекомендованим, як профілактичний засіб респіраторних захворювань.

Виразність респіраторних симптомів при надходженні до стаціонару у досліджуваних групах дітей з бронхіальною астмою до- та після курсу лікування представлено у таблиці 8.2.

У ході лікування було виявлено динаміку респіраторних симптомів. Найбільш ранніми проявами позитивної динаміки було зменшення інтенсивності задишки та значне скорочення нападів задухи вночі або їх повна відсутність.

Таблиця 8.2 – Симптоми клінічної картини у дітей з бронхіальною астмою основної та контрольної груп до- та після курсу лікування (%).

Симптоми	Значення показника в групі хворих дітей за курсом лікування			
	При надходженні до стаціонару		Через 1 місяць після проведеного лікування	
	Група основна	Група порівняння	Група основна	Група порівняння
задишка	76,7	76,7	26,7*	40,0
кашель	80,0	80,0	30,0*	43,3
виділення мокротиння	66,7	63,7	26,7*	40,0
хрипи	80,0	80,0	23,3*	30,0*
нічна симптоматика	26,6	23,3	10,0*	13,3*

Примітка: * - статистична відмінність між показниками в групах дітей, $p < 0,05$.

Відмічено статистично значиме зменшення кашлю, задишки, продукції мокротиння, сухих хрипів та нічної задухи у динаміці лікування в основній групі дітей. Так, задишка зменшилась в третини дітей основної групи, з 76,6 % до 26,7 % ($p < 0,05$), у групі порівняння – з 76,6 % до 40,0 % ($p > 0,05$). Також зменшився кашель у кожної третьої дитини основної групи з 80 % до 30,0 % ($p < 0,05$), в групі порівняння – з 80,0 % до 43,3 % ($p > 0,05$) та продукція мокротиння з 66,7 % до 26,7 % ($p < 0,05$) і з 63,7 % до 40,0 % відповідно ($p > 0,05$). У обох групах дослідження відмічено статистично достовірне зменшення хрипів: в основній групі – з 80,0 % до 23,3 %, в групі порівняння – з 80,0 % до 30,0 % та нічних симптомів з 26,6 % до 10,0 % і 23,3 % до 13,3 % ($p < 0,05$) відповідно. Змінилась не тільки аускультативна картина, а й кількість сухих хрипів зменшилась у більш ранні терміни (на три дні раніше) в основній групі дітей ніж у дітей, які не отримували препарат метаболічної дії, що вказує на виражену відповідь організму хворого на проведене лікування.

У досліджуваних групах дітей, хворих на БА, було вивчено клітинний склад індукованого мокротиння та порівняно з практично здоровими дітьми, діти в період обстеження були в стадії клінічної ремісії (таблиця 8.3).

Таблиця 8.3

**Цитоморфологічна характеристика клітин слизової бронхів у дітей при
бронхіальній астмі (%)**

Клітинний склад індукованого мокротиння	Здорові діти	Група основна, n=30		Група порівняння, n=30	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Бронхіальний епітелій:	65,90±1,97	46,25±1,51 p _{зд} <0,01 p _л <0,01	58,35±1,82 p _{зд} <0,05	45,66±2,27 p _{зд} <0,01 p _л <0,05	52,02±1,71 p _{зд} <0,01
війковий	74,00±4,09	60,05±2,47 p _{зд} <0,05 p _л <0,05	67,12±2,3	59,75±3,56 p _{зд} <0,05	62,48±2,8 p _{зд} <0,05
келихоподібний	0,27±0,14	10,47±0,97 p _{зд} <0,001 p _л <0,01	5,91±0,86 p _{зд} <0,001	10,08±1,02 p _{зд} <0,001 p _л <0,05	6,93±0,87 p _{зд} <0,001
базальний	25,96±4,20	26,95±3,77	26,02±4,11	26,76±4,64	26,34±3,43
Нейтрофіли	23,70±1,30	28,24±1,40 p _{зд} <0,05 p _л <0,05	24,43±1,15	28,02±1,54 p _{зд} <0,05	27,42±1,24 p _{зд} <0,05
Лімфоцити	3,77±0,24	4,82±0,31 p _{зд} <0,05 p _л <0,05	3,97±0,28	4,68±0,27 p _{зд} <0,05	4,44±0,23 p _{зд} <0,05
Еозінофіли	0,50±0,01	7,55±0,78 p _{зд} <0,001 p _л <0,01	3,59±0,56 p _{зд} <0,001	7,12±0,62 p _{зд} <0,001 p _л <0,05	5,49±0,48 p _{зд} <0,001
Базофіли	0,73±0,14	1,99±0,15 p _{зд} <0,001 p _л <0,01	1,12±0,13 p _{зд} <0,05	1,81±0,18 p _{зд} <0,001 p _л <0,05	1,34±0,14 p _{зд} <0,01
Макрофаги	4,60±0,39	8,54±0,73 p _{зд} <0,001 p _л <0,01	5,22±0,43	8,60±0,62 p _{зд} <0,001 p _л <0,05	6,84±0,55 p _{зд} <0,01
Опасисті клітини	0,00±0,00	1,65±0,18 p _{зд} <0,001 p _л <0,01	0,84±0,11 p _{зд} <0,001	1,61±0,19 p _{зд} <0,001 p _л <0,05	1,07±0,16 p _{зд} <0,001

Примітка. Вказані статистично значущі відмінності відносно показників у здорових дітей (p_{зд}) та відносно показників у хворих дітей після лікування (p_л)

Згідно сучасної концепції про патогенез БА, одна з ключових позицій належить хронічному запальному процесу.

Розвиток запального процесу та його наслідки, відповідь на протизапальне лікування багато в чому визначаються як профілем клітин, що беруть участь у його реалізації, так і організацією міжклітинних взаємодій [81]

Проведені дослідження з вивчення запального компонента бронхіальної астми показали, що еозинофіли – не єдині ефекторні клітини. На сучасному етапі визначено два різних запальних фенотипи ІМ (еозинофільний та нейтрофільний), що визначають диференційований терапевтичний підхід до базисної фармакотерапії, особливо чутливість до ІГКС [142, 153].

Відповідно до проведених досліджень у дітей, хворих на БА, відмічалось достовірне збільшення загальної абсолютної кількості ефекторних клітин (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, базофілів), що беруть участь у запаленні дихальних шляхів.

Відомо, що епітеліальному бар'єру відводиться провідна роль в захисті слизової оболонки дихальних шляхів, бронхіальний епітелій є опорним елементом слизової оболонки бронхів, який відповідає за місцеву захисну функцію і при загостренні запального процесу в бронхах кількість бронхіального епітелію зменшується.

При аналізі цитоморфологічного складу клітин слизової бронхів у дітей, хворих на БА, до- та після лікування встановлено, що бронхіальний епітелій в основній групі після лікування підвищився на 20,7 % з $46,25 \pm 1,51$ до $58,35 \pm 1,82$ ($p_{\text{л}} < 0,01$) проти 12,8 % групи порівняння ($p_{\text{л}} < 0,05$). Війковий епітелій в основній групі підвищився на 10,5 % з $60,05 \pm 2,47$ до $67,12 \pm 2,3$ ($p_{\text{л}} < 0,05$) проти 4,4 % групи порівняння і, навпаки, келихоподібні та базальні клітини знизились і в основній, і в групі порівняння на 43,5 % ($p_{\text{л}} < 0,01$) і 31,2 % ($p_{\text{л}} < 0,05$) та 3,6 % і 1,6 % відповідно.

Нейтрофіли відіграють відповідну роль в захисті респіраторного тракту. Залежно від важкості перебігу захворювання, форми БА – при НАБА

нейтрофіли стають домінуючим типом клітин поряд з іншими присутніми клітинами запалення. У основній групі і групі порівняння до лікування збільшення нейтрофілів складало 16,1 % ($p_{зд} < 0,05$) і 15,5 % ($p_{зд} < 0,05$), після проведеного лікування нейтрофіли зменшились на 13,5 % з $28,24 \pm 1,40$ до $24,43 \pm 1,15$ ($p_{л} < 0,05$) і 2,1 % відповідно.

Із клітинних елементів у цитологічних мазках здорових дітей зустрічаються лімфоцити, кількість яких збільшується в період загострення та може свідчити про міграцію імунокомпетентних клітин і про включення специфічної імунної відповіді. До лікування в цитологічних мазках основної групи і групи порівняння визначено збільшення лімфоцитів на 21,8 % ($p_{зд} < 0,05$) і 19,6 % ($p_{зд} < 0,05$). Після проведеного лікування кількість лімфоцитів зменшилась на 17,6 % ($p_{л} < 0,05$) в групі основній і на 5,2 % в групі порівняння.

Після проведеного лікування зменшились в основній групі еозінофіли на 52,5 % з $7,55 \pm 0,78$ до $3,59 \pm 0,56$ ($p_{л} < 0,01$), базофіли на 43,7 % з $1,99 \pm 0,15$ до $1,12 \pm 0,13$ ($p_{л} < 0,01$), макрофаги на 38,9 % з $8,54 \pm 0,73$ до $5,22 \pm 0,43$ ($p_{л} < 0,01$), в групі порівняння на 22,1 % ($p_{л} < 0,05$), 26 % ($p_{л} < 0,05$), 20,5 % ($p_{л} < 0,05$) відповідно.

Особливий інтерес представляє наявність опасистих клітин у біоптаті слизового прошарку бронхів, які є критичними ефекторними клітинами алергічних реакцій і приймають участь в ремоделюванні бронхіальної стінки, формуванні фіброзної тканини в легенях. Після проведеного лікування в основній групі опасисті клітини зменшились на 49,1 % з $1,65 \pm 0,18$ до $0,84 \pm 0,11$ ($p_{л} < 0,01$), в групі порівняння на 33,9 % ($p_{л} < 0,05$).

Таким чином, проведені цитоморфологічні дослідження індукованого мокротиння у дітей, хворих на БА, свідчать про участь різних ефекторних клітин в запальному процесі дихальних шляхів у дітей з даною патологією. Після проведеного лікування у дітей покращився клітинний склад бронхіального епітелію, в основній групі достовірно збільшились війкові ($p_{л} < 0,05$) та зменшились келихоподібні клітини ($p_{л} < 0,01$), в групі порівняння достовірно зменшились келихоподібні клітини ($p_{л} < 0,05$). Це може свідчити про

зменшення продукції муцинів секреторними залозами та келихоподібними клітинами, що сприяє покращенню функції війкового епітелію. Про згасання запальних явищ свідчить зменшення в основній групі – еозинофілів, базофілів, макрофагів, опасистих клітин ($p_{л}<0,01$) та нейтрофілів і лімфоцитів ($p_{л}<0,05$); у групі порівняння зменшення – еозинофілів, базофілів, макрофагів, опасистих клітин ($p_{л}<0,05$).

У групах дітей, хворих на БА, було визначено вплив препаратів метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти на стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

Відповідно до сучасних уявлень, забезпечення відновлення редокс-гомеостазу залежить від системи антиоксидантних ферментів, яка включає супероксиддисмутазу (СОД), глутатіонпероксидазу, каталазу [31, 159, 201].

У ряді робіт продемонстровано, що при посиленні процесів ВРО у хворих легкою БА спостерігається індукція антиоксидантного захисту, яка приводить до збільшення активності ферментів АОС. По мірі прогресування тяжкості перебігу БА виникає невідповідність між швидкістю ВРО і можливістю антиокислювальних ферментів, що приводить до інгібування останніх [78].

У здорових волонтерів у відповідь на введення алергену показана стабільність роботи АОС (показники вимірювали в бронхоальвеолярному лаважі) і, навпаки, у хворих з БА, через декілька хвилин після бронхоспазму спостерігалось зниження активності СОД і схильність до підвищення окисленого глутатіону [78, 201].

