

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА
ДИТИНСТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна праця на правах рукопису

Дитятковський Володимир Олександрович

УДК:616-021.5-053.2-07-085-084:575.22(043.3/.5)

**ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ГЕНОТИП-АСОЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ У ДІТЕЙ**

14.01.10-педіатрія

022-Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

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


_____ В.О. Дитятковський

Київ-2025

АНОТАЦІЯ

Дитятковський В.О. Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - «Педіатрія» (галузь 22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Дніпро, 2025.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей шляхом предикції розвитку різних фенотипів atopічного маршу у дітей на основі розробки інтегральних персоніфікованих моделей діагностики, які базуються на визначенні SNV генів, асоційованих з atopією, загального імуноглобуліну E (IgE) та новітніх хемокінових біомаркерів.

Атопічні хвороби (АХ) - це група нозологій, які мають спільні генетичні підвалини, що зумовлюють atopічне запалення з обов'язковою гіперпродукцію загального і специфічних імуноглобулінів E (IgE) та клінічно маніфестують у формі atopічного дерматиту (АД), алергічного риніту (АР) або ринокон'юнктивіту (АРК) – сезонного або цілорічного - та бронхіальної астми (БА). Індивідуальний спектр АХ формує фенотипи atopічного маршу (АМ) у хворого. Існують моноорганні (МОФ), олігоорганні (ООФ) та поліорганні (ПОФ) фенотипи АМ. МОФ представлені - АД, БА, ООФ - АР/АРК, ПОФ - АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АР+АР/АРК+БА.

Встановлено, що важливу роль у виникненні АД відіграють одонуклеотидні варіанти (SNV) rs7927894 гену філагрину (*FLG*). Проте, у вітчизняній літературі роль SNV *FLG*, зокрема rs7927894, у ризику виникнення АД як моноорганного фенотипу (МОФ) і його прогресії у АМ висвітлена недостатньо. Визначені ролі наступних SNV у ініціації АХ або їх прогресії в

рамках АМ у дітей: rs11466749 гену тимічного стромального лімфопоетину (*TSLP*), rs7216389 *ORMDL3* гену оросомукоїд-1-подібного білку 3 або сфінгноліпідного регулятора біосинтезу 3 (*ORMDL3*). Виявлено SNV rs10052957 та rs41423247 гену глюкокортикоїдних рецепторів (1-го члену нуклеарної субродина рецепторів групи С, 3-ї родини, *hr-NR3C1*), що кодує ізоформи рецепторів до глюкокортикоїдів і є геном-кандидатом до впливу на розвиток АХ та АМ у дітей.

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, був розроблений його дизайн, який складався з критеріїв включення та виключення з основної та контрольної груп, і 5 етапів (фаз) дослідження: 1-ий етап – епідеміологічне (ретроспективне) дослідження захворюваності на дітей АХ, 2-4-ий етапи (проспективні) - безпосередньо стосувалися вирішення основних завдань дослідження (визначення SNV генів, хемокінових біомаркерів, створення моделей інтегральних моделей генотип-асоційованої прецизійної предикативної діагностики), 5-ий етап – аналіз даних катамнестичного спостереження 88 хворих дітей основної групи. У проспективне дослідження були набрані 293 дитини основної та 105 дітей контрольної групи віком від 3 до 18 років. Критеріями включення до основної групи були встановлені клінічні діагнози atopічних хвороб у 6 можливих фенотипних варіантах: atopічний дерматит, бронхіальна астма (монорганні фенотипи - МОФ), алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (олігоорганний фенотип - ООФ), atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт, бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт, atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма (поліорганний фенотип - ПОФ). Критеріями включення до контрольної групи були: відсутність клінічних або параклінічних симптомів АХ. На 2-му етапі дослідження було проведено генотипування всіх пацієнтів на одонуклеотидні варіанти C/C, C/T, T/T rs7927894 *FLG*, A/A, A/G, G/G rs11466749 *TSLP*, C/C, C/T, T/T rs7216389 *ORMDL3*, пацієнтам основної групи – також на A/A, A/G, G/G

rs10052957 та C/C, C/G, G/G rs41423247 *hr-NR3C1*. На 3-му етапі були визначені сироваткові концентрації і їх порогові значення загального імуноглобуліну E (IgE), тимус- та активацією регульованого хемокіну (TARC/CCL17) та кутанного T-клітинно атракуючого хемокіну (STACK/CCL27) 39 пацієнтам основної та 47 пацієнтам контрольної групи. На 4-му етапі на основі отриманих результатів генотипування та визначених порогових сироваткових концентрацій біомаркерів були створені інтегральні моделі персоніфікованої прецизійної генотип-асоційованої предикативної діагностики ризику розвитку фенотипів АХ та АМ дітей. На 5-му етапі на основі даних катамнестичного спостереження були встановлені впливи досліджених генотипів на ефективність стандартизованого лікування фенотипів АХ та АМ у дітей.

В роботі застосовано комплекс методів математико-статистичного аналізу: варіаційна статистика, кореляційний аналіз, ROC – аналіз, однофакторний і багатофакторний логістичний регресійний аналіз, розрахунок діагностичних коефіцієнтів для предикторів моделей та оцінка їх інформативності. Достовірними для всіх видів аналізу прийнято результати при $p < 0,05$; рівень $0,05 < p \leq 0,1$ вважався тенденцією до статистичної достовірності.

Була визначена структура та вплив SNV rs7927894 *FLG* на ризики розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей. Достовірно найчастішим генотипним варіантом rs7927894 *FLG* у основній групі був визначений гетерозиготний C/T rs7927894 *FLG*, у контрольній – гомозиготний C/C; у фенотипній структурі - C/T, окрім AP/APK та БА. Генотипний варіант C/T rs7927894 *FLG* достовірно підвищує ризик розвитку загального фенотипу АМ у 1,76 рази, а C/C – знижує до 0,62 рази. Генотипний варіант C/T rs7927894 *FLG* з тенденцією до достовірності підвищує ризик розвитку МОФ АД у 1,82 рази, а C/C – достовірно знижує до 0,54 рази. Генотипний варіант C/T rs7927894 *FLG* достовірно підвищує шанси розвитку ПОФ АД+AP/APK відносно контрольної групи у 2,64 рази, а C/C rs7927894 *FLG* - знижує до 0,39. Генотипний варіант C/T rs7927894 *FLG* достовірно підвищує

ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК відносно контрольної групи у 1,89 рази. Генотипний варіант С/Т rs7927894 *FLG* достовірно підвищує шанси розвитку завершеного ПОФ АД+АР/АРК+БА 3,34 рази, а С/С rs7927894 *FLG* – з тенденцією до достовірності знижує до 0,45 рази. Генотипний варіант С/Т rs7927894 *FLG* достовірно підвищує ризик розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно ООФ АР/АРК у 2,47 рази, а завершеного ПОФ АД+АР/АРК+БА до АР/АРК – у 3,13 рази відповідно. Генотип С/С rs7927894 *FLG* з тенденцією до достовірності підвищує ризик розвитку МОФ БА до ПОФ АД+АР/АРК у 2,82 рази.

Визначено структуру та вплив SNV rs11466749 *TSLP* на ризики розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей. Гомозиготний генотипний варіант А/А rs_11466749 *TSLP* був достовірно найчастішим відносно контрольної групи у фенотипних підгрупах АР/АРК, БА+АР/АРК та фенотипі завершеного АМ АД+АР/АРК+БА. В той час як гетерозиготний генотип А/Г rs_11466749 *TSLP*, навпаки, частіше виявлявся у пацієнтів контрольної групи. Встановлено, що гомозиготний генотип А/А rs_11466749 *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку ООФ АР/АРК до 1,92 рази відносно контрольної групи, а гетерозиготний А/Г rs_11466749 *TSLP* - знижує його до 0,53 рази. З тенденцією до достовірності генотип А/А rs_11466749 *TSLP* підвищує ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК відносно контрольної групи у 1,84 рази, а А/Г rs_11466749 *TSLP* – знижує до 0,56 рази. Генотип А/А rs_11466749 *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку завершеного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно контрольної групи до 3,27 рази, а А/Г rs_11466749 *TSLP* – знижує до 0,15 рази. В ході нашого дослідження були визначені ризики розвитку фенотипів АМ один відносно одного під впливом досліджуваних генотипів. Ризик розвитку завершеного ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА відносно МОФ АД достовірно знижений до 0,17 рази при носійстві генотипу А/Г rs_11466749 *TSLP*, та, з тенденцією до достовірності, підвищений генотипами А/А та Г/Г rs_11466749 *TSLP* до 2,71 та 7,43 рази відповідно. Ризик розвитку завершеного ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА відносно ПОФ АД+АР/АРК достовірно

знижений до 0,24 рази при носійстві генотипу A/G rs_11466749 *TSLP* та підвищений при генотипі A/A rs_11466749 *TSLP* до 2,64 рази. Ризик розвитку МОФ БА відносно завершеного ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА достовірно підвищений у 4,93 рази при носійстві генотипу A/G rs_11466749 *TSLP* та, з тенденцією до достовірності, знижений при генотипі A/A rs_11466749 *TSLP* до 0,33 рази. Ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК відносно завершеного ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА достовірно підвищується при носійстві генотипу A/G rs_11466749 *TSLP* у 3,6 рази, а ООФ АР/АРК відносно завершеного фенотипу АМ – з тенденцією до достовірності у 3,44 рази.

Були встановлені структура та вплив SNV rs_7216389 *ORMDL3* на ризики розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей. Гомозиготний генотип rs_7216389 *ORMDL3* Т/Т був другим по зустрічальності у пацієнтів основної групи і достовірно повній основній групі та всіх фенотипах, окрім МОФ АД та завершеного ПОФ АД+АР/АРК+БА; ця зустрічальність достовірно переважала аналогічні показники в контрольній групі. Гомозиготний генотип С/С був найчастішим у контрольній групі, ніж у повній основній групі, при фенотипах АР/АРК, АД+АР/АРК та БА+АР/АРК. Були визначені ризики розвитку різних фенотипів АМ відносно контрольної групи. Зокрема, встановлено, що носійство генотипу Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* достовірно підвищує ризик розвитку ООФ АР/АРК до 3,21 рази, носійство генотипу С/С rs_7216389 *ORMDL3* знижує його до 0,3 рази. Носійство генотипу Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* підвищує ризик розвитку МОФ БА у 2,97 рази. Носійство генотипу Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* достовірно підвищує ризик розвитку ПОФ АД+АР/АРК до 3,64 рази, генотипу С/С rs_7216389 *ORMDL3* – з тенденцією до достовірності знижує до 0,65 рази, а генотипу С/Т – до 0,42 рази. Генотип Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* достовірно підвищує ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК у 3,34 рази, С/С rs_7216389 *ORMDL3* - знижує до 0,42 рази.

Встановлені структура та вплив SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* та SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* на ризики розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей. Ми визначили, що найчастішими генотипами як в повній основній групі, так і в фенотипних підгрупах були гомозиготний генотип G/G rs10052957 *hr-NR3C1* та гетерозиготний A/G rs10052957 *hr-NR3C1*. Найчастішими генотипами SNV *hr-NR3C1* rs41423247 як в повній основній групі, так і в фенотипних підгрупах були гомозиготний генотип G/G та гетерозиготний C/G. ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД має достовірну зворотну слабку асоціацію при генотипі A/G rs10052957 *hr-NR3C1* і пряму слабку асоціацію при генотипі G/G rs10052957 *hr-NR3C1*; ПОФ БА+АР/АРК має достовірну зворотну слабку асоціацію відносно АД+АР/АРК при генотипі G/G rs10052957 *hr-NR3C1*. ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД має достовірно знижений до 0,4 рази ризик розвитку при носійстві генотипу A/G rs10052957 *hr-NR3C1* і підвищений до 2,97 рази при генотипі G/G rs10052957 *hr-NR3C1*. ПОФ БА+АР/АРК має достовірно знижений до 0,45 рази ризик розвитку відносно ПОФ АД+АР/АРК при генотипі G/G rs10052957 *hr-NR3C1*.

Встановлена достовірна пряма слабка асоціація для МОФ АД відносно ООФ АР/АРК та дзеркальна достовірно зворотна слабка асоціація для ООФ АР/АРК відносно МОФ АД при носійстві генотипу C/G SNV rs41423247 *hr-NR3C1*. Визначені достовірно підвищений у 2,03 рази ризик розвитку для МОФ АД відносно ООФ АР/АРК та знижений до 0,49 рази для ООФ АР/АРК відносно АД.

Було досліджено вплив комбінацій причинних генотипів на розвиток фенотипів АМ у дітей. SNV C/T rs7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* достовірно має пряму асоціацію та підвищує ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК відносно контрольної групи до 7,49 рази. SNV C/T rs7927894 *FLG* + SNV A/A rs_11466749 *TSLP* з тенденцією до достовірності має пряму асоціацію та підвищує ризик розвитку цього фенотипу відносно контрольної групи до 1,88 рази. SNV C/T rs7927894 *FLG*+SNV A/A rs_11466749 *TSLP*, SNV C/T rs7927894

FLG + C/T rs_7216389 *ORMDL3*, SNV C/T rs7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* мають достовірні прямі асоціації з завершеним ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА та підвищують ризики його розвитку у 2,93, 2,5 та 6,18 рази відповідно.

Досліджені достовірні порогові концентрації АХ-асоційованих біомаркерів у сироватці крові та їх вплив на ризик розвитку фенотипів АМ відносно контрольної групи. Для загального IgE це: ≥ 173 МО/мл - підвищує ризик розвитку МОФ АД у 8,98 рази; ≥ 213 МО/мл - підвищує ризик розвитку ПОФ АМ у 136,67 рази; ≥ 1001 МО/мл - підвищує ризик розвитку ПОФ АМ у 16,0 рази. Для СТАСК/ССL27 - це: $\geq 3658,45$ пг/мл – достовірно підвищує ризик розвитку загального атопічного фенотипу у 5,37 та МОФ АД - у 5,64 рази; $\geq 4308,8$ пг/мл – достовірно підвищує ризик розвитку завершеного фенотипу АМ АД+АР/АРК+БА у 7,4 рази. Були визначені клінічні асоціації TARC/ССL17: пряма достовірна з індексом тяжкості АД (SCORAD), та пряма з тенденцією до достовірності з тяжким ступенем АД.

Розроблені та запропоновані у практику охорони здоров'я інтегральні бальні моделі персоніфікованої предикції ризику розвитку фенотипів АМ у дітей, які включали в себе діагностичні коефіцієнти (ДК) наступних предикторів: вік до 8 або до 11 років, носійство гетерозиготного генотипу C/T SNV rs7927894 *FLG*, носійство гомозиготного генотипу T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3*, порогові сироваткові рівні СТАСК/ССL27 $\geq 3658,45$ пг/мл та $\geq 4308,8$ пг/мл, порогові сироваткові рівні загального IgE ≥ 173 МО/мл, ≥ 213 МО/мл. Класифікація ризику розвитку фенотипів АМ базується на сумі ДК предикторів за наступними рівнями: дуже низький, низький, підвищений, високий, дуже високий.

Ключові слова: атопічні хвороби, діти, персоніфікована генотип-асоційована предикативна діагностика, однонуклеотидні варіанти, сироваткові біомаркери, інтегральні моделі.

ABSTRACT

Dyiatkovsky VO. Personalized genotype-associated approach to the treatment and prevention of atopic disorders in children. – A qualifying scientific work on the manuscript rights.

The thesis for obtaining the scientific degree of the Doctor of medical sciences in the specialty 14.01.10 - "Pediatrics" (branch 22 - "Health care"). – Dnipro state Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, 2024.

The thesis is devoted to increasing the effectiveness of prevention and treatment of atopic disorders in children by predicting the development of various phenotypes of atopic march in children based on designating the integral personalized diagnostic models which are composed of detecting the SNV genes associated with atopy, the total serum immune globulin E (IgE) and the novel chemokine biomarkers.

Atopic disorders (ADis) are a group of nosologies that have a common genetic background, causing atopic inflammation with mandatory hyperproduction of total and specific IgE and clinically manifesting in the form of atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis (AR) or rhinoconjunctivitis (ARC) - seasonal or perennial - and bronchial asthma (BA). The individual spectrum of ADis composes the atopic march (AM) in the patient. There are mono-organ (MOPh), oligo-organ (OOPh), and poly-organ (POPh) AM phenotypes. MOPhs are presented by AD, BA, OOPh by AR/ARC, POPh – by AD+AR/ARC, BA+AR/ARC, AR+AR/ARC+BA.

It has been determined that the single nucleotide variation (SNV) rs7927894 of the filaggrin gene (*FLG*) plays an important role in the development of AD. However, the role of SNV *FLG*, in particular rs7927894, in the risk of AD as a mono-organ phenotype (MOPh) and its progression to AM is insufficiently elucidated in the domestic literature. The roles of the following SNVs in the initiation of AD or their progression within AM in children have been determined: rs11466749 of the thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) gene, rs7216389 of the orosomucoid-1-like protein 3 or sphingolipid biosynthesis regulator 3 (*ORMDL3*) gene. There has been detected the

SNVs rs10052957 and rs41423247 of the glucocorticoid receptor gene (1st member of the nuclear receptor subfamily group C, 3rd family - *hr-NR3C1*) which encodes glucocorticoid receptor isoforms and is a candidate gene for impacting the development of ADIs and AM in children.

In accordance with the goal set and tasks of the study, its design had been developed, which consisted of inclusion and exclusion criteria and 5 phases of the study directly: phase 1 - epidemiologic (retrospective) study of the AD incidence in children; phases 2-4 (prospective) – delt directly of solvig the main goals of the study (detecting the impact of genes` SNV, chemokine biomarkers, creating the integral precise models of genotype-based predictive diagnostics); phase 5 – the catamnestic observation analysis as of 88 ill children of the main group. 293 children of the primary and 105 children of the control group aged from 3 to 18 years were recruited into the prospective study. The inclusion criteria for the main group were: established clinical diagnoses of atopic diseases in 6 possible phenotye variants: atopic dermatitis, bronchial asthma (mono-organ phenotypes - MOPh), allergic rhinitis/rhinocynjunctivitis (oligo-organ phenotype - OOPh), atopic dermatitis + allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, bronchial asthma + allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis + allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis + bronchial asthma (poly-organ phenotype - POPh). The inclusion criteria for the control group were: absence of clinical or paraclinical symptoms of AD. In phase 2 of the research, all the patients were genotyped for SNV C/C, C/T, T/T rs7927894 *FLG*, A/A, A/G, G/G rs11466749 *TSLP*, C/C, C/T, T/T rs7216389 *ORMDL3*, patients in the main group also for A/A, A/G, G/G rs10052957 and C/C, C/G, G/G rs41423247 *hr-NR3C1*. In the phase 3, serum concentrations and their cut-off values of total IgE, thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) and cutaneous T-cell-attracting chemokine (CTACK/CCL27) had been detected in 39 patients of the main group and 47 patients of the control group. In the phase 4, based on the obtained results of genotyping and detected cut-off serum concentrations of biomarkers, integral models of personalized precise genotype-

associated predicative diagnosis of the risk for developing the ADIs and AM phenotypes in children had been created. At phase 5, based on the data of catamnesis observation, there were determined the impacts of the genotypes studied onto the ADIs and AM phenotypes standardized therapy in children

The complex of the mathematics-statistics analysis had been applied in the study: variation statistics, correlation analysis, ROC-analysis, single-factor and multifactorial logistic regression analysis, calculation of diagnostic coefficients for the models' predictors and their informativeness assessment. For all the analysis types there had been taken as significant the results by $p < 0,05$; the level of $0,05 < p \leq 0,1$ had been taken as the trend to statistical significance.

The structure and impact of SNV rs7927894 *FLG* on the risks of developing AD and AM phenotypes in children were determined. Heterozygous C/T rs7927894 *FLG* had been determined to be the most frequent genotypic variant of SNV rs7927894 *FLG* in the main group, and homozygous C/C in the control group; among the phenotypic structure - C/T, except AR/ARC and BA. The C/T rs7927894 *FLG* genotypic variant significantly increases the risk of developing the general AM phenotype by 1,76 fold, and C/C decreases it by 0,62 fold. The C/T rs7927894 *FLG* genotypic variant with a trend to significance increases the risk of developing MOPh AD by 1,82 fold, and C/C significantly decreases it by 0,54 fold. The genotypic variant C/T rs7927894 *FLG* significantly increases the risk of developing POPh AD+AR/ARC by 2,64 fold compared to the control group, and C/C rs7927894 *FLG* - decreases it by 0,39 fold. The genotypic variant C/T rs7927894 *FLG* significantly increases the risk of developing POPh BA+AR/ARC related to the control group by 1,89 fold. The genotypic variant C/T rs7927894 *FLG* significantly increases the risk of developing complete POPh AD+AR/ARC+BA by 3,34 fold, and C/C rs7927894 *FLG* reduces it by 0,45 fold with a trend to significance. Genotypic variant C/T rs7927894 *FLG* significantly increases the risk of developing POPh AD+AR/ARC related to OOPh AR/ARC by 2,47 fold, and complete AM POPh AD+AR/ARC+BA to AR/ARC – by 3,13 fold, respectively.

Genotype C/C rs7927894 *FLG* with a trend to significance increases the risk for developing MOPh BA related to POPh AD+AR/ARC by 2,82 fold.

The structure and impact of SNV rs11466749 *TSLP* onto the risks of developing AD and AM phenotypes in children had been determined. The homozygous A/A rs_11466749 *TSLP* genotypic variant was significantly the most frequent related to the control group in the phenotypic subgroups of AR/ARC, BA+AR/ARC and the phenotype of complete AM - AD+AR/ARC+BA; meanwhile, the heterozygous A/G rs_11466749 *TSLP* genotype, on the contrary, was more frequently detected within patients of the control group. It had been determined that the homozygous A/A rs_11466749 *TSLP* genotype significantly increases the risk of developing OOPh AR/ARC by 1,92 fold compared to the control group, and the heterozygous A/G rs_11466749 *TSLP* - reduces it by 0,53 fold. With a trend towards significance, the A/A rs_11466749 *TSLP* genotype increases the risk of developing POPh BA+AR/ARC related to the control group by 1,84 fold, and the A/G rs_11466749 *TSLP* decreases it by 0,56 fold. Genotype A/A rs_11466749 *TSLP* significantly increases the risk of developing complete POPh AD+AR/ARC+BA compared to the control group by 3,27 fold, and A/G rs_11466749 *TSLP* decreases it by 0,15 fold. In the course of our research, the risks for developing the AM phenotypes related to each other impacted by the studied genotypes were determined. The risk of developing complete the AM POPh - AD+AR/ARC+BA related to MOPh AD is significantly decreased by 0,17 fold when carrying the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype, and, with a trend to significance, increased by genotypes A/A and G/G rs_11466749 *TSLP* by 2,71 and 7,43 fold, respectively. The risk of developing complete POPh AM AD+AR/ARC+BA related to POPh AD+AR/ARC is significantly reduced by 0,24 fold when carrying the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype and increased for the A/A rs_11466749 *TSLP* genotype by 2,64 fold. The risk for developing the MOPh BA related to the complete AM POPh AD+AR/ARC+BA is significantly increased by 4,93 fold within carriers of the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype and, with a trend to significance, is decreased within the

A/A rs_11466749 *TSLP* genotype by 0,33 fold. The risk of developing POPh BA+AR/ARC related to the complete AM POPh AD+AR/ARC+BA is significantly increased by carrying the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype by 3,6 fold, and the OOPh AR/ARC related to the complete AM phenotype with a trend to significance by 3,44 fold.

The structure and impact of SNV rs_7216389 *ORMDL3* onto the risks of developing AD and AM phenotypes in children had been detected. The rs_7216389 *ORMDL3* T/T homozygous genotype was significantly the second most frequent in the full main group and all phenotypes, except MOPh AD and complete AM POPh AD+AR/ARC+BA. The homozygous C/C genotype was determined to be the most common in the control group than in the full main group within the AR/ARC, AD+AR/ARC and BA+AR/ARC phenotypes. The risks of developing different AM phenotypes related to the control group were determined. Particularly, carrying the T/T rs_7216389 *ORMDL3* genotype significantly increases the risk of developing OOPh AR/ARC by 3,21 fold, carrying the C/C rs_7216389 *ORMDL3* genotype decreases by 0,3 fold. Carrying the T/T rs_7216389 *ORMDL3* genotype increases the risk of developing MOPh BA by 2,97 fold. Carrying the T/T rs_7216389 *ORMDL3* genotype significantly increases the risk of developing POPh AD+AR/ARC by 3,64 fold, the C/C genotype rs_7216389 *ORMDL3* – trending to significance decreases the risk by 0,65 fold, and the C/T genotype - by 0,42 fold. Genotype T/T rs_7216389 *ORMDL3* significantly increases the risk of developing POPh BA+AR/ARC by 3,34 fold, C/C rs_7216389 *ORMDL3* - reduces it by 0,42 fold.

The structure and impact of SNV rs10052957 and SNV rs41423247 of the *hr-NR3C1* gene on the risks of developing AD and AM phenotypes in children had been determined. We detected that the most common genotypes both in the full main group and in the phenotypic subgroups were the homozygous G/G rs10052957 *hr-NR3C1* genotype and the heterozygous A/G rs10052957 *hr-NR3C1*. The most common genotypes of the SNV rs41423247 *hr-NR3C1* both in the full main group and in the

phenotypic subgroups were the homozygous genotype G/G and heterozygous C/G. POPh AD+AR/ARC related to MOPh AD had a significant inverse weak association with the A/G rs10052957 *hr-NR3C1* genotype and a direct weak association with the G/G rs10052957 *hr-NR3C1* genotype; POPh BA+AR/ARC has a significant inverse weak association related to AD+AR/ARC with G/G rs10052957 *hr-NR3C1* genotype. POPh AD+AR/ARC related to MOPh AD has a significantly decreased by 0,4 fold risk for developing within carrying the A/G rs10052957 *hr-NR3C1* genotype and increased up to 2,97 fold when carrying the G/G rs10052957 *hr-NR3C1*. POPh BA+AR/ARC has a significantly decreased by 0,45 fold development risk related to POPh AD+AR/ARC within the G/G rs10052957 *hr-NR3C1* genotype. A significant direct weak association was established for MOPh of AD related to OOPh of AR/ARC and a symmetric significant association for OOPh of AR/ARC related to MOPh AD when carrying the genotype C/G SNV rs414232477 *hr-NR3C1*. A significantly increased by 2,03 fold development risk for AD related to OOPh AR/ARC and decreased by 0,49 fold for OOPh AR/ARC related to AD had been determined.

The impact of culprit genotypes` combinations for developing the AM phenotypes in children was investigated. SNV C/T rs7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* has a significant direct association and increases the risk of developing POPh BA+AR/ARC related to the control group by 7,49 fold. SNV C/T rs7927894 *FLG* + SNV A/A rs_11466749 *TSLP* with a trend to significance has a direct association and increases the risk of developing this phenotype related to the control group by 1,88 fold. SNV C/T rs7927894 *FLG* + SNV A/A rs_11466749 *TSLP*, SNV C/T rs7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*, SNV C/T rs7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* have significant direct associations with complete AM POPh AD+AR/ARC+BA and increases the risks of its development by 2,93, 2,5, and 6,18 fold, respectively.

Reliable cut-off concentrations of ADIs-associated biomarkers in blood serum and their impact on the risk for developing AM phenotypes related to the control group had been investigated. For total IgE, they are: ≥ 173 IU/ml - increases the risk for

developing the MOPh AD by 8,98 fold; ≥ 213 IU/ml - increases the risk for developing the POPh AM up to 136,67 fold; ≥ 1001 IU/ml - increases the risk for developing the AM POPh up to 16,0 fold. For CTACK/CCL27, they are: $\geq 3658,45$ pg/ml – significantly increases the risk of developing the general AM phenotype by 5,37 and MOPh AD by 5,64 fold; $\geq 4308,8$ pg/ml – significantly increases the risk for developing of the complete AD+AR/ARC+BA phenotype by 7,4 fold. The clinical associations of TARC/CCL17 had been determined: significant direct with the AD severity score index (SCORAD), and direct with a trend to significance with the AD of severe degree.

Integral point score models for personalized risk prediction of the of AM development phenotypes in children had been designed and proposed to the practical health care, which included diagnostic coefficients (DC) of the following predictors: age below 8 or below 11 years old, carrying the heterozygous C/T SNV rs7927894 *FLG* genotype, carrying the homozygous genotype T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3*, cut-off serum levels of CTACK/CCL27 $\geq 3658,45$ pg/ml and $\geq 4308,8$ pg/ml, cut-off serum levels of total IgE ≥ 173 IU/ml, ≥ 213 IU/ml. Classification of the risk for developing the AM phenotypes is based on the sum of predictors` DC at the following levels: very low, low, increased, high, very high.

Key words: atopic disorders, children, personalized genotype-associated predictive diagnostics, single nucleotide variations, serum biomarkers, integral models.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дитятковський ВО, Кулієва АА, Бовсуновська КП. Аналіз розповсюдженості atopічних хвороб серед дитячого населення. Медичні перспективи. 2018; 23 (1):113-120. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124951> - (Розробка концепції дослідження, відбір історій хвороби,

статистична обробка та аналіз отриманих даних, обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

2. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Kulieva A, Bovsunovska K, Filatova I. Association between atopic and non-atopic diseases at children. *Медичні перспективи*. 2018; 23; 1 (частина 1): 146-53. doi: [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part1\).127254](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127254) *(Розробка концепції дослідження, відбір історій хвороби, статистична обробка та аналіз отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

3. Dytiatkovskiy V, Abaturov O. Filaggrine genotype associations with atopic march at children. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2019; 6, 1: 24–29. doi: <https://doi.org/10.5114/pja.2019.83504>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

4. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Pinayeva, O Alifirenko. Associations of genotype variants of single nucleotide polymorphism of orsomucoid-1-like-protein 3 and atopic diseases at children. *Медичні перспективи*. 2019; 24 (3): 67-73. doi:10.26641/2307-0404.2019.3.181882. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

5. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Значення тимусом та активацією регульованого хемокіну у діагностиці atopічного дерматиту у дітей. *Здоров'я дитини*. 2021; 16 (2): С.122-127. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

6. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Роль поліморфізму rs_7927894 гену *FLG* та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. Сучасна педіатрія.Україна. 2021; 3(115): 31-39. doi 10.15574/SP.2021.115.31. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

7. Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abaturov O. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children. Acta Medica (Hradec Kralove) 2021; 64(2): 96–100. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.17>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

8. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну у розвитку різних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. Медичні перспективи. 2021; 26 (3):39-46. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241933>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

9. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Асоціації SNP rs_7927894 гену *FLG* та TARC/CCL17 з atopічним дерматитом у дітей. Сучасна педіатрія.Україна.-2021.- 6(118). С.12-18. doi 10.15574/SP.2021.118.12. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

10. Дитятковський ВО. Роль однонуклеотидних варіантів гену тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання. Сучасна педіатрія. Україна.-2021.- 8(120). С.23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

11. Дитятковський ВО, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Філатова ІА, Таран СМ. Однонуклеотидні варіанти генів філагрину та глюкокортикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи atopічних захворювань. Медичні перспективи. 2022; 27 (1): 132-139. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254378>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

12. Дитятковський ВО. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або полі-органних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17 (6):276-281. doi:10.22141/2224-0551.17.6.2022.1529. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

13. Дитятковський ВО. Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023; 1 (93): 45-50. doi 10.15574/PP.2023.93.45 *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

14. Дитятковський ВО. Асоціація однонуклеотидних варіантів гену орсомукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2023; 18 (3):201-206. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1586>. (Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

15. Dytiatkovskiy V. Personalised genotype markers of the atopic disorders phenotypes in children. Медичні перспективи. 2023; 28 (2):99-105. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283346>. (Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

16. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N et al. Personalized multi-marker panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(2):116-122. doi:10.5114/polp.2023.128063. (Розробка мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

17. Дитятковський ВО. Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4 (132):16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16. (Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

18. Дитятковський ВО. Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2023; 18 (5):362-269.- DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1614>. (Розробка концепції та

мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

19. Дитятковський ВО, Кривуша ОЛ, Токарева НМ. Розвиток моноорганних та поліорганних фенотипів бронхіальної астми у дітей: роль комбінованих однонуклеотидних варіацій. Здоров'я дитини. 2023; 18 (6): 438-445. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1631>. *(Розробка мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

20. Дитятковський ВО. Зв'язок розвитку фенотипів бронхіальної астми в дітей з однонуклеотидними варіантами генів філагрину, тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 6 (134):С 98-104. doi 10.15574/SP.2023.134.98. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

Праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації:

1. Абатуров О.Є, Дитятковська ЄМ, Дитятковський ВО. Роль вроджених лімфоїдних клітин 2, макрофагів та дендритних клітин у розвитку алергічних захворювань. Дніпро: Ліра, 2023.252 с.

ЗМІСТ

| | |
|--|-----------|
| Перелік умовних позначень, одиниць, скорочень і термінів..... | 27 |
| ВСТУП..... | 31 |
| РОЗДІЛ 1. ДІАГНОСТИКА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ПЕРСОНІФІКАЦІЇ (Огляд літератури)..... | 48 |
| 1.1. Атопічний марш..... | 48 |
| 1.2. Генотип-діагностика харчової алергії та атопічних хвороб у дітей..... | 50 |
| 1.3. Вплив SNVгену тимічного стромального лімфопоетину | 56 |
| 1.4. Вплив SNV гену оросомукоїд-1-подібного білку 3, <i>IL1RL1</i> та <i>IL33</i> | 59 |
| 1.5.Вплив комбінованих генотипів на розвиток фенотипів атопічного маршу у дітей..... | 61 |
| 1.6.Прогресія атопічного маршу та SNV генів рецепторів до глюкокортикостероїдів | 62 |
| 1.7. Перспективні підходи до розуміння механізмів алергії та атопічних хвороб у дітей..... | 65 |
| 1.8. Гени-кандидати, SNV яких залучені до патогенезу бронхіальної астми та атопічного маршу | 66 |
| 1.9. Потенційні гени-кандидати, асоційовані з атопічними хворобами у дітей..... | 67 |
| 1.10. Біохімічні маркери-кандидати для оцінки ступеню тяжкості плин у атопічних хвороб у дітей..... | 68 |
| 1.11. Метаболізм вітаміну Д та атопічні хвороби у дітей..... | 69 |
| 1.12. Новітні підходи до розуміння механізмів алергії та атопічних хвороб у дітей | 71 |
| РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ДІТЕЙ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 76 |
| 2.1. Загальний дизайн дослідження..... | 76 |
| 2.2. Загальна і клінічна характеристика дітей груп дослідження | 78 |

| | |
|---|------------|
| 2.2.1. Загальна характеристика дітей ретроспективної групи..... | 78 |
| 2.2.2. Загальна клінічна характеристика дітей проспективних груп..... | 79 |
| 2.3. Клінічна характеристика різних нозологій atopічного маршу..... | 85 |
| 2.3.1. Атопічний дерматит..... | 85 |
| 2.3.2. Сезонний алергічний ринокон'юнктивіт..... | 87 |
| 2.3.3. Цілорічний алергічний риніт..... | 87 |
| 2.3.4. Бронхіальна астма..... | 88 |
| 2.4. Клінічні методи обстеження..... | 89 |
| 2.5. Параклінічні методи обстеження..... | 94 |
| 2.6. Статистичні методи обробки та аналізу результатів дослідження..... | 101 |
| РОЗДІЛ 3. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА АЛЕРГІЧНІ ТА АТОПІЧНІ ХВОРОБИ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ..... | 104 |
| 3.1. Структура спектру причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, шпиталізованих з діагнозами алергічних захворювань..... | 104 |
| 3.2. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, хворих на atopічний дерматит..... | 106 |
| 3.3. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, хворих на алергічний риніт..... | 108 |
| 3.4. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, хворих на алергічний ринокон'юнктивіт..... | 111 |
| 3.5. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, хворих на бронхіальну астму..... | 113 |
| РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs_7927894 ГЕНУ ФІЛАГРИНУ У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ | 118 |
| 4.1. Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей | 119 |

| | |
|--|-----|
| 4.2. Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> та їх вплив на шанси розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу..... | 121 |
| РОЗДІЛ 5. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs11466749 ГЕНУ <i>TSLP</i> У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ..... | 130 |
| 5.1. Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей..... | 130 |
| 5.2. Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> та їх вплив на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу | 132 |
| РОЗДІЛ 6. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ..... | 146 |
| 6.1. Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей | 146 |
| 6.2. Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> та їх вплив на ризики розвитку моноорганних та олігоорганного клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 148 |
| 6.3. Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> та їх вплив на шанси розвитку поліорганних клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 153 |
| РОЗДІЛ 7. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs_10052957 ТА rs_41423247 ГЕНУ <i>hr-NR3C1</i> У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ..... | 162 |
| 7.1. Генотипи SNV rs10052957 та rs41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей..... | 163 |
| 7.2. Генотипи SNV rs10052957 та SNV rs41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> та їх | |

| | |
|---|-----|
| вплив на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 164 |
| РОЗДІЛ 8. РОЛЬ ХЕМОКІНУ СТАСК/CCL27 У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ..... | 174 |
| РОЗДІЛ 9. РОЛЬ ХЕМОКІНУ TARC/CCL17 У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ..... | 182 |
| РОЗДІЛ 10. РОЛЬ КОМБІНАЦІЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ПРИЧИННИХ ГЕНІВ У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ..... | 189 |
| РОЗДІЛ 11. ПЕРСОНІФІКОВАНА ГЕНОТИП-АСОЦІЙОВАНА ДІАГНОСТИКА ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА ПРОГРЕСУ АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ З ЗАСТОСУВАННЯМ ІНТЕГРАЛЬНИХ МУЛЬТИ-МАРКЕРНИХ МОДЕЛЕЙ..... | 206 |
| 11.1. Прогнозування імовірності розвитку клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 207 |
| 11.2. Прогнозування імовірності розвитку ізольованого моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дітей..... | 218 |
| 11.3. Прогнозування імовірності розвитку олігоорганного та комбінованих поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей | 229 |
| 11.4. Клінічні приклади застосування інтегральних моделей предикативної генотип-асоційованої діагностики..... | 241 |
| РОЗДІЛ 12. ГЕНОТИП-АСОЦІЙОВАНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ДИНАМІКА ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНОГО МАРШУ (катамнестичне спостереження)..... | 248 |
| 12.1. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на atopічний дерматит..... | 253 |
| 12.1.1. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на atopічний | |

| | |
|---|-----|
| дерматит, у формі моноорганного та комбінованих поліорганних фенотипів..... | 253 |
| 12.1.2. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на поліорганний фенотип atopічного дерматиту, поєднаного з алергічним ринітом та/або ринокон'юнктивітом | 261 |
| 12.1.3. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на завершений поліорганний фенотип atopічного маршу..... | 262 |
| 12.2. Динаміка АСТ-тесту у дітей, хворих на бронхіальну астму..... | 266 |
| 12.2.1. Динаміка АСТ-тесту у дітей, хворих на бронхіальну астму у формі моноорганного та комбінованих поліорганних фенотипів..... | 266 |
| 12.2.2. Динаміка АСТ-тесту у дітей, хворих на поліорганний фенотип бронхіальної астми, поєднаної з алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом. | 273 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 280 |
| Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> на розвиток atopічних хвороб та фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 280 |
| Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> на розвиток atopічних хвороб та та фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 284 |
| Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> на розвиток atopічних хвороб та та фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 288 |
| Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs10052957 та rs41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> на розвиток atopічних хвороб та та фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 289 |
| Обговорення результатів дослідження впливу комбінацій генотипів SNV <i>FLG</i> rs7927894, <i>TSLP</i> rs11466749, <i>ORMDL3</i> rs7216389 та <i>hr-NR3C1</i> rs10052957 і rs41423247 на розвиток atopічних хвороб та та | |

| | |
|--|-----|
| фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 291 |
| Обговорення результатів дослідження впливу сироваткових концентрацій STACK/CCL27 та TARC/CCL17 на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей..... | 293 |
| Концепція ген-асоційованого розвитку atopічного маршу у дітей..... | 299 |
| ВИСНОВКИ..... | 301 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 306 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 308 |
| ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА..... | 338 |
| ДОДАТОК Б. АПРОБАЦІЯ..... | 343 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

| | | |
|-----------------|---|--|
| АД | – | атопічний дерматит |
| АлХ | – | алергічні хвороби |
| АМ | – | атопічний марш |
| АР | – | алергічний риніт |
| АРК | – | алергічний ринокон'юнктивіт |
| АСІТ | – | алерген-специфічна імунотерапія |
| АТБ | – | алергічний трахеобронхіт |
| АХ | – | атопічні хвороби |
| БА | – | бронхіальна астма |
| ВШ | – | відношення шансів |
| ГК | – | гостра кропив'янка |
| ГКР | – | глюкокортикоїдний рецептор |
| ГКС | – | глюокортикостероїди |
| ГРВІ | – | гостра респіраторна вірусна інфекція |
| ДІ | – | довірчий інтервал |
| ДК | – | діагностичний коефіцієнт |
| ДНК | – | дезоксірибонуклеїнова кислота |
| ІГКС | – | інгаляційні глюкокортикостероїди |
| ІФ | – | інтермітуюча форма [бронхіальної астми] |
| КДП | – | кліщ домашнього пилку |
| КТС | – | катамнестичне спостереження |
| ЛСТ | – | легкий ступінь тяжкості |
| ЛПФ | – | легка персистуюча форма [бронхіальної астми] |
| МВФ | – | мутація з втратою функції |
| МО/мл | – | міжнародних одиниць на мілілітр |
| МОФ | – | моноорганний фенотип |
| мРНК | – | мікро-рибонуклеїнова кислота |
| НКв | – | набряк Квінке |
| ПЛР-РЧФП | – | полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі з рестриктивним фрагментом довжини поліморфізму |
| ПОФ | – | поліорганний фенотип |
| ППФ | - | помірно персистуюча форма [бронхіальної астми] |
| РНК | – | рибонуклеїнова кислота |
| РП | – | реактивний панкреатит |
| САРК | – | сезонний алергічний ринокон'юнктивіт |
| СБО | – | синдром бронхіальної обструкції |
| СГКС | – | системні глюкокортикостероїди |
| СЛІТ | – | сублінгвальна імунотерапія |
| ССТ | – | середній ступінь тяжкості |

| | | |
|------------------------|---|---|
| ТГКС | – | топічні глюкокортикостероїди |
| ТКФ | – | точний критерій Фішера |
| ТПФ | – | тяжка персистуюча форма [бронхіальної астми] |
| ТС | – | тяжкий ступінь |
| ФРБС | – | функціональні розлади біліарної системи |
| ХА | – | харчова алергія |
| ЦАР | – | цілорічний алергічний риніт |
| ШКТ | – | шлунково-кишковий тракт |
| А | – | аденін (adenine) |
| АСТ | – | астма-контроль тест (asthma-control test) |
| AUC | – | площа під ROC-кривою (area under the curve) |
| С | – | цитозин (cytosine) |
| CCL22 | – | С-С хемокін 22 (C-C motif chemokine 22) |
| СТАСК/CCL27 | – | шкіряний Т-атрактивний хемокін (cutaneous T-cell attracting chemokine) |
| ЕААСІ | – | Європейська академія алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) |
| <i>EFHC1</i> | – | ген ювенильної міоклонічної епілепсії (epilepsy, juvenile myoclonic 1 gene) |
| FLG | – | філагрин (filaggrin) |
| FLG2 | – | ген філагрину-2 (filaggrin) |
| G | – | гуанін (guanine) |
| GLCCI 1 | – | глюкокортикоїд-індукований транскрипт 1 (glucocorticoid-induced transcript 1) |
| GSDMB | – | газдермін В (gasdermin B) |
| GWAS | – | пан-геномні дослідження асоціацій (genome-wide association study) |
| <i>HRNR</i> | – | ген хорнеріну (hornerin gene) |
| HQ | – | верхній кuartиль (higher quartile) |
| hr-NR3C1 | – | глюкокортикоїдний рецептор людини (член 1 групи С нуклеарної субродина 3 (human glucocorticoid receptor, nuclear subfamily 3, group C, member) |
| <i>hr-NR3C1</i> | – | ген глюкокортикоїдного рецептору людини (член 1 групи С нуклеарної субродина 3 (human glucocorticoid receptor, nuclear subfamily 3, group C, member gene) |
| HRP | – | пероксидаза з хрону (horseradish peroxidase) |
| I | – | інформативність за Кульбаком (informativity) |
| IgE | – | імуноглобулін Е (immune globulin E) |
| IL | – | інтерлейкін (interleukin) |
| ILC | – | вроджені імунні клітини (innate lymphoid cells) |
| <i>IL18</i> | – | ген інтерлейкіну 18 |

| | | |
|--------------------------|---|---|
| <i>IL2RA</i> | – | – ген альфа-ланцюгу рецептора інтерлейкіну 2 (interleukin-2 receptor alpha chain gene) |
| <i>IL33</i> | – | інтерлейкін 33 (interleukin 33) |
| <i>ILR</i> | – | рецептор інтерлейкіну (interleukin-receptor) |
| <i>LQ</i> | – | нижній кuartиль (lower quartile) |
| <i>Me</i> | – | медіана (median) |
| <i>MMP</i> | – | матрична металопротеїназа (matrix metalloproteinase) |
| <i>OR</i> | – | odds ratio (відношення шансів) |
| <i>ORMDL3</i> | – | сфінгноліпідний регулятор біосинтезу 3/оросомукоїд-1 подібний білок 3 (sphingolipid biosynthesis regulator (orosomucoid-like protein 3) |
| <i>ORMDL3</i> | – | ген сфінгноліпідного регулятора біосинтезу 3/оросомукоїд-1 подібного білку 3 (sphingolipid biosynthesis regulator (orosomucoid-like protein 3 gene) |
| <i>OX40L</i> | – | ліганд OX40L (OX40L ligand) |
| <i>pERK</i> | – | фосфорильована екстрацелюлярна сигнал-регульована кінза (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase) |
| <i>qPCR</i> | – | полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі (real-time polymerase chain reaction) |
| <i>rb</i> | – | коефіцієнт контингенції Бравайса-Пірсона (Pearson (Bravais-Pearson contingency coefficient) |
| <i>RFLP</i> | – | поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (restriction fragment length polymorphism) |
| <i>ROC</i> | – | ROC-аналіз (receiver operator characteristic) |
| <i>rs</i> | – | коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman rank correlation coefficient) |
| <i>SCORAD</i> | – | індекс ступеню тяжкості atopічного дерматиту (scoring atopic dermatitis) |
| <i>SLC6A1</i> | – | ген натрій-залежного нейтрального переносника амінокислот (sodium-dependent neutral amino acid transporter gene) |
| <i>SLC25A46</i> | – | солютний носій сімейства 25, частки 46 (soluble carrier of family 25, partile 46) |
| <i>Se</i> | – | сенситивність (sensitivity) |
| <i>SNP</i> | – | однонуклеотидний поліморфізм (single nucleotide polymorphism) |
| <i>SNV</i> | – | однонуклеотидний варіант (single nucleotide variation) |
| <i>Sp</i> | – | специфічність (specificity) |
| <i>T</i> | – | тимін (thymine) |
| <i>TARC/CCL17</i> | – | тимус- та активацією регульований хемокін (thymus and activation regulated chemokine) |

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| TGF-β | – | фактор росту пухлин бета (tumor growth factor beta) |
| TGFB1 | – | ген фактору росту пухлин бета 1 (tumor growth factor beta 1 gene) |
| TNF-α | – | фактор некрозу пухлин альфа (tumor necrosis factor alpha) |
| TMEM 232 | – | трансмембранний протеїн 232 (transmembrane protein 232) |
| TLR | – | тол-подібний рецептор (toll-like receptor) |
| TSLP | – | тимічний стромальний лімфопоетин (thymic stromal lymphopoietin) |
| TSLP | – | ген тимічного стромального лімфопоетину (thymic stromal lymphopoietin gene) |
| ZPBP2 | – | ген зв'язуючого протеїну 2 оболонкової зони (zona pellucida binding protein 2 gene) |

ВСТУП

Актуальність теми

Незважаючи на досягнення алергології, спостерігається неухильне зростання рівня поширеності алергічних хвороб (АХ), особливо серед дитячої популяції людства. Показано, що практично у половини дітей відзначається принаймні хоча б один симптом алергії [1; 2]. Згідно з результатами численних досліджень, алергічні захворювання виникають у певному часовому порядку: від atopічного дерматиту (АД) та харчової алергії, які маніфестують у періоді раннього дитинства, до бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР) або ринокон'юнктивіту (АРК), що виникають у старшому віці. Така послідовність маніфестації нозологічних одиниць одержала назву «атопічний марш» (АМ) [3]. Таким чином, АМ - це послідовна (лінійна) прогресія виникнення АХ, які мають спільні генетичні основи, що зумовлюють atopічне запалення, яке характеризується: 1) залученням Th₂-клітин, 2) гіперпродукцією загального та специфічного імуноглобулінів Е (IgE), 3) активацію тканинних базофілів у шкірі та слизових оболонках [4]. Захворювання АМ представляють собою клінічні прояви гіперпродукції імуноглобуліну Е (IgE) як відповіді на контакт з алергенами навколишнього середовища [5].

В більшості випадків, першим кроком АМ є АД, який розпочинається у ранньому дитячому віці. Проте, прогресія АМ може відбуватися в індивідуальному порядку з формуванням БА після АД та без нього [5]. Так, при недостатньому терапевтичному контролі АД, він може трансформуватися у сезонний або цілорічний АР або АРК, що має місце у 20-30% хворих дітей [6]. Однією зі знахідок виявилася роль сенситизації до алергенів, яка викликає АД - вона дає початок всьому АМ як тривалій прогресивній atopічній хворобі, яка проявляється запаленням на різних анатомо-гістологічних ділянках організму, зокрема, на шкірі – таким чином відтворюється ініціація та підтримання алергічного запалення [7]. Так, О. Волосовець, С. Кривопустов та співавт. [8] в

своєму дослідженні вказують, що сенсibilізація до облігатних харчових алергенів (білків коров'ячого молока, яєць, риби, фундука) може відбуватися через пошкоджений епітеліальний бар'єр альтерованої еритематозним запаленням шкіри дітей.

Однак, паралельно з зазначеними постулатами про розвиток АХ і АМ, існує підхід до комбінованих форм АХ як до різних за валентністю клінічних профілів АД, до якого, в залежності від генотипу пацієнта, приєднуються АР/АРК та /або БА [9]. Ці профілі також можна назвати фенотипами АМ – моноорганними для ізольованих форм АД, АР, БА олігоорганним або АР/АРК, та поліорганними - для комбінованих форм АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АР+АР/АРК+БА [5].

Впродовж двох останніх десятиріч концепція АМ отримала підвищену увагу: освітлено генетичну складову механізмів АМ та розширено спектр терапевтичних інтервенцій щодо контролю над його нозологіями [5, 10]. Зокрема, «друге дихання» отримала алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ; сублінгвальна імунотерапія – СЛІТ) препаратами причинних алергенів, що, зокрема підтверджено роботою групи дослідників у складі М. Прохорової, О.Волосовця, С.Кривоустова та співавт. [11] – СЛІТ при ізольованій моноорганній БА легкого інтерміттуючого ступеню, олігоорганних фенотипах персистуючої БА легкого та середньо-тяжкого ступенів, сполучених з АР, дозволяє досягнути тривалого стану контрольованості БА та зменшити потребу пацієнтів в медикаментах стандартизованої фармакологічної терапії. Проте, незважаючи на великий об'єм відкритих генетичних факторів та механізмів розвитку АД та АМ, повний спектр залишається невисвітленим, залишаючи проблему прецизійної предикативної діагностики та персоналізованого лікування АХ невіршеною. Залишається невіршеним питання створення генетичного паспорту пацієнта для персоналізованого прогнозування та лікування як АД, так і поліорганних фенотипів АМ у дітей.

Для визначення ролі генетичних факторів у розвитку АД (екземи), АР та БА було проведено дослідження 346545 хворих кавказької популяції з біобанку Великої Британії, яке виявило 141 локус, з яких 41 - нові, відповідальні за розвиток даних хвороб як у вигляді моноорганих фенотипів, так і у поліорганних комбінаціях; більшість з локусів були причинними для виникнення комбінованих поліорганних фенотипів АМ [12]. В цьому дослідженні було показано фенотипну специфічність окремих локусів та одонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphisms – SNP, англ.) у розвитку АХ.

Таким чином, можна констатувати важливу роль генетичних факторів у розвитку АД як мультифакторного захворювання та початкової нозологічної форми АМ. Н. Кіцера та співавт. [13] вказують на окремі делеційні алелі як на генетичні фактори розвитку мультифакторних захворювань. Тому, важливим є визначення саме тих варіантів генотипу, які є причинними або «винними» у розвитку АД, АР\АРК, БА у вигляді різних за кількістю залучених органів фенотипів АХ та АМ у дітей.

Для АД, як для стартового майданчику АМ, важливим є зв'язок з хромосомною ділянкою 1q21, яка містить гени, що кодують білки епідермального комплексу диференціації - філагрин, лорікрин, інволюкрин тощо. Навіть при відсутності видимих порушень шкіри у хворих на АД виявляються порушення синтезу цих білків. Проривом в розумінні генетичного підґрунтя АМ стало відкриття мутацій з втратою функції філагрину (FLG), яке запровадило свідчення взаємозв'язку дефіциту бар'єрної функції шкіри з розвитком АД та патогенетичний зв'язок з розвитком БА [14]. Водночас, дослідження, проведене у середині минулого десятиріччя на хорватських когортах з синдромом АД або atopічної екземи, показали низькій рівень зустрічальності нуль-мутацій гену філагрину (filaggrin – *FLG*) та не підтвердили їх роль як етіологічних факторів для виникнення цих хвороб [15]. Дослідження групи під керівництвом Й. Понінської на когорті ЕСАР продемонстрували підвищення ризику розвитку АД або АР у

хворих цієї когорти на 39% та 24% відповідно. Вони вказують на асоціацію Т-алелю однонуклеотидного варіанту (single nucleotide variant - SNV) rs7927894 гену *FLG* з розвитком АД та БА, оскільки вони були пов'язані з дефектами шкірного бар'єру у дослідженнях цієї групи [15,16]. Проте, наразі існує дефіцит досліджень щодо ролі цього локусу у розвитку прогресії АМ з моноорганних фенотипів – АД, БА – до олігрганного АР/АРК та поліорганних комбінацій АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА в українських когортах.

Патогенетична основа зв'язку АД з АР/АРК та БА до сих пір не висвітлена остаточно. Суперечливим залишається питання, чи atopічні хвороби є випадково асоційованими, чи вони є різноманітними за локалізацією проявами одних і тих же генетичних факторів. Дослідження, вказані нижче, встановили зв'язок між втратою шкірної бар'єрної функції внаслідок SNV гену *FLG* та АД з подальшим розвитком БА. Так, в одному з останніх досліджень щодо ролі АД як центральної патології і нозології в розвитку АМ було показано комбінацію генетичних факторів епітеліального бар'єру та способу гігієнічного догляду за шкірою у пацієнтів як таких, що можуть зменшити або підсилити розвиток АМ [18].

Проте, у вітчизняній літературі роль SNV rs7927894 *FLG* у ризику виникнення АД як моноорганного фенотипу (МОФ) АМ і його прогресії в поліорганні фенотипи (ПОФ) АМ висвітлена недостатньо, особливо, у зв'язку з іншими факторами патогенезу АХ, як генетичної, так і біохімічної природи.

Генетичне підґрунтя АМ загалом базується не тільки на SNV гену *FLG*, а й на великому наборі мутацій та SNV інших причинних генів та генів-кандидатів. Так, протягом поточних десятиріч, на різних етнічних популяціях активно досліджуються патологічні варіації гену тимічного стромального лімфопоетину (thymic stromal lymphopoietin - TSLP) [19, 20]. Визначені SNV гену *TSLP* щодо причинної ролі в розвитку АХ: rs3806933, rs191607411, rs2289276, rs2289277, rs2289278, rs139817258, rs11466749, rs11466750, rs10073816. Протилежно, групою дослідників на чолі з Е. Мурхед було встановлено протективну роль алелю Т SNV

rs1837253 гену *TSLP* щодо розвитку БА на відміну від алеля С SNV rs1837253 гену *TSLP* [21]. Вказані SNV потребують детального вивчення в українських педіатричних когортах на предмет асоціацій та зв'язків з ризиком розвитку всіх форматів фенотипів АМ - як моноорганних, олігоорганних, так і поліорганних проявів АМ.

Ще одним з генів-кандидатів, SNV якого активно вивчаються в останні десятиріччя, є ген (протонкоген) оросомукоїд-1-подібного білку 3 або сфінголіпідного регулятора біосинтезу 3 (sphingolipid biosynthesis regulator 3 - *ORMDL3*). Зокрема, мета-аналіз досліджень локусу 17q21, до якого належить ген *ORMDL3*, показав, що цей ген грає суттєву роль в розвитку БА або риновірус-асоційованого візингу у дитячому віці [22]. Інші дослідження цього часу підтверджують цей постулат - SNV *ORMDL3* та інші гени хромосомного регіону 17q21 є причинними у виникненні візингу на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) і асоційованої з ними дитячої БА як у ранньому, так і в шкільному віці [23, 24]. Водночас, у датській популяції визначено SNV rs7216389 *ORMDL3* як асоційований з розвитком БА у дітей, зокрема, при експозиції до алергенів кішки [25]. У паралельних дослідженнях SNV rs7216389 був асоційований з розвитком БА та рекурентного візингу у дітей, починаючи з першого року життя [26]. У 2007 році дослідницькою групою на чолі з М. Моффат було встановлено підвищену у декілька разів експресію *ORMDL3* у більше ніж третини дітей з БА у віці до 7 років [27]. Зокрема, сайт SNV 3 rs7216389 гену *ORMDL* був визначений як один з найбільш пов'язаних з ризиком розвитку БА. Група під керівництвом Ф. Йу визначила підвищення рівня експресії *ORMDL3*, фосфорильованої екстрацелюлярної регульованої кінази (p-ERK) та матричної металопротеїнази 9 (MMP-9) з потовщенням та промоцією ремоделювання бронхіальної стінки у пацієнтів з БА [28]. Таким чином, встановлення всіх причинних SNV гену *ORMDL3* та їх зв'язку з експресією даного білку в клітинах слизової оболонки бронхів та крові дасть змогу відповісти

на питання зв'язку між генотипом і фенотипами БА у дітей різних вікових груп та етнічних когорт та визначити регуляторну архітектуру гену *ORMDL3* в розвитку БА-асоційованих фенотипів АМ у дітей [22]. Це дасть змогу – в подальших дослідженнях – розробити фармакологічні засоби для пригнічення експресії патологічних варіантів *ORMDL3* і продуктів метаболізму сфінгноліпідів, що буде одним з способів вирішення проблеми трансформації шкірного синдрому у рамках АМ з розвитком БА.

Одним з генів, які є ключовими у розвитку БА, є ген глюкокортикоїдного рецептора - *hr-NR3C1* (nuclear receptor subfamily 3 group c member 1 - член 1 нуклеарної субродини рецепторів групи C, 3-ї родини), що він кодує ізоформи рецепторів до глюкокортикоїдів [29]. Важливість цього гену полягає в провідній ролі препаратів глюкокортикостероїдів (ГКС) – системних (СГКС), топічних (нашкірних) (ТГКС), інгаляційних (ІГКС) – у пригніченні всіх ланок алергічного запалення при захворюваннях АМ. В доступних для аналізу дослідженнях показані асоціації деяких SNV *hr-NRC31*: так, у дослідженні на вітчизняних когортах, для rs10052597 встановлено у 2,69 рази підвищений ризик розвитку БА у носіїв мінорних гомозиготних варіантів даного SNV [30]; для rs41423247 – асоціацію та високий ризик розвитку БА у дорослому віці [31]. Водночас, незважаючи на відомі механізми експресії гену *hr-NRC31* у мРНК для сплайсингу ізоформ глюкокортикоїдних рецепторів ГКР α , ГКР β , ГКР δ , ГКР γ та ГКР-П, механізми участі SNV *hr-NRC31* в патогенезі АХ, зокрема, АД, АР/АРК та БА, знаходяться на початковій стадії досліджень. Тому, існує актуальна потреба в дослідженнях даних варіацій у хворих українських педіатричних когорт з різними фенотипами АМ. Це дасть змогу відповісти на декілька запитань одночасно: визначити ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ у дітей різного віку та статі; визначити чутливість до препаратів ГКС у дітей, хворих на АХ та створити прецизійні моделі лікування даної групи хвороб з врахуванням персональної чутливості до ГКС.

Окрім маркерів генотипу, є інші значущі фактори розвитку АХ та фенотипів АМ – біомаркери сироватки крові. В останні роки встановлено, що в розвитку алергічного запалення у шкірі при АД важливу роль відіграють тимус- та активацією регульований хемокін (thymus and activation regulated chemokine - TARC/CCL17) та кутанний Т-атрактивний хемокін (cutaneous T-cell attracting chemokine - STACK/CCL27). TARC/CCL17 був відкритий у 1996 р. і кодується геном, що знаходиться у хромосомному регіоні 16q13; він виконує функцію хемоатракції Т-хелперів 2 типу (які мають активовані CCR4-рецептори) до вогнища запалення, зокрема у шкірі [32]. STACK/CCL27 кодується геном у хромосомному регіоні 9p13, та представляє собою поліпептид зі 112 амінокислот. Його функцією є хемоатракція загальної популяції Т-клітин при atopічному запаленні в шкірі шляхом локалізації Т-клітин пам'яті, що містять шкірний лімфоцитний антиген – він визначається у сироватці крові і є маркером тяжкості та прогнозу АД [33]. Рівні сироваткового TARC/CCL17 та кількості еозинофілів значно корелюють один з іншим, проте ширший інтервал концентрацій його рівнів у сироватці крові здається більш клінічно корисним для моніторингу ступеню тяжкості АД. Таким чином, рівень сироваткового TARC/CCL17 є чутливим біомаркером для моніторингу ступеню тяжкості та відповіді на лікування у хворих з АД. Проте, основний масив досліджень з даних біомаркерів проведений, здебільшого в азіатських популяціях і, враховуючи расові генетичні відмінності, дослідження мають бути відтворені в популяціях кавказьких, зокрема, українських педіатричних когортах. З вищенаведених даних можна зробити висновок, що визначення рівнів TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у сироватці крові серед українських дітей, хворих на різні фенотипи АМ, дозволить підвищити прецизійність діагностики та покращити персоніфікованість, а отже, ефективність їх лікування.

Розшифрування ролі та взаємодії генетичних, біохімічних та середовищних факторів, що мають причинний зв'язок з окремими фенотипами АМ, дозволить

отримати важливу інформацію для відповіді на наступні питання щодо АМ у дітей: якою є пропорція генетичних та середовищних факторів у виникненні та патогенезі АХ в дитячому віці; яким є базовий генетичний паспорт різних фенотипів АМ у дітей [34].

Прогрес у контролі за АД, АР/АРК та попередженні приєднання до цих фенотипів БА можливий при персоналізації підходу до кожного окремого пацієнта з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей окремого організму, клінічних форм АМ, присутніх у даного пацієнта та даних тестування на специфічні та сенситивні біомаркери алергічного запалення. Це дозволить створити ефективну персоналізовану прецизійну програму терапевтичних інтервенцій для кожного пацієнта та підвищити якість життя дітей з АХ через максимальний контроль за вже існуючим фенотипом АМ і попередження його трансформації у більш тяжкі форми.

Підсумовуючи вступ до проблеми АМ в педіатрії і дитячій алергології, можна стверджувати про невирішене питання його неконтрольованого перебігу у дітей у вигляді відсутності прогнозовано ефективних інструментів запобігання формуванню atopічної БА та поліорганних фенотипів. Шляхом вирішення є персоналізація діагностичного процесу на основі генотипування за SNV, та визначення рівнів специфічних та сенситивних біомаркерів у сироватці крові, які є найбільш залученими у патогенез АМ у дітей. Це має надати змогу застосувати прецизійні - «пошиті» для окремого пацієнта - терапевтичні рішення, які будуть спиратися на дані персоналізованого діагностичного пошуку. Також, впровадження таких підходів та методик діагностики допоможе створити нову ефективну стратегію діагностики та лікування всіх нозологій АМ у дітей, яка буде інструментом ефективного контролю його плину, попередження прогресії та формування БА або ПОФ АМ, відновлюючи та зберігаючи якість і подовжуючи тривалість життя пацієнтів.

Наведене вище підтверджує актуальність проведення дослідження асоціацій SNV генів *FLG*, *TSLP*, *ORMDL3* та *hr-NR3C1* і біомаркерів TARC/CCL17, STACK/CCL27 сироватки крові та їх впливу на розвиток різних фенотипів АМ у дітей.

Мета дисертаційного дослідження - підвищення ефективності профілактики та лікування atopічних хвороб у дітей за рахунок предикції розвитку різних фенотипів atopічного маршу на основі розробки інтегральних персоналізованих моделей діагностики, які базуються на визначенні SNV генів, асоційованих з atopією, та порогових концентрацій біомаркерів atopічних хвороб.

Для досягнення встановленої мети даного дисертаційного дослідження були поставлені наступні завдання:

1. Провести ретроспективне дослідження епідеміологічної структури захворюваності на АХ у дітей і визначити асоціації з віком, спектром сенсibiliзації та коморбідними станами з боку шлунково-кишкового тракту.
2. Визначити структуру поширеності генотипів SNV rs7927894 гену *FLG*, SNV rs11466749 гену *TSLP*, SNV rs7216389 гену *ORMDL3* та SNV rs10052957 і SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* у дітей, хворих на АХ.
3. Встановити асоціації та вплив генотипів SNV rs7927894 гену *FLG* на ризику розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей.
4. Провести дослідження асоціацій та впливу генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP* на ризику розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей.
5. Дослідити та встановити асоціації і вплив генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на ризику розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей.

6. Провести встановлення асоціацій та впливу генотипів SNV rs10052957 та SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей.
7. Провести дослідження асоціацій та впливу концентрацій хемокіну STACK/CCL27 у сироватці крові на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей.
8. Дослідити асоціації та вплив концентрацій хемокіну TARC/CCL17 у сироватці крові на перебіг фенотипів atopічного дерматиту у дітей.
9. Провести визначення асоціацій та впливу комбінацій причинних генотипів SNV досліджених генів на ризики прогресії atopічного маршу у дітей.
10. Визначити генотип-асоційовану чутливість до стандартизованого лікування у дітей із різними фенотипами atopічних хвороб та atopічного маршу.
11. Розробити інтегральні моделі персоніфікованої предикативної генотип-асоційованої прецизійної діагностики моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей на основі встановлених причинних генотипів SNV досліджених генів та порогових рівнів концентрації новітніх хемокінових біомаркерів і загального IgE в сироватці крові.

Об'єкт дослідження: atopічні хвороби в дітей.

Предмет дослідження: однонуклеотидні варіанти rs7927894 гену *FLG*, rs11466749 гену *TSLP*, rs7216389 гену *ORMDL3* та rs10052957 і rs41423247 гену *hr-NR3C1*; рівні концентрації біомаркерів в сироватці крові: імуноглобуліну E загального, TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у дітей, хворих на atopічні хвороби.

Наукова новизна одержаних результатів даного дослідження полягає у першому комплексному генотипуванні дітей, хворих на АХ, за варіантами SNV rs7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP*, rs_7216389 гену *ORMDL3*, rs_10052957 та rs_41423247 гену *hr-NR3C1*; визначенні порогових діагностичних рівнів концентрацій хемокінів TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у сироватці крові; та створенні моделей асоціативних зв'язків між клінічною картиною у дітей, хворих на АХ, та варіантами генотипу, залученими у патогенез АМ.

Вперше продемонстровано, що SNV rs7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP*, rs_7216389 гену *ORMDL3*, rs_10052957 та rs_41423247 гену *hr-NR3C1* суттєво впливають на траєкторію розвитку atopічного маршу у дітей.

Показано, що гетерозиготний генотип C/T SNV rs7927894 гену *FLG* асоційований з підвищеним ризиком (ВШ=1,82) розвитку моноорганного фенотипу АД, а гомозиготний генотип C/C знижує (ВШ=0,39), ризик розвитку поліорганних фенотипів, які складаються з таких комбінацій: 1) atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт 2) бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт. Гетерозиготний генотип C/T SNV rs7927894 гену *FLG* асоційований з підвищеним (ВШ=3,34) ризиком розвитку завершеного фенотипу atopічного маршу atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма.

Вперше отримані наукові дані, що генотип A/A SNV rs11466749 гену *TSLP* несе високий ризик розвитку atopії у дітей, а генотип A/G SNV rs11466749 гену *TSLP* достовірно пов'язаний зі зниженим ризиком розвитку поліорганних фенотипів atopічних хвороб.

Доведено, що різним генотипам SNV rs7216389 гену *ORMDL3* притаманні значущі, однак різновекторні впливи на розвиток моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей. Так, у носіїв гомозиготного генотипу T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* спостерігається достовірно підвищеною ризик розвитку (ВШ=3,64) поліорганного фенотипу atopічного маршу, а у

гомозиготних носіїв генотипу C/C вірогідність поліорганного фенотипу atopічного маршу знижена (ВШ=0,42).

Вперше продемонстровано, що носійство гомозиготного генотипу G/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* статистично достовірно асоційовано з підвищеним ризиком розвитку поліорганного фенотипу atopічного маршу у дітей: 1) atopічного дерматиту, поєданого з алергічним ринітом та/або алергічним ринокон'юнктивітом (ВШ=2,97), 2) бронхіальної астми, поєданої з алергічним ринітом та/або алергічним ринокон'юнктивітом (ВШ=2,22). У носіїв гетерозиготного генотипу C/G SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1* відзначений підвищений ризик розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту (ВШ=2,03).

Встановлено, що комбінації генотипів, такі як: 1) C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* + A/A SNV rs_11466749 гену *TSLP*; 2) C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* + C/T SNV rs_7216389 гену *ORMDL3*, 3) C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* + T/T SNV rs_7216389 гену *ORMDL3*, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку завершеного поліорганного фенотипу atopічного маршу в дітей.

Вперше продемонстровано, що SNV rs_41423247 гену глюкокортикоїдного рецептора *hr-NR3C1* у дітей з atopічним дерматитом асоційований з чутливістю до терапії препаратами глюкокортикостероїдів (ГКС). Так, генотип C/G SNV rs_41423247 гену *hr-NR3C1* асоційований з чутливістю, а генотип G/G SNV rs_41423247 гену *hr-NR3C1* пов'язаний з резистентністю до терапії препаратами ГКС.

Вперше встановлені порогові значення концентрації хемокіну STACK/CCL27 в сироватці крові, які вказують на підвищений ризик розвитку моноорганного, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

Показано, що рівень хемокіну TARC/CCL17 у сироватці крові асоційований зі ступенем тяжкості АД у дітей та є біомаркером, якій може бути використаний для прогнозу перебігу та відповіді на лікування цієї хвороби у дітей.

Також, наукова новизна даного дисертаційного дослідження полягає у тому, що вперше були представлені несприятливі комбінації демографічних ознак, генотипів SNV, рівнів концентрації новітніх хемокінових біомаркерів атопії та рутинного IgE в сироватці крові які визначають ризики розвитку фенотипів атопічних хвороб та атопічного маршу у дітей.

Результати цих досліджень дали змогу вперше розробити персоніфіковані інтегральні моделі предикативної генотип-асоційованої прецизійної діагностики для відповідного лікування різних фенотипів атопічного маршу у дітей.

Практичне значення отриманих результатів даного дослідження полягає в наданні практичним лікарям – дитячим алергологам, педіатрам та лікарям загальної практики-сімейної медицини – новітніх, прецизійних і персоніфікованих інтегральних моделей предикативної генотип-асоційованої діагностики для управління атопічними хворобами. Це дасть змогу більш ефективно лікувати, контролювати і, у деяких випадках, попереджувати виникнення нових та поліорганных фенотипів атопічного маршу у дітей всіх вікових груп. Впровадження у клінічну практику вищеназаних діагностичних моделей атопічних хвороб та атопічного маршу дозволить вирішити проблему неконтрольованої прогресії атопічного маршу у дітей – більша точність лікування забезпечить ефективніший контроль над його фенотипами у кожного конкретного пацієнта. Це зменшить частоту загострень, кожне з яких призводить до посилення тканинного запалення та ремоделювання шкіри і слизових оболонок очей та дихальних шляхів, тим самим посилюючи трансформацію атопічних хвороб у більш тяжкі форми в рамках одного фенотипу та наближаючи дебют бронхіальної астми як найтяжчої клінічної форми атопічного маршу. Своєю чергою,

зменшення ступеня тяжкості окремої atopічної хвороби або відсутність синдрому бронхіальної обструкції зменшить потребу в фармакологічних препаратах, подовжить час ремісії або контрольованих форм захворювання, безсимптомних днів та тижнів – всі вищенаведені зміни зменшать економічне навантаження на бюджет родин пацієнтів, підвищать якість життя дітей, покращать та прискорять духовно-розумовий і фізичний розвиток, який є однією з головних цінностей існування людського суспільства, особливо в умовах війни.

Впровадження результатів дослідження. В практичну роботу закладів охорони здоров'я: Алергологічний центр з діагностикою медикаментозної алергії у дітей та жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України», м. Київ; Центр дитячої алергології і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя; медичний центр «Довголіття», м. Львів; Центр спеціалізованої педіатричної допомоги комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради, м.Полтава; дитяче стаціонарне відділення Алергоцентру КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», м. Дніпро. В учбовий процес: кафедра педіатрії №2 Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів і кафедра педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дане наукове дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (№ держреєстрації 0118U006629) та «Прецизійні підходи до діагностики

та лікування соматичних та ендокринних захворювань у дітей» (№ держреєстрації 0123U105100).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням дисертанта. Автором роботи самостійно проведено відбір хворих та сформовано групи дослідження, здійснено клінічне спостереження набраних дітей, хворих на АХ (АД, АР, АРК, АР/АРК та БА) основної групи та дітей контрольної групи, здорових щодо АХ та хворих на патології шлунково-кишкового тракту. Автором була заповнена первинна документація на пацієнтів обох вищеназваних груп, отримані та статистично оброблені результати генотипування та біохімічних досліджень.

Автором самостійно проведені огляд, опитування та фізикальне обстеження дітей основної та контрольної груп, забір матеріалу для генотипування, оцінка ступенів тяжкості atopічного дерматиту за шкалою SCORAD та ступенів контрольованості бронхіальної астми за АСТ-тестом.

Дисертантом систематизовано і узагальнено одержані результати дослідження, проведено статистичний аналіз, самостійно написані та оформлені всі розділи дисертації, сформульовані висновки, розроблені практичні рекомендації. Автор забезпечив апробацію, впровадження в клінічну практику та учбовий процес її результатів, а також їх публікацію у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз та схвалених ДАК України.

Дисертант безпосередньо розробив та склав інтегральні моделі персоніфікованої предикативної генотип-асоційованої діагностики різних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації оприлюднено та обговорено на: щорічних конгресах Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI: Lisbon, 2019; Prague, 2022; Hamburg, 2023; Valenica, 2024), щорічному Конгресі Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутріціології (ESPGHAN – 2018, Geneva); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті акад. Б.Я. Резніка «Новітні медичні технології в педіатричній науці, практиці і освіті» (м. Одеса: 2021, 2022, 2023 рр.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Дніпровській алергосаміт» (м. Дніпро: 2020, 2021, 2023, 2024 рр.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги (м. Київ: 2019, 2023, 2024 рр.); щорічній Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниківські читання) (м. Київ: 2021, 2022, 2024); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Педіатрія – на все життя (для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, імунологів, ревматологів, гастроентерологів та сімейних лікарів)», присвяченій 100-річчю з дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та 100-річчю з дня заснування кафедри педіатрії № 1 (м. Київ, 16-18.11.2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро: 2021, 2022, 2023, 2024 рр.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», приуроченої до 100-річного ювілею Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» Національної академії медичних наук України» (м. Харків, 2022 р.).

Публікації

За результатами дисертації опубліковано 20 статей, 17 з яких опубліковані у фахових наукових виданнях категорій «А» та «Б» ДАК України, у тому числі 11 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, 3 з яких – у виданнях іноземних держав, що індексуються у Scopus та Web of Science. Повнота опублікування результатів відповідає вимогам наказу МОН України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» (23.09.2019 №1220) та п.8 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України від 17.11.2021 №1197). Обсяг статей є достатнім для презентацій результатів дисертаційного дослідження.

Обсяг та структура дисертації

Текст дисертації викладений на 344 сторінках, ілюстрований 107 таблицями, 67 рисунками та 6 формулами (займають 19 сторінок). Структура даної роботи складається з вступу, огляду літератури, розділу характеристики хворих та методів дослідження, 10 розділів власних досліджень, заключних розділів «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», «Висновки» та «Практичні рекомендації», списку використаних літературних джерел, який включає 200 найменувань (24 – кирилицею, 176 – латиною) і займає 30 сторінок та додатків А і Б (7 сторінок).