Відомо, що підтримка на достатньому рівні відновного глутатіону (GSH) в імунних клітинах представляє собою ключовий механізм Th1/Th2 балансу імунної відповіді і забезпеченні презентації антигену [43, 183].

Експериментальні і клінічні дослідження БА виявили порушення метаболізму глутатіону і активності ферментів, які приймають участь в його обміні. У дорослих, хворих на БА, виявлено підвищення рівня загального і окисленого глутатіону в мокроті і бронхоальвеолярній рідині в порівнянні зі здоровими людьми. В той же час у дітей, хворих на БА, в конденсаті

видихуваного повітря встановлено значне зниження рівня відновного глутатіону в порівнянні зі здоровими дітьми [43].

Ступінь пригнічення активності антиоксидантних ферментів також залежить від кількості випадків ГРЗ у дітей протягом року. Найнижчі показники активності СОД і КТ зафіксовано у дітей, які переносили ГРЗ 9 та більше разів на рік. Зі збільшенням частоти ГРЗ у дитини відбувається більш суттєва активація процесів ПОЛ і виснаження системи АОЗ та розвитку ОС [187, 243].

GSH - низькомолекулярний тіол, являється субстратом антиоксидантних ферментів, які приймають участь в забезпеченні антиоксидантного захисту від ендогенних і екзогенних прооксидантів. GSH підтримує окислювально-відновлювальний баланс, необхідний для репарації і експресії ДНК, превалює в цитоплазмі, ядрі та мітохондріях і є головним водорозчинним антиоксидантом цих компонентів клітини. Близько 90 % глутатіона знаходиться в відновному стані (GSH) – близько 10 % в нормі приходиться на окислену форму – GSSG, дисульфід глутатіона. Окислювальний стрес може привести до значного накоплення GSSG, що в свою чергу може привести до окислення тіолових груп білків плазми і білків базолатеральних мембран клітин тканини і їх інактивацію [80, 78, 221, 243].

Таким чином, виконання ферментами системи глутатіону функцій по підтримці тіол-дисульфідної рівноваги і антиоксидантного захисту визначається можливостями клітини по швидкому напрацюванню відновної форми глутатіону [78, 243, 222].

Дослідження вмісту ферментативних антиоксидантів у дітей із різним ступенем контролю за БА показало, що у хворих із НКБА та ЧКБА антиоксидантний захист характеризувався вірогідним зменшенням активності каталази та СОД ($pN < 0,05$), що свідчить про досягнення функціонального виснаження ферментативного ланцюга АОЗ у цієї категорії дітей [201].

Стан системи антиоксидантного захисту вивчали за вмістом проокислювальної активності, відновленого глутатіону, глутатіон-S-трансферази та супероксиддисмутази (таблиця 8.4).

Після проведеного лікування показник проокислювальної активності в основній групі зменшився на 24,9 % з $30,45 \pm 1,02$ до $22,88 \pm 0,97$ ($p_{л} < 0,01$), в групі порівняння на 9,3 % ($p_{л} < 0,05$), та збільшилися глутатіон-S-трансфераза і СОД– в основній групі на 29,4 % ($p_{л} < 0,05$) і 60 % ($p_{л} < 0,001$), у групі порівняння на 17,3 % і 7 % відповідно. Глутатіон відновлений збільшився на 55,5 % ($p_{л} < 0,001$) в основній групі та 18,7 % ($p_{л} < 0,05$) у групі порівняння. Отримані дані говорять за активацію антиоксидантних ферментів після проведеного лікування.

Таблиця 8.4

Деякі показники антиокислювальної системи захисту клітин організму у обстежених дітей під впливом лікування

Показник	Група основна		Група порівняння	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Проокислювальна активність, мкмоль /мл, МДА	$30,45 \pm 1,02$	$22,88 \pm 0,97$ $p_{л} < 0,01$	$26,02 \pm 0,8$	$23,59 \pm 0,76$ $p_{л} < 0,05$
Глутатіон відновлений, мкмоль/мгНв, GSH	$2,23 \pm 0,36$	$5,01 \pm 0,29$ $p_{л} < 0,001$	$3,96 \pm 0,28$	$4,87 \pm 0,34$ $p_{л} < 0,05$
Глутатіон-S-трансфераза, мкмоль/мг білка GST	$2,21 \pm 0,33$	$3,13 \pm 0,21$ $p_{л} < 0,05$	$2,15 \pm 0,37$	$2,60 \pm 0,42$
Супероксиддисмутаза, ум.од/мл (СОД)	$5,17 \pm 0,61$	$13,25 \pm 0,58$ $p_{л} < 0,001$	$4,83 \pm 0,54$	$5,16 \pm 0,42$

Примітка. Вказані статистично значущі відмінності відносно показників у хворих дітей після лікування ($p_{л}$)

Аналіз отриманих результатів показав, що під впливом препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти достовірно підвищилися показники антиокислювального захисту.

Таким чином, на основі проведеного дослідження визначено вплив препарату метаболічної дії („Янтарин–Здоров’я” дитячий) на активацію процесів антиоксидантного захисту. З метою корекції метаболічних порушень і зниження ОС, препарат може бути рекомендованим у комплексній терапії дітям, хворим на БА.

8.2. Розробка лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на бронхіальну астму

Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових селективних та високо очищених лікарських препаратів, освічення хворих та лікарів, створення спеціальних програм ВООЗ до теперішнього часу не вдається взяти під контроль захворюваність БА, що обумовлює актуальність індивідуалізованих підходів, як до діагностики так і лікування даної патології [153, 223].

Згідно існуючим міжнародним клінічним настановам (Global Initiative for Asthma (GINA), National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), а також національним рекомендаціям сучасна стратегія ведення хворих з БА передбачає: елімінаційні заходи для визначення факторів ризику захворювання і усунення контакту з ними, фармакотерапію (базисне лікування), алерген специфічну імунотерапію (АСІТ) при атопічних її формах та освіту пацієнтів [130, 155, 205, 207].

Елімінаційні заходи. Для організації оптимального гігієнічного режиму з метою припинення впливу специфічних тригерів для дітей, їх батькам надавались наступні рекомендації: мінімум пилоємких речей в кімнатах, засклені полиці з книжками, відсутність домашніх тварин і птахів,

гіпоалергенна білизна, ліквідація пасивного паління, протиакарицидні заходи (щоденне вологе прибирання та застосування пилососу, провітрювання приміщення, прасування постільної білизни). У період полінації, дітям з супутнім полінозом необхідно обмежувати перебування на вулиці в суху вітряну погоду.

Лікувально – профілактичне харчування повинно бути фізіологічним, повноцінним та збалансованим за основними харчовими інгредієнтами з урахуванням форми основного захворювання та супутньої патології. Лікувально-профілактичне харчування проводилась індивідуально з урахуванням ступеню сенсibiliзації харчовими алергенами та супутніх захворювань. Дієта відповідала елімінаційному типу, з виключенням причинно значимих продуктів, для даної хворої дитини та заміною їх на рівноцінні за основними інгредієнтами. В раціоні обмежували продукти з високим вмістом гістаміну (консерви, копченості, томати, шпинат), а також продукти з облігатними алергенними властивостями (шоколад, какао, цитрусові, горіхи та інше). У рекомендаціях по харчуванню враховувалась перехресна сенсibiliзація. При грибковій сенсibiliзації виключали кефір, квас, дріжджове тісто. При алергії до пилку злакових рослин обмежували овес, пшеницю, жито, ячмінь. У випадку сенсibiliзації до пилку берези обмежували яблука, черешні, персики, сливи, горіхи, моркву.

Призначення базисної фармакотерапії проводилось дітям з вперше встановленою БА або, якщо дитина не отримувала початкового лікування, призначалася стартова базисна фармакотерапія з застосуванням низьких доз ІГКС протягом 6-8 тижнів для оцінки рівня контролю. Дітям, які отримували базисне лікування, визначали рівень контролю.

Базисна терапія проводилась у відповідності до наказу МОЗ України – від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Метою терапії було досягнення та підтримка контролю

над клінічними проявами БА. Об'єм базисної терапії визначався рівнем контролю БА.

У дітей основної групи з інтермітуючою та легкою персистуючою БА, які склали 23,3 % контроль над захворюванням був досягнутий призначенням (за необхідності) терапії, що відповідала кроку 1: β 2-агоністу короткої дії (сальбутамол) 100 мкг 3-4 рази на добу з інтервалом не менше 3 годин.

Контроль над захворюванням в 20 % дітей було досягнуто призначенням базисної підтримуючої терапії, що відповідала кроку 2: за необхідності препарати невідкладної терапії (сальбутамол 100 мкг 3-4 рази на добу з інтервалом не менше 3 годин) та низькі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) – 3 хворих отримували флутиказон пропіонат в дозі 100 мкг/добу, 3 хворих – в дозі 200 мкг/добу.

У 36,7 % дітей контроль над БА було досягнуто призначенням терапії, що відповідала кроку 3: 7 дітей отримували низькі дози ІГКС флутиказон пропіонат в дозі 200 мкг/добу і антагоніст рецепторів лейкотриєнів (монтелукаст натрію в дозі 5 мг/добу було призначено дітям віком до 12 років та в дозі 10 мг/добу – дітям віком старше 14 років); 4 дітям було призначено серетид (флутиказон пропіонат в дозі 250 мкг/добу для дітей віком до 12 років і в дозі 500 мкг/добу – старшим 12 років та сальметерол ксинафоат в дозі 25 мкг/добу).

У 20 % дітей, у яких не вдалося досягти контроль над БА об'ємом попередніх кроків, вимагало призначення базисної терапії, що відповідала кроку 4: флутиказон пропіонат в дозі 250 мкг для дітей віком до 12 років і в дозі 500 мкг старшим 12 років та сальметерол в дозі 25 мкг – 2 рази на добу.

Для оцінки ефективності запропонованої удосконаленої терапії (базисна та препарат метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти) нами було взято під моніторингове спостереження (на рік) 60 дітей з БА різного ступеню тяжкості, які було розподілено на дві групи: основну і групу порівняння по 30 дітей в кожній. Розподіл хворих за характером і тяжкістю захворювання в обох групах був однорідним. Як видно із таблиці 8.5,

представлені групи дітей були ідентичні за віком та статтю. Серед обстежених дітей переважали діти віком 7-14 років (48,4%), а за статтю – хлопчики (58,3%).

Всім дітям на початку моніторингового спостереження, а також щорічно проводилось загальноклінічне та спеціалізоване обстеження, яке включало: динаміку рівня контролю згідно критеріям GINA (денних та нічних симптомів захворювання, потребу у бронхолітичній терапії, обмеження фізичної активності, наявність загострень БА) та спірометричне дослідження з проведенням тесту з метахоліном. Всі діти з супутньою патологією за показаннями були проконсультовані спеціалістами.

Таблиця 8.5

Вікова структура дітей, хворих на БА, взятих під моніторингове спостереження, абс.ч (%)

Групи	Стать		Вік		
	хлопчики	дівчатка	До 6 років	7-14 років	15-17 років
Група основна, (n=30)	17 (56,6)	13 (43,4)	7 (23,3)	14 (46,7)	9 (30,0)
Група порівняння (n=20)	17 (60,0)	13 (40,0)	7 (23,3)	14 (46,7)	9 (30,0)

Результати первинного обстеження досліджуваних групи дітей свідчили, що більшість дітей (78,4 %) не мали повного контролю БА на початку спостереження (таблиця 8.6).