РОЗДІЛ 1. ДІАГНОСТИКА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ПЕРСОНІФІКАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Атопічний марш

Атопічні хвороби (АХ), зокрема атопічний дерматит (АД), мають у своєму механізмі патогенезу асоціацію з багатьма факторами внутрішнього і навколишнього середовища, які взаємодіють між собою. До цього часу вважається, що АМ починається з АД як стартового майданчику на основі розвитку харчової алергії (ХА) з гіперсекрецією IgE до певних продуктів харчування, і доповнюється АР та/або БА [35]. Тому, нозології АМ представляють собою клінічні прояви гіперпродукції IgE як відповіді на контакт з алергенами оточуючого середовища. У дітей з раннім початком АД у вигляді тяжкої форми, ХА розвивається впродовж 1-4 місяців життя, торуючи шлях до подальших форм та фенотипів АМ [36]. К. Флор та Д. Манн [37] вказують на клімат та умови проживання у помешканні, міський або сільський спосіб життя, дієтичний стереотип та моделі харчування, забруднення повітря аерополітантами, експозицію до мікробів, особливо на першому році життя та соціоекономічний статус як фактори започаткування запалення шкіри при АД у дітей. Тим не менш, за десятиріччя, що пройшло, з'явилися дані про незалежний розвиток фенотипів АД та інших АХ одночасно зі спільними механізмами розвитку для всіх АХ [38].

Гістологічно АМ - це розвиток шкірно-слизового синдрому у вигляді переходу процесу запалення зі шкіри на слизові оболонки верхніх і, послідовно, нижніх дихальних шляхів. Одна з причин трансформації АД у комбіновані фенотипи з АР або АРК (АР/АРК) – недостатній терапевтичний контроль через нерозуміння всіх механізмів розвитку атопічного запалення. Головним етіопатогенетичним фактором розвитку АД, АР/АРК та БА як фенотипних варіантів АМ є сенсibiliзація до алергенів, яка підвищує ризик розвитку АД у 2,7 рази, АР - у 3,1 рази, БА- у 2,9 рази [39]. Ступінь тяжкості АД у дітей молодшого

віку – це ступінь інтенсивності запалення у шкірі, яка переноситься на слизові оболонки дихальних шляхів при міграції запалення – чим вона вища, тим вищі ризики прогресії АМ з формуванням поліорганичних фенотипів АД у комбінації з АР/АРК та/або БА. Вищевказане підтверджене у дослідженні А. Паллера та спіавт., в якому вказано на наступні фактори ризику трансформації АД у дітей у різні фенотипи АМ: вік початку та сімейна історія atopії, мутації гену *FLG*, полівалентна сенсibilізація та нефермерське середовище зростання дитини [40].

У дослідженні О. Мозирської, О. Волосовця, С. Кривоустова та спіавт. [41] вказується, що SNV rs4696480 гену *TLR2* не пов'язаний з сенсibilізацією до грибків роду *Malassezia*, проте його гомозиготний генотип AA був значимо частішим серед пацієнтів з середньо-тяжким та тяжким АД. Т.Бібер та спіавт. пропонують визначення біомаркерів для відомих натеper фенотипів та ендofенотипів АД та його варіантів прогресії у АМ – це дасть змогу прогнозувати та керувати траєкторіями його розвитку в майбутньому за допомогою персоніфікованих терапевтичних інтервенцій [42].

За природою, першою формою atopії у дітей раннього віку є ХА. Сам термін ХА потребує визначення для розуміння проблеми та диференційної діагностики з харчовою непереносимістю та токсичними реакціями, спричиненими продуктами харчування, які не мають механізмів прогресування в АМ. Дж. Тернбул та спіавт. [43] дають наступне визначення ХА: це несприятлива імуноопосередкована реакція, яка виникає при вживанні причинної їжі та зникає при її униканні. ХА також може бути визначена як ускладнена імунна відповідь на харчовий протеїн. Імунопатогенез ХА є складним процесом, який може залучати множинні ланки імуноної системи. Деякі фактори ризику, пов'язані, насамперед, з їжею: перетравлення, шлях експозиції до харчових алергенів (гастроінтестинальний або перкутанний чи респіраторний), їх доза та природа, час експозиції, показник всмоктування протеїнів з даного алергену тощо. Непрямі фактори ризику включають в себе генетичні - SNV, патологічні продукти

яких беруть участь в алергічному запаленні, вік дитини, її індивідуальний та сімейний алергологічний анамнез (особливо, atopічний анамнез), захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та дефекти імунної системи. Механізми розвитку ХА можуть бути розділені на імуноглобулін-Е-(IgE-опосередковані), неопосередковані IgE та змішаного характеру. Механізм IgE-опосередкованої ХА проявляється при появі титру специфічних IgE до причинних продуктів харчування виникненням симптомів АД. Клінічні маніфестації IgE-опосередкованих реакцій включають генералізовану кропив'янку, нудоту, блювоту, діарею, зниження артеріального тиску (гіпотензію) та анафілактичний шок. Поворотною ланкою у розвитку ХА є диференціювання Th₂-клітин з їх «наївних» попередників під впливом цитохімічного медіатора-ліганда OX40L, що він виробляється дендритними клітинами після контакту з причинним алергеном. Дослідження останніх років виявили епігенетичні порушення метилювання генів, відповідальних за регуляцію активності Т-клітин та, окремо активність Т-хелперів 1 типу (Th1) та Т-хелперів 2 типу (Th2), що призводить до виникнення ХА як стартового майданчику для розвитку АМ[44].

1.2. Генотип-діагностика харчової алергії та atopічних хвороб у дітей

Впродовж двох останніх десятиріч концепція АМ отримала підвищену увагу: освітлено генетичну складову механізмів АМ та розширено спектр терапевтичних інтервенцій щодо контролю над його нозологіями [37, 45].

Сучасна дитяча алергологія та медична генетика стоять на початку шляху висвітлення асоціацій генетичних детермінант організму, способу життя та експозиції до причинних алергенів з розвитком АХ у дітей. Дослідження генетичних асоціацій atopії та ХА вже ідентифікували кількість генів, які грають важливу роль у каскадах алергічного запалення і, таким чином, представляють собою фактори ризику її виникнення у дітей.

Виявлені в сучасних дослідженнях гени-кандидати вказують на роль епідермальних бар'єрних функцій, вроджений адаптивний імунітет, сигнальні механізми сімейства інтерлейкіну-1 (IL-1), шлях обміну вітаміну Д3 та фактора росту нервів у патогенезі АД як одного з перших проявів ХА.

У розвитку хронічного запалення на слизовій оболонці бронхів при БА беруть участь понад 100 цитокінів, отже це захворювання АМ є складним генетично детермінованим процесом. Набір етіологічних факторів та їх комбінацій є індивідуальними у кожного пацієнта, при цьому, деякі дослідники вказують на переважання ролі генетичних факторів у розвитку АМ [46]. Декілька досліджень наводять свідчення про комплексну взаємодію та регуляцію IgE-опосередкованої алергії факторами генотипу та навколишнього середовища при ХА [47].

Важливим для розуміння механізмів патогенезу АД є хромосомна ділянка 1q21, яка містить гени, що кодують білки епідермального комплексу диференціації – філагрин (FLG), лорікрин, інволюкрин тощо. FLG – білок епідермісу, який утворює захисний бар'єр, що перешкоджає втраті води та проникненню алергенів та мікроорганізмів. FLG – це проміжний філамент-асоційований протеїн, який збирає проміжні волокна кератину в епідермісі ссавців. Він на початку синтезується як поліпротеїновий прекурсор, профілагрин (що складається з 324 множинних філагринових одиниць) та знаходиться у кератогіалінових гранулах, після чого протеолітично трансформується у індивідуальні функціональні молекули філагрину. Один з останніх системних оглядів та мета-аналіз групи грецьких дослідників визначив провідну роль SNV гену *FLG* в розвитку АД у осіб як європейського, так і азіатського походження, та виявив два нових локуси, SNV яких є кандидатами на роль причинних у розвитку цього захворювання - інтерлейкин 18 (*IL-18*) та фактор росту пухлин бета 1 (*TGFBI*) [48].

Проривом в розумінні ролі FLG прогресії АМ стало відкриття мутацій з втратою функції в гені *FLG*, яке запровадило генетичне свідчення взаємозв'язку

дефіциту бар'єрної функції шкіри і АД з патогенетично пов'язаним розвитком БА і формуванням поліорганності ураження [49].

Вищевказані знахідки підтверджуються гіпотезою так званої «шкіри, що протікає», і яка, разом із підвищеною експозицією до алергенів та дисбалансу мікробіоти шкіри на фоні генетичної дисфункції, є факторами, які призводять до розвитку АМ [50]. У даному дослідженні також була встановлена асоціація між АД та БА на основі генетичної плейотропії гену *FLG*. Одне з останніх досліджень впливу мутацій з втратою функції в гені філагрину підтверджує виникнення патогенетичного каскаду: збільшення трансепідермальної втрати води, що виникає у віковому інтервалі 3-6 місяців, а також виникнення сухості шкіри тулуба та розгинальних поверхонь кінцівок в цей же віковий період – це є головною підвалиною розвитку АД в періоді раннього дитячого віку [51]. Тому, багато дослідників і дослідницьких груп роблять висновок про те, що патологічні зміни гену філагрину – зокрема, мутації з втратою функції - є важливим фактором ризику розвитку різних за морфологією і тяжкістю форм АД [52, 53, 54]. Водночас вказується на расові відмінності у видах досліджуваних мутацій - R501X, 2282del4, R2447X, S3247X, 3702delG, and 3673delC, а також – на зустрічальність даних мутацій в залежності від широт проживання етнічних груп.

Ґрунтуючись на базових механізмах патогенезу АД, виникла думка про відновлення та підтримання цілісності шкірного бар'єру як терапевтичної стратегії попередження прогресії АМ у вигляді приєднання БА у когорти пацієнтів з мутаціями гену *FLG* та без них. Це підтверджується дослідженнями останнього десятиріччя щодо попередження розвитку екземи [55, 56]. Тим не менш, довготривалий ефект у пацієнтів даного фенотипу з АМ ще має бути продемонстрований зважаючи на недостатньо висвітлені механізми розвитку алергічного atopічного запалення у дітей.

Поточним методом вибору для ідентифікації комплексних захворювань, що забезпечують виявлення асоціацій з 500 000 + (> 5% частоти) типових SNV,

охоплюючи весь геном, є пангеномні дослідження асоціацій (genome-wide association studies - GWAS). Наріжним каменем двох останніх десятиріч в розшифровці нових механізмів АХ і АМ, в тому числі, за допомогою GWAS, стало відкриття і інтенсивна розробка однонуклеотидних варіацій (single nucleotide variations – SNV) або однонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphisms - SNP) генів, які асоційовані з патогенезом АМ. Ці стани генотипу є не мутаціями, які протікають за механізмами делеції, дуплікації, трансверсії, трансцизії або інсерції, а вродженими варіантами структури нуклеотидів, які відрізняються один від одного заміною однієї азотистої основи (цитозин, тимін, аденін, гуанін) на іншу.

SNV генів та їх взаємодія з факторами оточуючого середовища визначають перебіг патофізіологічних процесів в організмі людини, зокрема схильність і розвиток АХ та фенотипів АМ, які починаються з АД, в дитячому віці [57, 58].

Звертаючись до SNV гену *FLG*, можна ще раз стверджувати, що носії його патологічних варіантів мають в 3 рази вищу вірогідність розвитку АД ніж особи без носійства. Цей ефект є надзвичайно важливим для визначення біологічних змін при АД. У мета-аналізі пан-геномних досліджень асоціацій Lavinia Paternoster та співавт. [59] виявлено нові для тогочасного етапу досліджень SNV (rs7927894; rs6010620). У цьому дослідженні був проведений мета-аналіз 5606 хворих на АД та 20565 дітей контрольної групи з 16 когорт досліджуваної популяції, потім були вивчені 10 локусів, найбільш поширених серед 5419 хворих на АД та 19833 хворих контрольних груп з 14 досліджень. Була відтворена асоціація SNV rs7927894 та rs6010620 локусу філагрину з АД. Також, у даному дослідженні були визначені 3 нові локуси ризику для АД (11q31.1, 19p13.2, 5q31). На додаток, був визначений новий пангеномний значущий сигнал у цитокіновому кластері на 5q31.1 внаслідок двох сигналів, одному з центром у RAD50/IL13 та другому на IL4/KIF3A. Це підтверджується знахідками у подальших дослідженнях, які включені до даного огляду літератури.

Зокрема, деякі дослідження вказують на дані про асоціацію мутацій гену філагрину як філамент-агрегуючого фактору та розвитку АД [60]. Відкриття мутацій з втратою функції філагрину запровадило розуміння зв'язку АД та послідовного розвитку atopічної БА, зокрема, у пацієнтів європейських популяцій та встановило роль та вплив пошкодженого шкірного бар'єру у розвитку atopічної хвороби як процесу [61]. Результати цільових аналізів, пангеномних досліджень асоціацій за допомогою імуночипів та транскриптомних і епігенетичних досліджень дають змогу розділити гени, що залучені до АХ, на дві основні підгрупи - гени шкірного бар'єру та імунної відповіді. У більшості випадків АХ ці два головні шляхи перетинаються, формуючі вторинні каскади запалення, які клінічно проявляються, зокрема, АД, АР/АРК та БА.

Цікавим є факт, що дефекти в гені філагрину асоційовані з підвищеним ризиком розвитку АД разом з епігенетичними дефектами [62]. Проте, роль неменделівських варіантів вищезазначеного гену у патогенезі алергічного запалення у шкірі та слизових оболонках дихальних шляхів на даний момент висвітлена недостатньо. Так, гаплотип T SNV rs7927894 *FLG* з хромосомного регіону 11q13.5 вказаний як такий, що має асоціацію з початком АД (ВШ=1.39, 95%ДІ 1.12-1.73, $p=0.003$) з та персистуючим цілорічним АР (ВШ=1.24, 95%ДІ 1,07-1,43, $p=0.013$); проте, достовірної асоціації з розвитком atopічної БА встановлено не було [63]. Дослідження цією ж групою дослідників інших SNV rs7930763, rs2513517, rs7125552 вищезгаданого гену дозволили зробити висновок про збільшення ризиків виникнення АД та персистуючої форми цілорічного АР для T-алелю rs7927894 *FLG* кумулятивно з G-алелем у rs7125552 *FLG*. Наявність стрижневого захворювання у вигляді АД збільшувала шанси розвитку АР – від ВШ=1,78, (95%ДІ 1,16-1,73, $p=0,009$) до ВШ=2,84, (95%ДІ 2,08-3,88, $p=0,006$). Одне з останніх досліджень ролі мутацій з втратою функції *FLG* у розвитку АД продемонструвало збільшення розповсюдженості цих мутацій у мешканців північної півкулі, водночас, не у всіх етнічних групах [64]. Дослідження

генотипування високої щільності консорціуму дослідників на чолі з С. Вайдінгером [65], проведене на дорослих популяціях з Німеччини, Ірландії, Японії та Китаї (2425 пацієнтів німецької популяції з АД в порівнянні з 5449 пацієнтами контрольної групи з послідовною реплікацією у 7196 пацієнтів когорти основної групи та 15480 пацієнтів контрольної групи німецької популяції), підтвердило 11 локусів, які є причинними для розвитку АД, що складає 14,4% від його загального генетичного апарату. Треба відмітити, що вищеперераховані дослідження були проведені на когортах дорослих пацієнтів, що зменшує їх релевантність до об'єкту власного дослідження у даній дисертаційній роботі. Гіпотеза про оригінальну роль SNV rs7927894 *FLG* у розвитку АХ у дітей була підтверджена дослідженнями на педіатричних та дорослих популяціях кавказського походження на початку минулого десятиріччя [66].

В розвитку ідеї прогресії АМ у вигляді приєднання до АД АР/АРК та/або БА існує низка досліджень про вплив мутацій з втратою функції *FLG* на підвищені ризики розвитку АР та БА у віці до 10 та до 18 років [65, 66]. Й. Понинська та співавт. [67] вказують на асоціацію генотипів *FLG* 2282del4 та R501X з розвитком АД та АР/АРК і БА, що вони були пов'язані з дефектами шкірного бар'єру у дослідженнях цієї групи.

Останнім часом, з розвитком машинної обробки великих масивів даних, були відкриті біля 30 нових локусів, пов'язаних з ризиком розвитку АД, у різних популяціях [68]. Пангеномний та пантранскриптомний аналізи даних з біобанку Великої Британії у дорослих з початком БА у віці до та після 12 років виявили більшу роль мутацій гену *FLG* у виникненні БА в дитячому віці в порівнянні з дорослим станом організму [69]. Інше дослідження зв'язку генотипів та типових (АД, АР, БА) і латентних АХ у когортах ALSPAC і MAAS підтвердило необхідність визначення індивідуальних генів, відповідальних за розвиток окремих АХ [70].

Для визначення і уточнення ролі генетичних факторів були поведені близнюкові дослідження [71, 72]. Вони визначали роль генотипу пацієнтів в розвитку АД в порівнянні з факторами оточуючого середовища. Було визначено більшу захворюваність на АД серед однайцевих, ніж серед різнояцевих близнюків, підтверджуючи, що генетичні фактори грають провідну роль в розвитку АД. Також, було встановлено, що мутації з втратою функції філагрину викликають більший ризик (45% з усієї когорти - розвитку АД) у дизиготних близнюків. Більше того, ці дослідження дозволили прояснити відповідну пропорцію виникнення БА у дизиготних близнюків, хворих на АД [71]. У відношенні БА, ступінь ролі генетичного апарату (rs2305480 GSDMB) була визначена, у середньому, на рівні 82% [73]. Провідним методом вивчення вищезазначеного є пан-геномні дослідження асоціацій різних SNV з порівнянням патернів ДНК хворих на БА з патернами ДНК фенотипічно здорових людей у одних і тих самих популяціях [74]. Нещодавні дослідження вказують на наступні головні фактори ризику трансформації АД у дітей при прогресії АМ: вік початку та сімейна історія атопії, мутації гену *FLG*, полісенсифілізація та фермерське середовище зростання дитини. Для визначення ролі та послідовності цих факторів у стимулюванні Th2-опосередкованої відповіді при АМ потрібні дослідження пацієнтів з репарацією шкірного бар'єру та або зміною мікробіома кишечника і експозиції до алергенів [75].

1.3. Вплив SNV гену тимічного стромального лімфоцитину

Паралельні дослідження генетичного фону та підґрунтя АД та АМ виявили SNV rs6661961 у комплексі епідермальної диференціації на хромосомі 1q21. Інші GWAS-дослідження у рамках дисертаційної роботи N-E. Rejmerink виявили черговий регіон, пов'язаний з атопічними хворобами (АХ) - 5q22.1, який відповідальний за синтез трансмембранного протеїну-232 (TMEM 232), солютного носія сімейства 25, частки 46 (SLC25A46) та тимічного стромального

лімфопостину (TSLP), який посилює імунну відповідь, опосередковану Т-хелперами 2 типу [76]. Важливу роль цитокінів епітеліальних клітин шкіри, таких як TSLP, інтерлейкінів 25 та 33 (interleukines 25, 33 - IL-25, IL-33) у розвитку АД як топографічного прояву харчової алергії (ХА) з трансформацію в БА в рамках АМ було виявлено у дослідженні Х. Хан та співавт. [77]. Дослідження попередніх років продемонстрували, що цитокін TSLP є одним з ключових елементів патогенезу АХ та АМ. TSLP є інтерлейкін-7-подібним цитокіном, який індукує мієлоїдні дендритні клітини до розвитку Т-хелпер-2 опосередкованої імунної відповіді, підвищує інтенсивність Th-клітинної поляризації, може прямо впливати на тканинні базофіли, макрофаги та вроджені імунні клітини (innate lymphoid cells – ILC, англ.). Таким чином, ця молекула є одним з головних стимуляторів каскадів вродженого та адаптивного Th-2-опосередкованого запалення в шкірі як основи патогенезу АД [79]. Окрім вищеназваних механізмів, TSLP був визначений як один з важливих біомаркерів, які пригнічують експресію філагрину кератиноцитами шкіри [80].

Подальші дослідження на мишачих моделях продемонстрували, що TSLP є ключовим тригером АМ. Ці знахідки підкреслили, що відновлення та догляд за пошкодженим шкірним бар'єром в комбінації з нейтралізацією ключових цитокінів патогенезу може попередити виникнення або зупинити прогресію АМ у дітей [81].

Групою дослідників на чолі з Х. Хан на експериментальних моделях була відтворена модель сенісбілізації з розвитком АМ через інтрадермальне введення TSLP в присутності антигену [82] та розвитком алергічного діарейного синдрому при оральному введенні антигену. Дослідження на різних етнічних групах продемонстрували цю роль у вигляді асоціації SNV гену *TSLP* зі ступенем тяжкості та персистенції АД [83]. Зокрема, визначено, що SNV rs1898671 як такий, що є асоційованим з менш тяжким АД у дітей кавказької раси, і посилюваним двома мутаціями з втратою функції філагрину [84]. У подальших

дослідженнях даного SNV було виявлено, що він мав протективний ефект щодо розвитку АД у носіїв гетерозиготних варіантів, ніж у носіїв гомозиготних варіантів [85].

Вищенаведені дані вказують на важливість ролі TSLP у започаткуванні та розвитку алергічного запалення у всіх топографіях АХ – АД, АР/АРК, БА. Він відповідає за запуск Th₂-асоційованого запалення у шкірі та інших органах, вкритих епітеліальними оболонками, маючи пряму дію на недиференційовані Т-хелпери (CD-4 клітини), В-лімфоцити, тканинні дендроцити, базофіли та натуральні кілери, підтримуючи Th₂-гомеостаз бар'єрних органів [86]. Зокрема, стимуляція рецепторного гетерокомплексу на поверхні мембран дендритних клітин є одним з ключових механізмів розвитку дитячої БА – розуміння його, на думку авторів, дасть змогу розробити кращі превентивні стратегії щодо цього. Інша група дослідників вивчила зв'язок та вплив SNV rs2289278 гену *TSLP* на ризик розвитку БА у дітей. Вони отримали дані про те, що генотипний варіант С/С підвищував шанси даного варіанту прогресії АМ до 1,9 раза, як і дітей з підтвердженою алергічною сенсibiliзацією. Було також встановлено, що ризик БА у пацієнтів з алелем С rs2289278 гену *TSLP* підвищувався більше, ніж у 8 разів [87]. В іншому аналізі мультифакторних причин розвитку запалення в дихальних шляхах при БА було вказано на проведені GWAS щодо підвищення ризиків в SNV rs1837253 гену *TSLP* та кандидатного SNV rs3806933 (у пацієнтів чоловічої статі) [88]. Група дослідників під керівництвом А. Мурхед встановила протективний ефект SNV rs1837253 гену *TSLP*, що підтвердило результати GWAS з цього поліморфізму [89].

Іншим відкритим питанням сьогоденного етапу вивчення TSLP є роль, яку відіграють його коротколанцюгові варіанти у регуляції алергічного запалення у дихальних шляхах та як вони взаємодіють з основними – довголанцюговими - формами TSLP [90]. Автори дослідження роблять висновок про ефективні таргетування рівнів TSLP тільки при їх підвищенні та Th₂-опосередкованого

алергічного запалення. Інші дослідження вказують на роль TSLP у патогенезі з іншими АХ: загальним фенотипом алергічних захворювань, індукуючи TLR4-опосередковану вісь TSLP/OX40L/OX40, що вона викликає розвиток дендроцита Th₂-опосередкованого запалення на епітелії слизової оболонки дихальних шляхів [91], а також патологічне функціонування опасистих клітин при АД та БА [92].

Однак, на даний час, у профільній вітчизняній та міжнародній літературі існує дефіцит даних, які б достойменно розкривали би роль SNV гену *TSLP* у розвитку АХ у дітей, зокрема, моноорганних та поліорганних фенотипів АМ. Так, є свідчення про те, що у дітей турецької популяції, хворих на БА, є вища частота зустрічальності SNV rs11466749 і rs10073816 гену *TSLP* в порівнянні зі здоровими дітьми. Водночас, наявні роботи, які розвивають гіпотезу про роль SNV гену *TSLP* у схильності до БА у різних етнічних когортах [94]. В дослідженні М. Харада та співавт. [95] показано стимулюючу роль rs3806933 *TSLP* у розвитку БА як у дітей, так і у дорослих, а також – пригнічуючий вплив комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду та сальметерола на експресію мРНК TSLP.

1.4. Вплив SNV гену оросомукоїд-1-подібного білку 3, *IL1RL1* та *IL33*

Ген оросомукоїд-1-подібного білку 3 або сфінголіпідного регулятора біосинтезу (*ORMDL3*) з повною довжиною 6560 bps, включає три екзони та кодує білок з 153 амінокислот з чотирма вірогідними трансмембранними доменами, які закріплені на ендоплазматичному ретикулумі. Ген *ORMDL3* розташований в хромосомі 17q21 і належить до нового сімейства генів ORM, який відіграє важливу роль у негативній регуляції сфінголіпідного гомеостазу, і підвищує ризик розвитку БА як і синтез Th₂-асоційованих цитокінів [96]. Ділянка 17q21, яка містить в собі ген *ORMDL3* специфічно асоційована з ризиком дитячої БА.

Нещодавно було виявлено, що білок *ORMDL3* змінює ендоплазматичний ретикулум, опосередкований Ca^{2+} -гомеостазом, і полегшує розгорнуту білкову відповідь, яка розглядається як ендогенний індуктор запалення [97].

У дослідженні Л. Ахабір та Е. Сендфорда [98], було наведено, що найсильнішу асоціацію з ризиком дитячої БА мають SNV гену *ORMDL3*, *GSDMB* та *ZPBP2*. Авторами підтверджено гіпотезу про роль генів регіону 17q21, зокрема гену *ORMDL3*, у виникненні БА. У дослідженнях Дж. Оно та співавт. [99] було вказано на пряму асоціацію SNV *ORMDL3* з патогенезом синдрому гіперреактивності бронхів та БА, що відкриває нові діагностичні і терапевтичні можливості при БА. У продовженні дослідження даної групи SNV, було встановлено, що дигідроцераміди та кераміди цільної крові у хворих на БА були знижені у порівнянні зі здоровими учасниками дослідження - носіями rs7216389 та rs8076131 гену *ORMDL3* [100]. Також було визначено нижчий рівень синтезу сфінголіпідів у хворих на БА у порівнянні зі здоровими учасниками контрольної групи. Один з мета-аналізів, проведений у 2015 році, дав наступні результати тринадцяти досліджень за моделлю «випадок-контроль»: алель Т у гетерозиготному та гомозиготному поєднанні С/Т та Т/Т підвищують ризик розвитку БА як у дітей, так і у дорослих при носійстві SNV rs7216389 гену *ORMDL3*; водночас, алель Т при SNV rs11650680 або rs12603332 має протективні властивості відносно ризику розвитку БА [101].

За даними результатів великомасштабного пан-геномного дослідження асоціацій (GWAS), проведеного М. Моффат та співавт. [102], варіанти у ділянці *ORMDL3/GDMB* асоціюються з підвищеним ризиком БА саме в дитячому віці; зокрема – це SNV rs7216389 гену *ORMDL3*. Асоціації між SNV генів *IL1RL1* та *IL33* виявилися найбільш асоційованими з atopічною БА, на противагу неатопічній БА. У вже загаданому GWAS-дослідженні було проведено визначення генетичної різниці між ендотипами АД – «АД + БА» та «АД без БА». Результати показали, що *FLG*-локус 5q31 між RAD 50 та *IL13*-локусами,

11q13.5-локус були асоційовані з коморбідністю АД та БА. У іншому дослідженні із застосуванням більш строгих критеріїв АМ (початок АД до 3 років та початок БА до 16 років) І. Маренхольц та співавт. [103] провели мета-аналіз для знаходження генетичних маркерів АМ у хворих європейського походження. Це дослідження підтвердило результати попереднього GWAS-дослідження, та, на додачу, були отримані 2 нових локуси (6p12.3/*EFHC1* та 12q21.3/*SLC6A15*), пов'язані з розвитком АМ. Дуже важливо те, що обидва дослідження вказали на сильну асоціацію генів ризику розвитку АД у виникненні БА в якості ступеня АМ, підтримуючи емпіричне спостереження, що дитяча екзема є фактором схильності розвитку БА. Визначення причинного механізму за цією асоціацією може надати глибше розуміння механізмів розвитку БА та персоніфікувати діагностику, а отже, і лікування дітей з АХ [104].

1.5. Вплив комбінованих генотипів на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей

Водночас з прогресом досліджень, які виявили причинні SNV для виявлення моноорганних фенотипів АМ - АД, АР, БА - тільки у 2014 році з'явився мета-аналіз GWAS з метою виявлення SNV, які зумовлюють виникнення як моноорганного фенотипу (МОФ) БА, так й її полі-органного фенотипу (ПОФ) в поєднанні з сінною лихоманкою або АР/АРК [105]. Його результатами стали виявлені асоціації та зв'язки з фенотипами БА: для МОФ БА – це SNV гасдерміну А та тимічного стромального лімфопоетину; для ПОФ БА з АР/АРК – це С-алель rs62026376 та rs41295115 біля локусу *IL2RA* та rs76043829 у локусі *TNS1*. В тому ж дослідженні М. Феррейра та співавт [105] було визначено роль SNV причинних генів в розвитку різних фенотипів atopічних хвороб окремо – 15% для БА, 22% для АР/АРК та 9% для АД. В інших дослідженнях були виявлені гени з перехресним впливом на ризик розвитку БА та її поєднання з АД та АР/АРК [106]. А. Йохансон та співавт. провели одне з перших досліджень, яке виявило

SNV з перехресним впливом на комбінований фенотип БА та АР/АРК і АД - *SMAD7*, *KLF2* та *RIN3*, деякі з котрих були асоційовані з рівнями IgE та еозинофілії в крові [107]. Консорціум дослідників на чолі з М. Феррейрою у 2019 році провів нове GWAS-дослідження з тестуванням 19432 генів, з яких було визначено 11 локусів, які не були встановлені як такі, що мають асоціації з АХ у попередніх аналогічних дослідженнях цього консорціуму. Зокрема, у 9 генів з 11 була встановлена функція, прямо асоційована з АХ: *FOSL2*, *VPRBP*, *IPCEF1*, *PRR5L*, *NCF4*, *APOBR*, *IL27*, *ATXN2L* та *LAT*. Для 14 генів був визначений ефект підвищення ризику розвитку АХ, включаючи ген *IL27* [108]. У більш пізньому дослідженні, були визначені локуси кількісного вираження рис, які визначають ранній або пізній початок БА у осіб європейського походження: *ADAM15*, *FOSL2*, *TRIM8*, *BMPR2*, *CD200R1*, *PRKCQ*, *NOD2*, *SMAD4*, *ABCA7* та *UBE2L3* [109]. Варіанти цих генів – при їх подальшому дослідженні дадуть змогу зрозуміти патофізіологію різних фенотипічних варіантів БА, зокрема, у дітей.

1.6. Прогресія atopічного маршу та SNV генів рецепторів до глюкокортикостероїдів

В останні 10 років було опубліковано, як мінімум, 45 GWAS-досліджень, в яких були визначені гени, що вони визначають ступені ризику або протекції щодо розвитку різних АХ: 25 - для БА, 8 - для АД, 4 – для ХА, 6 – для хвороб АМ у різних фенотипних комбінаціях [109]. Це та більш пізні GWAS-дослідження та їх мета-аналізи, мають за спільне висновок про велике перехреснування причинних генів, які є загальним генетичним підґрунтям для АД, АР/АРК, БА та ХА як однієї з етіологічних форм даних АХ [110].

У світі сучасних досліджень з вивчення ролі експресії генів в розвитку та маніфестації БА перспективними виявляються дослідження по вивченню SNV генів рецепторів до ГКС (*NR3C1/hr-NR3C1*, ядерна рецепторна субродина 3, група С, член 1). Ці рецептори зосереджені у цитоплазмі та нуклеоплазмі та

відповідають за ефекти напівсинтетичних та синтетичних ГКС. Ген *hr-NR3C1* кодує синтез ГКР, який має 2 функції: як фактор транскрипції зв'язується з елементами відповіді на препарати ГКС у промотерах генів відповіді та активує їхню транскрипцію, і є регулятором інших факторів транскрипції. Даний рецептор типово знаходиться у цитоплазмі та, при зв'язуванні з лігандами, транспортується до ядра клітини. Далі має місце наступний механізм: активований ядерно-розташований ГКР зв'язується з інтерактивним протеїном-1 глюкокортикоїдного рецептора, коактиватором-1 стероїдного рецептора, коактиваторами факторів транскрипції CBP, p300/CBP, PCAF та глюкокортикостероїдним *cis*-елементом (GRE), 5'-TGTACAnnnTCTTGT-3' (де n - будь-який нуклеотид) промотора стероїд-сенситивних генів. Він бере участь у реалізації запальної відповіді, клітинної проліферації та диференціації у цільових тканинах. Структурні мутації нуклеотидів можуть призводити до зниження кількості α -копій ГКР та їх чутливості у шкірі і слизових оболонках та до підвищеного синтезу IgE.

При хворобах АМ ГКС є найпотужнішими засобами для купування клінічних проявів запалення на шкірі та слизових оболонках у стані загострення або поза контролем. У практиці дитячих алергологів ці препарати часто є препаратами вибору і, одночасно, останньої лінії, що дозволяють приборкати клінічні прояви дерматиту, риніту та ринокон'юнктивіту і астми, які не піддаються лікуванню іншими групами препаратів.

Ефекти поліморфізмів при БА та інших АХ були показано на початку минулого десятиріччя групою дослідників на чолі з М. Панеком [111, 112]. Зокрема, було встановлено, що SNV Tth111I гену *hr-NR3C1* грають важливу роль в розвитку хронічного бронхіту, який з часом може трансформуватися у БА. Мутації цього гену асоційовані з генералізованою резистентністю до ГКС.

В результаті аналізу доступних літературних джерел, було висунуто гіпотезу, про асоціації поліморфізмів гену *hr-NR3C1* у варіантах - rs10052957 та rs41423247 з розвитком АХ та АМ. Згідно неї, SNV *hr-NR3C1* rs10052957 та

rs41423247 мають антагоністичні ефекти на активність рецепторів ГКС: rs10052957 гену *hr-NR3C1* викликає заміну C>T, при якій збільшується синтез неактивних β -копій ГКС-рецепторів, тим часом як варіант rs41423247 викликає заміну C>G, значимо змінюючи альтернативний сплайсинг (зрощення) *hr-NR3C1* з підвищенням синтезу α -копій і відповідно зменшуючи синтез неактивних β -форм рецепторів ГКС. Вищенаведені зміни підвищують біохімічну і клінічну чутливість рецепторів ГКС до препаратів ГКС у шкірі та слизових оболонках. Додаткові ізоформи, які походять від використання альтернативних ділянок ініціації трансляції, також описані і мають своє функціональне значення, представляючи собою різні моделі трафіку сигналів з цитоплазми до ядра та визначену транскрипціональну активність. Повна резистентність до ГКС - рідке явище, за оцінками, воно вражає 1:1000 пацієнтів з БА. Зараз розрізняють 2 типи резистентності до ГКС: 1 тип – резистентність, індукована цитокінами, та тип 2 - резистентність, асоційована з поліморфізмами гену *hr-NR3C1* [113]. Виникнення SNV проявляється у різноманітті ефекторних молекул, які кодує даний ген. Поліморфічні зміни, які спостерігаються у рестрикційних фрагментах N363S та ER22/23EK, знаходяться у кодуючих та регуляторних регіонах гену *hr-NR3C1*, викликаючи зміни синтезу та/або функції ГКС. Це, беззаперечно, впливає на фенотипічні характеристики БА, що може мати асоціацію з частковою або повною резистентністю до препаратів ГКС. Як наслідок, виникає персистенція запалення у дихальних шляхах, більше частих загострень з синдромом бронхіальної обструкції, погіршення якості життя пацієнтів – тобто виходу БА з стану контрольованості [111, 112, 113].

Визначення асоціації вищенаведених SNV гену *hr-NR3C1* з різним фенотипами АМ дозволить призначати більш персоналізовану терапію АХ у дітей, оминаючи резистентність до препаратів ГКС, тим самим забезпечуючи більш ефективний контроль та медикаментозне керування алергічним запаленням при АХ у дітей.

1.7. Перспективні підходи до розуміння механізмів алергії та atopічних хвороб у дітей

Важливу роль у розвитку atopії як імуно-клінічного феномену відіграють пренатальні фактори: спосіб життя та дієта вагітної жінки, експозиція до тютюнового диму та антибіотиків, наявність у батьків SNV за генами, які кодують синтез рецепторів та медіаторів алергічного запалення. Так, у нещодавньому дослідженні якості життя у дітей з БА в Україні було встановлено зниження показників якості життя за двома відповідними шкалами у дітей з надмірною вагою або ожирінням [114]. Одним з перших патологічних станів, який дає початок всьому АМ є АД, на фоні ХА до білків коров'ячого молока. Тому, однією з базових терапевтичних інтервенцій по попередженню розвитку АМ є здоровий спосіб життя та харчова різноманітність у прегравідарний період для забезпечення трансплацентарної передачі комплексів з блокуючими антитілами IgG плоду [115]. Далі вплив на імунітет новонародженого переймають інтранатальні фактори: вагінальні пологи та вакцинація з перших днів життя, раннє прикладання до грудей, що сприяючи швидкій колонізації кишечника новонародженої дитини, призводять до більш швидкого вирівнювання Th₂/Th₁ балансу. До того ж, з позицій епігенетики, фактори оточуючого середовища, зокрема, раціон дитини на першому, другому та третьому роках життя, історія матеральної алергії впливають на експресію генів алергічного запалення та їх антагоністів, не змінюючи послідовність ДНК, тобто не викликаючи SNV.

При наявності SNV, ступінь їх фенотипічної клінічної маніфестації залежить від способу життя дитини – якісний і кількісний склад раціону харчування, який впливає на ШКТ, та через нього активує ланцюг реакції алергічного запалення. Це – так званий інтерактивний ефект оточуючого середовища, який також є реальним фактором ризику або профілактики виникнення ХА у дітей.

Існуючих уявлень про патогенез алергічного запалення в шкірі чи слизових оболонках недостатньо для розуміння механізмів розвитку АМ. Для цього потрібні дослідження SNV перспективних генів та маркерів-кандидатів, які нещодавно відкриті у міжнародних GWAS та мультицентрових дослідженнях, зокрема у пацієнтів української педіатричної когорти. Це дозволить розвивати напрям персоналізації діагностики, лікування та профілактики АХ та АМ у дітей.

1.8. Гени-кандидати, SNV яких залучені до патогенезу бронхіальної астми та atopічного маршу

Враховуючи запровадження у практику досліджень повноекзомного секвенування, актуальним став метод вторинного аналізу таких досліджень. Зокрема, М. Вйст, провів такий аналіз 281104 клінічних випадків з біобанку Великої Британії на предмет пошуку найбільш рідкісних SNV у пацієнтів з АД, АР/АРК та БА [116]. Були визначені 321 унікальні SNV-кандидати, що знаходяться на 122 генах – 87 з визначених генів підвищують, 30 генів знижують ризику розвитку АХ, з яких 30 мають амбівалентну дію. Більшість з ідентифікованих генів у даному дослідженні кодуєть синтез білкових продуктів, які беруть участь у сигнальних каскадах інтерферону-гама та інтерлейкіну 33; зокрема, це: ген рецептору IL33, ген *ST2/IL1RL1*, *TLR1*, *ALOX15*, *GSDMA*, *BTNL2*, *IL13* та *IKZF3*. Доречі, за даними Н. Реймеринк та співавт. [76, 117] SNV, розташовані у гені *IL1RL1*, асоційовані з АД та загальним розвитком atopії та БА.