Діти основної групи отримували комплексну терапію за стандартними принципами, а також препарат метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти («Янтарин – Здоров'я» дитячий). Доза препарату залежала від віку дитини і була призначена за наступною схемою: від 3 до 6 років – по ½ таблетки 2 рази на добу; від 6-12 років – по 1 таблетці 2 рази на добу; після 12

років по 2 таблетки 2 рази на добу під час або після їжі. Курс метаболічної терапії проводили впродовж місяця та повторювали 2 рази на рік. Діти групи порівняння отримували тільки базисну терапію в залежності від ступеню контролю.

Таблиця 8.6

**Розподіл обстежених дітей з БА в залежності від рівня контролю,
абс. ч. (%)**

Групи хворих	Група основна, (n=30)	Група порівняння, (n=30)
Контрольована БА	7 (23,3)	6 (20,0)
Частково контрольована	9 (30,0)	10 (33,3)
Неконтрольована	14 (46,7)	14 (46,7)

Критеріями ефективності впроваджених лікувально – профілактичних заходів у обстежених дітей була динаміка рівня контролю перебігу БА згідно стандартних критеріїв їх оцінки (таблиця 8.7).

Під впливом удосконаленої терапії (комплексна + препарат метаболічної дії похідна сполука бурштинової кислоти) у дітей з різним ступенем контролю динаміка показників клінічної симптоматики була більш ваговою у порівнянні з групою хворих, що отримували лише комплексну терапію. Особливо показові зміни отримано у дітей з ЧКБА та КБА. Зокрема, під впливом такого терапевтичного комплексу відбувалося вірогідне зростання $ОФВ_1$ (>20,0), як через 6 місяців лікування, так і через рік. Зменшилось кількість загострень та потреба в препаратах невідкладної терапії.

У дітей, які отримували комплексне лікування, було відмічено позитивну динаміку клінічних симптомів – в основній групі з НКБА було встановлено зменшення загострень в 2,2 рази, при ЧКБА – в 2,6 рази ($p < 0,05$) проти групи порівняння – в 1,6 рази, як при НКБА та і ЧКБА.

Таблиця 8.7

Динаміка клінічної симптоматики у дітей із різним ступенем контролю над бронхіальною астмою залежно від варіанту терапії, абс. ч.(%)

Симптом	Група основна			Група порівняння		
	до лікування	через 6 міс	через рік	до лікування	через 6 міс	через рік
1	2	3	4	5	6	7
НКБА	(n=14)			(n=14)		
наявність денних симптомів	14(100,0)	8(57,1)*	6(42,9)	14(100)	9(64,3)*	7(50,0)
кашель сухий, частий	12 (85,7)	6(42,9)*	5(35,7)	12 (85,7)	7(50,0)*	6(42,9)
обмеження активності	11(78,6)	8(57,1)	6(49,7)	11(78,6)	9(64,3)	7(50,0)
наявність нічних симптомів	13 (92,9)	6(42,9)*	4(28,6)	13(92,9)	8(57,1)*	7(50,0)
потреба в препаратах невідкладної допомоги	14 (100,0)	8(57,1)*	4(28,6)	14(100,0)	10(71,4)*	8(57,1)
наявність нічного сухого кашлю	14(100,0)	8(57,1)*	6(49,7)	14(100,0)	10(71,4)*	8(57,1)
зростання ОФВ ₁ (>20,0)	-	6(49,7)*	8(57,1)*	-	4(28,6)*	5(35,7)*
наявність загострень	13 (92,9)	9(64,3)	6(42,9)*	13 (92,9)	11(78,6)	8(57,1)*
ЧКБА	(n=9)			(n=10)		
наявність денних симптомів	7(77,8)	4(44,4)	3(33,3)	8(80,0)	6(60,0)	4(40,0)
кашель сухий, частий	6(66,6)	3(33,3)	2(22,2)	7(70,0)	5(50,0)	4(40,0)
обмеження активності	5(55,6)	4(44,4)	3(33,3)	6(60,0)	5(50,0)	4(40,0)
наявність нічних симптомів	6(66,6)	5(55,6)	2(22,2)	7(70,0)	6(60,0)	4(40,0)
потреба в препаратах невідкладної допомоги	5(55,6)	4(44,4)	2(22,2)	6(60,0)	5(50,0)	4(40,0)
наявність нічного сухого кашлю	8 (88,8)	4(44,4)	3(33,3)*	9(90,0)	6(60,0)	5(50,0)
зростання ОФВ ₁ (>20,0)	-	5(55,6)*	6(66,7)*	-	3(30,0)	3(30,0)
наявність загострень	8(88,8)	5(55,6)	3(33,3)*	8(80,0)	5(50,0)	5(50,0)

Продовження таблиці 8.7

1	2	3	4	5	6	7
КБА	(n=7)			(n=6)		
наявність денних симптомів	0	2(28,6)	1(14,3)	0	3(50,0)	2(33,3)
кашель сухий, частий	0	2(28,6)	1(14,3)	0	2(40,0)	1(20,0)
обмеження активності	0	1(14,3)	1(14,3)	0	1(20,0)	1(20,0)
наявність нічних симптомів	0	1(14,3)	1(14,3)	0	1(20,0)	1(20,0)
потреба в препаратах невідкладної допомоги	0	1(14,3)	1(14,3)	0	1(20,0)	1(20,0)
наявність нічного сухого кашлю	0	1(14,3)	1(14,3)	0	1(20,0)	1(20,0)
зростання ОФВ ₁ (>20,0)	-	4(57,1)*	5(71,4)*	-	2 (40,0)	3 (50,0)
наявність загострень	3(42,8)	1(14,3)	1(14,3)	2(40,0)	1(20,0)	1(20,0)

Примітка. * - статистична відмінність між показниками до лікування, $p < 0,05$

Однак, повного контролю БА у частини хворих досягти не вдалось – чим тяжчий перебіг, тим складніше було досягти позитивної клінічної динаміки. У дітей основної групи при НКБА було встановлено зростання ОФВ₁(>20,0) на 57,1 %, при ЧКБА – на 66,7 % проти 37,5 % та 30,0 % відповідно групи порівняння (p<0,05).

Удосконалена терапія у дітей, хворих на БА, із включенням в лікувальний комплекс препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти характеризувалася позитивною динамікою контролю БА (таблиця 8.8).

Таблиця 8.8

Динаміка перебігу БА у дітей під впливом лікувально – профілактичних заходів на кінець спостереження, абс. ч.(%)

Групи хворих	Група основна (n=30)		Група порівняння (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Контрольована БА	7 (23,3)	17(56,7)*	6 (20,0)	10 (33,3)
Частково контрольована	9 (30,0)	9 (30,0)	10 (33,3)	9 (30,0)
Неконтрольована	14 (46,7)	4(13,3)*	14 (46,7)	11 (36,7)

Примітка. * - статистична відмінність між показниками до- та після лікування, p<0,05.

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) та зменшилась кількість хворих з НКБА з 46,7 % до 13,3 % (p<0,05).

Таким чином, проведеними катamnестичними дослідженнями доведено, що удосконалена комплексна терапія із включенням препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти дозволяє підвищити ефективність лікувально – профілактичних заходів у дітей, хворих на БА та обґрунтовує необхідність їх впровадження в практику охорони здоров'я.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

До теперішнього часу бронхіальна астма у дітей залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем педіатрії, що обумовлено її поширеністю, суттєвим впливом на якість життя хворих, ранньою інвалідизацією дітей та значними економічними втратами пов'язаними з утилізацією ресурсів охорони здоров'я [27, 45, 116, 154, 214].

На сьогодні встановлено, що БА належить до мультифакторних захворювань, етіологія і патогенез яких визначається складною взаємодією генетичних чинників і навколишнього середовища [169]. За останні два десятиліття у зв'язку зі збільшенням забруднення навколишнього середовища, появою нових хімічних алергенів зростає кількість хворих на БА в усьому світі [13, 178, 237].

У світі активно досліджується стан системи детоксикації ксенобіотиків і встановлено цілу групу генів-кандидатів [176, 182, 209, 233, 249], в Україні частота цих генів та оцінка можливих асоціацій поліморфних варіантів із розвитком бронхіальної астми вивчена лише в окремих роботах [21, 43, 146].

Забруднене оточуюче середовище може негативно позначатися на посиленні оксидантного стресу [43, 187, 210]. 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)/ (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, проведених в останні роки, пов'язаних з патогенетичними особливостями БА у дітей [91, 105, 115, 117, 146, 152] залишаються не вивченими і потребують подальших розробок ряд аспектів даної проблеми, а саме: визначення прогностичних комбінацій мутантних варіантів генів системи детоксикації та ADRB2, особливості метаболічного

стану у дітей з БА в умовах антропогенного навантаження з метою раннього виявлення груп ризику по формуванню та прогресуванню захворювання.

Тому, з метою розкриття механізмів формування та прогресування БА у дітей, з точки зору метаболічних змін і впливу екологічно несприятливих чинників на ці зміни, важливим є вивчення стану амінокислотного спектру в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря у даної категорії дітей.

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 екологічно забруднених 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.

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

Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити ряд ключових задач: вивчити та проаналізувати захворюваність, поширеність та інвалідність серед дітей з патологією нижніх дихальних шляхів в різних регіонах України за період з 2005 по 2014рр; визначити роль антропогенного навантаження у формуванні БА у дітей, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні; вивчити та визначити фактори ризику формування та особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого регіону України; за результатами 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; проаналізувати амінокислотний спектр сироватки крові і конденсату видихуваного повітря у дітей, хворих на бронхіальну астму, з метою визначення ролі антропогенного навантаження на метаболічні показники; 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.

Для вирішення поставлених завдань проведено комплекс досліджень, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біоетики.

Дослідження проведені 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 три етапи. Для виконання поставлених завдань комплексно обстежено 114 дітей з персистуючою бронхіальною астмою в стадії клінічної ремісії та 113 практично здорових дітей, які склали групу контролю.

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 - 2014pp) [64, 168].

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 розрахунку на 1 особу, за національними та регіональними даними щодо стану навколишнього природного середовища в Україні (2005 - 2014pp.) [102, 103, 127, 128, 129].

З метою встановлення особливостей клінічного перебігу та можливостей раннього прогнозування розвитку БА у дітей з екологічно несприятливого регіону проведено вивчення анамнестичних даних в 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» [155].

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 співав., 2011р.).

Особливості метаболічного стану, за вмістом амінокислот в сироватці крові та КВП, досліджували в двох групах дітей хворих на БА: I групу (основна) складали 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 схем поліпшення ефективності 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.

При ретроспективному вивченні та аналізі захворюваності та поширеності патології органів дихання серед дитячого населення України (період 2005-2014рр.), за статистичними даними МОЗ України, встановлено збільшення показників захворюваності на 12,6 % та 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 бронхіальної астми в структурі інвалідності бронхолегеневої патології у дітей залишалась незмінно високою і складала 90 %.

При аналізі захворюваності і поширеності бронхіальної астми по регіонах України визначено тенденцію до зниження даних показників на 17%.

За даними епідеміологічних досліджень поширеність БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дитячого населення - від 5 до 10% [30, 145]. В Україні, за даними уніфікованих досліджень (ISAAC), поширеність БА у дітей коливається від 5 до 22%. За даними офіційної державної статистичної інформації МОЗ України у 2014 році поширеність БА у дітей складала 0,49%, що менше ніж в 10 разів в порівнянні з світовими показниками. Тенденція до зниження показників бронхіальної астми свідчить про проблему гіподіагностики БА у дітей [145, 131, 151].

Гіподіагностики БА у дітей і висока питома вага (90 %) бронхіальної астми в структурі інвалідності бронхолегеневої патології серед дітей та неконтрольований перебіг (76 %) захворювання вказує на недосконалість

існуючих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у даної категорії дітей.