У своїй оглядовій статті з генетики та епігенетики АР Б.Й. Чой та співавт. вказують на GWAS-дослідження останніх десятиріч, в яких були визначені гени-кандидати, підвищуючи ризик розвитку БА та АР [118]. У дослідженні О. Савенійе та співавт. [119] вивчалися асоціації між поліморфізмами генів IL-33-IL1RL1-каскаду в розвитку АХ у дитячому віці та імунних механізмів, включаючи Т-регуляторні клітини, що лежать в основі АХ у дітей. Візинг з початком у дошкільному віці був асоційований з SNV у декількох генах

сигнального каскаду IL33-IL1RL1, що було визначено після застосування корекційних тестів у мета-аналізі: 2 SNV (rs4742170 та rs7037276) гену *IL33*, 1 SNV (rs10513854) гену *IL1RAP*, та 1 SNV (rs5030411) гену *TRAF6*. Візинг, що почався у підлітковому віці, був асоційований з 2 SNV IL1RL1 (rs10208293 та rs13424006); персистуючий візинг був асоційований з 1 SNV (rs1342326) гену *IL33* та 1 SNV (rs9290936) гену *IL1RAP*. SNV генів *IL33* та *IL1RL1* були номінально асоційовані з БА. SNV rs928413 та rs1342326 гену *IL33* можуть підвищувати ризик виникнення сезонного АР/АРК від віку в 6 років. Поліморфізми гену *IL33* впливають на схильність до БА. IL-33 опосередковано індукує Th₂-іммунну відповідь, що є важливою ланкою у механізмі розвитку АХ. Більш того, IL-33 стимулює Т-регуляторні клітини (Treg), які є критично важливими для здорового імунного гомеостазу. Зниження вмісту Treg-клітин та підвищення супресора цитокінового сигналювання 3 (SOCS3) у комбінованих гомозигот та гомозигот за мінорним алелем може співвідноситися з розвитком САПК, вказуючи на дисбаланс імунної регуляції та недостатній контроль над алергічним запаленням [120]. Вищенаведені дані визначають значимість IL33/IL1RL1 в розвитку АД, БА, алергічної сенсibiliзації та рівня еозинофілії крові, вказуючи на необхідність подальшого розуміння ролі цього та інших сигнальних каскадів (TSLP, GSDMB, IL33, HLA-DQB1, C11orf30, DEXI, CDHR3, та ZBTB10) для нових терапевтичних можливостей в лікуванні різних фенотипів АМ у дітей [121, 122].

1.9. Потенційні гени-кандидати, асоційовані з atopічними хворобами у дітей

Протягом останнього десятиріччя проведені GWAS по вивченню фенотипів БА пролили світло на нові уявні каскади запалення та нові списки цільових локусів астма-асоційованих генів і їх молекулярних продуктів [123]. Дослідження по бронхіальній астмі у дітей тяжкого персистуючого ступеню вказують на роль SNV (rs6585018:G>A) гену запрограмованої клітинної смерті 4 (*PCDC4*) у

розвитку алергічного запалення та виявили 3 SNV (rs6585018:G>A, rs1322997:C>A, та rs34104444:G>A) у гені *PDCD4*, які були значно асоційовані з дитячою БА 4-го ступеню, підвищенням загального IgE. У незалежній групі з 234 дітей, хворих на БА, та 652 дітей контрольної групи, SNV rs1407696:T>G та rs11195360:T>C гену *PDCD4* були асоційовані з підвищенням рівню загального IgE (значення P: 0,006; 0,014, відповідно). В *silico* аналізі *PDCD4*-локуса визначено, що rs6585018:G>A мав потенціал впливати на транскрипцію *MYB*, який функціонував як індуктор транскрипції *PDCD4*. Аналізи зсуву електромобільності визначили, що rs6585018:G>A змінює зв'язування MYB, впливаючи на експресію гену *PDCD4*. Таким чином, було зроблено висновок, що SNV гену *MYB* викликають схильність до atopії та БА. Виявлена асоціація між варіантом поліморфізму MYB-зв'язуючого домену *PDCD4* та найтяжчою формою дитячої БА вказує на те, що *PDCD4* є новою молекулою, важливою в механізмі розвитку atopічного запалення у нижніх дихальних шляхах. Пангеномний аналіз взаємодій факторів оточуючого середовища з генами-кандидатами, проведений на 3 європейських когортах від народження з порівнянням на 2 північно-американських когортах визначив підвищення ризику розвитку БА у дітей при взаємодії підвищених концентрацій діоксиду азоту NO₂ з генами *ADCY2*, *B4GALT* та *DLG2* [124].

1.10. Біохімічні маркери-кандидати для оцінки ступеню тяжкості плин у atopічних хвороб у дітей

В останні роки встановлено, що в розвитку алергічного запалення у шкірі при АД важливу роль відіграють TARC/CCL17 та STACK/CCL27, сироваткові концентрації яких були значно вищими у дітей з АД, ніж у здорових дітей [130]. Е. Мачура та співавт. знайшли позитивну кореляцію між індексом SCORAD, рівнем сироваткового загального IgE, концентрацією еозинофілів та концентрацією TARC/CCL17 та STACK/CCL27. Рівень сироваткового

TARC/CCL17 та кількості еозинофілів значно корелюють один з іншим, проте ширший інтервал рівнів TARC/CCL17 здається більш клінічно корисним для моніторингу ступеня тяжкості АД. Таким чином, можна зробити висновок, що рівень сироваткового TARC/CCL17 є дуже чутливим біомаркером для моніторингу ступеня тяжкості та відповіді на лікування у хворих з АД [125, 126]. Визначення його рівня серед української педіатричної когорти дозволить точніше контролювати ефективність лікування АХ.

1.11. Метаболізм вітаміну Д та atopічні хвороби у дітей

Системний аналіз Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergology and Clinical Immunology – EAACI) показав 1,6–24,2% підтверджених випадків ХА у віці 6–17 років. Важливе значення при цьому мав дефіцит 25-гідроксикальциферолу (холекальциферол, вітамін Д₃), знижений рівень якого у сироватці крові має зворотній кореляційний зв'язок з підвищеним рівнем IgE [127]. У 2014 році С.Ш. Ванг та співавт. [132] доповіли результати дослідження, в якому знайшли протективну роль SNV rs4674343 гену вітаміну Д стосовно АД у дітей. Інші поліморфізми генів (*CYP2R1* та *VDR* (вітамін-Д-рецептор)) при дослідженні виявили вірогідний ефект по підвищенню рівня еозинофілів та продукції загального IgE. Був встановлений прямий зв'язок між дефіцитом вітаміну Д₃ та рівнем atopії у дітей. Такі знахідки можуть пояснюватися тим, що 1 α 25(ОН)-кальциферол підвищує експресію *in vitro* кателіцидину та антимікробну активність у кератиноцитах, які допомагають підтримувати бар'єрну функцію шкіри. Дослідження, проведене на малазійській педіатричній популяції, підтвердило зворотній зв'язок між рівнем вітаміну Д₃ у сироватці крові та розвитком тяжкого ступеня АД у дітей [128].

Проте, дослідники Generation R Study [129] не знайшли асоціацію між сироватковими рівнями 25-гідроксивітаміну Д при народженні і типовим АД або АД у дітей віком до 4 років. Тому, автори дослідження припускають, що

генетичні фактори та фактори навколишнього середовища у комбінаційній взаємодії впливають на запуск механізму патогенезу АД у дітей. Водночас, у дослідженні когорти з 1710 вагітних жінок та 1208 їхніх дітей у періоді новонародженості та у віці 5-6 років не було встановлено достовірної різниці між рівнями 25-дігідроксівітаміну Д та рівнями захворюваності на АД та середньотяжку та тяжку персистуючі форми БА [130]. Нещодавно проведений мета-аналіз 15 клінічних досліджень асоціацій рівня 25-дігідроксівітаміну Д у сироватці крові та розвитку візінгу і БА у ранньому дитячому та переддошкільному віці, а також показників об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (FEV1- forced expiratory volume, англ.) та астма-контроль тесту (АСТ) виявило амбівалентний вплив даного фактору на перебіг БА у дітей – зниження рівня візінгу на 23% та відсутність впливу на частоту випадків БА в ранньому дитячому віці, і, навпаки, зниження рівню FEV1 [131]. Недавнє дослідження на польській педіатричній когорті підтвердило зниження рівню вітаміну Д₃ та вітаміну А у дітей, які хворіли на АД тяжкого ступеня [132]. Й.Х. Кім та співавт. [133] у системному огляді та мета-аналізі виявили, що рівні вітаміну Д та його метаболітів не асоційовані з розвитком АР, в той же час, зниження рівню вітаміну Д мало асоціацію з частішою захворюваністю на АХ саме у дітей. Також, автори цього дослідження дійшли висновку, що у дослідження з баз даних (MEDLINE з 01.01.1976 до 30.04.2015, EMBASE з 01.01.1985 до 30.04.2015, та Cochrane Central Register of Controlled Trials з 01.01.1987 до 30.04.2015) не було знайдено переконливих даних щодо ефективності лікування препаратами вітаміну Д для попередження розвитку АХ у дітей.

На контрасті з вищезгаданими даними, М. Вестіта та співавт. [134] у своєму оглядовому дослідженні щодо ролі вітаміну Д при АД у дитячому віці, стверджують про позитивну роль застосування його препаратів у лікуванні АД, базуючись на фундаментальних дослідженнях щодо впливу вітаміну Д на численні клітинні функції.

Тим не менш, як дана молекула може впливати на процес травлення та atopічного алергічного запалення у дітей – це предмет висвітлення для подальших міждисциплінарних досліджень, які мають бути проведені у дітей, хворих на АД, АР/АРК та БА у різних фенотипних поєднаннях.

1.12. Новітні підходи до розуміння механізмів алергії та atopічних хвороб у дітей

Існуючих уявлень про патогенез алергічного запалення в шкірі чи слизових оболонках недостатньо для розуміння механізмів розвитку АМ та персоналізованого підходу до кожного пацієнта. Як стверджують в своєму огляді АМ Д. Хіл та Дж.Спергель, дослідження теперішнього часу мають фокусуватися на виявленні та визначенні ефекту взаємодій між генетичним апаратом людини та факторами оточуючого середовища разом із фундаментальними імунологічними механізмами, які призводять до розвитку Th2-опосередкованої відповіді при первинній експозиції до алергенів [135].

Розшифрування ролі та взаємодії генетичних та середовищних факторів, що вони мають більший зв'язок з окремими нозологіями АМ та сімейним анамнезом, дозволить отримати важливу інформацію для відповіді на наступні запитання АМ у дітей: АХ є генетично успадкованими та/або взаємноасоційованими?; чи є специфічні локуси SNV, відповідальні за окремі нозології АМ?; чи є відмінності щодо схильності до розвитку АХ у дітей в залежності від етнічного походження? [136]. У одному з останніх GWAS-досліджень, проведених на когорті від новонародженості 158510 дітей зі змішаної північно-американської популяції, встановило нові локуси генів-кандидатів траєкторій прогресії АМ: від АД до БА - rs60242841, від АД до АР - rs9565267, rs151041509 та rs78171803 [137]. Водночас, були встановлені наступні расові відмінності серед досліджуваної когорти: SNV rs60242841 частіше зустрічався серед дітей афро-американського походження, а

SNV rs9565267 та rs151041509 – навпаки, серед дітей європейського (кавказького) походження.

У одному з найновіших системних оглядів та мета-аналізів А. Понтікас та співавт. проаналізували дані 99 досліджень, з яких були відібрані 17 локусів-кандидатів у осіб європейського та 14 – у осіб азіатського походження [138]. Були підтверджені асоціації SNV гену *FLG* з підвищеними ризиками розвитку АД, а також визначені новітні локуси-кандидати, які не були ідентифіковані у попередніх GWAS-дослідженнях: SNV генів *IL18* та *TGFB1* у осіб європейського та *IL12RB1* і *MIF* - азіатського походження. В іншому новітньому дослідженні генів, асоційованих з підвищеним ризиком розвитку АД та експресії специфічних генів на шкірі, були встановлені наступні патофізіологічні генотип-асоційовані каскади методом мультиомної мережі (геномної, протеомної, метаболомної тощо): ген докового протеїну 2 (*DOK2* - docking protein 2, англ.), рецептору CD200 рецептору 1 (*CD200R1* - CD200 receptor 1, англ.), рецептору до інтерлейкіну 6 (*IL6R* – interleukin 6 receptor, англ) та сигнального передавача та активатора транскрипції 3 (*STAT3* - signal transducer and activator of transcription 3, англ) [139].

При порушенні елімінаційних заходів відбувається повторне загострення АД, яке знижує якість життя пацієнтів. Тому, дитячі алергологи та пацієнти мають невдоволену потребу в терапевтичних стратегії та засобах, що вони забезпечать як довгострокову ремісію, так і попередження прогресії АМ з трансформацією в АР/АРК та БА. Нещодавно, медицина вступила в еру біологічних препаратів, першим з яких для лікування гіпер-IgE-станів був омалізумаб. Наразі, для лікування АД існують та досліджуються наступні молекули та їх таргетні цитокіни: дупілумаб - анти-IL-4R α , лебрікізумаб - анти-IL-13 моноклональне антитіло, тралокінумаб - анти-IL-13 моноклональне антитіло, немолізумаб - anti-IL-31R α моноклональне антитіло та рисанкізумаб - анти-IL-23 моноклональне антитіло [140]. Випробування та стандартизоване застосування

даних біологічних препаратів дозволить закрити відкриті питання лікування та контролю над АД і покращити прогнози як для самого АД так і для прогресії АМ у дітей.

Довготривалий ефект лікування пацієнтів з різними фенотипами АМ мають бути піддані катамнестичному спостереженню, зважаючи на недостатню висвітленість механізмів розвитку алергічного atopічного запалення у дітей. Зокрема, в останні 25 років спостерігається зростання захворюваності на 22,9% та поширеності на 69,3% БА у дітей з великих промислових та агропромислових центрів України [141].

Вищенаведені проблеми вказують на звуженість та недоцільність підходу до АМ лише як до сукупності нозологій, об'єднаних єдиним патогенетичним механізмом atopії, як програми до попередження розвитку БА у дітей [147]. Прогрес у контролі за АД, АР/АРК та попередженні БА можливий при персоналізації підходу до кожного окремого пацієнта з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей окремого організму, клінічних форм АМ, присутніх у даного пацієнта та даних тестування на специфічні та сенситивні маркери алергічного запалення. Для цього потрібні дослідження перспективних генів та маркерів-кандидатів у пацієнтів української педіатричної когорти, нещодавно відкритих у міжнародних GWAS та популяційних дослідженнях. Це дозволить розвивати напрям персоналізації діагностики, лікування та профілактики АХ, які формують АМ, у дітей.

Вищеназвані дослідження та заходи дозволять створити ефективну персоналізовану програму терапевтичних інтервенцій для кожного пацієнта та підвищити якість життя дітей з АХ через максимальний контроль за вже існуючою хворобою та попередження її трансформації у більш тяжкі форми АМ.

Першим кроком у напрямі до персоналізованої діагностики та лікування має бути кластеризація пацієнтів з АХ у фенотипічні когорти для визначення відповідних генотип-асоціацій. Х.Кларк та співавт. пропонують 8 кластерів так

званих АХ латентного класу прогресії АМ: без АХ, АМ, персистуюча БА з візингом, персистуюча екзема (АД) з наступним початком АР, персистуючий візинг з наступним початком АР, транзиторний візинг, тільки екзема (АД), тільки АР [143]. Отримані результати були схожими до когорти ALSPAC і продемонстрували варіюючі асоціації SNV гену *FLG* з АД-кластерами АХ, та більш сильні асоціації з кластерами, що містили візинг та АР; SNV гену газдерміну Б (*GSDMB*) показали сильні еквівалентні асоціації з кластерами АХ, які містили візинг.

Другим кроком має бути персоніфікація предикативної діагностики з визначенням груп ризику прогресії фенотипів АМ у поліорганні комбінації – АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА. Завдяки пангеномному секвенуванню, епігенетичним дослідженням та комплексним мета-аналізам будуть отримані дані про базові комбінації SNV генів, які підвищують ризик розвитку різних фенотипів й нозологій АМ у дітей.

Третім етапом має стати створення інтегральних моделей предикативної діагностики із залученням до генотипної компоненти біомаркерів (TARC/CCL17, STACK/CCL27, загальний IgE, вітамін Д₃ тощо) для підвищення прецизійності прогнозу розвитку різних фенотипів АМ.

Відповідно до результатів прецизійної предикативної генотип-асоційованої діагностики можна розробити персоніфіковані моделі лікування, підібрані під визначений профіль пацієнта із застосуванням індивідуальних комбінацій терапевтичних інструментів: репарація шкірного бар'єру та компенсація недостатності функції філагрину, підтримання достатнього рівня антимікробних пептидів (вітамін Д, пімекролімус), препарати ГКС, алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ), анти-IgE-терапія, імуносупресивна терапія, анти-В-клітинна біологічна терапія (анти-CD20), анти ІЛ-31/ІЛ-33R-антитіла.

Підсумовуючи даний огляд літератури, можна стверджувати, що більш ефективним підходом до персоніфікації предикативної діагностики при АМ у

дітей має стати генотипування дітей з груп ризику та пацієнтів на SNV причинних генів та генів-кандидатів та визначення концентрацій новітніх біохімічних маркерів запалення у шкірі як стартовому майданчику атопічного алергічного запалення. Одночасно треба враховувати індивідуальний метаболізм та рецепцію холекальциферолу (вітамін D₃).

Вищеперераховані складові підходу до діагностики АХ, дозволять вирішити актуальну задачу сучасної педіатрії – підвищити ефективність лікування та контролю АМ у кожної окремої дитини.

РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ДІТЕЙ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальний дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження виконувалася на кафедрі педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету (на момент збору матеріалу і проведення дослідження – ДЗ «Дніпропетровська медична академія»), на базі КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня №1 Дніпровської міської ради» та дитячого відділення Алергологічного центру КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради».

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, був розроблений його дизайн, що складався з критеріїв включення та виключення з основної та контрольної груп, і 5 етапів (фаз) дослідження безпосередньо.

На першому етапі проведено епідеміологічне дослідження захворюваності на алергічні хвороби (АХ) дітей м. Дніпро у 2016 році, під час якого було ретроспективно проаналізовано історії хвороб 790 дітей, госпіталізованих до міського алергологічного центру КЗ «ДМДКЛ №5» ДОР м. Дніпро впродовж календарного року з різним варіантами діагнозів АХ.

Для досягнення поставленої мети та виконання встановлених задач дисертаційного дослідження проспективно були рекрутовані 293 дитини до основної групи, хворі на АХ, віком від 3 до 18 років та 105 дітей - до контрольної групи без клінічних та анамнестичних ознак АХ віком від 3 до 18 років. Критеріями включення до основної групи були встановлені клінічні діагнози atopічних хвороб у 6 можливих фенотипних варіантах: АД, БА -моноорганні, АР/АРК – олігоорганний; АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА - поліорганні. Критеріями виключення з набору до основної групи були: відсутність клінічної симптоматики та встановленого діагнозу АХ, а також підвищеного рівня загального IgE в сироватці крові. Критеріями включення до

контрольної групи були: відсутність клінічної симптоматики АХ та встановлені діагнози функціональної та/або органічної патології травної системи (шлунково-кишкового тракту - ШКТ).

У другій фазі проспективного дослідження проведено генотипування дітей обох груп на однонуклеотидні варіанти C/C, C/T, T/T rs7927894 гену філагрину (*FLG*), A/A, A/G, G/G rs11466749 гену тимічного стромального лімфопоетину (*TSLP*), C/C, C/T, T/T rs7216389 гену оросомукоїд-1-подібного білку 3 (*ORMDL3*), хворих основної групи також протестовано на варіанти A/A, A/G, G/G rs10052957 та C/C, C/G, G/G rs41423247 гену глюкокортикоїдного нуклеарного рецептору людини (*hr-NR3C1*).

У третій фазі було визначено концентрації і порогові значення в сироватці крові загального імуноглобуліну Е (IgE), тимус- та активацією регульованого хемокіну (TARC/CCL17) та кутанного Т-клітинного атрактуючого хемокіну (STACK/CCL27) у 86 дітей, з них у 39 дітей основної групи, хворих на різні фенотипи АХ, та 47 дітей контрольної групи без клінічних та анамнестичних ознак АХ.

У четвертій фазі дослідження на основі отриманих результатів генотипування та визначених порогових сироваткових концентрацій біомаркерів (вбірка – 86 дітей) були створені інтегральні моделі персоніфікованої прецизійної генотип-асоційованої предикативної діагностики ризику розвитку фенотипів atopічних хвороб у дітей.

На завершальному - п'ятому – етапі дослідження був проведений аналіз даних катамнестичного спостереження 88 хворих дітей основної групи для визначення впливу проведеного стандартного лікування на динаміку різних АХ, які складають atopічний марш (АМ).

Ступінь тяжкості АД у дітей основної групи визначався за допомогою міжнародної стандартизованої шкали SCORAD (score for atopic dermatitis, European Academy of Allergy and Clinical Immunology) [144].

Для кожного пацієнта з груп дослідження від батьків дітей або їхніх законних представників були отримані підписані інформовані добровільні згоди на проведення діагностичного втручання методом букального зішкрібку зі слизової оболонки порожнини рота, забору периферійної венозної крові та обробку персональних даних згідно Універсальної декларації з біоетики та прав людини ЮНЕСКО прийнятої у 2005 р., в м. Париж (Франція) та Гельсинської декларації з прав людини Всесвітньої медичної асоціації в останній редакції, прийнятої на 64-й генеральній асамблеї у 2013 р. в м. Форталеза (Бразилія).

2.2. Загальна і клінічна характеристика дітей груп дослідження

2.2.1. Загальна характеристика дітей ретроспективної групи

Для виконання епідеміологічного дослідження захворюваності на АХ у дітей м. Дніпро у 2016 році було проаналізовано історії хвороб 790 дітей, які були госпіталізовані до міського алергологічного центру КЗ «ДМДКЛ №5»ДОР м. Дніпро впродовж 2016 календарного року з різним варіантами діагнозів алергічних хвороб (АлХ) та АХ. Віковий інтервал дітей даної групи становив від 9 місяців до 18 років, розподіл за віком був неоднорідним - більшість склали вікові підгрупи 7-11 років (36,08%), найменше дітей, хворих на різні нозології АлХ, було зафіксовано у підгрупі молодшого дитячого віку 0-3 років – 6,2%. Медіанний вік становив – 9 [6; 13] років (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Вікова структура дітей, хворих на алергічні хвороби (n=790)

| Вік (роки) | Кількість пацієнтів | |
|---------------------------|---------------------|-------|
| | абс.ч. | % |
| 0-3 | 49 | 6,20 |
| 4-6 | 181 | 22,91 |
| 7-11 | 285 | 36,08 |
| 12-18 | 275 | 34,81 |
| У середньому, Me [LQ; HQ] | 9 [6; 13] | |

Гендерний розподіл хворих дітей показав суттєве переважання хлопчиків над дівчатками – 513 (64,94 %) проти 277 (35,06 %) при $p < 0,001$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

2.2.2. Загальна клінічна характеристика дітей проспективних груп

Основну групу дослідження склали 293 хворі дитини віком від 3 до 18 років (медіанне значення віку – 9 [6; 12] років), хворих на АД, АР, АРК та БА у різних фенотипічних комбінаціях АМ. З них – 92 (31,4 %) дівчинки і 201 (68,6 %) хлопчик. Дана вибірка дітей основної групи була статистично зіставною з контингентом хворих ретроспективної групи за віковим та статевим складом ($p > 0,1$ за критеріями χ^2 і Манна-Уїтні).

Для виконання поставлених завдань дисертаційного дослідження в основній групі був проведений кластерний поділ, результатами якого всі пацієнти були поділені на 6 кластерів в залежності від кількості органів, залучених у хворобу:

- кластери фенотипів з моноорганним або олігоорганним ураженням: №1 - ураження шкіри, АД (58 хворих), № 2 - ураження верхніх дихальних шляхів та/або очей, АР/АРК (71 хворий), № 3 - ураження нижніх дихальних шляхів, БА (23 хворих);
- кластери фенотипів з поліорганним ураженням: №4 - ураження шкіри і верхніх дихальних шляхів та/або очей: АД+АР/АРК (43 хворих); №5 - ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів та/або очей, БА+АР/АРК (72 хворих); № 6, повний поліорганний фенотип або завершений атопічний марш - ураження шкіри, верхніх і нижніх дихальних шляхів та/або очей, АД+АР/АРК+БА (26 хворих).

Контрольну групу склали 105 дітей віком від 3 до 18 років (медіанне значення віку – 12 [9; 15] років) із функціональними або органічними захворюваннями травної системи, які не мали ані жодних клінічних проявів АХ,

ані будь-якої індивідуальної або родинної історії алергії. Гендерний розподіл серед них був наступним: 42 (40,0 %) дівчинки і 63 (60,0 %) хлопчики.

Розподіл пацієнтів за статтю в фенотипічних кластерах основної та контрольній групах представлений у таблицях 2.2 (загальний розподіл) та 2.3 (розподіл фенотипів за статтю в основній та у контрольній групах). Середній вік хворих склав $9,6 \pm 0,2$ років ($p < 0,001$).

Таблиця 2.2

**Розподіл пацієнтів за статтю в фенотипічних кластерах основної (n=293)
та в контрольній (n=105) групах**

| Фенотипічні кластери | Стать, n (%) | | Міжгрупові відмінності (p)* |
|-----------------------------|--------------|-------------|-----------------------------|
| | Дівчатка | Хлопчики | |
| Повна основна група (n=293) | 92 (31,4%) | 201 (68,6%) | <0,001 |
| 1 - АД (n=58) | 26 (44,8%) | 32 (55,2%) | > 0,1 |
| 2 - АР/АРК (n=71) | 20 (28,2%) | 51 (71,8%) | <0,001 |
| 3 - БА (n=23) | 5 (21,7%) | 18 (78,3%) | <0,001 |
| 4 - АД+АР/АРК (n=43) | 17 (39,5%) | 26 (60,5%) | 0,05 |
| 5 - БА+АР/АРК (n=72) | 17 (23,6%) | 55 (76,4%) | <0,001 |
| 6 - АД+АР/АРК+БА (n=26) | 7 (26,9%) | 19 (73,1%) | <0,001 |
| Контрольна група (n=105) | 42 (40,0%) | 63 (60,0%) | 0,004 |

Примітка. * –за критерієм χ^2 Пірсона

Як видно з таблиці 2.2, за гендерним складом було отримане загальне переважання хлопчиків як загалом у основній групі, так і в окремих кластерах. Найбільше пацієнти чоловічої статі переважали у кластерах 2, 3, 5 та 6 ($p < 0,001$). Порівняння гендерного розподілу між кластерами та з контрольною групою показало, що достовірна різниця припадає на кластери з принципово різними базовими нозологіями АМ: АД, АР/АРК та БА+АР/АРК. Між всіма іншими фенотипічними кластерами та основною і контрольною групою загалом, ми не

визначили достовірної різниці в розподілі за статтю - ці когорти пацієнтів були гендерно однорідними відносно одна одної ($p > 0,1$ при усіх порівняннях).

Таблиця 2.3

Статистична значущість розподілу пацієнтів за статтю між кластерами основної та контрольної груп *

| Фенотипічні кластери | 1 – АД | 2 – АР/АРК | 3 – БА | 4 - АД+АР/АРК | 5 - БА+АР/АРК | 6 - АД+АР/АРК+БА | Конт- рольна група |
|----------------------|--------|------------|--------|---------------|---------------|------------------|--------------------|
| Повна основна група | 0,048 | – | – | – | – | – | – |
| 1 - АД | – | 0,049 | 0,054 | – | 0,011 | – | – |
| 2 - АР/АРК | 0,049 | – | – | – | – | – | – |
| 3 - БА | 0,054 | – | – | – | – | – | – |
| 4 - АД+АР/АРК | – | – | – | – | 0,070 | – | – |
| 5 - БА+АР/АРК | 0,011 | – | – | 0,070 | – | – | 0,023 |
| 6 - АД+АР/АРК+БА | – | – | – | – | – | – | – |
| Контрольна група | – | – | – | – | 0,023 | – | – |

Примітка. * - вказано рівень значущості (p) за критерієм χ^2 Пірсона; "–" – $p > 0,1$

У таблицях 2.4 і 2.5 наведені дані вікового розподілу пацієнтів та показники статистичної значущості основної групи загалом, її окремих кластерів та в контрольній групі.

Дані таблиці 2.4 вказують на різницю між віком пікової захворюваності на АХ та хвороб травної системи у дітей – для АХ в цілому це вікова група 7-11 років (42,0%), для хвороб ШКТ- віковий інтервал 12-18 років (54,3%). Ми встановили статистично значущу різницю у віковому складі досліджуваних груп, яка вказує на різний вік початку та пікової захворюваності на atopічні і неatopічні хвороби (табл. 2.5). Водночас, захворюваність на фенотипи АР/АРК, БА та АД+АР/АРК повторює віковий розподіл, характерний для АХ загалом; а для поліорганичних фенотипів, - особливо на основі БА – пік приходить на старшу вікову групу дітей 12-18 років, що співпадає з захворюваністю на хвороби ШКТ.

Таблиця 2.4

Віковий розподіл пацієнтів основної (n=293) та контрольної (n=105) груп

| Вік (роки) | | 1 – АД | 2 – АР/АРК | 3 – БА | 4 - АД+АР/АРК | 5 - БА+АР/АРК | 6 - АД+АР/АРК+БА | Повна основна група | Конт- рольна група |
|------------|---|--------|------------|--------|---------------|---------------|------------------|---------------------|--------------------|
| 0-3 | n | 7 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 13 | 2 |
| | % | 12,1% | 2,8% | 0,0% | 2,3% | 1,4% | 7,7% | 4,4% | 1,9% |
| 4-6 | n | 24 | 21 | 6 | 8 | 5 | 0 | 64 | 14 |
| | % | 41,3% | 29,6% | 26,1% | 18,6% | 6,9% | 0,0% | 21,9% | 13,3% |
| 7-11 | n | 20 | 33 | 12 | 20 | 28 | 10 | 123 | 32 |
| | % | 34,5% | 46,5% | 52,2% | 46,5% | 38,9% | 38,5% | 42,0% | 30,5% |
| 12-18 | n | 7 | 15 | 5 | 14 | 38 | 14 | 93 | 57 |
| | % | 12,1% | 21,1% | 21,7% | 32,6% | 52,8% | 53,8% | 31,7% | 54,3% |
| Всього, n | | 58 | 71 | 23 | 43 | 72 | 26 | 293 | 105 |

Таблиця 2.5

Статистична значущість вікового розподілу пацієнтів між кластерами основної групи та контрольною групою*

| Фенотипічні кластери | 1 – АД | 2 – АР/АРК | 3 – БА | 4 - АД+АР/АРК | 5 - БА+АР/АРК | 6 - АД+АР/АРК+БА | Конт- рольна група |
|----------------------|--------|------------|--------|---------------|---------------|------------------|--------------------|
| Повна основна група | <0,001 | – | – | – | 0,001 | 0,021 | <0,001 |
| 1 - АД | – | 0,049 | 0,080 | 0,005 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 2 - АР/АРК | 0,049 | – | – | – | <0,001 | 0,001 | <0,001 |
| 3 - БА | 0,080 | – | – | – | 0,016 | 0,043 | 0,028 |
| 4 - АД+АР/АРК | 0,005 | – | – | – | – | 0,047 | – |
| 5 - БА+АР/АРК | <0,001 | <0,001 | 0,016 | – | – | – | – |
| 6 - АД+АР/АРК+БА | <0,001 | 0,001 | 0,043 | 0,047 | – | – | – |
| Контрольна група | <0,001 | <0,001 | 0,028 | – | – | – | – |

Примітка. * - вказано рівень значущості (p), оцінений за критерієм χ^2 Пірсона

Аналіз середніх значень (М і Ме) віку пацієнтів у фенотипічних підгрупах основної групи та в групі контролю показав, що з рухом вектору АМ в бік БА і її поліорганних нозологій, вік хворих збільшується (табл. 2.6). Найбільший вік пацієнтів зафіксований для поліорганних фенотипів БА+АР/АРК (медіана – 12 [9; 15] років), АД+АР/АРК+БА (12 [10; 14] років) та контрольної групи (12 [9; 15] років), найменший – для моноорганного фенотипу АД (6 [4; 10] років). Водночас, статистично достовірна різниця з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$) була зафіксована для 2 моноорганних (АД, БА), олігоорганного АР/АРК та 1 поліорганного фенотипу (АД+АР/АРК).

Таблиця 2.6

**Статистичні характеристики віку пацієнтів
в основній (n=293) та контрольній (n=105) групах**

| Фенотипічні кластери | Статистичні характеристики | | | | | | |
|----------------------|----------------------------|------|-----|-----------|----|-------|-----------------------|
| | n | М | m | 95% ДІ | Ме | LQ-HQ | Різниця з кластером * |
| 1 - АД | 58 | 6,9 | 0,4 | 6,0-7,8 | 6 | 4-10 | 2,3,4,5,6, к |
| 2 - АР/АРК | 71 | 8,9 | 0,4 | 8,1-9,8 | 9 | 6-11 | 1,5,6, к |
| 3 - БА | 23 | 9,4 | 0,8 | 7,7-11,2 | 8 | 6-11 | 1,5,6, к |
| 4 - АД+АР/АРК | 43 | 9,5 | 0,5 | 8,4-10,5 | 9 | 7-12 | 1,5,6, к |
| 5 - БА+АР/АРК | 72 | 11,8 | 0,4 | 10,9-12,7 | 12 | 9-15 | 1,2,3,4 |
| 6 - АД+АР/АРК+БА | 26 | 11,6 | 0,7 | 10,1-13,1 | 12 | 10-14 | 1,2,3,4 |
| Повна основна група | 293 | 9,6 | 0,2 | 9,1-10,1 | 9 | 6-12 | 1,5,6, к |
| Контрольна група | 105 | 11,4 | 0,4 | 10,6-12,2 | 12 | 9-15 | 1,2,3,4, осн. |

Примітка. * – достовірна різниця середніх значень (М і Ме) між відповідними кластерами і групами ($p \leq 0,05$) (за критеріями Стюдента і Манна-Уїтні)

Дослідження концентрацій в сироватці крові загального IgE, тимус- та активацією регульованого хемокіну (TARC/CCL17) та кутанного Т-клітинного атрактуючого хемокіну (STACK/CCL27), а також визначення потенціальних предикторів і створення інтегральних моделей прогнозування ризику (імовірності) розвитку у дітей різних клінічних фенотипів АМ (3-я і 4-а фази

чинного дослідження) були проведені серед 86 пацієнтів, з них у 39 дітей основної групи, хворих на різні за кількістю залучених органів фенотипічні варіанти АД (моноорганний та в поліорганних комбінаціях з АР/АРК та/або БА), та 47 дітей контрольної групи, хворих на патологію ШКТ без клінічної або параклінічної симптоматики АХ.

Сформовані вибірки відображали тенденції повних основної і контрольної груп дослідження за статтю і віком дітей. А саме – були статистично однорідними за гендерним складом пацієнтів ($p > 0,1$) і мали достовірні відмінності за віковою ознакою (табл. 2.7, 2.8). При цьому, середній вік хворих (M і Me) у підгрупах дослідження збільшувався від моноорганного фенотипу АД до комбінованих (олігоорганного та поліорганних) фенотипів АМ, зі статистичною достовірністю досягаючи максимальної наближеності до показників контрольної групи.

Таблиця 2.7

**Розподіл пацієнтів за статтю в основній (n=39)
та контрольній (n=47) групах**

| Групи/ підгрупи | Стать, n (%) | | Різниця з контрольною групою (p)* |
|---|--------------|------------|-----------------------------------|
| | Дівчатка | Хлопчики | |
| Основна (n=39), з них: | 18 (46,2%) | 21 (53,8%) | $p > 0,1$ |
| - АД моноорганний (n=18) | 10 (55,6%) | 8 (44,4%) | $p > 0,1$ |
| - АД в поліорганних комбінаціях з АР/АРК та/або БА (n=21) | 8 (38,1%) | 13 (61,9%) | $p > 0,1$ |
| Контрольна (n=47) | 26 (55,3%) | 21 (44,7%) | – |

Примітка: * - за критерієм χ^2 Пірсона

Таблиця 2.8

**Статистичні характеристики віку пацієнтів
в основній (n=39) та контрольній (n=47) групах**

| Групи/ підгрупи | Статистичні характеристики (роки) | | | | | | |
|--|-----------------------------------|------|-----|----------|----|-------|-----------------------------------|
| | n | M | m | 95% ДІ | Me | LQ-HQ | Різниця з контрольною групою (p)* |
| Основна, з них: | 39 | 7,8 | 0,5 | 6,7-8,9 | 8 | 5-10 | <0,001 |
| - АД монорганний | 18 | 6,6 | 0,7 | 5,2-7,9 | 6 | 4-8 | <0,001 |
| - АД в поліорганних комбінаціях з АР/АРК та/або БА | 21 | 8,9 | 0,7 | 7,3-10,4 | 9 | 7-11 | ≤0,05 |
| Контрольна | 47 | 10,9 | 0,6 | 9,7-12,1 | 11 | 8-14 | – |

Примітка. * – за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні

Вибірку катамнестичного спостереження (КТС) склали 88 дітей, які були виділені з повної основної групи (n=293). З них 68 (77,3 %) хлопчиків і 20 (22,7 %) дівчаток. Вік дітей на початку КТС коливався від 2 до 16 років, у середньому – 10 [12; 16] років. Опис загальних характеристик вибірки представлено у розділі 12.

2.3. Клінічна характеристика різних нозологій atopічного маршу

2.3.1. Атопічний дерматит

АД був визначений як моноорганний фенотип або у складі поліорганних фенотипів у 127 пацієнтів, що склало 43,3% пацієнтів основної групи. Середній вік пацієнтів у цій підгрупі пацієнтів складав $8,7 \pm 0,3$ роки (медіана – 8 [5; 12] років): наймолодший вік - 2 роки і найстарший - 16. У гендерному складі було більше хлопчиків (n=77 – 60,6 %), ніж дівчаток (n=50 – 39,4 %) при $p < 0,001$.

На рис. 2.1 показана структура АД за ступенями тяжкості: легким (n=27 – 21,2 %), середнім (n=82 – 64,6 %) та тяжким (n=18 – 14,2 %). Морфологічна структура АД складалася з ексудативної форми (31,5 %), ексудативної форми з

ліхеніфікацією (9,4 %), ексудативно-сквамозної форми (15,0 %), ексудативно-сквамозної форми з ліхеніфікацією (9,4 %), ізольованих сквамозної та ліхеноїдної форм (2,3 % і 24,4 %) і пруригінозної (7,9 %) форми, структуру яких можна бачити на рисунку 2.2.

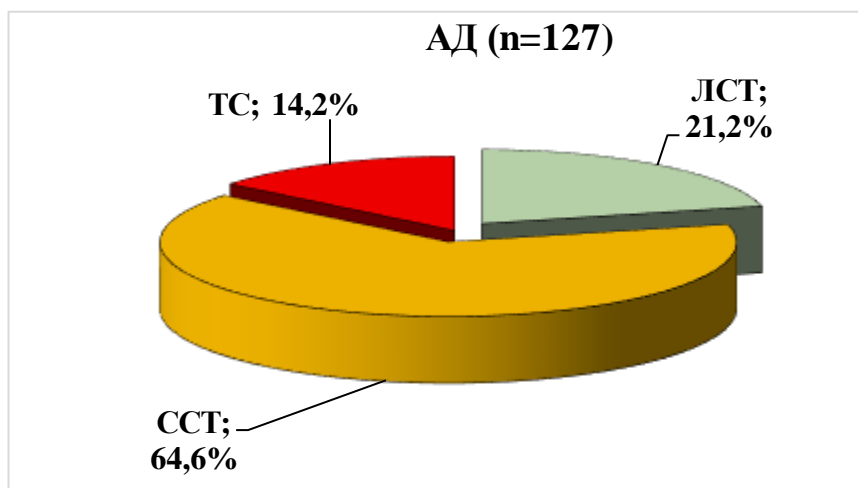


Рис. 2.1. Структура ступенів тяжкості у пацієнтів основної групи з АД

Примітка. ЛСТ – легкий, ССТ – середній, ТС – тяжкий ступінь тяжкості АД.

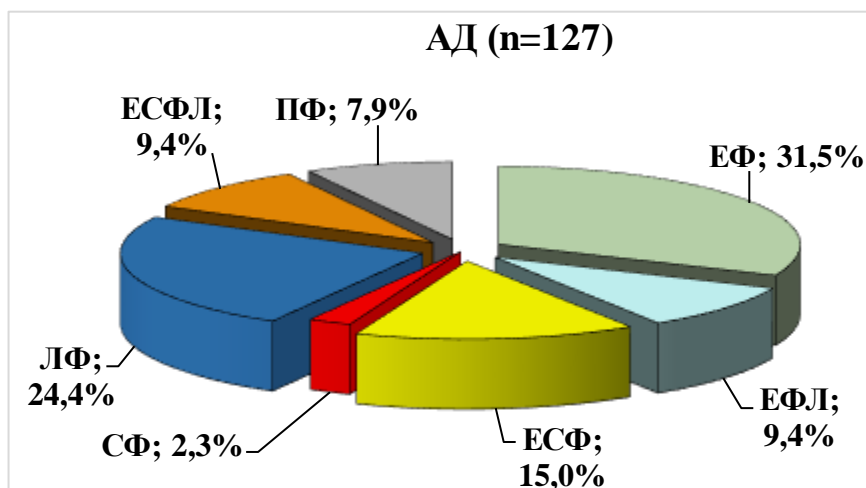
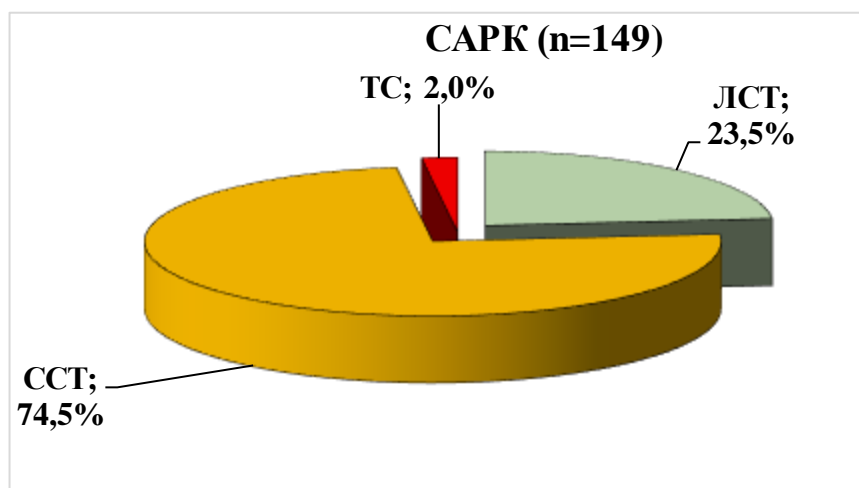


Рис 2.2. Структура морфологічних форм у пацієнтів основної групи з АД

Примітка. Форми: ЕФ – ексудативна, ЕФЛ – ексудативна з ліхеніфікацією, ЕСФ – ексудативно-сквамозна, ЕСФЛ – ексудативно-сквамозна з ліхеніфікацією, СФ – ізольована сквамозна, ЛФ – ліхеноїдна, ПФ –пруригінозна.

2.3.2. Сезонний алергічний ринокон'юнктивіт

САРК був зафіксований у формі олігоорганного фенотипу АР/АРК або в сполученні з АД та/або БА серед 149 пацієнтів, що склало 50,9% дітей основної групи. Середній вік пацієнтів у групі складав $10,2 \pm 0,3$ роки (медіана – 10 [7; 14] років) – наймолодшому пацієнту було 3 роки, найстаршому - 17 років. Гендерний склад характеризувався переважанням хлопчиків над дівчатками - 74,5 % (n=111) та 25,5 % (n=38) відповідно при $p < 0,001$. У нашому дослідженні більшість випадків САРК відносилися до персистуючої форми (n=139 – 93,3 %) та до легкого (n=35 – 23,5 %) або середнього ступеню тяжкості (n=111 – 74,5 %) (рис. 2.3). Інтермітуюча форма САРК мала місце лише в 10 (6,7 %) випадках.



2.3.3. Цілорічний алергічний риніт

Ми зафіксували ЦАР у складі олігоорганного фенотипу АР/АРК або поліорганних сполучень з АД та/або БА у 123 пацієнтів, що склало 42,0% від основної групи з наступними віковими показниками: середній вік - $10,5 \pm 0,4$ років (медіана – 10 [8; 14] років), наймолодшому пацієнту було 3 роки, найстаршому – 17. У гендерному складі, як і у випадках АД та САРК, суттєво переважали хлопчики (n=87 – 70,7 %) у порівнянні з дівчатками (n=36 – 29,3 %) при $p < 0,001$.

Клінічна структура продемонструвала переважання персистуючої форми (ПФ) ЦАР над інтермітуючою (ІФ) – 72,4 % (n=89) до 27,6 % (n=34) при $p < 0,001$.

За ступенем тяжкості найчастіше був зафіксований середній ступінь – 67,5% (n=83), рідше – легкий – 32,5% (n=40), та нами не було зафіксовано жодного випадку важкого ступеня ЦАР у хворих дітей основної групи (рис. 2.4).

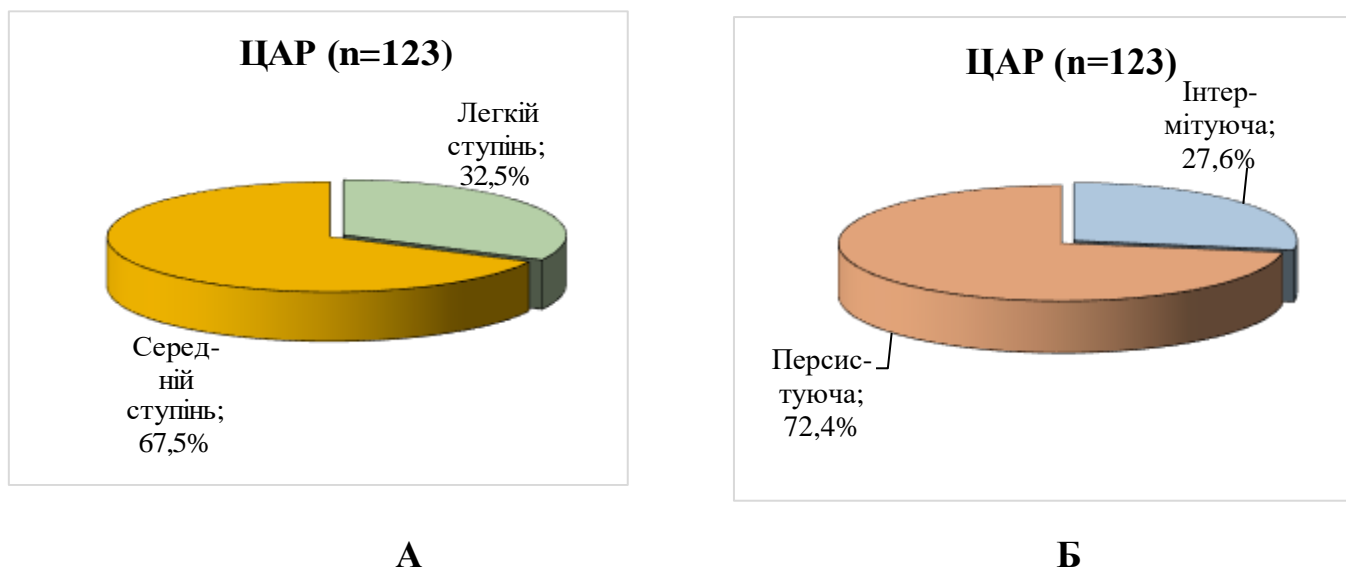


Рис. 2.4. Структура ступенів тяжкості (А) та клінічних форм (Б) ЦАР у хворих основної групи

2.3.4. Бронхіальна астма

У нашому дослідженні БА була зафіксована у 121 пацієнта, що склало 41,3% пацієнтів основної групи. Ми отримали наступні вікові характеристики: наймолодшому у пацієнту було 3 роки, найстаршому – 17, середній вік склав $11,3 \pm 0,4$ роки, медіана – 11 [8; 15 років]. У гендерному складі більшість склали хлопчики (n=92 – 76,0 %), дівчатка – меншість (n=29 – 24,0 %) при $p < 0,001$. Клінічно, зафіксовано переважання інтермітуючої та помірно персистуючої форм (рис. 2.5), а також частково контрольованої БА над контрольованою та – з великою перевагою – неконтрольованою формами хвороби (рис. 2.6).

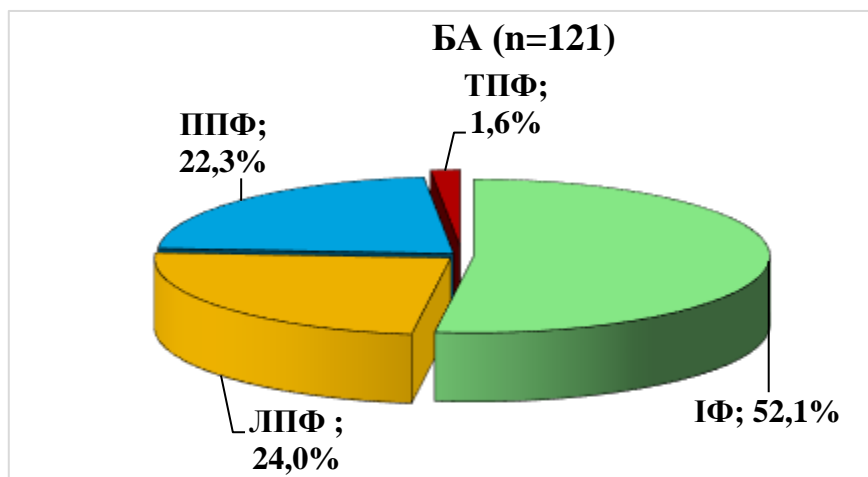


Рис. 2.5. Структура клінічних форм і тяжкості БА у дітей основної групи

Примітка. ІФ – інтермітуюча форма, ЛПФ – легка персистуюча форма, ППФ – помірно персистуюча форма, ТПФ – тяжка персистуюча форма

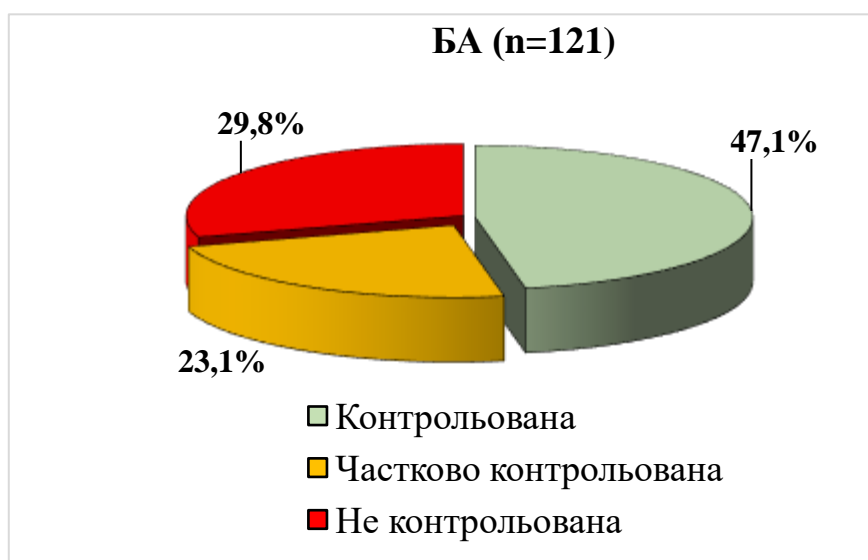


Рис. 2.6. Структура БА у дітей основної групи за рівнем контролю

2.4. Клінічні методи обстеження

Клінічне обстеження дітей основної групи проводилося із застосуванням стандартних діагностичних інструментів: опитування скарг на момент

обстеження, збору анамнезу хвороби, індивідуального та родинного алергологічного анамнезу, огляду та фізикального обстеження пацієнта (перкусія та аускультация для пацієнтів з БА), визначення індексу atopічного дерматиту за методикою SCORAD (scoring atopic dermatitis – бальний підрахунок atopічного дерматиту; згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Atopічний дерматит», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України №670 від 04.07.2016 [145] для дітей, хворих на моноорганний фенотип АД та його поліорганні комбінації.

Послідовність розрахунку значення індексу SCORAD полягає в наступних кроках: розрахунок площі ураження шкіри на основі так званого «правила дев'яток» для дітей молодше та старше 2 років; визначення інтенсивності основних морфологічних симптомів на шкірі та бальна суб'єктивна оцінка стану сну та свербіжності пацієнтом або його батьками (рис. 2.7, табл. 2.9.). Одержані бали з кожного розділу заносилися у математичну формулу остаточного розрахунку індексу:

$$A/5 + 7 \times B/2 + C, \quad (2.1)$$

де А – показник площі ураження, В - показник інтенсивності основних морфологічних симптомів, С- показник суб'єктивної оцінки сну та свербіжності пацієнтом та/або його батьками.

Для дітей основної групи, хворих на моноорганний фенотип БА та його поліорганні похідні в рамках АМ було застосовано астма контроль-тест (АСТ) (Згідно «Уніфікованого протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України №868 від 08.10.2013 (табл.2.10, 2.11) [146].

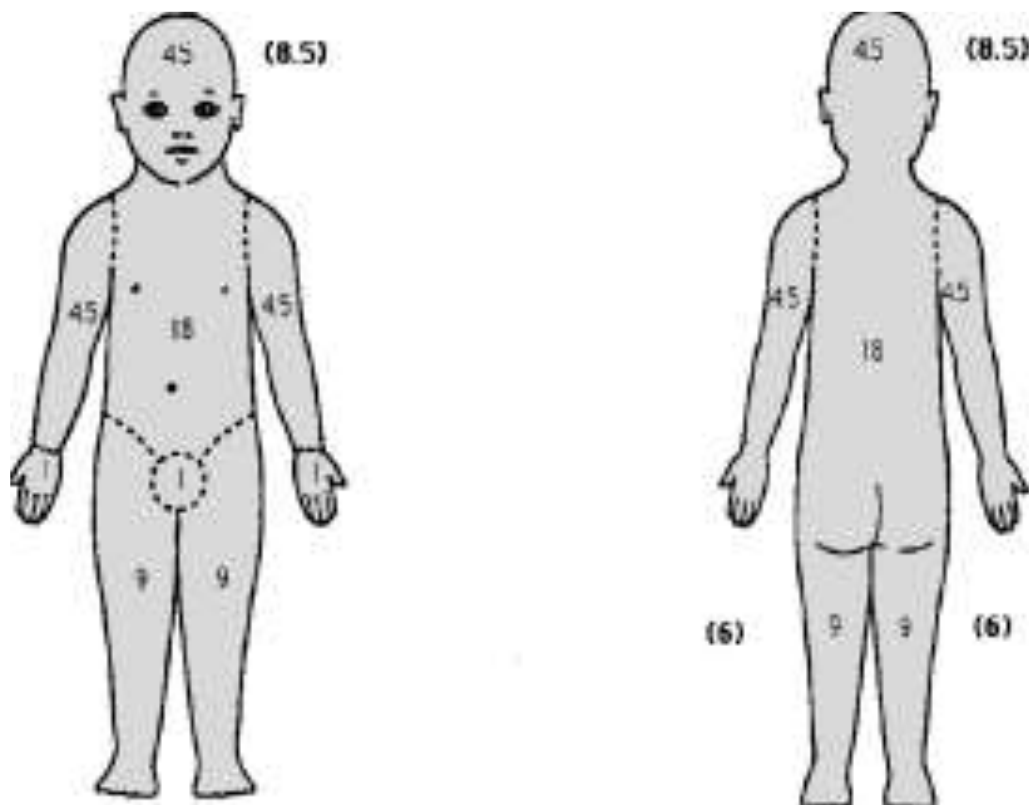


Рис. 2.7. Відсотковий поділ ділянок тіла дитини для визначення площі ураження при atopічному дерматиті

Таблиця 2.9

Значення площі ураження у відсотках для різних ділянок тіла дітей віком молодше та старше 2 років

| Частина тіла | Діти до 2-х років | | Діти після 2-х років та дорослі | |
|-------------------------|-------------------|---------------|---------------------------------|---------------|
| | Передня частина | Задня частина | Передня частина | Задня частина |
| Голова | 8,5 | 8,5 | 4,5 | 4,5 |
| Тулуб | 18 | 18 | 18 | 18 |
| Верхня кінцівка | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| Нижня кінцівка | 6 | 6 | 9 | 9 |
| Кисть | - | - | 1 | 1 |
| Зовнішні статеві органи | - | - | 1 | - |

Таблиця 2.10

Тест по контролю над БА у дітей від 4 до 11 років (АСТ - дитячий)

| Запитання для дітей | Варіанти відповіді |
|---|---|
| 1. Як у тебе справи сьогодні з БА? | 0 – дуже погано 1 – погано 2 – добре 3 – дуже добре |
| 2. Як сильно БА заважає тобі бігати, займатись фізичним навантаженням або грати в спортивні ігри? | 0 – дуже заважає, я зовсім не можу робити те, що я хочу 1 – заважає і це мене засмучує 2 – не дуже заважає, але це нічого 3 – не заважає |
| 3. Внаслідок БА у тебе є кашель? | 0 – так, весь час 1 – так, часто 2 – так, інколи 3 – ні, ніколи |
| 4. Ти прокидаєшся вночі внаслідок БА? | 0 – так, весь час 1 – так, часто 2 – так, інколи 3 – ні, ніколи |

Запитання для батьків : 5 – Як часто за останні 4 тижні Ваша дитина мала будь-які симптоми БА вдень?; 6 – Як часто за останні 4 тижні у Вашої дитини було свистюче дихання внаслідок БА вдень?; 7 – Як часто за останні 4 тижні Ваша дитина прокидалася вночі внаслідок БА?

Відповідь: 5 – ні жодного разу, 4 – 1-3 дня, 3 – 4-10 днів, 2 – 11-18 днів, 1 – 19-24 дня, 0 – кожний день.

За даними АСТ – тесту, сума в 25 балів означає повний контроль. Сума в 20-24 бали означає, що астма контролюється добре, але не повністю. Сума 19 балів і менше вказує на неконтрольовану БА.

Таблиця 2.11

Тест по контролю над БА у дітей старше 12 років (АСТ - тест)

| Питання | Варіанти відповіді |
|---|---|
| 1. Як часто протягом останніх 4-х тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)? | 1 – весь час 2 – дуже часто 3 – іноді 4 – зрідка 5 – ніколи |
| 2. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання? | 1 – частіше, ніж 1 раз на день 2 – 1 раз на день 3 – від 3 до 6 разів на тиждень 4 – 1-2 рази на тиждень 5 – жодного разу |
| 3. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви прокидались вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистючого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)? | 1 – 4 ночей за тиждень 2 – 2-3 ночі за тиждень 3 – раз на тиждень 4 – 1-2 рази 5 – жодного разу |
| 4. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор “швидкої допомоги” або небулайзер (такі як сальбутамол)? | 1 – 3 рази на день 2 – 1-2 рази на день 3 – 2-3 рази на день 4 – 1 рази на тиждень 5 – жодного разу |
| 5. Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдавалося контролювати астму протягом останніх 4-х тижнів? | 1 – зовсім не вдавалося 2 – погано 3 – в деякій мірі 4 – добре 5 – повністю вдавалось контролювати |
| Загальна оцінка (сума балів) | |

За даними АСТ - дитячого тесту, сума 19 балів і менше вказує на неконтрольовану БА. Сума 20 балів і більше означає, що бронхіальна астма контролюється ефективно.

До контрольної групи було залучено 105 дітей, нехворих на АХ, у віці від 3 до 18 років із захворюваннями ШКТ, які не мали жодних клінічних проявів АХ. Ці пацієнти страждали на функціональні та органічні патології ШКТ, такі як: функціональна диспепсія, хронічний гастрит, хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, функціональні розлади біліарної системи. Всі діагнози були встановлені згідно «Уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям з захворюваннями органів травлення», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України № 59 від 29.01.2013 [147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157]. Дослідження дітей контрольної групи здійснювалося з застосуванням стандартних діагностичних інструментів: опитування скарг на момент обстеження, збору анамнезу хвороби, індивідуального та родинного гастроентерологічного і алергологічного анамнезу, огляду та фізикального обстеження (перкусія та пальпація органів черевної порожнини), вивчення даних фіброезофагастродуоденоскопії, ультразвукового дослідження органів біліарної системи, печінки та селезінки. Дослідження дітей контрольної групи проводилося на базі відділення дитячої гастроентерології Підрозділу №3 КМП «Дніпровська МКЛ №6» Дніпровської міської ради» (на момент обстеження хворих - КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня №1 Дніпровської міської ради»).

2.5. Параклінічні методи обстеження

Всі пацієнти були генотиповані з використанням сертифікованих наборів TaqMan® Predesigned SHP Genotyping Assays rs7927894, rs_11466749, rs_7216389, rs_10052957 та TaqMan® Custom SHP Genotyping Assay rs_41423247 для алельного дискримінаційного аналізу SNV методом полімеразної ланцюгової реакції з рестриктивним фрагментом довжини поліморфізму у реальному часі (ПЛР-РЧ; Real Time PCR - qPCR). Генотипування було проведено на приладі Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System в сертифікованій лабораторії

відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Матеріал для ПЛР-РЧ був отриманий буккальним зішкрібом з використанням одноразових стерильних скрабів, а потім зберігався в температурному режимі $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ у морозильній камері.

Цільову ДНК екстрагували з зразків з використанням набору NeoPrep100. Набір складався з: лізуючого розчину – 2×30 мл, сольового буферу – 6×50 мл, суспензії сорбенту – 2×1 мл та буферу для елюції ДНК – 1×10 мл. В пробірку об'ємом 1,5 мл додавали 100 мкл (50 мг) проби зішкрібу буккального епітелію, додавали 600 мкл лізуючого розчину і перемішували вміст пробирки перегортанням 5-10 разів. Потім термостатували пробірку з сумішшю 10 хв. при температурі $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. В пробірку додавали 20 мкл суспензії сорбенту NeoSorb та перемішували на ротаторі або вручну протягом 5 хв. Попередньо сорбент ретельно перемішували на вортексі. Центрифугували пробірку з сумішшю 10 сек при 5000 обертів на хвилину. Не зачіпаючи осаду, видаляли супернатант за допомогою вакуумного відсмоктувача. Додавали в пробірку 300 мкл лізуючого розчину та перемішували вміст пробірки на вортексі. На подальшому етапі, додавали в пробірку 1 мл сольового буферу та перемішували вміст пробірки на вортексі. Центрифугували 10 секунд при 5000 обертах на хвилину та видаляли супернатант, не зачіпаючи осаду, за допомогою вакуумного відсмоктувача. На заключному етапі екстракції ДНК в пробірку 1 мл додавали сольовий буфер та перемішували вміст пробірки на вортексі, центрифугувати 10 сек при 5000 обертах на хвилину і видаляли супернатант за допомогою вакуумного відсмоктувача. Даний шаг повторювали за тим же алгоритмом. На заключному етапі сушили осад при температурі $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 4-5 хв. та додавали в пробірку 100 мкл буферу для елюції ДНК і ретельно перемішували вміст пробірки на вортексі. Термостатували у твердотільному термостаті 5 хв при $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Під час термостатування 2-3 рази обережно розмішували на вортексі та центрифугували 1

хвилину при 10000 обертах на хвилину. Даний протокол дозволяв отримати якісну ДНК для алельного дискримінаційного аналізу, що вона відповідала наступним вимогам експерименту: була екстрагована з первинного матеріалу за оптимізованим протоколом та не містила інгібіторів ПЦР, спектрофотометричний коефіцієнт $A_{260-280}$ більший за 1.7, що означає >30 % дезоксирибонуклеїнової кислоти у розчині білка проби та відповідає абсолютній концентрації > 85 мкг/мл.

Перед алельним дискримінаційним генотипуванням переносили 80-90 мкл чистого супернатанту з ДНК в пробірку для qPCR. Пробірки встановлювали у спеціалізовану планшетку Optical 96-Well Fast Plate, яку поміщували у прибор Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System для проведення експерименту.

ПЛР проводили з об'ємом 13.75 мкл реакційною сумішшю, яка складалася з наступних компонентів: SNP Genotyping Assay Mix, TaqMan® Universal PCR Master Mix (No AmpErase® UNG), води, вільної від нуклеаз. До отриманої суміші у кожену пробірку додавали 11.25 мкл очищеного зразку ДНК.

Специфічні TaqMan® Predesigned SHP Genotyping Assays rs7927894, rs_11466749, rs_7216389, rs_10052957 та TaqMan® Custom SHP Genotyping Assay rs_41423247 (детектори) містили в собі сигнальні барвники VIC® та FAM™ (маркери) на одному кінці та гасник флюоресценції на іншому. При співпадінні послідовності азотистих основ (аденіну, тиміну, цитозіну, гуаніну) з послідовністю досліджуваної ДНК, що відповідало певному алелю у досліджуваних SNV, ДНК-полімераза AmpliTaq Gold® розщеплювала кінець праймера з барвником. Після цього кінець праймеру розпадався та барвник починав видавати люмінесценцію, що фіксувалося датчиком люмінесценції прибору Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System. Це означало наявність алелю А, Т, С або G у нитці ДНК, яка аналізується. При одному типі свічення - VIC® або FAM™ - ми отримували гомозиготну пробу, яка позначалася як алель 1 або алель 2: у кінцевій інтерпретації це означало генотип А/А, Т/Т, С/С

або G/G. При двох типах - гетерозиготну, що в нашому експерименті означало гетерозиготні генотипи A/G, C/T, C/G.

Для зчитування досліджуваної ДНК використовувалося програмне забезпечення 7300/7500/7500 Fast System SDS Software 1.3.1., в якому формувалося завдання для аналізу: відповідність алелів А, G та С, Т сигнальним барвникам VIC[®] або FAM[™], та маркувалися на екранному шаблоні досліджувані проби у порядку, в якому вони були розташовані на планшетці Optical 96-Well Fast Plate. Після коректної настройки інтерфейсу програми 7300/7500/7500 Fast System SDS Software 1.3.1. (створення файлу для зчитування світіння VIC[®] або FAM[™] та створення відповідного файлу для зберігання даних, спеціальна планшетка Optical 96-Well Fast Plate завантажувалася до прибору Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System та розпочинався експеримент з алельної дискримінації досліджуваних SNV.

На наступному етапі ми встановлювали термальний профіль для експерименту: температура першої стадії встановлювалася як 92 °C та обирався об'єм 20 мкл для кожної проби. Термальний профіль експерименту складався з одного циклу активації ДНК-полімерази AmpliTaq Gold[®] 10 хвилин при температурі 95 °C, потім - з 40 повторюваних циклів ПЛР по 15 секунд при температурі 92 °C та завершального циклу відпалу тривалістю 1 хвилину при температурі 60 °C.

Збереження отриманих в результаті успішної ПЛР відбувалося в режимі post-run: в залежності типу та сили світіння детекторного барвника, отримані проби групувалися: гомозиготи за алелем 1 - біля осі X, гомозиготи за алелем 2 - біля осі Y, гетерозиготи з алелями 1/2 - по діагональній осі у центрі графіку. Після виділення в інтерфейсі всіх лунок, що аналізувалися, ми надавали команду до ре-аналізу, яка дискримінувала проби по отриманих в ПЛР генотипах. Позитивним вважався сигнал при світінні, яке перевищувало поріг світіння від проби без

зразку (no template control). Ми розглядали тільки SNV з частотою мінорних гомозигоних алелів > 5%.

Рівень загального IgE у сироватці крові визначався методом імуноферментного аналізу (ІФА) застосуванням наборів Cobas Elecsys 2010 IGE II, які містили у собі моноклональні антитіла до загального IgE. Аналіз крові пацієнтів складався з наступних фаз: перша інкубація - 10 мкл зразка з IgE загальним, біотинильованим мишачим моноклональним антитілом до IgE та мишачим моноклональним антитілом до IgE, маркованим рутенієвим комплексом, формували сендвіч-комплекс; друга інкубація - реакційна суміш аспірувалася у камеру, де мікрочастинки були зв'язані до електрода під дією магнітного поля, а незв'язані частинки прибиралися реагентами ProCell/ProCell M; потім до електрода підводився електричний струм, який стимулював хемолюмінісцентну емісію, яка вимірювалася фотомултіплікатором. Результати визначалися за допомогою калібрувальної кривої та головної кривої, яка була запроваджена за штрих-кодом реагенту. Вказане дослідження було виконане на пристрої ImmunoCap з використанням мікрочіпів для реакції імуної флуоресценції за методикою ISAC у діагностичному центрі "Dialab" ТОВ «Аптеки медичної академії».

Для визначення концентрацій TARC/CCL17 та СТАСК/CCL27 ми використовували метод фермент-пов'язаного імуносорбентного аналізу *in vitro* за допомогою сертифікованих наборів RayBio® Human СТАСК Elisa Kit (ISO 13485) та RayBio® Human TARC Elisa Kit (ISO 13485). За допомогою цих реактивів ми здійснювали кількісне визначення TARC/CCL17 та СТАСК/CCL27 у сироватці крові дітей основної та контрольної груп.

Кожен набір RayBio® Human TARC Elisa Kit (ISO 13485) та RayBio® Human СТАСК Elisa Kit (ISO 13485) складався з наступних реагентів:

1. Мікропланшетка TARC або СТАСК (реагент А);
2. Концентрат відмивочного буферу 25 мл*20 (реагент В);

3. Стандартний людський TARC або STACK - 2 пробірки (реактив С);
4. Детекційні біотинильовані антитіла проти людського TARC або STACK – 2 пробірки (реактив F).
5. Концентрат HRP-кон'югованого концентрату (реактив G) – 200 мл;
6. Буферний розчин 3,3,5,5'-тетраетилбензидіну -12 мл (реактив H);
7. Стоп-розчин сірчаної кислоти - 8 мл (реактив I);
8. Розчинник С – 30 мл розчинного буферу (реактив L);
9. Розчинник В – 15 мл концентрованого буферу (реактив E).

Перед приготуванням реагентів всі реактиви доводилися до кімнатної температури (18-25 °С). Реактив E розчинявся 5-кратно деіонізованою дистильованою водою для його подальшого використання. Ми обрали 2 –кратне розведення реактивом L для нашого дослідження. Приготування стандартного реагенту для визначення рівнів TARC або STACK у сироватці крові складалося з наступних етапів: швидко центрифугували пробірку з реактивом С; додавали 400 мкл розчинника С (реактив L) у реактив С для приготування стандартного розчину 100 мг/мл; ретельно розчиняли порошок м'яким змішуванням; додавали 50 мкл стандартного розчину TARC або STACK (100 мг/мл) з пробірки з реактивом С в пробірку з 450 мкл розчинника С, щоб приготувати стандартний розчин концентрації 10000 пкг/мл. Після приготування стандартного розчину, проводилося його розведення піпетуванням 400 мкл розчинника С. Коли відмивочний буфер містив в собі видимі кристали, його нагрівали до кімнатної температури та обережно перемішували до їх розчинення. Потім концентрат відмивочного буфера розчинявся у дистильованій або деіонізованій воді для отримання 400 мл відмивочного буфера. Далі швидко центрифугували пробірки з детекційними біотинильованими анти-TARC або анти-STACK антитілами та добавляли 100 мкл розчинника у кожну пробірку для приготування концентрату детекційних антитіл; сумарно, проводилося 8—кратне розведення розчинником В

для отримання готового концентрату детекційних антитіл. Наступним кроком було швидке центрифугування пробірки з концентратом HRP-стрептавідину, який потім 500-кратно розводився розчинником В.

Процедура аналізу складалася з наступних етапів:

1. Всі реагенти доводилися до кімнатної температури (18-25 °С).
2. Усі 8-луночні стрічки нумерувалися у відповідності до списку пацієнтів груп дослідження.
3. Зразки плазми пацієнтів піпетувалися до 96-пробіркової планшетки разом з 100 мкл стандартних зразків імобілізованих антитіл, які зв'язували TARC або STACK до поверхні пробірки – розчини закривалися та інкубувалися 2,5 години при кімнатній температурі при обережному струшуванні;
4. Проводилася чотириразова відмивка пробірок з приготованим міксом за допомогою додавання 300 мкл концентрованого відмивочного буферу до кожної з пробірок використовуючи мультіканальну піпетку; після відмивки рідкий залишок видалявся за допомогою аспіратора та лунки переверталися і висушувалися за допомогою чистих сухих паперових рушників.
5. Надалі, у кожену з пробірок додавалися біотинільовані антитіла до TARC або STACK і інкубувалися 1 годину при кімнатній температурі з обережним струшуванням.
6. Отриманий розчин підлягав відмивці як описано у пункті 4.
7. Після відмивки незв'язаних біотинільованих антитіл до кожної з пробірок додавалося 100 мкл неконьюгованого стрептавідину з інкубацією протягом 45 хвилин при кімнатній температурі.
8. Отриманий розчин підлягав відмивці як описано у пункті 4.
9. До пробірок додавалися 100 мкл розчину 3,3',5,5'-тетраметилбензидіну, який викликав забарвлення в пропорції до зв'язаного TARC або

СТАСК ; пробірки інкубувалися 30 хвилин при у темряві при кімнатній температурі з обережним струшуванням.

10. Останньою фазою аналізу було додавання 50 мкл стоп-розчину сірчаної кислоти, який змінював колір з блакитного на жовтий і інтенсивність світіння одночасно вимірювалася при оптичній щільності у 450 нм.

Після детектування світіння за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення Sigma будувалися графіки концентрації TARC/CCL17 або СТАСК/CCL27 для основної та контрольної груп. На цих графіках рівні концентрації досліджуваних речовин відмічалися по осі ординат, а рівні абсорбції – по осі абсцис. Мінімальна доза, яка приймалася за лабораторно значущу, була 5 пг/мл для TARC/CCL17 та 10 пг/мл для СТАСК/CCL27– це відповідало абсорбції у 2 рази вищій порожнього зразка (розчинника).

2.6. Статистичні методи обробки та аналізу результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів і даних від всіх типів досліджень проводився з використанням методів описової (параметричної і непараметричної) та аналітичної статистики із застосуванням програмного забезпечення Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензія № AGAR909E415822FA) та MedCalc Software trial version 22.003» (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

Категоріальні змінні представляли в абсолютних (n, N) та відносних величинах (%), а порівняння між групами проводили за критерієм χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2 ; Pearson test) і двостороннім точним критерієм Фішера (Fisher exact test, FET) для когорт більше та менше 5 осіб відповідно.

Описова статистика кількісних змінних включала перевірку закону розподілу даних за критерієм Шапіро-Уїлка з представленням результатів нормально розподілених змінних у вигляді середньої арифметичної (M), її

стандартної похибки ($\pm m$), стандартного відхилення (SD), довірчого інтервалу для середньої (95 % ДІ) та використанням критерію Стюдента (t) для порівняння незалежних вибірок. Для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували непараметричні характеристики і критерії: медіану (Me), інтерквартильний розмах [LQ ; HQ] (LQ – нижній, HQ – верхній квантилі), критерій Манна-Уїтні (U).

В процесі статистичного аналізу були застосовані наступні методи [158, 159, 160]:

- кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (Spearman's rank correlation coefficient – r_s) і коефіцієнта контингенції Бравайса-Пірсона (Bravais-Pearson's contingency coefficient - r_b) для вимірювання сили та напрямку асоціації між ранжованими і категоріальними змінними відповідно. Сила зв'язку оцінювалась як слабка при r_s (r_b) $< 0,3$, помірна – при $0,3 \leq r_s$ (r_b) $\leq 0,7$, сильна – при r_s (r_b) $> 0,7$;

- ROC – аналіз (Receiver Operating Characteristic) для підтвердження прогностичної цінності визначених показників ризику розвитку різних фенотипів АХ та АМ з розрахунком площі під ROC-кривою (Area under the curve – AUC) з 95% ДІ, визначенням точки розмежування значень показника (порогове значення) в групах з наявністю та відсутністю ризику, яка забезпечує його максимальну прогностичну цінність за показниками чутливості (сенситивності) (Se) та специфічності (Spe). Додатково розраховували показники прогностичної цінності позитивного (істинно позитивного – ПЦПР) і негативного (істинно негативного – ПЦНР) результату, та точності прогнозу (ТП). Значення площі під ROC-кривою інтерпретували у показниках діагностичної точності: AUC 0,9 – 1,0 – відмінна, AUC 0,8 – 0,9 – дуже добра, AUC 0,7 – 0,8 – добра, AUC 0,6 – 0,7 – середня, 0,5 – 0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказує на непридатність методу [161];

- однофакторний і багатофакторний логістичний регресійний аналіз для розрахунку коефіцієнтів відношення шансів (ВШ; odds ratio - OR) розвитку

фенотипів АХ та АМ з 95% ДІ та побудови інтегральних моделей прогнозування імовірності їх розвитку.

- розрахунок діагностичних коефіцієнтів для кожного предиктора моделі (ДК) та показника їх інформативності (за коефіцієнтом Кульбака - І).

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося як $p < 0,05$; рівень $0,05 < p \leq 0,1$ вважався тенденцією до статистичної достовірності.