Враховуючи високу захворюваність бронхіальною астмою в окремих регіонах України, для оцінки можливого впливу екологічних факторів було проведено аналіз динаміки викидів в атмосферне повітря та обсягів викидів у розрахунку на 1 особу за національними та регіональними даними щодо стану навколишнього природного середовища за період 2005-2014рр. [102, 103, 127, 128, 129]. 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. У 2014 році обсяги викидів у розрахунку на 1 особу в Дніпропетровському регіону були найвищі в Україні і склали 260,5 (кг).

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

За даними спостережень міської СЕС м. Дніпродзержинськ (період 2005 - 2014рр.) встановлено перевищення гранично допустимих максимально з разових концентрацій (ГДК_{м.р.}) забруднюючих речовин і в різних районах міста коливались в межах від 1,1 до 9,86 ГДК_{м.р.}. Так, у Баглійському районі максимальні з разових концентрацій зареєстровано: з діоксиду азоту від 1,1 до 3,0 ГДК_{м.р.}, з пилу від 0,75 до 6,72 ГДК_{м.р.}; у Заводському районі – з діоксиду азоту від 1,1 до 3,2 ГДК_{м.р.}, з пилу від 0,85 до 9,86 ГДК_{м.р.}.

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

Враховуючи екологічний стан в зазначеному регіоні було проведено аналіз клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей. Проведені дослідження показали перевагу середньо-тяжкого (77,6%) і тяжкого (13,6%) та неконтрольованих перебігу захворювання (76,0%), що асоціювалося з більшою

частотою загострень на тлі ГРВІ і потребувало стаціонарного лікування. На тяжкість стану госпіталізованих пацієнтів з БА вказував високий відсоток направлень на госпіталізацію бригадами швидкої медичної допомоги, по самозверненню та по переводу із відділення інтенсивної терапії та реанімації (51,2%). Із госпіталізованих дітей, хворих на БА – 71,6 % дітей було направлено на стаціонарне лікування в першу добу загострення БА. Середній термін перебування на ліжку при БА у дітей був більш подовженим і складав 10,5 л/дні, проти 6,8 (2013 р.) в іншому регіоні [165].

Вивчення чинників схильності до неконтрольованого перебігу БА у дітей з екологічно несприятливого регіону дозволило виділити домінуючу роль таких факторів, як 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%, $p < 0,05$).

При аналізі факторів ризику, 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 щодо відсутності статистично достовірних відмінностей у частоті генотипів за поліморфними варіантами генів *GSTM1*, *GSTT1* і *CYP1A1* між I і II групами обстеження та контрольною групою. Такі дані щодо відсутності асоціації гомозиготних делецій генів *GSTM1* і *GSTT1* з розвитком спадкової схильності до виникнення бронхолегеневих патологій (хронічного обструктивного захворювання легень у дорослих) отримано в роботі Горовенко Н.Г. та співав.[49].

Встановлено, що сумарна частота гетеро- та гомозиготних носіїв поліморфного алеля 313G гена GSTP1 є статистично вірогідно вищою ($P < 0,05$) в обох 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 (ВІШ = 2,548, ВІ - 95%: 1,3-4,93).

На основі отриманих результатів дослідження та літературних даних можна припустити, що підвищення частоти носіїв поліморфного варіанта 313G гена GSTP1 корелює із зменшенням активності ферментів родини GST у пацієнтів з таким генотипом, внаслідок чого зростає рівень вільних радикалів. Останнє призводить до збільшення ризику виникнення оксидантного стресу 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, 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 нами дані стосовно підвищення частоти носіїв поліморфного варіанта 79G гена ADRB2 у групі пацієнтів, що

мешкають в антропогенно забрудненому регіоні (м. Дніпродзержинськ), в 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, нами 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 (90,3%) порівняно з контрольною групою (74,4%). Тенденцію до збільшення частоти цих генотипів спостерігали в II групі (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 оксидантного стресу проведено вивчення та порівняльний аналіз вмісту амінокислот в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря, як маркерів та значущих метаболітів, що приймають участь в катаболічних процесах в організмі, а також ферментів антиоксидантного захисту.

При порівнювальному аналізі показників амінокислотного спектру сироватки крові в групах здорових і дітей, хворих на БА, встановлено достовірні статистичні відмінності між групами обстеження – I (основна) і II (порівнювальна) 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 глютамінової кислоти в I групі на 60,0 %, в II групі на 36,3 % ($p < 0,05$).

Встановлено, що у дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону відносно здорових має місце як підвищення, так і зниження відсоткового складу амінокислот сироватки крові. У 100 % дітей, хворих на БА, був значно підвищений вміст аспарагінової кислоти (мг %) – $2,31 \pm 0,12$ (95 %

ВІ: 2,07-2,54) проти $0,77 \pm 0,04$ у здорових дітей ($p < 0,01$); у 88,9 % дітей – глутамінової кислоти – $5,79 \pm 0,50$ (95% ВІ: 4,80-6,77) проти $2,32 \pm 0,27$ ($p < 0,01$) у здорових дітей; у 63 % дітей – фенілаланіну – $4,44 \pm 0,24$ (95% ВІ: 3,97-4,91) проти $3,67 \pm 0,28$ у здорових дітей ($p < 0,05$). Навпаки, у 100 % дітей, хворих на БА, значно знижені показники цистеїну – $1,11 \pm 0,07$ (95% ВІ: 0,97-1,24) проти $3,86 \pm 0,29$ у здорових дітей ($p < 0,01$); у 59,3 % дітей – лізину – $7,48 \pm 0,49$ (95% ВІ: 6,51-8,45) проти $9,04 \pm 0,51$ у здорових дітей; у 81,5 % дітей – гістидину – $3,81 \pm 0,19$ (95% ВІ: 3,43-4,18) проти $5,15 \pm 0,33$ у здорових дітей; у 55,6 % дітей – валіну – $9,034 \pm 0,30$ (95% ВІ: 8,74-9,93) проти $10,50 \pm 0,43$ у здорових дітей ($p < 0,05$).

При кількісному аналізі амінокислотного складу сироватки крові у дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону встановлено зниження вмісту амінокислот, в порівнянні із показниками здорових дітей – валіну на 11%, лізину на 17,3%, гістидину на 26,1%, цистеїну на 71,4 % і, навпаки, підвищення – фенілаланіну на 20,9%, глутамінової кислоти на 60,0 %, аспарагінової кислоти на 66,6 % ($p < 0,05$).

При якісному аналізі амінокислотного складу сироватки крові виявлено статистичні відмінності у 62,5% пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом - встановлено підвищення вмісту гліцину – на 16,8% ($p < 0,05$: t , $U_{\text{Эмп}}$, r_s , χ^2) і, навпаки, (в 55,5% пацієнтів) зниження метіоніну – на 21,8% ($p < 0,05$: t , $U_{\text{Эмп}}$, χ^2).

При дослідженні амінокислотного спектру в конденсаті видихуваного повітря встановлено підвищення концентрації гліцину ($p < 0,05$), що достовірно не відрізнявся в обстежених групах дітей.

Слід зазначити, що нами встановлено кореляційний зв'язок в амінокислотному спектрі в зазначених біологічних матеріалах, що свідчило про взаємозв'язок між локальними та системними метаболічними порушеннями. Це підтверджено даними кореляційного аналізу між гліцином і цистеїном ($p < 0,05$).

Виявлені зміни вказували на оксидантний стрес у обстежених дітей, особливо виражений у дітей з тяжким неконтрольованим перебігом.

Важливим є також встановлення взаємозв'язку між змінами в амінокислотному складі сироватки крові – 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 амінокислотному складі 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.

Виявлені особливості амінокислотного складу сироватки крові та КВП у дітей з БА вказують на виражений оксидантний стрес, який зберігається у хворих в періоді клінічної ремісії та на специфічність метаболічних порушень, що характерні для дітей з БА з екологічно несприятливого регіону.

Отримані клініко-параклінічні дані дозволяють зробити висновок, що на тлі комбінації поліморфних варіантів генів детоксикації та бета-адренорецепторів під впливом поллютантів відбувається формування метаболічних порушень, що обумовлює розвиток оксидантного стресу і сприяє маніфестації бронхіальної астми у дітей. Це в подальшому впливає на перебіг захворювання, а саме формування тяжких неконтрольованих форм захворювання і обґрунтовує доцільність удосконалення лікувально-профілактичних заходів.

Крім того, ферменти антиоксидантного захисту мали пряму кореляційну залежність – з підвищенням частоти носіїв комбінації встановлених поліморфних варіантів генів збільшувався ризик виникнення оксидативного стресу.

Враховуючи визначений вплив метаболічних порушень на перебіг БА та відомий вплив препарату метаболічної дії похідної сполуки бурштинової кислоти на процеси перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, нами вивчена ефективність цього препарату на зазначені процеси у дітей з 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 похідної сполуки бурштинової кислоти до комплексу лікування обстежених дітей, хворих на БА, сприяло підвищенню глутатіон-S-трансферази на 29,4 % ($p < 0,05$) і супероксиддисмутази на 60,0 % ($p < 0,001$). Це підтверджувало можливість похідної сполуки бурштинової кислоти впливати на окислювальний стрес за рахунок підвищення ферментів антиоксидантного захисту.

Для вивчення ефективності застосування удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу з включенням метаболічного препарату (Янтарин-Здоров'я» дитячий) у дітей з бронхіальною астмою нами проведено катамнестичне спостереження протягом 1 року. У дітей, які отримували комплексне лікування, було відмічено позитивну динаміку клінічних симптомів – в основній групі з НКБА було встановлено зменшення загострень в 2,2 рази, при ЧКБА – в 2,6 рази ($p < 0,05$) проти групи порівняння – в 1,6 рази, як при НКБА та і ЧКБА. Однак, повного контролю БА у частини хворих досягти не вдалось – чим тяжчий перебіг, тим складніше було досягти позитивної клінічної динаміки. У дітей основної групи при НКБА було встановлено зростання $ОФВ_1 (>20,0)$ на 57,1%, при ЧКБА – на 66,7 % проти 37,5 % та 30,0 % групи порівняння відповідно ($p < 0,05$). За даними катамнестичного спостереження протягом 1 року встановлено, що в основній групі дітей кількість хворих з контрольованою формою БА збільшилась з 23,3 % до 56,7 % ($p < 0,05$).

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 посилюються метаболічні порушення, що призводять до функціонального виснаження ферментативного ланцюгу антиоксидантного захисту та активації процесів оксидантного стресу і це сприяє маніфестації бронхіальної астми у дітей та впливає на перебіг захворювання, а саме

формування важкого неконтрольованого перебігу. Включення в лікувальний комплекс метаболічного препарату на основі 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. Збільшенням 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 (2005-2014рр.) 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) перевищує в 2-4 рази, а викидів 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 з бронхіальною астмою, 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 супероксиддисмутаза 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А.Е. Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма / А.Е. Абатуров // Здоров'я дитини. – 2014. – №8(59). – С.88-93.
2. Абатуров А.Е. Механизм действия активированных кислородсодержащих метаболитов в респираторном тракте (часть1) / А.Е. Абатуров // Здоров'я дитини. – 2015. – №3(62). – С.114 -118.
3. Абатуров А.Е. Антиоксидантная система респираторного тракта. Антиоксидантные эффекторы в надэпителиальном и экстрацеллюлярном пространстве (часть 1) /А.Е. Абатуров, Волосовец А.П., Худяков А.Е.// Здоров'я дитини. – 2016. – №3(71). – С.161-171.
4. Александрович Ю.С. Инфузионные антигипоксантами при критических состояниях у детей / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов // Общая реаниматология. – 2014. – №3, том 10. – С. 59-74.
5. Аліфанова С. В. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей / С. В. Аліфанова //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №3(13). – С. 4-7.
6. Анаев Э. Х. Муколитическая терапия рациональный выбор / Э.Х. Анаев // Эффективная фармакотерапия. 2010. – №2. – С.25-28.
7. Антипкін Ю.Г. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку / Ю.Г.Антипкін, Ю.Г.Резніченко, М.О.Ярцева // Перинаталогія і педіатрія. – 2012. – № 1(49). – С.48-51.
8. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей – важлива складова громадського здоров'я та благополуччя всієї держави / Антипкін Ю.Г. // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 8, №1. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XI Конгресу педіатрів України (7-9 жовтня 2015р., Київ).
9. Антипкін Ю.Г. Актуальні проблеми педіатрії та шляхи удосконалення педіатричної служби в Україні / Антипкін Ю.Г., Майданник В.Г. //

Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали X Конгресу педіатрів України (6-8 жовтня 2014р., Київ).