Всі застосовані параклінічні методи дослідження були схвалені Комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (на момент дослідження - ДЗ «ДМА МОЗ України»): Протоколи №6 від 07.02.2018 р., №7 від 28.10.2020. та № 19 від 15.05.2024 р

РОЗДІЛ 3. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА АЛЕРГІЧНІ ТА АТОПІЧНІ ХВОРОБИ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ

На формування траєкторії та швидкості АМ впливає взаємодія декількох груп факторів – генетичних та факторів оточуючого середовища. У пацієнтів з АХ можуть розвинути декілька варіантів прогресії АМ - стандартна - АД – АР/АРК-БА -, та нестандартні варіанти – АД-БА, АР/АРК-БА. Ефект генотипу та факторів зовнішнього середовища завжди носить індивідуальний характер в розвитку траєкторій прогресії АМ [162, 163]. В подальших частинах даного розділу показаний вплив віку та факторів зовнішнього середовища на розвиток основних захворювань АМ у дітей.

3.1. Структура спектру причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, шпиталізованих з діагнозами алергічних хвороб

Розповсюдженість різних АлХ з ураженням шкіри та слизової оболонки, включаючи гостру кропив'янку (ГК) та набряк Квінке (НКВ) серед дітей ретроспективної групи (N=790) відображено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розповсюдженість алергічних хвороб з ураженням шкіри та слизової оболонки у дітей

| Нозологія АХ | Кількість осіб | % |
|-------------------------------|----------------|-------|
| З ураженням шкіри | | |
| АД | 73 | 9,24 |
| ГК | 98 | 12,41 |
| НКВ | 51 | 6,46 |
| З ураженням слизових оболонок | | |
| АР | 366 | 46,33 |
| АРК | 385 | 48,73 |
| БА | 223 | 28,30 |

Найчастішими нозологіями АлХ у дітей, шпиталізованих до спеціалізованого алергологічного стаціонару в 2016 році, були АХ з топографічними ураженнями слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів та очей - АР, АРК та БА.

Серед причинних факторів для АлХ та АХ домінувала пилкова сенсibilізація або пилкова алергія (поліноз – *Ambrosia artemisiifolia*, *Artemisia vulgaris* тощо); на другому-третьому місцях стояла алергія до побутових алергенів - кліщів домашнього пилку (КДП): *Dermatophagoideus pteronissimus* і *Dermatophagoideus farinae* та епідермальних алергенів свійських тварин (собаки - *Canis familiaris* та кішки – *Felis domesticus*). На подальших місцях за частотою сенсibilізації стояли харчові алергени (*Bos domesticus*, *Gallus domesticus*, *Glycinus max*, *Prunus dulcis* тощо), медикаментозні алергени (*Penicillum notatum*, нестероїдні протизапальні засоби тощо), грибкові алергени (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*) та алергени комах (*Vespula vulgaris*, *Apis mellifera*). Вищезазначені дані представлені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Спектр причинно-значущих алергенів у дітей, шпиталізованих з діагнозами алергічних та atopічних хвороб

| Причинно-значущі алергени | Кількість осіб | % |
|--------------------------------------|----------------|-------|
| Підтверджена сенсibilізація, загалом | 589 | 74,56 |
| Пилкові алергени | 448 | 56,71 |
| Алергени кліщів домашнього пилку | 247 | 31,27 |
| Епідермальні алергени | 136 | 17,22 |
| Харчові алергени | 61 | 7,72 |
| Медикаментозні алергени | 47 | 5,95 |
| Алергени грибів | 17 | 2,15 |
| Інсектні алергени | 9 | 1,14 |

Для визначення параметрів коморбідностей АлХ, нами проведений аналіз основних супутніх хвороб з боку ШКТ у дітей ретроспективної групи, який представлений у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Частота коморбідних захворювань з боку шлунково-кишкового тракту у дітей групи з алергічними хворобами

| Коморбідність ШКТ | Кількість осіб | % |
|----------------------------|-----------------------|----------|
| Загальна коморбідність ШКТ | 192 | 24,30 |
| ФРБС* | 180 | 22,78 |
| РП** | 95 | 12,03 |

Примітка. * - ФРБС- функціональні розлади біліарної системи; ** -РП- реактивний панкреатит.

3.2. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, хворих на atopічний дерматит

У табл. 3.4 вказаний спектр причинно-значущих алергенів у хворих на atopічний дерматит.

Таблиця 3.4

Спектр причинно-значущих алергенів у дітей, хворих на atopічний дерматит

| Причинно-значущі алергени | Кількість осіб | % |
|----------------------------------|-----------------------|----------|
| Пилкові алергени | 38 | 52,05 |
| Алергени кліщів домашнього пилку | 23 | 31,51 |
| Епідермальні алергени | 15 | 20,55 |
| Харчові алергени | 5 | 6,85 |
| Медикаментозні алергени | 4 | 5,48 |
| Інсектні алергени | 1 | 1,37 |
| Алергени грибів | 0 | 0,00 |

Важливо те, що харчові алергени посідають лише 4-те місце в структурі сенсibilізації дітей з АД. Це пояснюється поєднанням АД з діагнозами таких нозологій, як АР, АРК та БА, основними етіологічними алергенами яких є пилокві, КДП та епідермальні.

У таблиці 3.5 показані результати кореляційного аналізу atopічного дерматиту з АлХ та неалергічними захворюваннями.

Таблиця 3.5

Кореляція atopічного дерматиту з алергічними і неалергічними захворюваннями

| Кореляційні пари | Рівень зв'язку по Спірмену | Достовірність, р* |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| АД та ГК | -0,080 | 0,024 |
| АД та ФРБС | 0,139 | 0,000 |
| АД та РП | 0,070 | 0,049 |
| АД та загальна захворюваність ШКТ | 0,145 | 0,000 |

Примітка. * - за критерієм Стьюдента

У АД існує негативна кореляція дуже слабкої сили з розвитком кропив'янки та прями слабкі кореляції з розвитком захворювань ШКТ - як загалом, так і ФРБС та РП зокрема.

Діти даної підгрупи хворіли як на моноорганний фенотип АД, так і на його поліорганні поєднання з АР/АРК та БА. Середній вік дітей для даної нозології склав 8 років (Me = 8,0; [LQ, HQ] = [6,0-12,0]). У таблиці 3.6 представлені дані поєднання АД з АлХ та хворобами ШКТ; з цих даних очевидно, що найчастіше з АХ atopічний дерматит поєднувався саме з atopічними хворобами - АР, АРК та БА, а з боку ШКТ – з ФРБС.

Таблиця 3.6

Поєднання діагнозу atopічного дерматиту з алергічними та неалергічними хворобами

| Захворювання | Кількість осіб | % |
|---------------------|-----------------------|----------|
| Алергічні хвороби | | |
| АР | 33 | 45,21 |
| АРК | 29 | 39,73 |
| БА | 24 | 32,88 |
| ГК | 3 | 4,11 |
| НКВ | 6 | 8,22 |
| АТБ | 3 | 4,11 |
| Хвороби ШКТ | | |
| ФРБС | 30 | 41,10 |
| РП | 14 | 19,18 |

3.3. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, хворих на алергічний риніт

У таблиці 3.7 вказаний спектр сенсibiliзації при АР у пацієнтів групи дослідження.

Таблиця 3.7

Спектр причинно-значущих алергенів у дітей з алергічним ринітом

| Причинно-значущі алергени | Кількість осіб | % |
|----------------------------------|-----------------------|----------|
| Пилкові алергени | 198 | 54,10 |
| Алергени кліщів домашнього пилку | 156 | 46,62 |
| Епідермальні алергени | 92 | 25,14 |
| Харчові алергени | 24 | 6,83 |
| Медикаментозні алергени | 25 | 6,83 |
| Алергени грибів | 14 | 3,83 |
| Інсектні алергени | 1 | 0,27 |

З вищенаведеної таблиці очевидно, що найчастіше АР передувала сенсibilізація до пилку рослин, КДП та епідермальним алергенам, а найрідше - інсектна та грибкова. Випадки харчової алергії були наслідком поєднання АР з АД у одного пацієнта.

У таблиці 3.8 представлені дані поєднання АР з іншими атопічними нозологіями – АД, АР, БА, з АлХ - ГК, НКв та АТБ, а також з нозологіями з боку шлунково-кишкового тракту – ФРБС та РП.

Таблиця 3.8

Поєднання діагнозу алергічного риніту з алергічними та неалергічними хворобами

| Захворювання | Кількість осіб | % |
|---------------------|-----------------------|----------|
| Алергічні хвороби | | |
| АД | 33 | 9,02 |
| АРК | 146 | 39,89 |
| БА | 129 | 35,25 |
| ГК | 5 | 1,37 |
| НКв | 3 | 0,82 |
| АТБ | 33 | 9,02 |
| Хвороби ШКТ | | |
| ФРБС | 71 | 19,40 |
| РП | 36 | 9,84 |

У таблиці 3.9 подано дані кореляцій між АР та іншими показниками груп дослідження.

Таблиця 3.9

Кореляція алергічного риніту з віком, алергічними та неалергічними захворюваннями та причинно-значущими алергенами

| Кореляційні пари | Рівень зв'язка по Спірмену | Достовірність, р* |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Вік та АР | 0,088 | 0,013 |
| АРК та АР | -0,164 | 0,000 |
| ГК та АР | -0,311 | 0,000 |
| НКв та АР | -0,213 | 0,000 |
| АТБ та АР | 0,133 | 0,000 |
| БА та АР | 0,145 | 0,000 |
| Синдром бронхіальної обструкції та АР | -0,138 | 0,000 |
| ГРВІ** (ринофарингіт, бронхіт) та АР | -0,101 | 0,005 |
| ФРБС та АР | -0,075 | 0,035 |
| Загальна патологія ШКТ та АР | -0,071 | 0,047 |
| Побутова сенсibiliзація - КДП та АР | 0,228 | 0,000 |
| Епідермальна сенсibiliзація та АР | 0,195 | 0,000 |
| Грибкова сенсibiliзація та АР | 0,107 | 0,003 |

Примітка. * - за критерієм Стьюдента; ** - ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції.

З таблиці 3.9 можна зауважити, що АР має зворотні достовірні кореляції дуже слабкої та слабкої сили з АРК, ГК та НКв відповідно; АР достовірно прямо асоційований з АТБ та БА на рівні дуже слабкої сили. Він достовірно зворотно пов'язаний дуже слабкою кореляцією з синдромом бронхіальної обструкції, ГРВІ (ринофарингітом та бронхітом), ФРБС та загальною патологією ШКТ. Також, було встановлено достовірні прямі кореляції слабкої сили з сенсibiliзацією до пилоквих, епідермальних та грибкових алергенів.

3.4. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, хворих на алергічний ринокон'юнктивіт

У таблиці 3.10 показаний спектр сенсibiliзації при АРК у дітей досліджуваної групи.

Таблиця 3.10

Спектр причинно-значущих алергенів у дітей з алергічним ринокон'юнктивітом

| Причинно-значущі алергени | Кількість осіб | % |
|----------------------------------|----------------|-------|
| Пилкові алергени | 381 | 98,96 |
| Алергени кліщів домашнього пилку | 135 | 35,06 |
| Епідермальні алергени | 79 | 20,52 |
| Харчові алергени | 26 | 6,75 |
| Медикаментозні алергени | 14 | 3,64 |
| Алергени грибів | 9 | 2,34 |
| Інсектні алергени | 1 | 0,26 |

З даної таблиці очевидно те, що майже у всіх дітей з АРК була задокументована пилкова сенсibiliзація (здебільшого - до бур'янів третьої хвилі полінації); на другому рівні зустрічалася сенсibiliзація побутова – до КДП та епідермальних алергенів свійських тварин.

У таблиці 3.11 вказані кореляційні зв'язки АРК та інших параметрів хворих, які брали участь у дослідженні. З даної таблиці можна заключити, що у АРК більше достовірних негативних зв'язків, ніж позитивних як з АХ, так і з патологією ШКТ. Так, мають місце негативні асоціації дуже слабкої сили з АР та АТБ, слабкої сили - з БА, ГК та НКв. Єдина нозологія, з якою зафіксовано позитивну асоціацію - синдром бронхіальної обструкції. З усіма досліджуваними нозологіями ШКТ були зафіксовані достовірні зворотні асоціації дуже слабкої сили. Проте, вік у всіх підгрупах був прямо пропорційним захворюваності на АРК

з прямими достовірними асоціаціями дуже слабкої сили. Красномовна картина спектру зв'язків АРК з сенсibilізацією пацієнтів – встановлена достовірна пряма дуже сильна асоціація з пилковими алергенами (які є основними етіологічними факторами АРК як сезонного захворювання) та прямі асоціації дуже слабкої сили з алергенами КДП та свійських тварин; зворотна асоціація дуже слабкої сили була встановлена з медикаментозним алергенами.

Таблиця 3.11

Кореляційний аналіз алергічного ринокон'юнктивіту з іншими показниками груп дослідження

| Кореляційні пари | Рівень зв'язку по Спірмену | Достовірність, р* |
|---|----------------------------|-------------------|
| Вік та АРК | 0,209 | p<0,001 |
| АР та АРК | -0,164 | p<0,001 |
| ГК та АРК | -0,344 | p<0,001 |
| НКВ та АРК | -0,205 | p<0,001 |
| АТБ та АРК | -0,119 | p=0,001 |
| БА та АРК | -0,116 | p=0,001 |
| Синдром бронхіальної обструкції (СБО) та АРК | 0,235 | p<0,001 |
| ФРБС та АРК | -0,113 | p=0,001 |
| РП та АРК | -0,072 | p=0,042 |
| Загальна патологія ШКТ та АРК | -0,116 | p=0,001 |
| Пилкова сенсibilізація та АРК | 0,831 | p<0,001 |
| Побутова сенсibilізація: КДП та АРК | 0,080 | p=0,025 |
| Побутова сенсibilізація: епідермальні алергени та АРК | 0,085 | p=0,016 |
| Медикаментозна сенсibilізація та АРК | -0,095 | p=0,007 |

Примітка. * - за критерієм Стьюдента

У табл. 3.12 надана структура поєднання діагнозу алергічного ринокон'юнктивіту з алергічними та неалергічними хворобами у дітей.

Таблиця 3.12

Поєднання діагнозу алергічного ринокон'юнктивіту з алергічними та неалергічними хворобами

| Захворювання | Кількість осіб | % |
|---------------------|-----------------------|----------|
| Алергічні хвороби | | |
| АД | 29 | 7,53 |
| АР | 146 | 37,92 |
| БА | 88 | 22,86 |
| ГК | 3 | 0,78 |
| НКв | 5 | 1,30 |
| АТБ | 11 | 2,86 |
| Хвороби ШКТ | | |
| ФРБС | 69 | 17,92 |
| РП | 37 | 9,61 |

З даної таблиці очевидно, що найчастіше АРК поєднувався з патологіями, що вони мають споріднену сенсibiliзацію з ним – атопічними АР та БА, найрідше – з ГК та НКв, які мають інший спектр причинних алергенів.

3.5. Структура причинно-значущих алергенів та коморбідних станів стани у дітей, хворих на бронхіальну астму

У таблиці 3.13 надано дані спектру сенсibiliзації при БА у дітей, по якій видно, що найчастіше 2016 року БА у дітей викликала пилковими, кліщовими та епідермальними алергенами; найрідше – медикаментозними, харчовими та грибковими алергенами.

Таблиця 3.13

Спектр причинно-значущих алергенів у дітей з бронхіальною астмою

| Причинно-значущі алергени | Кількість осіб | % |
|----------------------------------|-----------------------|----------|
| Пилкові алергени | 123 | 55,16 |
| Алергени кліщів домашнього пилку | 83 | 37,22 |
| Епідермальні алергени | 43 | 19,28 |
| Харчові алергени | 10 | 4,48 |
| Медикаментозні алергени | 17 | 7,62 |
| Алергени грибів | 5 | 2,24 |
| Інсектні алергени | 0 | 0,00 |

Низький рівень грибкової сенсibilізації обумовлений, вірогідніше за все, гіподіагностикою щодо даного виду алергенів.

У таблиці 3.14 представлені дані кореляційного аналізу хворих на БА.

Таблиця 3.14

Кореляція бронхіальної астми з іншими показниками груп дослідження

| Кореляційні пари | Рівень зв'язку по Спірмену | Достовірність, р* |
|---|-----------------------------------|--------------------------|
| ВІК та БА | 0,284 | p<0,001 |
| АРК та БА | -0,116 | p=0,001 |
| АР та БА | 0,145 | p<0,001 |
| ГК та БА | -0,227 | p<0,001 |
| НКв та БА | -0,142 | p<0,001 |
| АТБ та БА | -0,154 | p<0,001 |
| Тонзиліт та БА | 0,114 | p=0,001 |
| СБО та БА | -0,146 | p<0,001 |
| ГРВІ (ринофарингіт, бронхіт) та БА | -0,072 | p=0,044 |
| Сенсibilізація - КДП I епідермальна та БА | 0,081 | p=0,024 |
| Сенсibilізація - харчова та БА | -0,076 | p=0,033 |

Примітка. * - за критерієм Стьюдента.

Дани табл. 3.14 демонструють різні достовірні тенденції зв'язків БА та інших параметрів досліджуваних хворих. По-перше, існують достовірні прямі асоціації слабкої сили між віком хворих та БА у всіх вікових підгрупах. По-друге, єдине захворювання, з яким у БА існує пряма асоціація - це АР, що пояснюється спільним типом сенсibilізації (найчастіше – пилкова, КДП, епідермальна); з іншими АХ – АРК, ГК, НКВ, АТБ – БА має зворотні асоціації дуже слабкої або слабкої сили. По-третє, виявлені пряма асоціація дуже слабкої сили з тонзилітом та зворотні асоціації такої ж сили з ГРВІ та СБО; останні дані є контрверсійними і потребують подальших досліджень, бо причинні віруси ГРВІ, зокрема, риновірус, є одним з найчастіших етіологічних факторів БА, а СБО – її патофізіологічною матрицею. По-четверте, зафіксовано асоціації дуже слабкої сили між БА та різними видами алергенів: пряму з кліщовим та епідермальними, зворотну - з харчовими.

Дані про поєднання БА з АХ та хворобами ШКТ наведені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Поєднання діагнозу бронхіальної астми з алергічними та неалергічними хворобами

| Захворювання | Кількість осіб | % |
|-------------------|----------------|-------|
| Алергічні хвороби | | |
| АД | 24 | 10,76 |
| АР | 129 | 57,85 |
| АРК | 88 | 39,46 |
| ГК | 1 | 0,45 |
| НКВ | 2 | 0,90 |
| АТБ | 0 | 0,00 |
| Хвороби ШКТ | | |
| ФРБС | 42 | 18,83 |
| РП | 19 | 8,52 |

Дана таблиця вказує на АР та АРК як найбільш поєднувані та споріднені з БА хворобами. На третьому місці за поєднаннями знаходиться АД, який дає початок атопічному маршу, фінальним кроком якого є БА. З досліджених патологій ШКТ найчастіше з БА сполучалися ФРБС, що може свідчити про роль психоемоційного стресу у виникненні як синдрому бронхіальної обструкції, так і функціональних розладів біліарної системи.

Таким чином, найчастішими нозологічними формами АлХ у дітей були АХ, які складають АМ – АД, АР, АРК та БА. Найчастішими коморбідними станами при всіх вказаних АХ були зафіксовані нозології з боку ШКТ - ФРБС та РП. Найчастіше АХ були викликані сенсibilізацією до аероалергенів – пилоквих, КДП, епідермальних собаки та кішки. Харчова алергія як форма сенсibilізації займала перше місце за частотою тільки у групі дітей раннього віку - від 0 до 3 років. Найчастішою АлХ- та АХ-нозологією у дітей віком від 0 до 18 років у ретроспективній групі дослідження за 2016 рік були ураження слизових оболонок (від найчастішої) – АРК, АР та БА. Ураження шкіри та підшкірної клітковини зайняли 4-6 місця, відповідно - ГК, АД, НкВ. Незважаючи на етіологічні та патофізіологічні механізми АлХ та АХ, сенсibilізація була підтверджена у $\frac{3}{4}$ хворих; найчастішими видами сенсibilізації були зафіксовані причинні алергени АР, АРК та БА – пилок рослин, КДП, епідермальні (кішка, собака, інші свійські тварини).

Всі АХ найчастіше сполучалися з іншими АХ, з АлХ – на порядок рідше; з хвороб ШКТ АХ найчастіше сполучалися з ФРБС.

Досліджені АХ мали достовірні асоціації з віком хворих, іншими АлХ/АХ, хворобами ШКТ та видами сенсibilізації. Захворюваність на АД не збільшується з віком, вона не сполучається і виключає одночасне захворювання пацієнта на ГК та має тенденцію до коморбідності з усіма хворобами ШКТ що вони були вивчені у даному дослідженні. Захворюваність на АР достовірно збільшується з віком та часто сполучається з алергічним ураженням бронхів у дітей (АТБ, БА); експозиція

до пилоквих, кліщових та епідермальних алергенів є достовірним фактором виникнення АР. Захворюваність на АРК збільшується з віком дітей та не має тенденцію до поєднання з АлХ/АХ або ФРБС/РП, окрім трансформації у СБО, який є патофізіологічним передвісником розвитку БА; захворюваність на АРК достовірно обумовлена експозицією до пилоквих, на порядок менше - кліщових та епідермальних алергенів. Захворюваність на БА достовірно зростає з віком, вона має тенденцію до поєднання з АР, сенсифілізація до кліщових та епідермальних алергенів є одним з головних етіологічних факторів ризику розвитку БА.

Для виконання умов персоналізації діагностичного процесу АХ у дітей і, таким чином, підвищення її прецизійності, потрібно долучення до діагностичного процесу генетичних та біологічних предикторів розвитку АХ.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Дитятковський ВО, Кулієва АА, Бовсуновська КП. Аналіз розповсюдженості atopічних хвороб серед дитячого населення. Медичні перспективи. 2018; 23 (1):113-120. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124951>.

2. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Kulieva A, Bovsunovska K, Filatova I. Association between atopіc and non-atopіc diseases at children. Медичні перспективи. 2018; 23; 1 (частина 1): 146-53. doi: [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part1\).127254](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127254).

РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs_7927894 ГЕНУ ФІЛАГРИНУ У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ

Відкриття мутацій з втратою функції філагрину R510X та 2282del4 та інших 40 мутацій стало проривом у розумінні всього АМ і хвороб, що його складають [164]. Зокрема, воно пояснило зв'язок АД та послідовного розвитку atopічної БА, наприклад у пацієнтів європейських популяцій кавказької раси. Проте роль менделівських варіантів вищезазначеного гену у патогенезі алергічного запалення у шкірі та слизових оболонках дихальних шляхів на даний момент висвітлена недостатньо. Так, SNV rs7927894 *FLG* з хромосомного регіону 11q13.5 вказаний як такий, що має асоціацію з початком АД (ВШ=1,39, 95%ДІ 1,12-1,73, $p=0,003$) та з персистоючим АР (ВШ=1,24, 95%ДІ 1,07-1,43, $p=0,013$), проте, достовірної асоціації з розвитком atopічної БА встановлено не було [165]. Дослідження інших SNV rs7930763, rs2513517, rs7125552 вищезгаданого гену дозволили зробити висновок про збільшення ризиків виникнення АД та персистоючої форми цілорічного АР для Т-алелю rs7927894 *FLG* кумулятивно з G- алелем у rs7125552 *FLG*. Новітні системний огляд та мета-аналіз баз даних PubMed та EMBASE, в свою чергу, вказує на те, що дефектні генотипи *FLG* з мутаціями з втратою функції асоційовані з АД у мешканців північної півкулі, збульшуючись в залежності широти від екватора [54]. Дослідження, проведене на когорті від народження острова Вайт, показало підвищені ризики розвитку і АР, і БА, як і сенсibilізації до причинно-значущих алергенів до віку у 10 років для носіїв МВФ філагрину. Ризик варіював від 1,99 (95% ДІ: 1,72-2,29, $P =0,002$) для АР до 2,01 (95% ДІ: 1,74-2,31, $P <0.001$) для БА [65]. Гіпотеза про роль МВФ SNV rs7927894 *FLG* була підтверджена дослідженнями на педіатричних та дорослих популяціях кавказького походження [67, 166].

Зважаючи на вищенаведені дані, завданням даного розділу дослідження є визначення асоціацій та пов'язаних з генотипним варіантами SNV rs7927894 *FLG*

ризиків розвитку АХ (АД, АР/АРК та БА) у дітей з моноорганными, олігоорганными та поліорганными фенотипами, що вони складають АМ.

4.1. Генотипи SNV rs7927894 гену *FLG* та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей

Первинний аналіз розподілу генотипів SNV rs7927894 гену *FLG* показав достовірне ($p < 0,05$) переважання гетерозиготного генотипу C/T у дітей основної групи (45,7 % проти 32,4 %) та гомозиготного генотипу C/C – у контрольній групі (49,5 % проти 37,9 %) (табл. 4.1). Генотип T/T зустрічався в обох групах дослідження майже з однаковою частотою – 16,4 % і 18,1 % при $p > 0,1$, що свідчило про відсутність значущого зв'язку між досліджуваним поліморфізмом і розвитком АХ ($rb=-0,02$, $p > 0,1$).

Таблиця 4.1

Загальний розподіл генотипів SNV rs7927894 *FLG* в основній та контрольній групах

| Генотип SNV | Показник | Основна група (n=293) | Контрольна група (n=105) | Міжгрупові відмінності (p)* |
|--------------------------|----------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|
| C/C rs7927894 <i>FLG</i> | абс.ч. | 111 | 52 | 0,037 |
| | % | 37,9 | 49,5 | |
| C/T rs7927894 <i>FLG</i> | абс.ч. | 134 | 34 | 0,017 |
| | % | 45,7 | 32,4 | |
| T/T rs7927894 <i>FLG</i> | абс.ч. | 48 | 19 | > 0,1 |
| | % | 16,4 | 18,1 | |

Примітка: міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона.

У таблиці 4.2 представлені вектори значущих асоціацій та шанси (ризик) розвитку АХ загалом при носійстві різних генотипів SNV rs7927894 *FLG*

порівняно з контрольною групою за даними кореляційного (rb), регресійного (ВШ (95% ДІ)) та ROC (AUC (95% ДІ)) аналізів.

Таблиця 4.2

Асоціації та ризики розвитку atopії при різних генотипах SNV rs7927894 гену *FLG*

| Генотип SNV | Кореляційний аналіз | Логістичний регресійний аналіз | | ROC-аналіз | | |
|--------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------|---------------------|
| | rb, p | Вектор впливу * | ВШ (95% ДІ), p_1 | AUC (95% ДІ), p_2 | Se (95% ДІ), % | Spe (95% ДІ), % |
| C/C rs7927894 <i>FLG</i> | -0,104, $p=0,037$ | ↓ | 0,62 (0,4-0,97), $p_1=0,038$ | 0,558 (0,508-0,608), $p_2=0,040$ | 37,9 (32,3-43,4) | 50,5 (40,9-60,0) |
| C/T rs7927894 <i>FLG</i> | 0,119, $p=0,017$ | ↑ | 1,76 (1,10-2,81), $p_1=0,018$ | 0,567 (0,516-0,616), $p_2=0,014$ | 45,7 (39,9-51,6) | 67,6 (57,8-76,4) |

Примітки: * – вектор впливу генотипу на ризик розвитку atopії; p, p_1, p_2 – рівень статистичної значущості коефіцієнта кореляції, ВШ, AUC; Se/ Spe – показники чутливості/ специфічності тесту.

Генотип C/T rs7927894 *FLG* має прямий вплив і достовірно підвищує шанси розвитку atopії у дітей до 1,76 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), а генотип C/C rs7927894 *FLG*, навпаки, знижує їх до 0,62 рази ($p < 0,05$). Слід підкреслити, що у всіх зазначених випадках мали місце дуже слабкі та слабкі асоціативні зв'язки ($rb < 0,3$) та невисока прогностична цінність показників для передбачення розвитку АХ у дітей (AUC у діапазоні 0,5 - 0,6). При цьому чутливість (істинно-позитивний результат – Se) методу прогнозування розвитку atopії у носіїв генотипу C/T rs7927894 становить 45,7%, а специфічність (істинно-негативний результат – Spe) – 67,6 % (рис. 4.1).

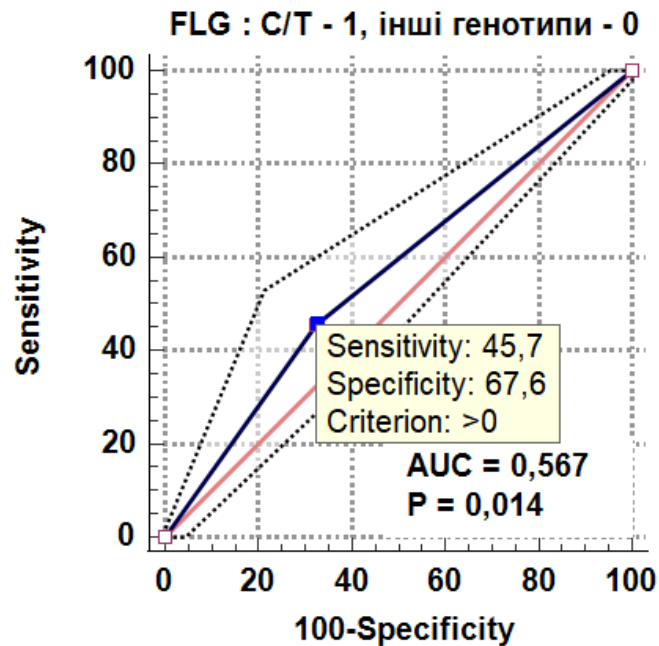


Рис. 4.1. Графічне зображення результатів ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показника носійства гетерозиготного генотипу C/T rs7927894 гену *FLG* визначати ризик розвитку atopічних хвороб у дітей

4.2. Генотипи SNV rs7927894 гену *FLG* та їх вплив на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу

При аналізі спектру генотипних варіантів SNV rs7927894 гену *FLG* серед окремих фенотипів АМ – кластерів - було встановлено, що генотип C/C частіше зустрічався у хворих з моноорганним фенотипом БА (кластер 3), генотип C/T – у хворих на поліорганні фенотипи АМ (кластери 4 і 6) (табл. 4.3, рис. 4.2).

Аналіз даних табл. 4.3, а також кореляційних зв'язків та шансів розвитку різних фенотипів АМ у дітей відносно дітей контрольної групи без АХ дозволив визначити кластери, достовірно асоційовані з носійством різних генотипних варіантів rs7927894 гену *FLG*.

Таблиця 4.3

Розподіл генотипів SNV rs7927894 гену *FLG* у різних фенотипних кластерах атопічного маршу та в контрольній групі

| № кластера | Фенотип | Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> , абс. (%) | | |
|--------------------------|---------------------|---|----------------|-------------|
| | | C/C | C/T | T/T |
| 1 | АД (n=58) | 20 (34,5 %) ^ | 27 (46,5 %) ^ | 11 (19,0 %) |
| 2 | АР/АРК (n=71) | 31 (43,7 %) | 24 (33,8 %) | 16 (22,5 %) |
| 3 | БА (n=23) | 12 (52,2 %) | 9 (39,1 %) | 2 (8,7 %) |
| 4 | АД+АР/АРК (n=43) | 12 (27,9 %) * | 24 (55,8 %) ** | 7 (16,3 %) |
| 5 | БА+АР/АРК (n=72) | 28 (38,9 %) | 34 (47,2 %) * | 10 (13,9 %) |
| 6 | АД+АР/АРК+БА (n=26) | 8 (30,8 %) ^ | 16 (61,5 %) ** | 2 (7,7 %) |
| Контрольна група (n=105) | | 52 (49,5 %) | 34 (32,4 %) | 19 (18,1 %) |

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ^ – $p < 0,1$ порівняно з контрольною групою; в інших випадках $p > 0,1$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

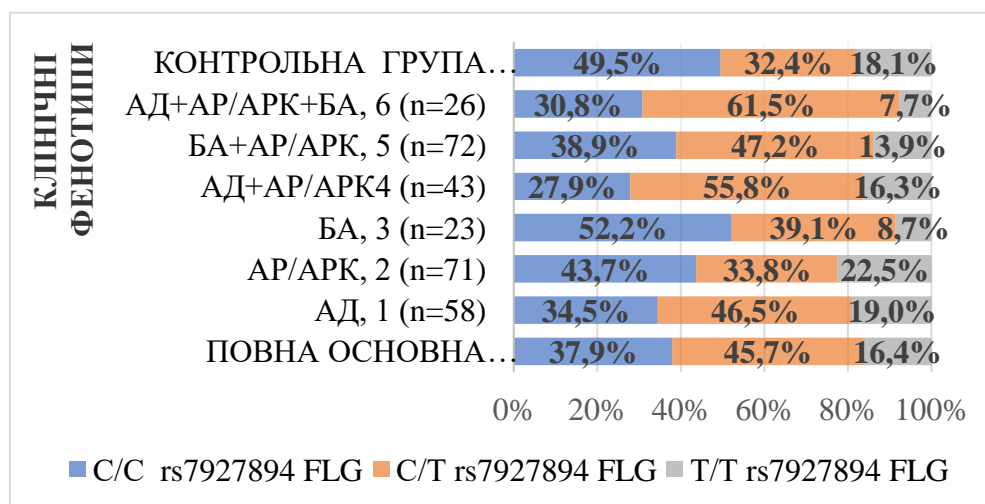


Рис. 4.2. Структура генотипних варіантів SNV rs7927894 гену *FLG* у різних фенотипних кластерах атопічного маршу та в контрольній групі

Дані таблиці 4.4, представленої нижче, вказують на тенденцію до статистичної достовірності ($p < 0,1$) для наступних відношень між досліджуваним поліморфізмом та моноорганним фенотипом АД (кластер 1): генотип C/C SNV rs7927894 *FLG* зворотно асоційований ($rb=-0,145$) та знижує до 0,54, рази ризик (ВШ=0,54) розвитку даного фенотипу, в той час як генотип C/T SNV rs7927894 *FLG* – прямо асоційований ($rb=0,140$) та підвищує відповідний ризик у 1,82 рази (ВШ=1,82).

Таблиця 4.4

Асоціації та ризики розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у носіїв різних генотипів SNV rs7927894 гену *FLG*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|--|
| | C/C | C/T | T/T |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,145, $p=0,064$ | 0,140, $p=0,074$ | 0,011, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,54 (0,28-1,04), $p_1=0,066$ | 1,82 (0,94-3,51), $p_1=0,075$ | 1,06 (0,47-2,41), $p_1 > 0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,575 (0,495-0,652), $p_2=0,059$ | 0,571 (0,491-0,648), $p_2=0,078$ | 0,504 (0,425-0,583), $p_2 > 0,1$ |

Прогностичний потенціал зазначених генотипних варіантів rs7927894 гену *FLG* для оцінки ймовірності розвитку моноорганного фенотипу АД у дітей також низький, що вимагає врахування й інших генотип-предикторів для підвищення точності прогнозу.

Щодо зв'язків між генотипами rs7927894 гену *FLG* та іншими неполіорганними фенотипами АМ, то дані таблиці 4.5 демонструють відсутність статистично значимих відмінностей різних генотипних варіантів та їх асоціацій між фенотипами АР/АРК (кластер 2, олігоорганним) та БА (кластер 3, моноорганним) і контрольною групою ($p > 0,1$ при усіх порівняннях).

Таблиця 4.5

Асоціації та ризики розвитку поліорганного фенотипу алергічний риніт/ринокон'юнктивіт та моноорганного фенотипу бронхіальної астми у носіїв різних генотипів SNV rs7927894 гену *FLG*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> | | |
|---|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | C/C | C/T | T/T |
| <i>Олігоорганний фенотип АР/АРК (кластер 2)</i> | | | |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,058, $p > 0,1$ | 0,015, $p = 0,074$ | 0,055, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,79 (0,43-1,45), $p_1 > 0,1$ | 1,07 (0,56-2,02), $p_1 > 0,1$ | 1,32 (0,62-2,78), $p_1 > 0,1$ |
| <i>Моноорганний фенотип БА (кластер 3)</i> | | | |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,020, $p > 0,1$ | 0,055, $p = 0,074$ | -0,097, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 1,11 (0,45-2,74), $p_1 > 0,1$ | 1,34 (0,53-3,41), $p_1 > 0,1$ | 0,43 (0,09-2,00), $p_1 > 0,1$ |

Співставлення спектру генотипних варіантів SNV rs7927894 гену *FLG* серед поліорганних фенотипів АМ і контрольною групою продемонструвало причинну роль гетерозиготного генотипу C/T у розвитку і прогресуванні цих поліорганних фенотипів, особливо на тлі алергічного атопічного запалення у шкірі (табл. 4.6-4.8).

Дані, представлені в таблиці 4.6, свідчать про статистично достовірні асоціації дуже слабкої сили між генотипами C/C rs7927894 гену *FLG* ($rb = -0,198$, $p < 0,05$) та C/T rs7927894 гену *FLG* ($rb = 0,218$, $p < 0,01$). При цьому, як і у випадках моноорганних фенотипів АМ, гомозиготний варіант C/C rs7927894 *FLG* знижує шанси (ризик) розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК до 0,39 рази (ВШ=0,39), а гетерозиготний C/T rs7927894 *FLG* – збільшує їх у 2,64 рази (ВШ=2,64). Предикативна цінність показника носійства генотипу C/T rs7927894 гену *FLG* для передбачення розвитку фенотипу АД+АР/АРК у дітей відповідає середнім оцінкам (AUC у діапазоні 0,6 - 0,7) з показниками чутливості тесту 55,8 (39,9-70,9) %, специфічності – 67,6 (57,8-76,4) %.

Таблиця 4.6

**Асоціації та ризики розвитку поліорганного фенотипу атопічний дерматит+
алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у носіїв різних генотипів**

SNV rs7927894 гену *FLG*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| | C/C | C/T | T/T |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,198, $p=0,016$ | 0,218, $p=0,008$ | -0,022, $p >0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,39 (0,18-0,85), $p_1=0,018$ | 2,64 (1,27-5,46), $p_1=0,009$ | 0,88 (0,34-2,28), $p_1 >0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,608 (0,525-0,687), $p_2=0,011$ | 0,617 (0,534-0,696), $p_2=0,009$ | 0,509 (0,426-0,592), $p_2 >0,1$ |

Дані таблиці 4.7 свідчать про достовірний зв'язок носійства генотипного варіанту C/T rs7927894 гену *FLG* та поліорганного фенотипу БА+АР/АРК ($rb=0,150$, $p < 0,05$) – воно збільшує ризик розвитку даного фенотипу в 1,87 рази (ВШ=1,87). Водночас, прогностичний потенціал зазначеного генотипу для оцінки ймовірності розвитку фенотипу БА+АР/АРК у дітей – низькій, що вимагає врахування інших предикторних факторів для підвищення точності прогнозу.