10. Антипкін Ю.Г. Патогенетичні механізми ушкодження епітелію бронхів у дітей з хронічними бронхітами та бронхіальною астмою / Ю.Г. Антипкін, Т.Д. Задорожня, О.І. Пустовалова // Журнал АМН України. – 2009. – Т.15.– №2. – С. 331-337.
11. Антипкін Ю.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей [Текст] / Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманець // Здоров'я України. – 2010. –№ 3 (14). С. 39–41.
12. Антипкін Ю.Г. Вивчення амінокислот конденсату видихуваного повітря у дітей з неспецифічними захворюваннями органів дихання / Ю.Г. Антипкін, Н.О. Радченко, Т.Г. Надточій // Перинатология и педиатрия. 2010. – №4 (44). – С. 56-60.
13. Балаболкин И. И. Влияние экологических факторов на аллергическую заболеваемость детского населения Российской Федерации / И.И. Балаболкин, Р.Н. Терлецкая, Е.Л. Дыбунова // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 6. – С. 64-67.
14. Балаболкин И.И. Возможности терапевтического контроля аллергических болезней у детей на современном этапе / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2015. – №4. – С. 146-150.
15. Балаболкин И.И. Генетика атопических болезней у детей/ И.И. Балаболкин, Е.С. Тюменцева // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2010. – № 4. – С.15-22.
16. Балаболкин И.И. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, Е.С. Тюменцева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т.87, №2. – С.125-129.
17. Балаболкин И. И. Аллергическая заболеваемость детей и подростков в современных экологических условиях / И. И. Балаболкин, Р. Н. Терлецкая // Педиатр. – 2014. –Т.V.– № 2. – С. 40-46.

18. Банадига Н.В. Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей / Н.В. Банадига, С.Б. Волошин // Современная педиатрия. – 2016. – №2 (74). – С.100-103.
19. Баранов В.С. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко // 2000. – СПб: «Интер-медика». –263с.
20. Баранов В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предиктивная персонализированная медицина / В.С. Баранов // Экологическая генетика. – 2011. – Том IX . – №3. – С. 3-14.
21. Безруков Л.О. Активність запалення бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від делеційного поліморфізму генів GSTM1, GSTT1 / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Т.М. Білоус // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № 9-10. – С.58-60.
22. Безруков Л.О. Алельний поліморфізм гена eNOS у дітей, які страждають від БА за еозинофільного та пауцигранулоцитарного субтипу запалення бронхів /Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Т.М. Білоус // Здоров'я дитини. – 2015. – №3(62). – С.12-15.
23. Безруков Л.О. Неспецифічна гіперреактивність бронхів у школярів із атопічним та неатопічним фенотипами бронхіальної астми / Л. О. Безруков, М. Н.Гарас // Астма та алергія. 2015 – №1. – С.13-16.
24. Беляева Л.М. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой / Л.М. Беляева, Н.В. Микульчик, Е.В. Войтова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – №4. С. 112-129.
25. Беш Л.В. Особливості перебігу і лікування бронхіальної астми у дітей / Л.В. Беш // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. – 2013. –№2. – С. 16-20.
26. Беш Л.В. Алерген-специфічна імунотерапія та її місце в лікуванні бронхіальної астми: сучасний стан проблеми / Л.В. Беш, О.М. Радченко //

- Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 3. – С.77-85.
27. Беш Л.В. Бронхіальна астма у дітей / Л.В. Беш // Здоровье ребенка. – 2012. – №8 (43). – С. 8-20.
 28. Больбот Ю.К. Иммуноактивная терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей с бронхиальной астмой / Ю.К. Больбот, О.В. Беляева // Современная педиатрия. – 2010. – №1 – С. 85-88.
 29. Брагина Е.Ю. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *GSTT1*, *GSTM1*, *CYP2E1* и *CYP2C19* у больных бронхиальной астмой / Е.Ю Брагина, М.Б. Фрейдин, И.А. Тен, Л.М. Огородова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 3 (117). – С. 128-132.
 30. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні /Ю. Г. Антіпкін, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин [та ін.] //Астма і алергія. – 2014. – №4. – С. 60-65.
 31. Бронхіальна астма. / М.С. Регеда, М.М. Регеда, Л.О. Фурдичко [та ін.] //Монографія. – Вид. п'яте, доп. та перер. – Львів, 2012. – 147с.
 32. Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы / Ю.И. Будчанов, В.М. Делягин // Практическая медицина. – 2010. – № 45. – С. 19-21.
 33. Безруков Л.О. Вибрані питання діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Л.А. Іванова [та ін.] – Чернівці: Місто, 2011. – 203 с.
 34. Влияние загрязненности атмосферного воздуха на распространенность основных симптомов бронхиальной астмы у детей / Е.В. Ляпунова, И.В. Попов, Б.А. Петров [и др.] // Гигиена и санитария. – 2011. – № 2. – С. 38-41.
 35. Бурцева С.А. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на содержание белка и аминокислотный состав биомассы стрептомицетов / С.А. Бурцева, О.М. Постолакий, А.А. Братухина [и др.] // Электронная обработка материалов. 2012. – №48 (4). – С. 76-82.

36. Волков И. К. Антиоксидантная терапия при хронических заболеваниях легких у детей / И.К. Волков // Педиатрия (приложение к журналу “Consilium Medicum”). – 2007. – Т.9, № 1. – С.–43-44.
37. Волосовец А.П. Вопросы генетики аллергических заболеваний у детей / А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, Е.П. Павлик // Дитячий лікар. – 2013. –№7-8. – С. 5-8.
38. Воронцова И.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: сравнительный анализ подкожного и сублингвального методов введения аллергенов (обзор зарубежной литературы) / И.М. Воронцова, Е.С. Коровкина // Педиатрия. – 2015. – №4. – С.158-163.
39. Воротняк Т.М. Вдосконалення лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від активності хронічного запалення бронхів: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.10 /Тетяна Михайлівна Воротняк; Одес. держ. мед. ун-т, [Буковин. держ. мед. ун-т]. – Одеса, 2009. – 23с.
40. Ганковская Л.В. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы/ Л.В. Ганковская, О.А. Свитич, М.А. Зайцева //Аллергология и иммунология. – 2015. – №4. – Т.16. – С. 368-370.
41. Гараева С.Н. Аминокислоты в живом организме / С.Н. Гараева, Г.В Редкозубова, Г.В. Постолати // Кишинев. 2009.– 550 с.
42. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. – М.: Атмосфера, 2010. – 160 с.
43. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы / А.В. Полонников, В.П. Иванов, А.Д. Богомазов [и др.] //Биомедицинская химия. – 2015. – Том 61, вып. 4. – С.427-439.
44. Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхиальной астмы у детей / Ю.Б. Алимова, Л.А. Желенина, А.Н. Галустьян [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2012– №6, Т.7. – С.14-18.

45. Геппе Н.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 1. – С. 60-67.
46. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Том 91. – №3. – С.76-82.
47. Герасимова Н.Г. О роли перекисной и антиоксидантной систем в патогенезе бронхиальной обструкции / Н.Г. Герасимова, Т.Б. Ахвердиева, Ю. В. Шувалова // Самарский научный вестник. – 2015. – № 2(11). – С. 65-68.
48. Головки Г.В. Профілактика преекламсії у жінок великого промислового міста. Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.01/ Головки Ганна Володимирівна; ДУ «ІПАГ НАМНУ». – Київ, 2009. – 20 с.
49. Горovenko Н.Г. Визначення молекулярно-генетичних маркерів спадкової схильності до виникнення хронічного обструктивного захворювання легень / Н.Г. Горovenko, С.В. Подольська, Н.В. Чернюк // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – №4. – С.13-16.
50. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. - Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
51. Дедков А.А. Исследование связи полиморфизма ILE105VAL гена GSTP1 с развитием атопической бронхиальной астмы у детей в Курской области / А.А. Дедков, А.Д. Богомазов, В.П. Иванов // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – №1. – С. 31-35.
52. Диагностическая значимость среднелетучих органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Т. Н. Анохина, Э.Х. Анаев, А. И. Ревельский [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С.71–75.
53. Донос А.А. Профиль свободных аминокислот в сыворотке крови как показатель иммунного статуса часто болеющих детей и детей с острой пневмонией /А.А. Донос, С.Н. Гараева, А.И. Леорда // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки . – 2015. –№12 (21). – С. 60-63.

54. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей та прогнозування спектру фармакологічної активності янтарної кислоти / Т.Ю. Небесна, Л.М. Гуніна, І.С. Чекман [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. — 2009. – Вип. 1. – С.101-107.
55. Дослідження можливої ролі поліморфізму генів *CYP1A1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *NAT2* і *ADRB2* у розвитку бронхіальної астми у дітей / П.Ф. Татарський, Н.Г. Чумаченко, А. М. Кучеренко [та ін.] // *Biopolymers and Cell*. –2011.– Том 27. – №1.–С.1-8.
56. Дьяченко А.Г. Регуляторные клетки иммунной системы и их участие в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях / Дьяченко А.Г., Дьяченко П.А. // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. – 2013. – №4(63). С. 20–25.
57. Ебрахімі М. Роль генетичних маркерів спадкової схильності та факторів середовища у виникненні та перебігу бронхіальної астми. Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.15 / Мохаммад Ебрахімі; Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика – Київ, 2006. – 24 с.
58. Евглевский А.А. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты / А.А. Евглевский, Г.Ф. Рыжкова, Е.П. Евглевская [и др.] // *Вестник Курской ГСХА*. – 2013. – №10. – С.67-69.
59. Емелина Ю.Н. Влияние анте- и постнатальных факторов на формирование респираторной пыльцевой аллергии у детей / Ю.Н. Емелина, И.В. Вахлова, И.А. Тузанкина // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. –Том 9(18). –№3(1). – С.70-72.
60. Завальська Т. В. Незамінні амінокислоти сироватки крові у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію / Т. В. Завальська // *Доп. НАН України*, 2015. – №5.– С.173-179.
61. Зайцева О.В. Новые подходы в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой, часто болеющих острыми респираторными инфекциями / О.В. Зайцева // *Вестник Ферона*. – 2015. – №2. – С.22-25.