Таблиця 4.7

**Асоціації та ризики розвитку поліорганного фенотипу бронхіальна астма+
алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у носіїв різних генотипів**

SNV rs7927894 гену *FLG*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| | C/C | C/T | T/T |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,105, $p >0,1$ | 0,150, $p=0,046$ | -0,056, $p >0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,65 (0,35-1,19), $p_1 >0,1$ | 1,87 (1,01-3,46), $p_1=0,047$ | 0,73 (0,32-1,68), $p_1 >0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,553 (0,479-0,627), $p_2 >0,1$ | 0,574 (0,501-0,648), $p_2=0,048$ | 0,521 (0,466-0,576), $p_2 >0,1$ |

У таблиці 4.8 наведені дані асоціацій та шансів ризику розвитку завершеного поліорганного фенотипу АМ – АД+АР/АРК+БА (кластер б) відносно контрольної групи.

Таблиця 4.8

Асоціації та ризики розвитку завершеного поліорганного фенотипу атопічний дерматит+ алергічний риніт/ринокон'юнктивіт+бронхіальна астма у носіїв різних генотипів SNV rs7927894 гену *FLG*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| | C/C | C/T | T/T |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,150, $p=0,086$ | 0,239, $p=0,006$ | -0,113, $p >0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,45 (0,18-1,13), $p_1=0,09$ | 3,34 (1,37-8,13), $p_1=0,008$ | 0,38 (0,08-1,73), $p_1 >0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,594 (0,505-0,679), $p_2=0,073$ | 0,646 (0,557-0,727), $p_2=0,007$ | 0,552 (0,463-0,639), $p_2 >0,1$ |

З таблиці 4.8 очевидно, що гомозиготний генотипний варіант C/C rs7927894 *FLG* з тенденцією до статистичної достовірності знижує ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу АМ у дітей до 0,45 рази (ВШ=0,45, $p=0,073$), а гетерозиготний варіант C/T rs7927894 *FLG* – достовірно підвищує цей ризик до 3,34 рази відповідно (ВШ=3,34, $p=0,008$). Предикативна цінність показника носійства генотипу C/T rs7927894 гену *FLG* для передбачення розвитку завершеного фенотипу АМ у дітей відповідає середнім оцінкам (AUC у діапазоні 0,6 - 0,7) з показниками чутливості тесту 61,5 (40,6-79,8) %, специфічності – 67,6 (57,8-76,4) %. Подальший аналіз відношень безпосередньо між фенотипними кластерами основної групи дозволив виявити статистично значущі асоціації та шанси їх розвитку відносно один одного (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Асоціації та ризику розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів атопічних хвороб з носійством різних генотипів SNV rs7927894 гену *FLG*

| Відношення фенотипів | Генотипи SNV rs7927894 <i>FLG</i> | rb, p | ВШ (95% ДІ), p ₁ |
|------------------------|-----------------------------------|-------------------|--|
| АД+АР/АРК до АР/АРК | С/Т | 0,216, p=0,021 | 2,47 (1,14–5,38), p ₁ =0,022 |
| АД+АР/АРК+БА до АР/АРК | С/Т | 0,250, p=0,014 | 3,13 (1,24–7,95), p ₁ =0,016 |
| БА до АД+АР/АРК | С/С | 0,240, p=0,05 | 2,82 (1,0–8,10), p ₁ =0,051 |

Гетерозиготний генотип С/Т rs7927894 *FLG* статистично достовірно асоційований з двома поліорганними фенотипами АХ – він підвищує ризик розвитку АД, сполученого з АР/АРК у його носіїв до 2,47 рази (95% СІ 1,14-5,38), та АД, сполученого з БА і АР/АРК – завершеного поліорганного фенотипу АМ - у 3,13 рази (95% ДІ 1,24-7,95), відповідно, відносно олігоорганного фенотипу АР/АРК. Тобто, за наявності генотипу С/Т SNV rs_7927894 гену *FLG* достовірно суттєво зростає ризик поступової прогресії моноорганного ураження верхніх дихальних шляхів та/або слизових оболонок очних яблук у комбіноване ураження з залученням шкіри (+АД) та/або шкіри і нижніх дихальних шляхів (+АД + БА). Гомозиготний генотип С/С асоційований прямим зв'язком слабкої сили з розвитком моноорганного фенотипу БА, порівняно до поліорганного фенотипу АД+АР/АРК, та підвищує ризику його розвитку до 2,82 рази (95% ДІ 1,0-8,10, p=0,05).

Таким чином, найчастішими варіантами серед дітей основної групи були гетерозиготний генотип С/Т та гомозиготний генотип С/С SNV rs7927894 гену *FLG* – 45,7% та 37,9%, відповідно. Генотип С/Т SNV rs7927894 гену *FLG* був

асоційований зі підвищеним ризиком ($ВШ = 1,82$) розвитку моноорганного фенотипу АД, а генотип C/C SNV rs7927894 гену *FLG* – зі зниженим ризиком розвитку цього фенотипу ($ВШ = 0,54$). Така ж тенденція зафіксована для впливу генотипів SNV rs7927894 гену *FLG* на ризики розвитку поліорганних фенотипів АМ у дітей – гомозиготний генотип C/C знижує ($ВШ = 0,39$), а гетерозиготний генотип C/T підвищує ($ВШ = 2,64$) ризики розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК та поліорганного фенотипу БА+АР/АРК у 1,87 рази. Генотип C/C знижує ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА ($ВШ = 0,39$), а генотип C/T підвищує ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА у 3,34 рази. Зафіксовані статистично достовірні прямі асоціації слабкої сили для впливу генотипу C/T rs7927894 гену *FLG* на ризик розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК та завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА відносно олігоорганного фенотипу АР/АРК – збільшення шансів розвитку у 2,47 та 3,13 рази відповідно. Гомозиготний генотип C/C rs7927894 гену *FLG* з тенденцією до статистичної достовірності має пряму асоціацію слабкої сили та збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно поліорганного АД+АР/АРК у 2,82 рази. Гомозиготний генотип T/T rs7927894 гену *FLG* не виявив достовірних асоціацій або будь-якого впливу на ризик розвитку фенотипів АМ у дітей відносно контрольної групи або між фенотипами основної групи та потребує подальших досліджень на більших когортах хворих на з АХ.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених

ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Dytiatkovskiy V, Abaturov O. Filaggrine genotype associations with atopic march at children. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2019; 6, 1: 24–29. doi: <https://doi.org/10.5114/pja.2019.83504>.

2. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Роль поліморфізму rs_7927894 гену *FLG* та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2021; 3(115): 31-36. doi 10.15574/SP.2021.115.31.

3. Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abaturov O. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children. Acta Medica (Hradec Kralove) 2021; 64(2): 96–100. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.17>.

РОЗДІЛ 5. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs11466749 ГЕНУ *TSLP* У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ

Зважаючи на найбільш досліджену роль *TSLP* як фактору патогенезу запальних захворювань шкіри, на мою власну думку, перспективним є дослідження ролі SNV гену *TSLP* відносно розвитку моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів АМ у дітей – варіантів ізольованих АД, АР/АРК та БА або їх комбінацій один з іншим.

На підставі аналізу сучасних літературних даних [167, 168], був виділений SNV rs11466749 гену *TSLP*, який входив у гаплотипні блоки, які продемонстрували нерівномірність зв'язків з підвищеним ризиком розвитку АМ на популяціях з Південної Кореї, Китаю, Туреччини та Коста-Ріки [20]. Тому, задачею даного розділу власних досліджень було визначення ролі генотипних варіантів А/А, А/Г та Г/Г SNV rs11466749 гену *TSLP* у ризику розвитку моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів АМ у дітей.

5.1. Генотипи SNV rs11466749 гену *TSLP* та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей

Під час дослідження була встановлена зустрічальність генотипів А/А, А/Г, та Г/Г SNV rs11466749 гену *TSLP* у дітей основної та контрольної груп, а також оцінено ризику розвитку загального atopічного фенотипу при носійстві вищезгаданих генотипів (табл. 5.1).

Встановлено, що гомозиготний генотип А/А SNV rs11466749 *TSLP* є достовірно найчастішим варіантом у пацієнтів з atopією (62,1 %) та підвищує ризик її розвитку в 1,61 рази (ВШ=1,61, $p < 0,05$). Гетерозиготний генотип А/Г SNV rs11466749 *TSLP* достовірно частіше зустрічається у дітей без atopії (45,7 % проти 33,1 %, $p < 0,05$) та має протективні властивості щодо розвитку АХ, знижуючи ризик їх розвитку до 0,59 рази (ВШ=0,59) (табл. 5.2).

Таблиця 5.1

**Структура генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP*
в основній і контрольній групах**

| Генотип SNV rs11466749 <i>TSLP</i> | Значення показника відносно групи, абс.ч.(%) | | |
|---------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|
| | Основна група (n=293) | Контрольна група (n=105) | Міжгрупові відмінності (p) |
| A/A | 182 (62,1) | 53 (50,5) | 0,037 |
| A/G | 97 (33,1) | 48 (45,7) | 0,021 |
| G/G | 14 (4,8) | 4 (3,8) | > 0,1* |

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона (* – за критерієм ТКФ).

Таблиця 5.2

**Асоціації та ризики розвитку фенотипів atopічних захворювань при різних
генотипах SNV rs11466749 гену *TSLP***

(за даними кореляційного, регресійного та ROC-аналізів)

| Генотип SNV SNV rs11466749 <i>TSLP</i> | rb, p | Вектор впливу * | ВШ (95% ДІ), p ₁ | AUC (95% ДІ), p ₂ | Se (95% ДІ), % | Spe (95% ДІ), % |
|---|--------------------|-----------------------|---|--|-----------------------|-----------------------|
| A/A | 0,104, p=0,037 | ↑ | 1,61 (1,03-2,52), p ₁ =0,038 | 0,558 (0,508-0,608), p ₂ =0,040 | 62,1 (56,3-67,7) | 49,5 (39,6-59,5) |
| A/G | -0,115, p=0,021 | ↓ | 0,59 (0,37-0,93), p ₁ =0,022 | 0,563 (0,513-0,612) p ₂ =0,025 | 66,9** (61,2-72,3) | 45,7** (36,0-55,7) |
| G/G | 0,021 p > 0,1 | ↑ | 1,27 (0,41-3,94), p ₁ > 0,1 | 0,505 (0,455-0,555), p ₂ > 0,1 | 4,8 (2,6-7,9) | 96,2 (90,5-99,0) |

Примітки: * – вектор впливу генотипу на ризик розвитку АХ; p, p₁, p₂ – рівень статистичної значущості коефіцієнта кореляції, ВШ, AUC; Se/ Spe – показники чутливості/ специфічності тесту; ** – показники вказано для випадків інших генотипних варіантів, крім А/Г.

Гомозиготний генотип G/G SNV rs11466749 *TSLP* зустрічався найрідше як при atopічному, так і при неatopічному фенотипі, проте, ці відмінності не набули

статистичної значущості ($p > 0,1$). За результатами ROC-аналізу підтверджена прогностична здатність показників носійства гомозиготного генотипу A/A SNV rs11466749 *TSLP* для передбачення розвитку АМ у дітей (AUC=0,558, $p < 0,05$). При цьому чутливість (Se) методу прогнозування розвитку загального atopічного фенотипу у носіїв цього генотипу становить 62,1 %, а специфічність (Spe) – 49,5 % (рис. 5.1 А). Показники чутливості методу прогнозування зростають до 66,9 (61,2-72,3) % при гомозиготних генотипних варіантах A/A або G/G SNV rs11466749 *TSLP* (не A/G) (рис. 5.1 Б)

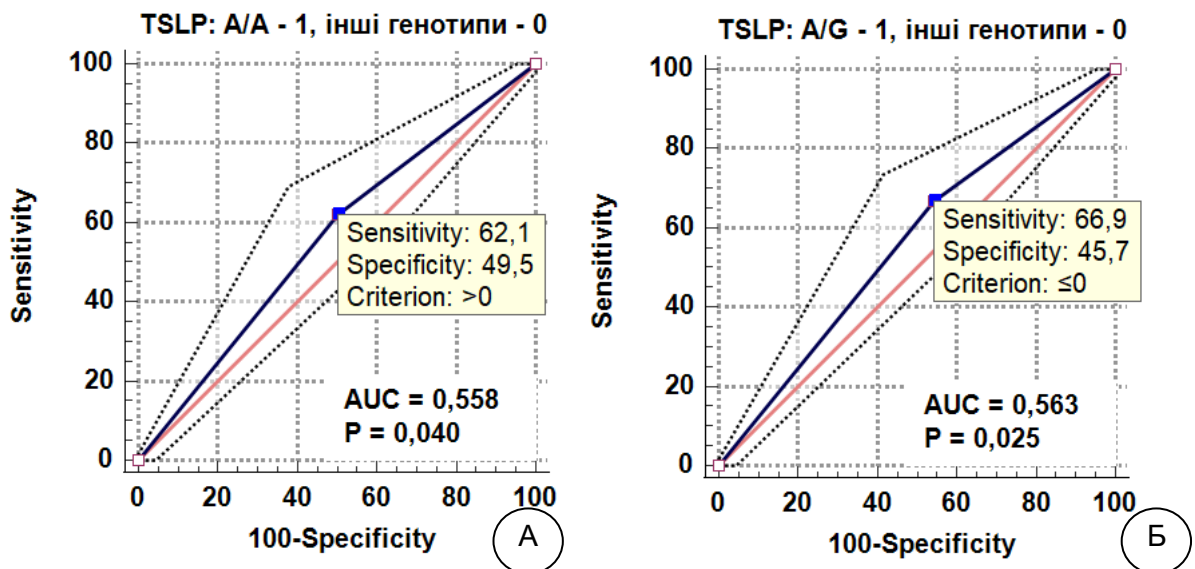


Рис. 5.1. Схематичне зображення результатів ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показників носійства генотипу A/A SNV rs11466749 *TSLP* (А) та A/G або G/G SNV rs11466749 *TSLP* (не A/G) (Б) визначати ризик розвитку atopії у дітей

5.2. Генотипи SNV rs11466749 гену *TSLP* та їх вплив на ризики розвитку моноорганичних, олігоорганичного та поліорганичних фенотипів atopічного маршу

Аналіз даних таблиці 5.3 і рис. 5.2, а також кореляційних зв'язків та шансів розвитку різних фенотипів АМ у дітей відносно дітей контрольної групи без АХ

дозволив визначити кластери, достовірно асоційовані з носійством різних генотипних варіантів rs11466749 гену *TSLP*.

Таблиця 5.3

Розподіл генотипів SNV rs11466749 *TSLP*
у різних фенотипних кластерах atopічного маршу у дітей

| № кластера | Фенотип | Генотипи SNV rs11466749 <i>TSLP</i> | | |
|--------------------------|---------------------|-------------------------------------|--------------|------------|
| | | A/A | A/G | G/G |
| 1 | АД (n=58) | 32 (55,2 %) | 25 (43,1 %) | 1 (1,7 %) |
| 2 | АР/АРК (n=71) | 47 (66,2 %)* | 22 (31,0 %)* | 2 (2,8 %) |
| 3 | БА (n=23) | 12 (52,2 %) | 9 (39,1 %) | 2 (8,7 %) |
| 4 | АД+АР/АРК (n=43) | 24 (55,8 %) | 15 (34,9 %) | 4 (9,3 %) |
| 5 | БА+АР/АРК (n=72) | 47 (65,3 %)* | 23 (31,9 %)^ | 2 (2,8 %) |
| 6 | АД+АР/АРК+БА (n=26) | 20 (76,9 %)* | 3 (11,5 %)** | 3 (11,5 %) |
| Контрольна група (n=105) | | 53 (50,5 %) | 48 (45,7 %) | 4 (3,8 %) |

Примітки: * – $p \leq 0,05$; ** – $p < 0,01$; ^ – $p < 0,1$ порівняно з контрольною групою; в інших випадках $p > 0,1$ (за критерієм χ^2 Пірсона та ТКФ).

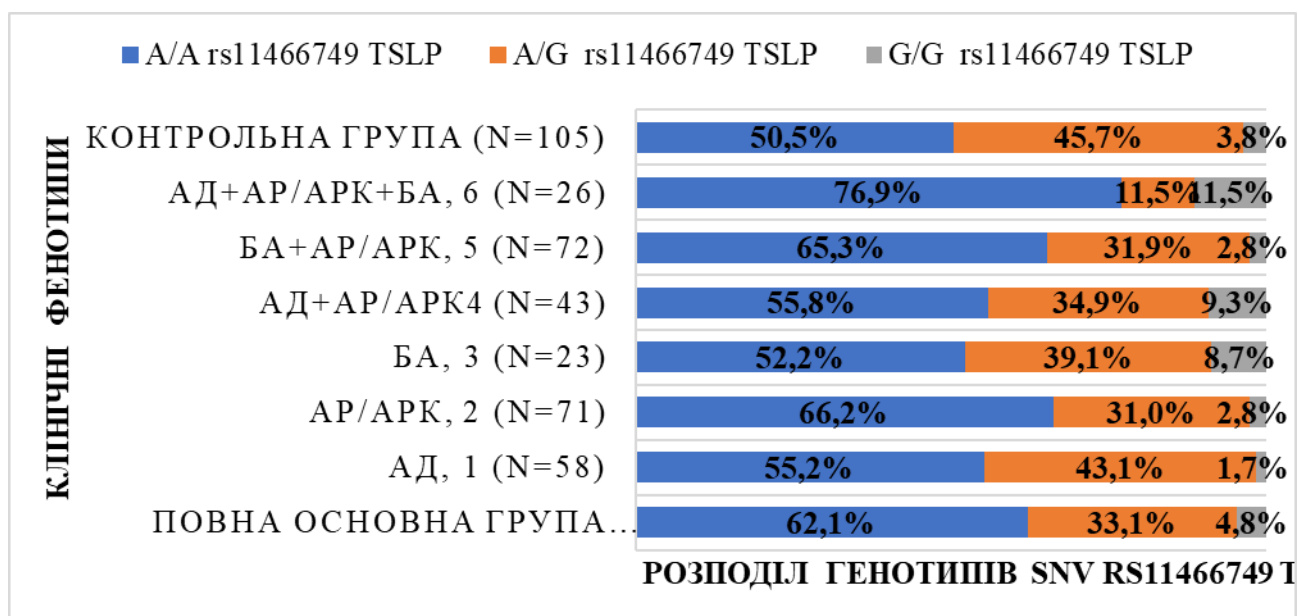


Рис. 5.2. Структура генотипних варіантів SNV rs11466749 гену *TSLP* у різних фенотипних кластерах atopічного маршу та в контрольній групі

Дані таблиці 5.4 демонструють відсутність статистично значимих відмінностей різних генотипних варіантів SNV rs11466749 гену *TSLP* та їх асоціацій між моноорганными фенотипами АД (кластер 1) та наявності тенденції для достовірності - прямої при гомозиготному генотипі A/A rs11466749 *TSLP* та зворотної при гетерозиготному генотипі A/G rs11466749 *TSLP* зі збільшенням (ВШ=1,71) та зменшенням (ВШ=0,76) ризиків розвитку фенотипу БА (кластер 3) відповідно відносно контрольної групи ($p = 0,066$ та $0,075$).

Таблиця 5.4

Асоціації та шанси розвитку моноорганных фенотипів atopічного дерматиту та бронхіальної астми у носіїв різних генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> | | |
|--|--|------------------------------------|----------------------------------|
| | A/A | A/G | G/G |
| <i>Моноорганный фенотип - atopічний дерматит (кластер 1)</i> | | | |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,045, $p > 0,1$ | -0,025, $p > 0,1$ | -0,058, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 1,21 (0,63-2,30), $p_1 > 0,1$ | 0,90 (0,47-1,72), $p_1 > 0,1$ | 0,44 (0,05-4,06), $p_1 > 0,1$ |
| <i>Моноорганный фенотип - бронхіальна астма (кластер 3)</i> | | | |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,013, $p = 0,064$ | -0,051, $p = 0,074$ | 0,089, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 1,07 (0,43-2,64), $p_1 = 0,066$ | 0,76 (0,30-1,92), $p_1 = 0,075$ | 2,40 (0,41-14,0), $p_1 > 0,1$ |

Дані вищевказаної таблиці вказують на відсутню статистично достовірну асоціацію даного поліморфізму з розвитком АД як ізольованого клінічного профілю АМ у дітей, і асоціацію та вплив, що потребує подальших досліджень для моноорганный фенотипу БА.

Дані, представлені в таблиці 5.5, вказують на дуже слабку, водночас, достовірну, асоціацію гомозиготного генотипу A/A rs11466749 *TSLP* з олігоорганным фенотипом АМ АР/АРК ($rb = 0,156$, $p < 0,05$). Даний генотип підвищує шанси його виникнення до 1,92 рази (ВШ=1,92, $p < 0,05$) і може слугувати предиктором для передбачення розвитку фенотипу АР/АРК у дітей

(AUC=0,579, $p < 0,05$) з показниками чутливості тесту 66,2 (54,0-77,0) %, специфічності – 49,5 (39,6-59,5) % (рис. 5.3).

Таблиця 5.5

Асоціації та шанси розвитку олігоорганного фенотипу алергічного риніту/ринокон'юнктивіту у носіїв різних генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|--|
| | A/A | A/G | G/G |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,156, $p=0,039$ | -0,148, $p=0,050$ | -0,027, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 1,92 (1,03-3,58), $p_1=0,040$ | 0,53 (0,28-1,00), $p_1=0,051$ | 0,73 (0,13-4,11), $p_1 > 0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,579 (0,502-0,653), $p_2=0,036$ | 0,574 (0,497-0,648), $p_2=0,046$ | 0,505 (0,429-0,581), $p_2 > 0,1$ |

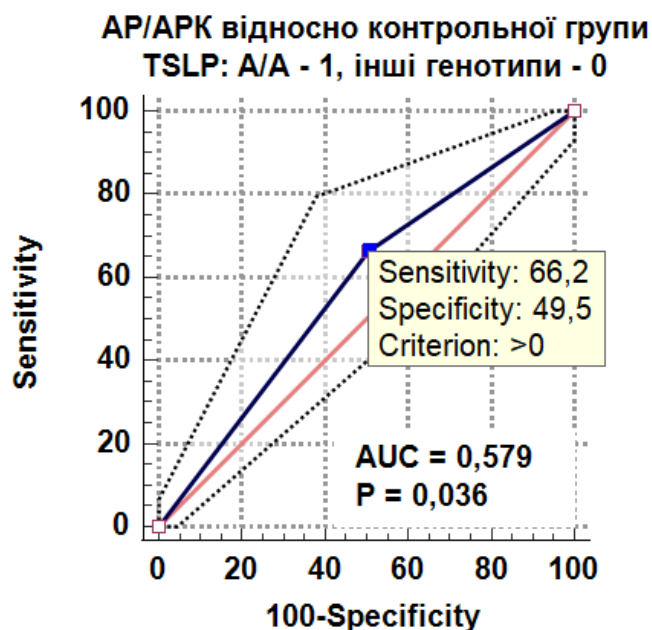


Рис. 5.3. Результати ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показника носійства генотипу A/A SNV rs11466749 *TSLP* визначати ризик розвитку алергічного риніту/ринокон'юнктивіту у дітей

Гетерозиготний генотип A/G rs11466749 *TSLP* з тенденцією до статистичної достовірності маю слабку асоціацію з даним фенотипом, зменшуючи шанси його виникнення у носіїв до 0,53 або у 1,89 рази (рис. 5.4). Генотип G/G rs11466749 *TSLP* не виявив статистично значущих асоціації з досліджуваним фенотипом AP/APK ($p > 0,1$).

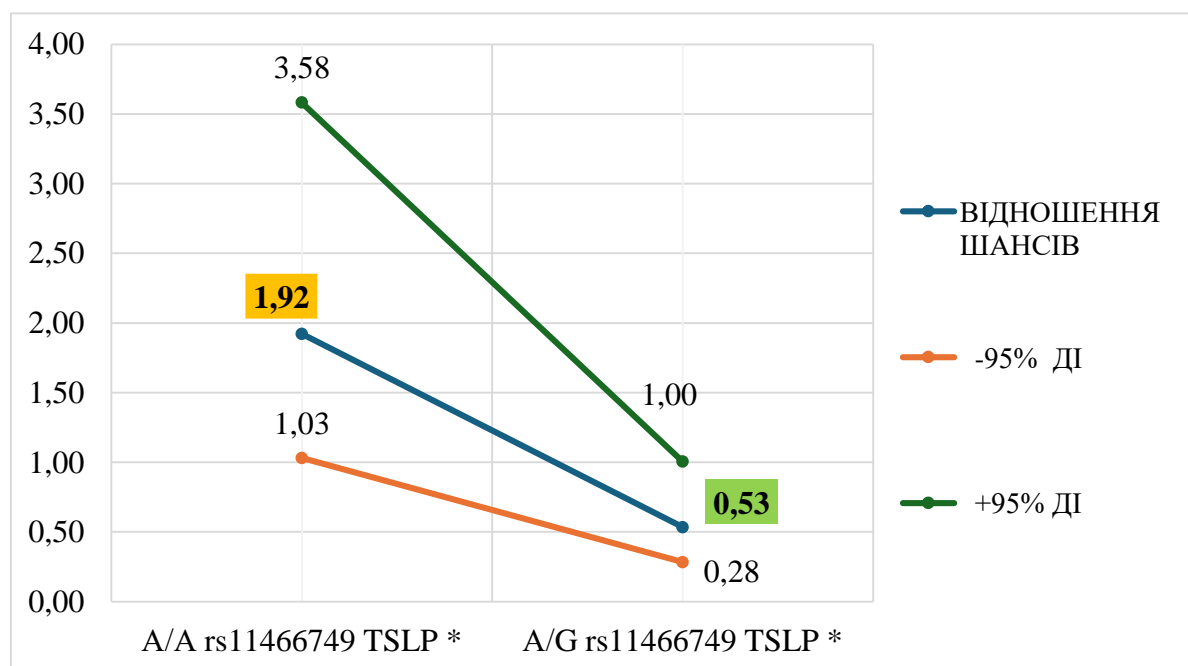


Рис. 5.4. Ризики розвитку олігоорганного фенотипу алергічного риніту/ринокон'юнктивіту при носійстві генотипів A/A та A/G SNV rs11466749 *TSLP*

Примітка. * - $p \leq 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона.

У таблиці 5.6 наведені дані асоціацій різних генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP* та поліорганного клінічного фенотипу АД+AP/APK (кластер 4), які вказують на відсутність статистично значущих асоціацій та відносин між ними.

Таблиця 5.6

Асоціації та ризики розвитку поліорганного фенотипу атопічний дерматит+ алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у носіїв різних генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> | | |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| | A/A | A/G | G/G |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,049, $p > 0,1$ | -0,099, $p > 0,1$ | 0,110, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 1,24 (0,61-2,53), $p_1 > 0,1$ | 0,64 (0,30-1,33), $p_1 > 0,1$ | 2,59 (0,62-10,87), $p_1 > 0,1$ |

Аналіз зв'язків SNV rs11466749 гену *TSLP* з розвитком поліорганного фенотипу БА+АР/АРК у дітей (табл. 5.7) підтвердив спрямованість векторів впливу генотипних варіантів A/A і A/G гену *TSLP* на розвиток клінічного фенотипу БА+АР/АРК, описану вище. Так, гомозиготний генотип A/A має пряму асоціацію ($rb=0,147$, $p=0,05$) та збільшує шанси розвитку зазначеного фенотипу до 1,84 рази (ВШ=1,84), а гетерозиготний A/G, навпаки, має зворотну слабку асоціацію ($rb=-0,138$, $p=0,066$) та зменшує ці шанси до 0,56 рази (ВШ=0,56) (рис.5.5). Прогностичний потенціал гомозиготного генотипу A/A для оцінки ймовірності розвитку фенотипу БА+АР/АРК у дітей – низькій (AUC=0,574), що вимагає врахування інших предикторів для підвищення точності прогнозу (рис.5.6).

Таблиця 5.7

Асоціації та ризики розвитку поліорганного фенотипу бронхіальна астма+ алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у носіїв різних генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|--|
| | A/A | A/G | G/G |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,147, $p=0,050$ | -0,138, $p=0,066$ | -0,028, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 1,84 (1,00-3,42), $p_1=0,052$ | 0,56 (0,30-1,04), $p_1=0,068$ | 0,72 (0,13-4,05), $p_1 > 0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,574 (0,501-0,647), $p_2=0,048$ | 0,569 (0,497-0,641), $p_2=0,062$ | 0,505 (0,479-0,532), $p_2 > 0,1$ |

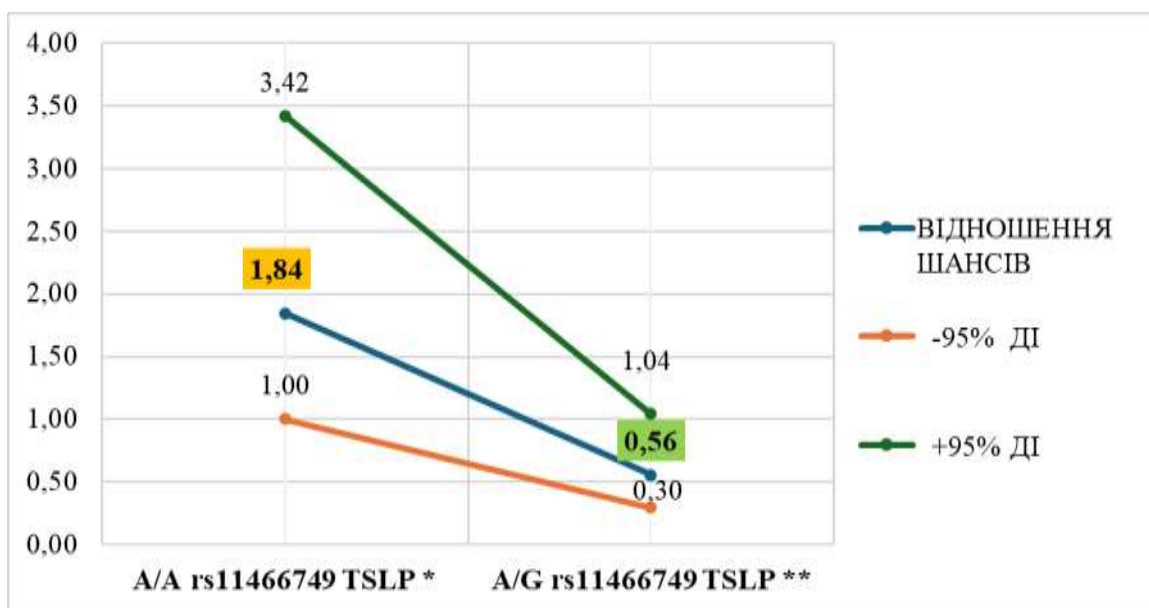


Рис. 5.5. Ризики розвитку поліорганного фенотипу фенотипу бронхіальна астма+ алергічний риніт/ринокон'юнктивіт при носійстві генотипів A/A та A/G SNV rs11466749 TSLP

Примітка. * - $p=0,052$, ** - $p=0,068$.

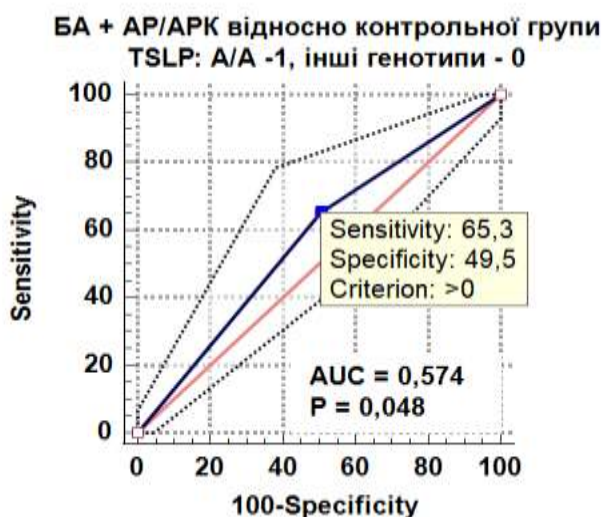


Рис. 5.6. Результати ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показника носійства генотипу A/A SNV rs11466749 TSLP визначати ризик розвитку фенотипу бронхіальна астма+ алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у дітей

Дані таблиці 5.8 демонструють принципово ті ж самі, але більш виражені, тенденції впливу різних SNV rs11466749 гену *TSLP* на розвиток АМ у дітей: генотипний варіант А/А rs11466749 *TSLP* достовірно асоціюється ($rb=0,212$, $p<0,05$) і підвищує ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА (кластер 6) у 3,27 рази (ВШ=3,27); генотипний варіант А/Г rs11466749 *TSLP* має зворотну асоціацію (близьку до середнього рівня сили – $rb=0,280$, $p=0,001$) та знижує ризик розвитку даного фенотипу до 0,15 рази (ВШ=0,15, $p < 0,01$) (рис. 5.7).

Таблиця 5.8

Асоціації та ризики розвитку завершеного поліорганного фенотипу атопічний дерматит+ алергічний риніт/ринокон'юнктивіт+ бронхіальна астма у носіїв різних генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| | A/A | A/G | G/G |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,212, $p=0,015$ | -0,280, $p=0,001$ | 0,137, $p >0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 3,27 (1,22-8,80), $p_1=0,019$ | 0,15 (0,04-0,55), $p_1=0,004$ | 3,29 (0,69-15,74), $p_1 >0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,632 (0,537-0,728), $p_2=0,007$ | 0,671 (0,592-0,750), $p_2<0,001$ | 0,539 (0,473-0,604), $p_2 >0,1$ |

Предикативна цінність показника носійства генотипу А/А rs11466749 *TSLP* для передбачення розвитку завершеного фенотипу АМ у дітей відповідає середнім оцінкам (AUC=0,632, $p < 0,01$) з показниками чутливості тесту 76,9 (56,4-91,0) %, специфічності – 49,5 (39,6-59,5) %. Показники чутливості методу прогнозування зростають до 88,5 (69,8-97,6) % при гомозиготних генотипних варіантах А/А або G/G SNV rs11466749 *TSLP* (не А/Г) (рис. 5.8 А, 5.8 Б).

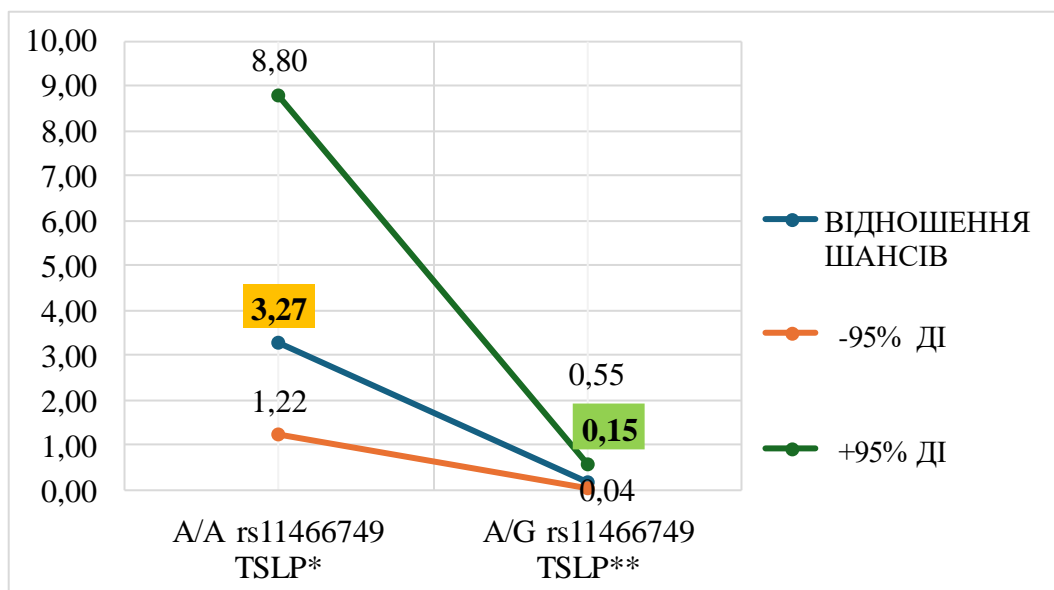


Рис. 5.7. Ризики розвитку завершеного поліорганного фенотипу атопічний дерматит+алергічний риніт/ринокон'юнктивіт+бронхіальна астма при носійстві генотипів A/A та A/G SNV rs11466749 TSLP

Примітка. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

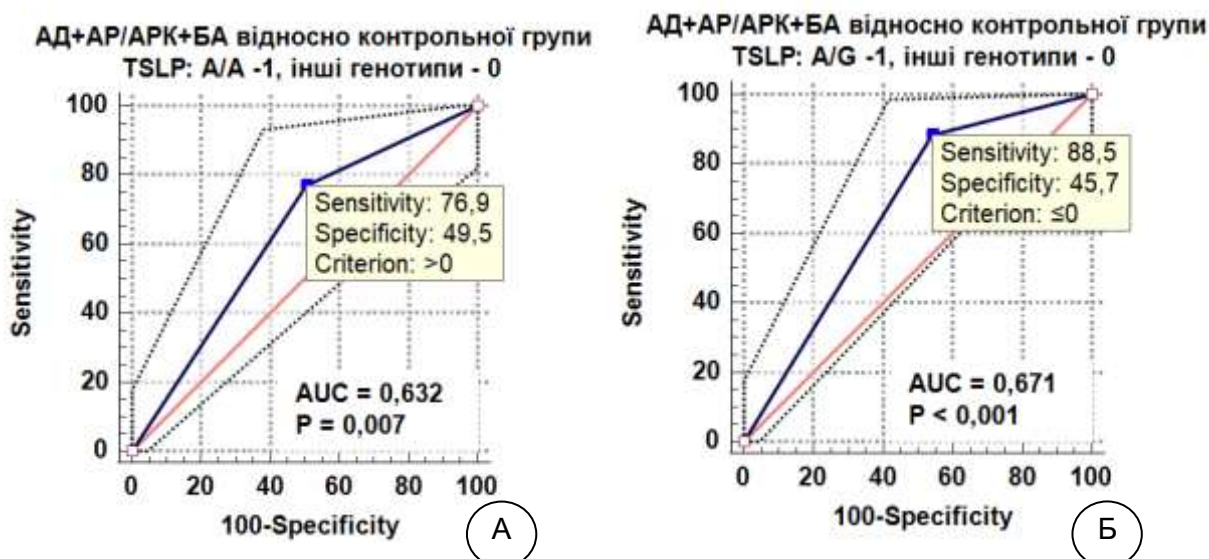


Рис. 5.8. Результати ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показників носійства генотипу A/A SNV rs11466749 TSLP (А) та A/A або G/G SNV rs11466749 TSLP (не A/G) (Б) визначати ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу атопічного маршу у дітей

Подальший аналіз взаємовідношень між фенотипними кластерами основної групи при різних генотипах SNV rs11466749 гену *TSLP* дозволив виявити статистично значущі асоціації та шанси їх розвитку відносно один одного (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Асоціації та ризики розвитку клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей з різними генотипами SNV rs11466749 гену *TSLP*

| Відношення фенотипів | Генотипи SNV rs11466749 <i>TSLP</i> | rb, p | Вектор впливу | ВШ (95% ДІ), p ₁ |
|---------------------------|-------------------------------------|------------------|---------------|--|
| АД+АР/АРК+БА до АД | A/G | -0,310, p=0,005* | ↓ | 0,17 (0,05-0,64), p ₁ =0,009 |
| АД+АР/АРК+БА до АД | A/A | 0,207, p=0,058 | ↑ | 2,71 (0,95-7,73), p ₁ =0,063 |
| АД+АР/АРК+БА до АД | G/G | 0,213, p=0,086* | ↑ | 7,43 (0,73-75,23), p ₁ =0,089 |
| АД+АР/АРК+БА до АД+АР/АРК | A/G | -0,258, p=0,047* | ↓ | 0,24 (0,06-0,95), p ₁ =0,041 |
| АД+АР/АРК+БА до АД+АР/АРК | A/A | 0,213, p=0,077 | ↑ | 2,64 (0,88-7,87), p ₁ =0,082 |
| БА до АД+АР/АРК+БА | A/G | 0,320, p=0,044* | ↑ | 4,93 (1,14-21,35), p ₁ =0,033 |
| БА до АД+АР/АРК+БА | A/A | -0,259, p=0,069 | ↓ | 0,33 (0,10-1,11), p ₁ =0,074 |
| БА+АР/АРК до АД+АР/АРК+БА | A/G | 0,204, p=0,043 | ↑ | 3,60 (1,01-13,22), p ₁ =0,045 |
| АР/АРК до АД+АР/АРК+БА | A/G | 0,197, p=0,067* | ↑ | 3,44 (0,93-12,68), p ₁ =0,063 |

Примітка. * - за критерієм ТКФ.