62. Зайцева С.В. Синдром бронхиальной обструкции у детей / С.В. Зайцева, О.А. Муртазаева // Трудный пациент. –2012. – №2-3. – С.34-39.
63. Зайцева О.В. Новые возможности ингаляционной терапии бронхиальной астмы у детей /О.В. Зайцева, С.В. Зайцева, С.Ю. Снитко // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №4. – С.43-49.
64. Захворюваність населення України [Електронний ресурс] / Державна служба статистики України. – Режим доступу: <http://ukrstat.gov.ua/>.
65. Значение протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике хронической обструктивной болезни легких и пневмонии / Э. Х. Анаев, М. Э. Кушаева, В. С. Курова [и др.] // Пульмонология. – 2012. – Т. 5. – С. 5–9.
66. Іванова Л.А. Оцінка ефективності базисної терапії тяжкої бронхіальної астми у дітей із делеційним поліморфізмом генів другої фази трансформації ксенобіотиків (GSTT1 GSTM1) / Л.А.Іванова, М.А.Гарас // Астма та алергія. –2015. –№3. –С. 56-60.
67. Иванченко М.Н. Влияние факторов городской среды на заболеваемость детей дошкольного возраста // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 3 (240). – С. 23-25.
68. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз (GSTM1, GSTT1 ИGSTP1) с бронхиальной астмой в республике Башкортостан / А.У. Шалагина, Л.И. Селезнева, С.Г. Хамидуллина [и др.] //Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – №1. Том 7. – С.98-102.
69. Кабиш С.С. Розробка заходів щодо поліпшення екологічного стану Дніпродзержинська – нагальна необхідність сьогодення / С.С. Кабиш, М.Д. Волошин, С.Х. Авраменко // Хімія. Біотехнології. Екологія. –2014. – №3. – С.181-183.
70. Казак С.С. Замінна амінокислота – незамінна складова комплексного лікування хронічних захворювань у дітей та підлітків / С.С. Казак,

- А.Б. Віленський, О.В. Солдатова // Здоров'я дитини. – 2007.– №6(9). – С. 21-28.
71. Калинина Е.В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – 2014.– Т. 54. – С. 299-348.
72. Карунас А.С. Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний. Автореф. дис... докт. биолог.наук: 03.02.07/ Александр Станиславович Карунас. –Уфа, 2012. – 47 с.
73. Кірсанова О.В. Гігієнічна оцінка впливу забруднення атмосферного повітря на стан здоров'я дітей в умовах промислового міста. Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.02.01 / Олена Валентинівна Кірсанова; Ін-т гігієни та мед. екології ім. О.М.Марзєєва АМН України.– К., 2006. – 22 с.
74. Клименко В.А. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме / В.А Клименко, Д.Н. Криворотько// Здоров'я дитини. – 2011. – №1(28). – С.138-143.
75. Клинико-иммунологическая эффективность рибомуниала при персистенции респираторных вирусов у детей больных бронхиальной астмой / С.А. Мокия-Сербина, Т.В. Литвинова, Л.И. Пономарева [и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – №2(30). – С.131-135.
76. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств / О.А. Горошко, В.Г. Кулес, А.Б. Прокофьев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №4. – С. 905-912.
77. Кобец Т.В. Роль экологических факторов в формировании бронхиальной астмы у детей (обзор литературы) / Т.В. Кобец, В.А. Танага // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т.14. – №1(53). – С.173-177.
78. Козина О. В. Метаболизм нитрозотиолов при аллергическом воспалении / О. В. Козина // Бюллетень СО РАМН. 2010. – Том 3, № 1.– С.109-116.

79. Копылов Ф.Ю. Перспективы диагностики различных заболеваний по составу выдыхаемого воздуха /Ф. Ю. Копылов, А.Л. Сыркин, П.Ш. Чомахидзе // Клиническая медицина. – 2013. – № 10. – С.16-21.
80. Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В. И. Коржов, В. Н Жадан, М.В. Коржов // Журнал АМНУ. – 2007. – Том 13, №1. – С. 3-19.
81. Костирко Н.І. Цитоморфологічна характеристика рецидивуючих захворювань бронхолегеневої системи в дітей / Костирко Н.І., Синовєрська О.Б., Литвинєць Л.Я. // Здоров'я дитини. – 2011. – №1(28). – С. 28-32.
82. Коцур Л.Д. Гіподіагностика бронхіальної астми / Л.Д. Коцур // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – №1, Т.19 – С. 148-151.
83. Лаврова Т.Е. Возможности индукции оральной толерантности как ответ на эпидемию аллергии / Т.Е. Лаврова, С.Г. Макарова // Педиатрия. – 2015. –№4. – С. 151-157.
84. Лаврова О.В. Бронхиальная астма у детей: факторы предрасположенности / О.В. Лаврова, Ю.Р. Дымарская // Практическая пульмонология. – 2015.– №2. – С. 2-9.
85. Ласиця О. І. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей / О.І. Ласиця, О.М. Охотнікова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. –2006. – № 1. – С. 36-40.
86. Ли О.Н. Сравнительная эффективность синтетических и природных антиоксидантов при окислительном стрессе. Автореф. дис... докт. мед. наук: 14.03.06 / Ольга Николаевна Ли.– Благовещенск, 2016.– 47 с.
87. Литвинєць Л.Я. Окислювальний стрес та антиоксидантний захист у дітей із різним ступенем контролю за бронхіальною астмою / Л.Я. Литвинєць // Здоров'я дитини. – 2013. – №8(51). – С.71-74.

88. Лукашевич М.Г. Клинико-иммунологические особенности повторных эпизодов обструктивного бронхита у детей / М.Г. Лукашевич, Л.П. Сизякина, А.А. Сависько // Российский аллергологический журнал. – 2012. – №2. – С. 23-27.
89. Лучак М.В. Маркеры ранніх стадій ушкодження гепатобіліарної системи у дітей, які проживають в регіонах з різним характером забруднення довкілля. Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Марта Володимирівна Лучак. – Львів, 2016. – 20 с.
90. Мамчик Н.П. Загрязнение атмосферного воздуха и здоровье населения крупного промышленного центра / Н.П. Мамчик, А.В. Платунин // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 1. – С. 39-40.
91. Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом/ Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р.Уманець та ін.// Журнал НАМН України. – 2015. – Т.21, №1. – С.108-114.
92. Маснавиєва Л.Б. Ассоциации полиморфных маркеров гена il-10 и хронической патологии верхних дыхательных путей у детей, проживающих в условиях техногенной нагрузки / Л.Б. Маснавиєва, И. В. Кудаева // Экологическая генетика. – 2015. – Том XIII, №1. – С. 26-32.
93. Маснавиєва Л.Б. Некоторые аспекты адаптации иммунной системы подростков, проживающих в условиях химического загрязнения атмосферного воздуха / Л.Б. Маснавиєва, И.В. Кудаева, Л.А. Бударина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 3-2. – С. 29-33.
94. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты / Б. Н. Шах, В. Н. Лапшин, А. Г. Кырнышев [и др.] // Общая реаниматология. – 2014 – X, №1. –С.33-37.

95. Мизерницкий Ю.Л. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями / Ю.Л. Мезерницкий, И.М. Мельникова. – М.: Оверлей, 2009. – 142 с.
96. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей [Текст] // Земский врач. –2010. – № 3. – С. 5-10
97. Мицкевич С.Э. Роль инфекционного фактора в возникновении и течении бронхиальной астмы у детей и возможности «Рибомунила» / С.Э. Мицкевич // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2015. – №1. – С.55-60.
98. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков / И.С.Полякова, М.И.Чернусов, С.П. Пахомов [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.–2011. – №16 (111), том 15. – С. 1-6.
99. Молекулярно-генетичні основи і стратегія аналізу бронхіальної астми в дітей / Л.Я. Литвинець, О.Б. Синовєрська, О.З. Гнатейко [та ін.] // Здоров'я дитини. – 2012. – №7(42). – С. 85-89.
100. Нагорная Н.В. Заболевания органов дыхания у детей как экозависимая патология. Место растительных средств в их профилактике и лечении / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая // Современная педиатрия. – 2011. – №5(39). – С. 55-60.
101. Надточій Т.Г. Клініко-параклінічні та морфо-функціональні особливості запального процесу у дітей з неспецифічними захворюваннями органів дихання залежно від періодів хвороби та методів корекції терапії. Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Тетяна Георгіївна Надточій; ДУ «ПАГ НАМНУ». – Київ, 2012. – 20 с.
102. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2009 році. – К.: Центр екол. освіти та інформації, 2011. – 383 с.

103. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2014 році. – К.: Центр екол. освіти та інформації, 2014. – 350 с.
104. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Всероссийское научное общество пульмонологов, Союз педиатров России. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 2012. – 184 с.
105. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Здоров'я дитини. – 2013. – №2 (45). – С.108-111.
106. Недельская С.Н. Факторы риска аллергических заболеваний у детей 13-14 лет, проживающих в крупном промышленном городе (по данным эпидемиологического исследования) / С.Н. Недельская, Т.В. Таранова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – №2. – С. 32-35.
107. Недельская С.Н. Оцінка активності алергічного запалення та його корекція у дітей із бронхіальною астмою / С. М. Недельська, К. В. Раскіна, Н. М. Марчук // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №5(80). – С. 51-53.
108. Недельская С.Н. Сучасні підходи до вибору базисної терапії легкої персистоючої бронхіальної астми у дітей / С.Н. Недельская, О.Д. Кузнецова, К.В. Раскіна // Здоров'я дитини. – 2015. – №2(61). – С.62-65.
109. Ненартович И.А. Бронхиальная астма со структурными изменениями легких у детей школьного возраста. Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.08 / Ирина Антоновна Ненартович. – Минск, 2015. –31с.
110. Новикова В.И. Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей / В.И. Новикова, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова // Вестник ВГМУ. – 2014. – Том 13, №4. – С. 110-116.

111. Обменные нарушения при патологии органов дыхания у детей и пути их коррекции с помощью солей янтарной кислоты / Х.М. Вахитов, Н.Н. Симонова, Е.В. Генералова [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. 2014. – Том 17. – №2. – С. 236-238.
112. Овчинникова Ю.А. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков / Овчинникова Ю.А. // «Мир», Москва, 1974. – 107с.
113. О роли перекисной и антиоксидантной систем в патогенезе бронхиальной обструкции / Н.Г.Герасимова, Т.Б. Ахвердиева, Ю.В. Шувалова [и др.] // Самарский научный вестник. – 2015. –№2(11). – С.65-68.
114. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей / Ш.Х. Рамазанова, А.Б. Гумарова, Г.С. Касимова [и др.] // Молодой ученый. –2014. – № 18. – С.157-159.
115. Особливості експресії маркерів апоптозу та атопії у дітей з різними фенотипами бронхіальної астми / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Д. Задорожна [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2012. – №3(51). – С. 21-24.
116. Охотникова О.М. Бронхіальна астма та алергічний риніт у дітей до 6 років: особливості терапії коморбідної патології / О.М. Охотнікова, О.В. Шарикадзе // Современная педиатрия. – 2015. – №8(72). – С.111-116.
117. Охотнікова О.М. Бронхіальна астма у дітей. / О.М. Охотнікова //Мистецтво лікування. – 2011. – №1(77). – С.41-51.
118. Охотникова Е.Н. Механизмы формирования и особенности течения аллергического марша у детей // Здоров'я України. – 2010. – №1, квітень (тематичний номер). – С. 17-18.
119. Оцінка діагностичної цінності визначення вільних амінокислот в крові хворих на запальні та онкологічні захворювання верхніх дихальних шляхів/ Н.В. Гринь, Ю.Б. Бурлака, Ю.В. Шукліна [та ін.] // Лабораторна діагностика. 2013. – №2 (64). – С.14-18.
120. Полиморфизм генов цитокинов (IL4, IL10) и особенности иммунного реагирования в зависимости от уровня контроля над течением

- атопической бронхиальной астмы у детей / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, О.С. Тютина и др. // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 23-28.
121. Полонников А.В. Полиморфизм 930 AG цитохрома В – новый генетический маркер предрасположенности к бронхиальной астме / А.В. Полонников, В.П. Иванов, М.А. Солодилова // Терапевтический архив. – 2009. – №3. – С. 31-35.
122. Пономарёва М.С. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте. /М. С. Пономарёва, Е. Г. Фурман, Е. А. Хузина // Пермский медицинский журнал –2015. – Т. XXXII, № 5. – С.30-36.
123. Протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха в целях диагностики патологий дыхательной системы / А. С. Кононихин, К. Ю. Федорченко, А. М. Рябоконь [и др.] // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 6. –С. 777-780.
124. Ранняя диагностика рака легкого на основе анализа протеома конденсата выдыхаемого воздуха / К. Ю. Федорченко, А. М. Рябоконь, А. С. Кононихин [и др.]//Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2016. – № 2. – С.112-120.
125. Распространенность аллергических заболеваний у школьников Астрахани / Д.А. Безрукова, Л.С. Намазова, А.А. Джумагазиев, О.А. Шелкова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т.4, № 4. – С. 72-75.
126. Ревякина В.А. Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмой / В.А. Ревякина // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 83-87.
127. Регіональна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Київській області за 2014 рік. –2014. – 276 с.
128. Регіональна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Дніпропетровській області за 2008 рік. –2008. – 260 с.

129. Регіональна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Дніпропетровській області за 2014 рік. – 2014. – 260 с.
130. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 5-6(34-35). – С.56-63.
131. Речкина Е.А. Распространенность бронхиальной астмы у детей и ее гиподиагностика / Е.А. Речкина // Перинатология и педиатрия. – 2012. – №4(52). – С. 80-84.
132. Рублевська Н.І. Гігієнічне обґрунтування заходів зниження ризику виникнення донозологічних станів у дітей-мешканців промислових територій / Н.І. Рублевська // Український медичний альманах. – 2012. – Том15, №1. – С. 132-134.
133. Русин В.І. Уміст вільних амінокислот сироватки крові у хворих із хронічним панкреатитом / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Н.Ю. Курчак // Гастроентерологія. – 2013. – №3(49). – С.123-126.
134. Савенко Ю.О. Генетичні, імунні і клінічні критерії прогнозування та оптимізація профілактики алергічних захворювань у дітей. Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Юлія Олександрівна Савенко; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – Київ, 2015. – 28 с.
135. Самигуллина Н.В. Анализ своевременности диагностики и проведенного лечения у детей с бронхиальной астмой / Н.В. Саимгуллина, Р.М. Файзуллина, И.В. Казакова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №8. – С. 159-160.
136. Северин Е.С. Биохимия: учебник для вузов / Северин Е.С. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2003. – 779с.
137. Сітало С.Г. Субпопуляційний склад еозинофілів як критерій забруднення атмосфери алергійними чинниками / С.Г. Сітало // Довкілля та здоров'я. – 2009. – №2. – С. 29-32.

138. Слончак А.Н. Структура и функции глутатион - S- трансферазы P1-1 / А. Н. Слончак, М. Ю. Оболенская //Украинский биохимический журнал. – 2009. – №1. Том 81.– С.5-13.
139. Смирнов А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть 1. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Том 18.– №2. – С. 33-41.
140. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – №1. – С.5-10.
141. Сорочан О.О. Методи аналізу амінокислот / О.О. Сорочан, Н.І. Штеменко // Навч.-метод. посіб. – Д.: РВВ ДНУ, 2005. – 60 с.
142. Спосіб діагностики запальних змін дихальних шляхів у дітей з захворюваннями органів дихання / Ю.Г.Антипкін, В.Ф.Лапшин, Т.Р. Уманець [та ін.] // МПК (2011.01) А61В 10/00 заява № И2011 09545 від 29.07.2011, патент №67055 зареєстрований 25.01.2012.
143. Сравнительный протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легкого методом масс спектрометрии высокого разрешения / А. М. Рябоконт, Э. Х. Анаев, А. С. Кононихин [та ін.] //Пульмонология. – 2014. – № 1. – С.5-11.
144. Структурно-метаболический статус и функциональные свойства эндотелия при бронхиальной астме у детей / Т.Г. Глазова, А.И. Рывкин, Р.М. Ларюшкина [и др.] // Медицинский Альманах. – 2013. – № 6(30). – С. 125-127.
145. Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей / Ю.Г.Антипкін, В.Ф.Лапшин, Т.Р. Уманець [та ін.] //Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 1(45). – С.8-10.
146. Третьякевич З. М. Особливості окисного гомеостазу у дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями, які відвідують

- організовані дитячі колективи / З. М. Третьякевич, А.М. Левчин // Південноукраїнський медичний науковий журнал.–2013.–№4.–С.51-54.
147. Тюменцева Е.С. Использование молекулярно-генетических методов исследования наследственных основ предрасположенности к атопическим болезням у детей / Е.С.Тюменцева, Н.В. Петрова, И.И. Балаболкин // Российский аллергологический журнал. – 2011. – №3. – С. 48-55.
148. Уманець Т.Р. Нові стратегічні напрямки в лікуванні бронхіальної астми у дітей: роль антагоністів лейкотрієнів // Дитячий лікар. – 2013. –№ 3-4. – С. 34-36.
149. Уманець Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку // Астма і алергія. – 2012. – № 1. – С.18-22.
150. Уманець Т.Р. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей / Т.Р.Уманець, В.Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2013. – Листопад. Тематичний номер – С.12-13.
151. Уманець Т.Р. Сучасні підходи до діагностики бронхіальної астми у дітей / Т.Р.Уманець, В.Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2013.– Червень. Тематичний номер. – С.8-9.
152. Уманець Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку / Т.Р. Уманець //Астма і алергія. – 2012. – № 1. – С.18-22.
153. Уманець Т.Р. Фенотипи перебігу бронхіальної астми у дітей: патогенетичні механізми розвитку, діагностика, лікування та методи вторинної профілактики Автореферат дис... докт. мед. наук: 14.01.10/ Тетяна Рудольфівна Уманець; ДУ «ІПАГ НАМНУ».– Київ, 2012. – 34 с.
154. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей // Перинаталогія и педиатрія. – 2011. – № 2(46). – С. 69-71.
155. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». – Наказ МОЗ України №868 від 08 жовтня 2013 року (додаток 3, 3).

156. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей / В. П. Костроміна, О. О. Речкіна, К. О. Мельник [та ін.] // Астма і алергія. – 2013. – №2. – С.21-24.
157. Фёдоров В.И. Белки, пептиды и аминокислоты выдыхаемого воздуха как маркеры бронхо-легочных заболеваний (обзор литературы) / В.И. Фёдоров, А.А. Карапузиков, М.К. Старикова // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 6.– С.167-174.
158. Федосеева Н.М. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей / Н.М. Федосеева, Ю.М. Перельман // Бюллетень. –2008. – Выпуск 29. – С.38-44.
159. Филатова Ю. И. Перспективы использования антиоксидантов в терапии бронхиальной астмы / Ю. И. Филатова // Молодой ученый. – 2014. – №17. – С.213-217.
160. Фомина Д.С. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы – взгляд клинициста / Д. С. Фомина, Л. А. Горячкина // Фарматека. Аллергология. Дерматология. – 2013. – №1-13. – С. 30-34.
161. Хоха Р.Н. Распространенность эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у детей 6-7 лет / Р.Н. Хоха, Н.С. Парамонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. – №3. – С. 96-99.
162. Хоха Р.Н. Мониторинг возрастной динамики многолетнего показателя общей заболеваемости бронхиальной астмой среди детского населения / Р.Н. Хоха, Н.С. Парамонова, Н.А. Малышко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. –2015. –№2. – С.76-80.
163. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш // Современная педиатрия. –2010. – №2(30). – С.67-71.

164. Шейбак В.М Аргинин и иммунная система – возможные механизмы взаимодействия / Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. // Вестник ВГМУ, 2013.– Том 12, №1.– С.6-13.
165. Шипко А.Ф. Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания / А.Ф. Шипко // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – №1(62). – С.110-116.
166. Шмуліч О.В. Амінокислотний пул крові дітей, хворих на алергійні захворювання / О.В. Шмуліч // Анналі Мечниковського інституту. – 2014. –№1. – С.57-60.
167. Шульга И. М. Взаимосвязь свободных аминокислот в сыворотке крови у детей, подростков с недостаточностью питания и больных туберкулёзом / И. М. Шульга, С.М. Безроднова // East European Scientific Journal. –2016. – №8. – С.124-128.
168. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / за ред. Квіташвілі О.; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2015. – 460 с.
169. Ярошук Л.Б. Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / Л. Б. Ярошук //Астма та алергія. – 2015. – № 2. – С. 48-52.
170. Ярыгина М.В. Особенности популяционной заболеваемости в современных социально-экологических условиях Приморского края / М.В. Ярыгина, П.Ф. Кику // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 100-103.
171. Airway remodeling in asthma: new mechanisms and potential for pharmacological intervention / P.O. Girodet, A. Ozier, I. Bara [et al.] // Pharmacology & Therapeutics – 2011.– Vol. 130. – P. 325-337.
172. A large-scale consortium-based genomwide association study of asthma / M.F. Moffat, I.G. Gut, F. Demenais [et. al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. –Vol. 363. – №13 – P.1211-1221.

173. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors / L. Moral, M. Roig, J. Garde [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 128-33.
174. Altered L-arginine metabolism in children with controlled asthma / L. Kraj, M. Krawiec, M. Koter [et. al.] // *Allergy and Asthma Proceedings* . – 2014.– Vol. 35, №5. – P.80-83.
175. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical trials and clinical practice / H.K. Reddel, D.R. Taylor, E.D. Bateman [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* – 2009. – Vol. 180. – P. 59-99.
176. Association and gene-gene interactions of eight common single-nucleotide polymorphisms with pediatric asthma in middle china. / Wu X, Li Y, Chen Q [et al.] // *Journal of Asthma*. – 2010.– Vol. 47, №3.– P. 238-244.
177. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C.A. Akdis , L.B. Bacharier [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011.– Vol.127, №2. – P. 355-360.
178. Asthma prevalence and risk factors among children and adolescents living around an industrial area: a cross-sectional study / G. Ripabelli, M.Tamburro, M.L. Sammarco [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol. 4, №13. – P. 1038-1040.
179. Asthma severity in childhood and metabolomic profiling of breath condensate / S. Carraro, G.Giordano, F. Reniero [et al.] // *Allergy*. – 2013. – №68. – P. 110-117.
180. Beigelman Avraham. The relationships between environmental bacterial exposure, airway bacterial colonization and asthma /Avraham Beigelman, George M. Weinstock, Leonard B. Bacharier // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. –№14(2). – P. 137-142.

181. Benson R.C. Arginase and arginine dysregulation in asthma / R.C. Benson, K.A. Hardy, C.R. Morris // *Journal of Allergy (Cairo)*. – 2011:736319. – Epub.– 2011 Apr 26.
182. Bierbaum S. The genetics of bronchial asthma in children / S. Bierbaum // *Respiratory Medicine* . – 2007. – Vol. 101. – Issue 7. – P. 1369–1375.
183. Board P.G. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology / P.G. Board, D. Menon // *Biochimica et Biophysica Acta*. –2013.– 1830(5). – P. 3267-3288.
184. Borrill Z.L. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. / Z.L. Borrill, K. Roy, D. Singh // *European Respiratory Journal*. – 2008.– №32 (2).– P. 472-486.
185. Castro-Rodriguez Jose A. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children [Text] / Jose A. Castro-Rodriguez // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol.126, №2. – P. 212-216.
186. Chevari S. The Role of Superoxide Dismutase in Oxidative Processes Cells and the Method of its Determination in Biological Materials / Chevari S., Chaba I., Sekey I. // *Laboratory business*. – 1985. – №11.– P. 678-681.
187. Children with severe asthma have unique oxidative stress-associated metabolomic profiles / A.M. Fitzpatrick, Y. Park, L.A. Brown [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. –2014. – Vol.133, №1. – P. 258-261.
188. Cho You Sook. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Asthma / You Sook Cho, Hee-Bom Moon // *Allergy, Asthma Et Immunology Research*. – 2010.– Vol. 2, №3. – P. 183–187.
189. Cytokine profiling in exhaled breath condensate after exercise challenge in asthmatic children with post-exercise symptoms / Pawel Majak, Joanna Jerzynska, Magdalena Bojo [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2016. – Vol.12, №4. – P. 778-784.
190. Decline of ambient air pollution levels due to measures to control automobile emissions and effects on the prevalence of respiratory and

- allergic disorders among children in Japan / H. Hasunuma, Y. Ishimaru, Y. Yoda [et al.] // *Environmental Research*. – 2014. – №131. – P. 111-118.
191. Determination of Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Perspective Way in Bronchial Asthma Diagnostics / K. Syslova, P. Kačer, M. Kuzma [et al.] // *Bronchial Asthma – Emerging Therapeutic Strategies* / Ed. E. Sapey. InTech. Rijeka. Croatia. 2012. – P. 37–74.
192. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. / L.B. Bacharier, A. Boner, K.H. Carlsen [et al.] European pediatric asthma group // *Allergy*. – 2008. – V. 63. – P. 5-34.
193. Dodig S. Exhaled breath condensate –from an analytical of view / S. Dodig, I. Cepelak // *Biochemical Medicine*. – 2013. – Vol. 23, №3. – P. 281-295.
194. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms / A.M.M. Sonnenschein-van der Voort, V.V.W. Jaddoe, R.J.P. van Valk [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol.39, №1. – P. 81-89.
195. Eigen H. Differential diagnosis and treatment of wheezing and asthma in young children / H. Eigen // *Clin Pediatr*. – 2008. – Vol. 47, №3 – P.735-743.
196. Environmental changes, microbiota, and allergic diseases / B.J. Kim, S.J. Lee, H.B. Kim [et al.] // *Allergy, Asthma Et Immunology Research*. – 2014. – Vol.6, №5. – P. 389-400.
197. Exhaled breath condensate in pediatric asthma: promising new advance or pouring cold water on a lot of hot air? A Systematic Review/ P. S. Thomas, A. J. Lowe, P. Samarasinghe [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. –2013.– Vol. 48, №5 – P. 419-442.
198. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma / M. J. Ege, M. Mayer, A.C. Normand [et.al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364. – P. 701–709.
199. Fitzpatrick A.M. Glutathione redox control of asthma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities / Fitzpatrick A.M., Jones D.P.,

- Brown L.A. // Antioxidants & Redox Signaling. – 2012. – Vol.17, №2. – P. 375-408.
200. Franklin P. Environmental Contributions to Childhood Asthma / Peter Franklin, Merci Kuse // Journal of Environmental Immunology and Toxicology. – 2014.– №1-2. – P. 53-57.
201. Gaston B. The biochemistry of asthma / B. Gaston // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2011. – Vol. 1810 (11). – P. 1017-1024.
202. Gelfald E.W. Pediatric asthma: a different disease / E.W. Gelfald // Proceedings of the American Thoracic Society. –2009. – Vol.1. – 6(3). – P.278-282.
203. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 (*GSTP1*) in Delhi population and comparison with other global populations / A. Sharma, A. Pandey, S. Sharma [et al.] // Published online 2014 Jan 20. doi: 10.1016 / j.mgene. 2013.12.003.
204. Ghosh S. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology / S. Ghosh, S.C. Erzurum // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2011. – Vol. 1810 (11). – P. 1008-1016.
205. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015. Electronic resource. – [http:// www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
206. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2011 // http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina_2011ru.pdf.
207. Global strategy for the diagnosis and management to fasthmain children 5 years and younger. Electronic resource – http:// www. ginasthma. org / pdf / GINA_Report_2009.
208. Glutathione – S – transferase mu 1(*GSTM1*) and theta 1(*GSTT1*) genetic polymorphisms and atopic asthma in children from Southeastern Brazil / Lima

- Carmen Silvia Passos, Neri Iramaia Angelica, Lourenco Gustavo Jacob [et al.] // *Genetics and Molecular Biology*. –2010. – Vol. 33, №3. – P.438-441.
209. Glutathione – S – transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children / T. Islam, K. Berhane , R. Mc Connel [et.al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64, №3. – P. 197-202.
210. Glutathione – S – transferase polymorphisms, asthma susceptibility and confounding variables: a meta-analysis / S. Piacentini, R. Polimanti, I. Simonelli [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2013. – Vol. 40(4). – P. 3299-3313.
211. Halliwell B.B., Gutteridge M.C.J. Free radicals in biology and medicine, Fourth edition / B.B.Halliwell, M.C.J. Gutteridge // University press, Oxford.– 2007.– 404p.
212. Health benefits of improving air quality in Taiyuan, China / D. Tang, C. Wang, J. Nie [et al.] // *Environment International*. – 2014. – Vol. 25, №73. – P. 235-242.
213. Holloway J.W. Genetics of allergic disease / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T. J. Holgate // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 125, №2.– P. S81-94.
214. International consensus on (ICON) pediatric asthma / Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H. [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, № 8. – P. 976-997.
215. Jartti T. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development./ Jartti T., Korppi M. // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2011.– №22(4). – P. 350-355.
216. Kudo M. Pathology of asthma / M. Kudo, Y. Ishigatsubo, I. Aoki // *J Frontiers Microbiology*. – 2013. – Vol.4 – 00263.
217. Ly N.P. Family history, environmental exposures in early life, and childhood asthma / N.P. Ly, J.C. Celedon // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120. – P. 271-272.

218. Mahr T. A. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice / T. A. Mahr, J. Malka, J. D. Spahn // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 210-219.
219. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases / M.S. Bartoli, F. Novelli, F. Costa [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2011. – 2011: 891752. doi : 10. 1155 / 2011 / 891752.
220. Metabolic alterations in the sera of Chinese patients with mild persistent asthma: a GC-MS-based metabolomics analysis / Chun Chang, Zhi-Guo, Bei He [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2015. – №36(11). – P. 1356-1366.
221. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant/ M. Mari, A. Morales, A. Colell [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. –2009. – Vol.11, №11. – P. 2685-2700.
222. Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease. / M. Marí, A. Morales, A. Colell [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol.1830. –№5.– P. 3317-3328.
223. Monitoring asthma in childhood: management-related issues / B. L. Rottier, E. Eber, G. Hedlin [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2015. – 24: 194–203; DoI 10. 1183 / 16000617. 00003814/
224. Montuschi Paolo. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. –2007. – Vol.1, №1. – P. 5-23.
225. Morton J. Exhaled breath condensate nitrite/nitrate and pH in relation to pediatric asthma control and exhaled nitric oxide/ Morton J., Henry R. L., Thomas P. S. // *Pediatric Pulmonology*. –2006. – Vol. 41, №10.– P. 929-936.
226. Neeti Sharma. Free radicals, antioxidants and disease / Neeti Sharma // *Biology and Medicine*. – 2014.– Vol. 6, №3.– P.1-6.
227. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children / A. C. Drews, M.M.Pizzichini, E. Pizzichini [et al.] // *Allergy*. – 2009.–Vol.64. – №11. – P.1597-1601.

228. Non-eosinophilic asthma in children: relation with airway remodeling / S. Baraldo, G. Turato, E. Bazzan [et.al.] // *European Respiratory Journal*. – 2011. – №38. – P. 575-583.
229. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma/ R. Dut, E. A. Dizdar, E. Birben [et.al.] // *Allergy* – 2008.– №63(12). – P.1605-1609.
230. Oxidative Stress in Asthma / Status Sahiner U. M., Esra Birben, Serpil Erzurum [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. 2011 Oct; 4(10): 151–158. Doi: 10.1097 / WOX. 0b013e318232389e.
231. Pijnenburg M. W. Personalized medicine in children with asthma / M.W. Pijnenburg S. Szefer // *Paediatric Respiratory Reviews*. –2015. –16, Issue 2.– P.101-107. Doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.10.003>.
232. Popovic P.J. Arginine and Immunity/ P.J. Popovic H.J. Zeh, J.B. Ochoa // *Journal of Nutrition*. –2007.– Vol. 137(6 Suppl 2). – P. 1681-1686.
233. Postma D. S. Genetic of asthma: where are we and where do we go? / D.S. Postma, G. Koppelman // *the Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. –Vol. 6. – №3. – P.283-287.
234. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology /Antonella Muraro, M.D. Robert, F. Lemanske [et.al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. –2016.–137 (5).– P.1347-1358.
235. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies / R. H. Stanford, A.W. Gilsean, R. Ziemiecki [et al.] // *Journal Asthma*. – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 257-262.
236. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis and asthma in a city in Western Turkey [Text] / H. Yuksel, G. Dinc, A. Sakar [et al.] // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 18, №1. – P. 31–35.

237. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and dyspnea in air pollutionrelated respiratory disease / N. Miyamoto, H. Senjyu, T. Tanaka [et al.] // the Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2014. –Vol. 232 (1) – P.1-8.
238. Risk factors for non-atopic asthma/wheeze in children and adolescents a systematic review/ A. Strina, M.L.Baretto, Ph.J.Cooper // Published online 2014 Jun 6. doi: 10.1186 / 1742-7622-11-5.
239. Robinson D.S. The role of the T cell in asthma / D.S. Robinson // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 126, №6. – P. 1081-91.
240. Simultaneous determination of 3-nitrotyrosine, tyrosine, hydroxyproline and proline in exhaled breath condensate by hydrophilic interaction liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry / Conventz A., Musiol A., Brodowsky C. [et al.]// Journal of Chromatography B Analytical Technologies Biomedical and Life Sciences. – 2007.– V. 860, № 1.– P. 78-85.
241. The Atopic March: Progression from Atopic dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma /T. Yu. J. Zheng, M. N. Oh, Z. Zhu [et al.]// Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2011. –№3(2). – P. 67-73.
242. The infant nasopharyngeal microbiome impacts of lower respiratory infection and risk of asthma development / S.M. Teo, D. Mok, K Pham [et al.]// Cell Host Microbe. –2015.–Vol. 17(5). –P.704-715.
243. Thiol redox disturbances in children with severe asthma are associated with post-translational modification of the transcription factor, Nrf2 / A.M. Fitzpatrick, T.S. Susan, R.H. Graham R.H. [et.al.] / Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011.– №127(6). – P. 1604-1611.
244. Tregoning J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology / Tregoning J., Schwarze J. // Clinical Microbiology Reviews. –2010. –Vol. 23, №1. – P.74-98.
245. Uhm T. G. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma / Uhm T. G., Kim B. S.,

- Chung I.Y. // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2012. – Vol. 4, №2. – P.68-79.
246. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 835–846.
247. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular Approaches / S.E. Wenzel // *Nature medicine*. – 2012. – Vol.18, №5. – P. 716-725.
248. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children / D. J. Jackson, R. E. Gangnon, M.D. Evans [et.al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* – 2008. – Vol.178 (7). – P. 667-672.
249. Zhang J. Receipt advances in asthma genetics / J. Zhang, D.P. Pare, A.J. Sandford // *Respiratory. Research*. – 2008. – Vol. 9, № 4. Doi: 10.1186/1465-9921-9-4.