Дані таблиці 5.9 демонструють різновекторні впливи генотипних варіантів A/A, A/G та G/G SNV rs11466749 гену *TSLP* на ризики виникнення різних клінічних фенотипів АХ як відображення прогресії АМ. Це повністю відображено у шансах виникнення завершеного поліорганного фенотипу АМ АД+АР/АРК+БА відносно стартового моноорганного АД та поліорганного АД+АР/АРК (рис. 5.9).

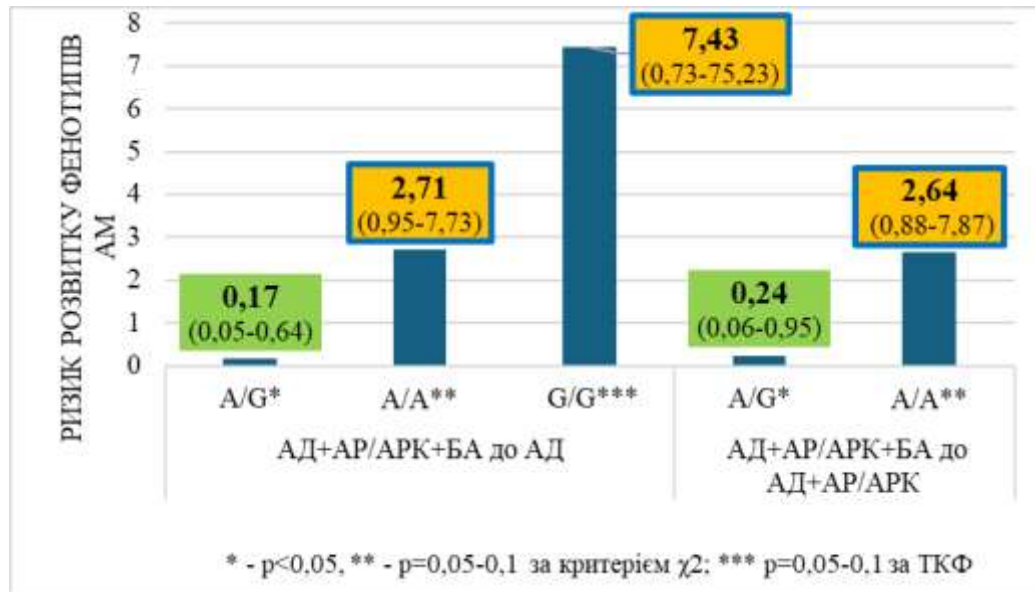


Рис. 5.9. Вплив генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP* на розвиток завершеного поліорганного фенотипу atopічний дерматит+алергічний риніт/ринокон'юнктивіт+бронхіальна астма відносно інших фенотипів

З таблиці 5.9 та рисунку 5.9 видно, що гомозиготні генотипи A/A та G/G SNV rs11466749 *TSLP* з тенденцією до статистичної значущості мають прямі слабкі асоціації і збільшують ризики розвитку такого завершеного клінічного варіанту АМ у 2,71 та 7,43 рази відповідно, а гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* має від'ємну асоціацію та достовірно знижує такі ризики до 0,17 рази ($p < 0,01$). Відношення шансів розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА до поліорганного фенотипу АД+АР/АРК визначені наступними зв'язками: гомозиготний генотип A/A SNV rs11466749 *TSLP* прямо асоційований ($rb=0,213$, $p < 0,1$) та збільшує ризики його розвитку у 2,64 рази ($ВШ=2,64$, $p < 0,1$), а гетерозиготний A/G SNV rs11466749 *TSLP* – має від'ємну слабку асоціацію та достовірно знижує ризики такого варіанту розвитку клінічного фенотипу АМ до 0,24 рази ($ВШ=0,24$, $p < 0,05$).

Аналогічна за тенденційністю картина спостерігається при аналізі шансів розвитку БА-асоційованих генотипів до завершеного поліорганного клінічного варіанту АМ - АД+АР/АРК+БА (рис. 5.10).

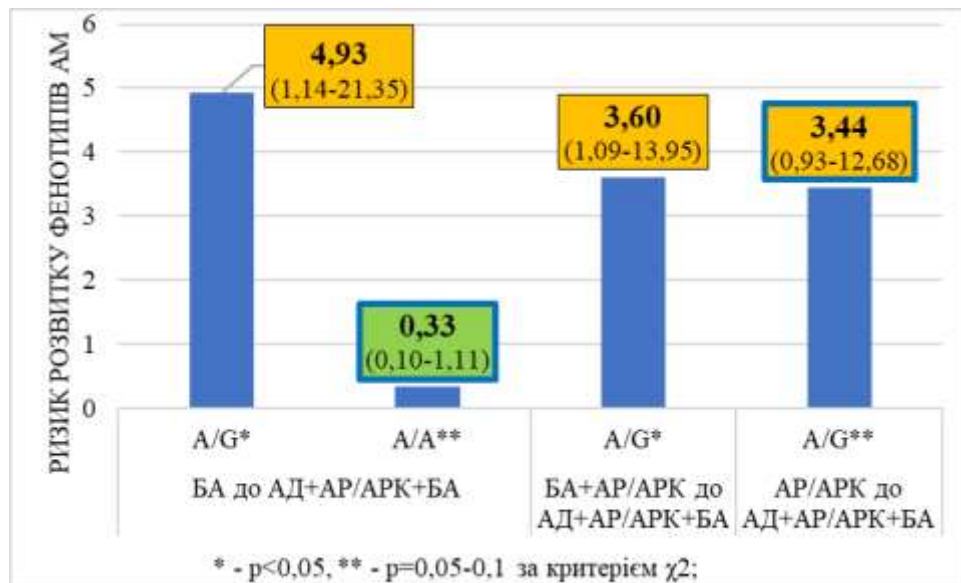


Рис. 5.10. Ризики розвитку інших фенотипів atopічних хвороб відносно завершеного фенотипу atopічного маршу у дітей при різних генотипах SNV rs11466749 гену *TSLP*

Так, гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* має прямі слабкі асоціації та достовірно підвищує ризики розвитку моноорганного фенотипу БА та поліорганного фенотипу БА+АР/АРК відносно завершеного поліорганного клінічного варіанту АМ АД+АР/АРК+БА у 4,93 та 3,60 рази відповідно ($p < 0,05$). А гомозиготний генотип A/A SNV rs11466749 *TSLP* має від'ємну слабку асоціацію та тенденцію до зниження ризику розвитку моноорганного фенотипу БА відносно АД+АР/АРК+БА до 0,33 рази ($p < 0,1$). Аналогічний вектор впливу генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* має стосовно асоціації олігоорганного фенотипу АР/АРК та завершеного поліорганного клінічного варіанту АД+АР/АРК+БА – він прямо асоційований ($r_b = 0,197$, $p < 0,1$) та з тенденцією до достовірності підвищує шанси розвитку АР/АРК у 3,44 рази ($p < 0,1$).

Таким чином, генотипи SNV rs11466749 гену *TSLP* мають антагоністичний вплив у дітей щодо схильності до atopії: А/А достовірно підвищує, а А/Г достовірно знижує ризик розвитку atopії. Відносно окремих моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів АХ у генотип-варіантів А/А та А/Г виявлені різновекторні впливи. Гетерозиготний генотип А/Г SNV rs11466749 гену *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА у 4,93 рази та поліорганного БА+АР/АРК у 3,89 рази. Той же самий генотип А/Г SNV rs11466749 *TSLP* має достовірні протективні знижувальні властивості щодо розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА до 0,17 рази (ВШ = 0,17) відносно моноорганного фенотипу АД. Генотип А/Г SNV rs11466749 гену *TSLP* з тенденцією до достовірності у 3,44 рази збільшує ризик розвитку олігоорганного фенотипу АР/АРК відносно завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА. Гомозиготний генотип А/А SNV rs11466749 гену *TSLP* має вплив, що зафіксовані з тенденцією до достовірності: збільшує ризик розвитку поліорганних фенотипів завершеного АД+АР/АРК+БА та АД+АР/АРК у 2,71 та 2,64 рази відповідно відносно моноорганного фенотипу АД; та зменшує до 0,33 рази ризик розвитку моноорганного фенотипу БА (ВШ = 0,33) відносно завершеного поліорганного АД+АР/АРК+БА. Дослідження даного формату і дизайну на максимально широкому спектрі SNV причинних генів дозволять розвинути корисну модель прецизійної предикативної діагностики шансів (ризик) розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених
ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abaturon O. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children.

Acta Medica (Hradec Kralove) 2021; 64(2): 96–100.
<https://doi.org/10.14712/18059694.2021.17>.

2. Дитятковський ВО. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лимфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або поліорганних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17 (6): 276-281. doi:10.22141/2224-0551.17.6.2022.1529.

3. Дитятковський ВО. Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023; 1 (93): 45-50. doi 10.15574/PP.2023.93.45

4. Dytiatkovskyi V. Personalised genotype markers of the atopіc disorders phenotypes in children. Медичні перспективи. 2023; 28 (2):99-105. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283346>.

5. Дитятковський ВО. Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4 (132):16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16.

6. Дитятковський ВО. Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2023; 18 (5):.362-369.- doi:<https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1614>.

РОЗДІЛ 6. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs7216389 ГЕНУ *ORMDL3* У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ

Враховуючи результати численних досліджень [169], ми вважаємо, що SNV rs7216389 гену *ORMDL3* відіграє істотну роль у патогенезі АМ у дітей, а саме він сприяє трансформації ізольованого моноорганного клінічного фенотипу АД у поліорганні фенотипи з приєднанням БА.

6.1. Генотипи SNV rs7216389 гену *ORMDL3* та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей

Аналіз структури зустрічальності різних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* серед дітей основної та контрольної груп, наведеної у табл. 6.1, показав, що найчастішим варіантом як при atopії, так і при неatopічному фенотипі є гетерозиготний генотип C/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3*, без достовірних відмінностей між групами – 52,9 % проти 57,2 % ($p > 0,1$).

Таблиця 6.1

Структура генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* у пацієнтів основної та контрольної груп

| Генотип SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | Показник | Основна група (n=293) | Контрольна група (n=105) | Міжгрупові відмінності (p) |
|--|----------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
| C/T | абс. | 155 | 60 | > 0,1 |
| | % | 52,9 % | 57,2 % | |
| T/T | абс. | 94 | 16 | < 0,001 |
| | % | 32,1 % | 15,2 % | |
| C/C | абс. | 44 | 29 | 0,004 |
| | % | 15,0 % | 27,6 % | |

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм χ^2 Пірсона.

Натомість, було виявлено та підтверджено статистичну достовірність стосовно гомозиготних генотипів T/T та C/C SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

відносно контрольної групи. Встановлено, що генотип Т/Т SNV rs7216389 гену *ORMDL3* є другим за частотою генотипом при атопії, який достовірно переважає варіант у дітей контрольної групи – 94 (32,1 %) проти 16 (15,2 %) при $p < 0,001$ та підвищує шанси розвитку АМ у 2,63 рази (табл.6.2). Генотип С/С, навпаки, достовірно частіше виявляється у дітей контрольної групи і має протективні властивості щодо розвитку атопії, знижуючи ризики розвитку до 0,46 або у 2,17 рази (ВШ=0,46, $p < 0,01$).

Таблиця 6.2

Асоціації та ризики розвитку атопічних хороб при різних варіантах генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

(за даними кореляційного, регресійного та ROC-аналізів)

| Генотип SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | rb, p | Вектор впливу * | ВШ (95% ДІ), p ₁ | AUC (95% ДІ), p ₂ | Se (95% ДІ), % | Spe (95% ДІ), % |
|--|------------------|-----------------|--|---|---------------------|---------------------|
| С/Т | -0,038, p > 0,1 | ↓ | 0,84 (0,54-1,32), p ₁ > 0,1 | 0,521 (0,471-0,571), p ₂ > 0,1 | 47,1*** (41,3-53,0) | 57,1*** (47,1-66,8) |
| Т/Т | 0,166, p < 0,001 | ↑ | 2,63 (1,46-4,72), p ₁ < 0,001 | 0,584 (0,534-0,633), p ₂ < 0,001 | 32,1 (26,8-37,8) | 84,8 (76,4-91,0) |
| С/С | -0,144 p = 0,004 | ↓ | 0,46 (0,27-0,79), p ₁ = 0,005 | 0,563 (0,513-0,612), p ₂ = 0,009 | 85,0** (80,4-88,9) | 27,6** (19,3-37,2) |

Примітки: * – вектор впливу генотипу на ризик розвитку АМ; p, p₁, p₂ – рівень статистичної значущості коефіцієнта кореляції, ВШ, AUC; Se/ Spe – показники чутливості/ специфічності тесту; ** (***) – показники вказано для випадків інших генотипних варіантів, крім С/С (С/Т).

Прогностична цінність показників носійства гомозиготного генотипу Т/Т rs7216389 гену *ORMDL3* для передбачення розвитку АХ у дітей підтверджена результатами ROC-аналізу – площа під ROC-кривою AUC=0,584 (0,534-0,633) при $p < 0,001$. Проте показник має низьку чутливість – Se=32,1 %, але високу специфічність – Spe=84,8 % (рис. 6.1 А). Показники чутливості методу прогнозування зростають до 85,0 %, а специфічності, навпаки, знижуються до

27,6 % при генотипних варіантах Т/Т або С/Т rs7216389 гену *ORMDL3* (не С/С) (рис. 6.1 Б).

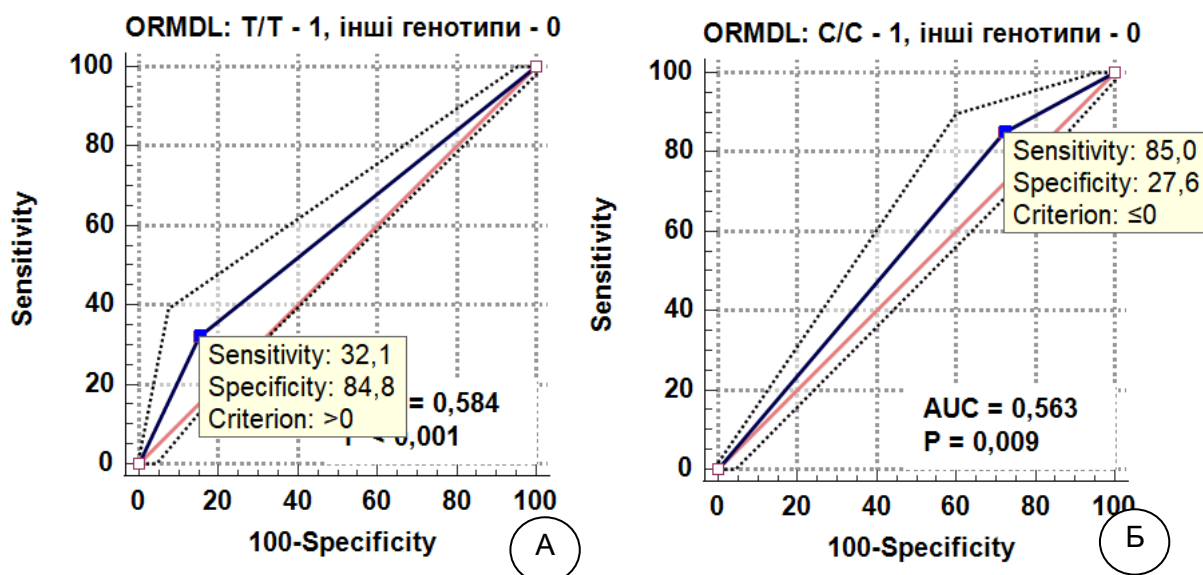


Рис. 6.1. Схематичне зображення результатів ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показників носійства генотипу Т/Т rs7216389 *ORMDL3* (А) та Т/Т або С/Т rs7216389 *ORMDL3* (не С/С) (Б) визначати ризик розвитку atopічних хвороб у дітей

6.2. Генотипи SNV rs7216389 гену *ORMDL3* та їх вплив на ризики розвитку моноорганных та олігоорганных клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей

Аналіз даних кореляційних зв'язків та шансів розвитку моноорганных, олігоорганных та поліорганных фенотипів АМ у дітей основної групи відносно дітей контрольної групи (табл. 6.3) дозволив визначити кластери, достовірно асоційовані з носійством різних генотипних варіантів rs7216389 гену *ORMDL3*.

З таблиці 6.3 і рис. 6.2 видно, що генотип С/Т переважав над іншими генотип-варіантами в усіх клінічних фенотипах, і в жодному випадку статистично не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,1$ при усіх порівняннях). Гомозиготний генотипний варіант Т/Т rs7216389 гену *ORMDL3* є другим за частотою і достовірно переважає відповідні показники дітей контрольної групи

(15,2%) у випадках моноорганного фенотипу БА (34,8%, $p < 0,05$), олігоорганного фенотипу АР/АРК (36,6%, $p = 0,001$), поліорганних фенотипів АД+АР/АРК (39,5%, $p < 0,01$) та БА+АР/АРК (37,5%, $p < 0,001$).

Таблиця 6.3

**Розподіл генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*
у різних фенотипних кластерах atopічного маршу у дітей**

| № кластера | Фенотип | Генотипи SNV rs7216389 <i>ORMDL3</i> | | |
|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | | C/T | T/T | C/C |
| 1 | АД (n=58) | 35 (60,3 %) | 11 (19,0 %) | 12 (20,7 %) |
| 2 | АР/АРК (n=71) | 37 (52,1 %) | 26 (36,6 %) ^{***} | 8 (11,3 %) ^{**} |
| 3 | БА (n=23) | 11 (47,8 %) | 8 (34,8 %) [*] | 4 (17,4 %) |
| 4 | АД+АР/АРК (n=43) | 20 (46,5 %) | 17 (39,5 %) ^{***} | 6 (14,0 %) [^] |
| 5 | БА+АР/АРК (n=72) | 35 (48,6 %) | 27 (37,5 %) ^{***} | 10 (13,9 %) [*] |
| 6 | АД+АР/АРК+БА (n=26) | 17 (65,4 %) | 5 (19,2 %) | 4 (15,4 %) |
| Контрольна група (n=105) | | 60 (57,2 %) | 16 (15,2 %) | 29 (27,6 %) |

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p \leq 0,001$; ^ – $p < 0,1$ порівняно з контрольною групою; в інших випадках $p > 0,1$ (за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ)

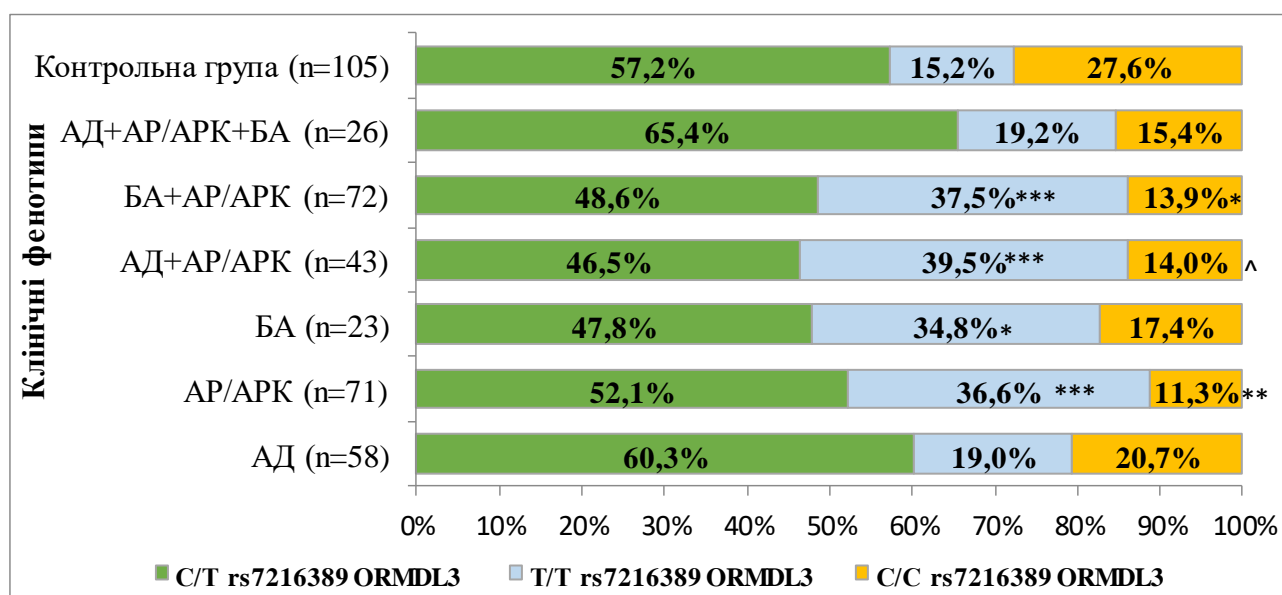


Рис. 6.2. Структура генотипів SNV rs7216389 *ORMDL3* у різних фенотипних кластерах atopічного маршу та в контрольній групі

Примітка. Див. табл. 6.3.

Гомозиготний генотипний варіант C/C rs7216389 *ORMDL3* найрідше відзначається при олігоорганному фенотипі AP/APK (11,3 %, $p < 0,01$ відносно контрольної групи) та поліорганному фенотипі БА+AP/APK (13,9 %, $p < 0,05$), а також при поліорганному фенотипі АД+AP/APK (14,0 %, $p < 0,1$).

Докладний аналіз асоціацій та шансів розвитку моноорганних клінічних фенотипів АД та БА, а також олігоорганного AP/APK показав загальні тенденції впливу генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на їх виникнення у дітей.

Дані таблиці 6.4 наочно демонструють відсутність статистично достовірних зв'язків між всіма генотипами C/T, T/T та C/C SNV rs7216389 гену *ORMDL3* та моноорганним клінічним фенотипом АД. Проте, можна стверджувати про тенденцію, яка має бути перевірена дослідженнями на більших за кількістю та більш стратифікованих за віком когортах пацієнтів – алель T у гетерозиготному C/T та гомозиготному T/T генотипах SNV rs7216389 *ORMDL3* збільшує шанси розвитку моноорганного клінічного фенотипу АД у дітей, а гомозиготний за C-алелем генотип C/C SNV rs7216389 гену *ORMDL3*, навпаки їх зменшує.

Таблиця 6.4

Асоціації та ризики розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у носіїв різних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | |
|-------------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
| | C/T | T/T | C/C |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | 0,031, $p > 0,1$ | 0,048, $p > 0,1$ | -0,076, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 1,14 (0,59-2,19), $p_1 > 0,1$ | 1,30 (0,56-3,03), $p_1 > 0,1$ | 0,68 (0,32-1,47), $p_1 > 0,1$ |

Дані, представлені в таблиці 6.5, вказують на різновекторні впливи SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на шанси розвитку олігоорганного фенотипу AP/APK. Так, гомозиготний генотип T/T має слабку, але достовірну, асоціацію із зазначеним фенотипом AP/APK ($rb = 0,246$, $p = 0,001$), підвищуючи ризик його виникнення у 3,21 рази (ВШ=3,21, $p < 0,01$). За результатами ROC-аналізу

підтверджено прогностичну цінність даного генотипного варіанту для передбачення розвитку фенотипу АР/АРК у дітей ($AUC=0,607$, $p < 0,01$) з високими показниками специфічності тесту – 84,8 (76,4-91,0) %, і низькою чутливістю – 36,6 (25,5-48,9) % (рис.6.3).

Таблиця 6.5

Асоціації та ризики розвитку олігоорганного фенотипу алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у носіїв різних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | |
|-------------------------------------|---|--|--|
| | C/T | T/T | C/C |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,050, $p > 0,1$ | 0,246, $p = 0,001$ | -0,197, $p = 0,009$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,82 (0,45-1,49), $p_1 > 0,1$ | 3,21 (1,57-6,59), $p_1 = 0,002$ | 0,33 (0,14-0,78), $p_1 = 0,011$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,525 (0,449-0,601), $p_2 > 0,1$ | 0,607 (0,531-0,680), $p_2 = 0,002$ | 0,582 (0,505-0,656), $p_2 = 0,005$ |

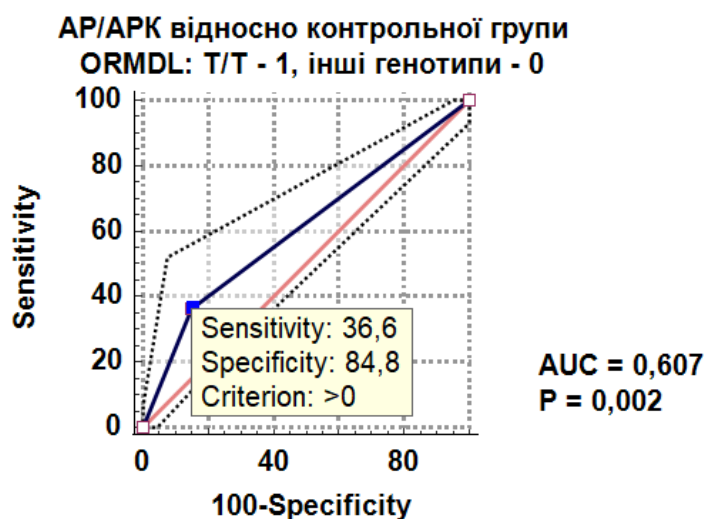


Рис. 6.3. Результати ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показника носійства генотипу T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* визначати ризик розвитку фенотипу алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у дітей

Гомозиготний генотип C/C rs7216389 гену *ORMDL3* також достовірно асоціюється з олігоорганним фенотипом AP/APK, але цей вплив має негативну направленість ($rb = -0,197$, $p < 0,01$) і протективні властивості, зменшуючи ризики розвитку даного клінічного фенотипу до 0,33 рази ($ВШ = 0,33$, $p < 0,05$). Гетерозиготний генотип C/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* не виявив статистично значущих зв'язків з AP/APK ($p > 0,1$).

Гомозиготний за T-алелем генотип T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* має прямий слабкий достовірний вплив на розвиток моноорганного фенотипу БА у дітей ($rb = 0,192$, $p < 0,05$), підвищуючи ризик у 2,97 рази (табл. 6.6). Предикативні властивості даного генотипного варіанту для оцінки ймовірності розвитку БА у дітей є невисокими ($AUC = 0,598$, $p < 0,05$), високоспецифічними ($Spe = 84,8$ (76,4-91,0) %), з низькою чутливістю ($Se = 34,8$ (16,4-57,3) %) (рис. 6.4).

Таблиця 6.6

Асоціації та ризики розвитку моноорганного фенотипу бронхіальної астми у носіїв різних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | |
|-------------------------------------|---|--|--|
| | C/T | T/T | C/C |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,072, $p > 0,1$ | 0,192, $p = 0,030$ | -0,090, $p > 0,1$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,69 (0,28-1,70), $p_1 > 0,1$ | 2,97 (1,08-8,14), $p_1 = 0,035$ | 0,55 (0,17-1,76), $p_1 > 0,1$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,547 (0,456-0,635), $p_2 > 0,1$ | 0,598 (0,507-0,683), $p_2 = 0,049$ | 0,551 (0,461-0,639), $p_2 > 0,1$ |

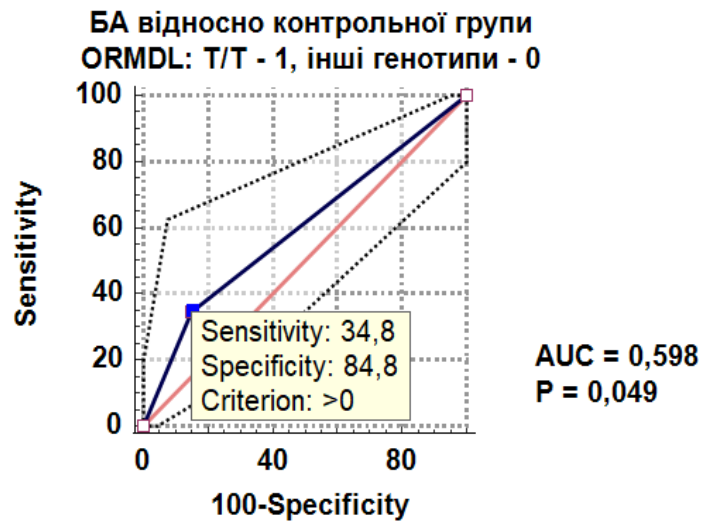


Рис. 6.4. Результати ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показника носійства генотипу T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* визначати ризик розвитку моноорганного фенотипу бронхіальної астми у дітей

6.3. Генотипи SNV rs7216389 гену *ORMDL3* та їх вплив на ризики розвитку поліорганних клінічних фенотипів атопічного маршу у дітей

У даному підрозділі подано дані впливу вищевказаних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на розвиток поліорганних фенотипів АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА.

Аналіз даних у таблиці 6.7 показав, що гомозиготний за Т-алелем генотипний варіант T/T rs7216389 гену *ORMDL3* прямо асоціюється ($rb = 0,265$, $p = 0,001$) та підвищує шанси (ризик) розвитку поліорганного фенотипу АМ АД+АР/АРК у 3,64 рази ($p < 0,01$). Водночас, гомозиготний за С-алелем генотип С/С rs7216389 гену *ORMDL3* виявляє тенденцію до зменшення ризику розвитку даного фенотипу до 0,42 рази ($ВШ=0,42$, $p < 0,1$) (рис. 6.5).

Таблиця 6.7

Асоціації та шанси розвитку поліорганного фенотипу атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у носіїв різних генотипів

SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | |
|-------------------------------------|---|--|--|
| | C/T | T/T | C/C |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,097, $p > 0,1$ | 0,265, $p = 0,001$ | -0,146, $p = 0,076$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,65 (0,32-1,33), $p_1 > 0,1$ | 3,64 (1,62-8,18), $p_1 = 0,002$ | 0,42 (0,16-1,11), $p_1 = 0,081$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,553 (0,469-0,635), $p_2 > 0,1$ | 0,621 (0,538-0,700), $p_2 = 0,004$ | 0,568 (0,504-0,649), $p_2 = 0,048$ |



Рис. 6.5. Вплив генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на розвиток поліорганного фенотипу АД+АР/АРК

Примітка. * - $p \leq 0,01$, ** - $p = 0,05-0,1$, *** - $p > 0,1$ за критерієм χ^2

Прогностичний потенціал гомозиготного генотипу Т/Т rs7216389 гену *ORMDL3* для оцінки ймовірності розвитку фенотипу АД+АР/АРК у дітей – середній (AUC=0,621, $p < 0,01$), але високоспецифічний (Spe=84,8 (76,4-91,0) %), з

низькою чутливістю ($Se=39,5$ (25,0-55,6) %), що вимагає врахування інших предикторів для підвищення точності прогнозу (рис. 6.6).

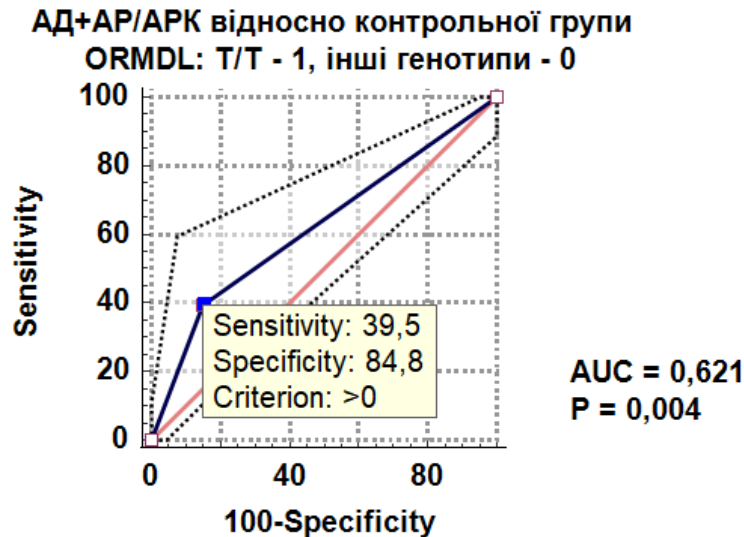


Рис. 6.6. Результати ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показника носійства генотипу T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* визначати ризик розвитку поліорганного фенотипу atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у дітей

У таблиці 6.8 наведені дані впливу генотипних варіантів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на ризики розвитку поліорганного фенотипу БА+АР/АРК, які вказують на схожу тенденцію впливу генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на розвиток даного клінічного фенотипу.

Так, гомозиготний з Т-алелем генотип T/T SNV rs7216389 *ORMDL3* має асоціацію слабкої сили ($rb= 0,255$, $p < 0,001$) та підвищує ризик розвитку фенотипу БА+АР/АРК до 3,34 рази ($p = 0,001$). Гомозиготний за С-алелем генотип C/C SNV rs7216389 *ORMDL3* також достовірно, але негативно асоціюється з даним фенотипом ($rb= -0,163$, $p < 0,05$) і знижує шанси його розвитку до 0,42 або до 2,38 рази ($BШ=0,42$, $p < 0,05$) (рис. 6.7). Аналогічно до досліджених моноорганних генотипів АД та БА, олігоорганного фенотипу АР/АРК та поліорганного генотипу АД+АР/АРК, гетерозиготний генотип C/T SNV rs7216389

ORMDL3 не виявив статистично значущого впливу на шанси розвитку даного поліорганного генотипу БА+АР/АРК.

Таблиця 6.8

Асоціації та ризики розвитку поліорганного фенотипу бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у носіїв різних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | |
|-------------------------------------|---|--|--|
| | C/T | T/T | C/C |
| Коефіцієнт контингенції, rb , p | -0,084, $p > 0,1$ | 0,255, $p < 0,001$ | -0,163, $p = 0,030$ |
| ВШ (95% ДІ), p_1 | 0,71 (0,39-1,30), $p_1 > 0,1$ | 3,34 (1,63-6,82), $p_1 = 0,001$ | 0,42 (0,19-0,93), $p_1 = 0,033$ |
| AUC (95% ДІ), p_2 | 0,543 (0,466-0,618), $p_2 > 0,1$ | 0,611 (0,535-0,684), $p_2 = 0,001$ | 0,569 (0,502-0,643), $p_2 = 0,022$ |

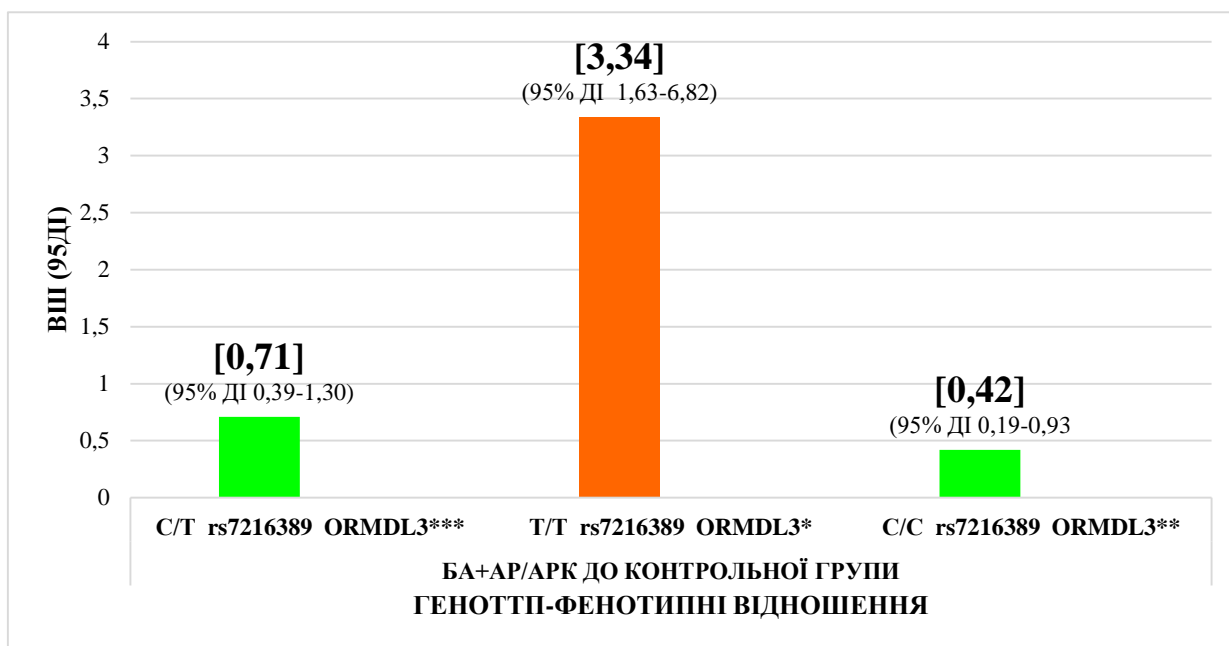


Рис. 6.7. Вплив генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на розвиток поліорганного фенотипу бронхіальна астма+алергічний риніт/ринокон'юнктивіт

Примітка. * - $p \leq 0,001$, ** - $p \leq 0,05$, *** - $p > 0,1$ за критерієм χ^2 .

Прогностичні властивості генотипного варіанту T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* для оцінки ймовірності розвитку поліорганного фенотипу БА+АР/АРК у дітей відповідають середнім оцінкам ($AUC=0,611$, $p = 0,001$), але подібно до попередніх оцінок є високоспецифічними ($Spe=84,8$ (76,4-91,0) %) з низькою чутливістю ($Se=37,5$ (26,4-49,7) %) (рис. 6.8).

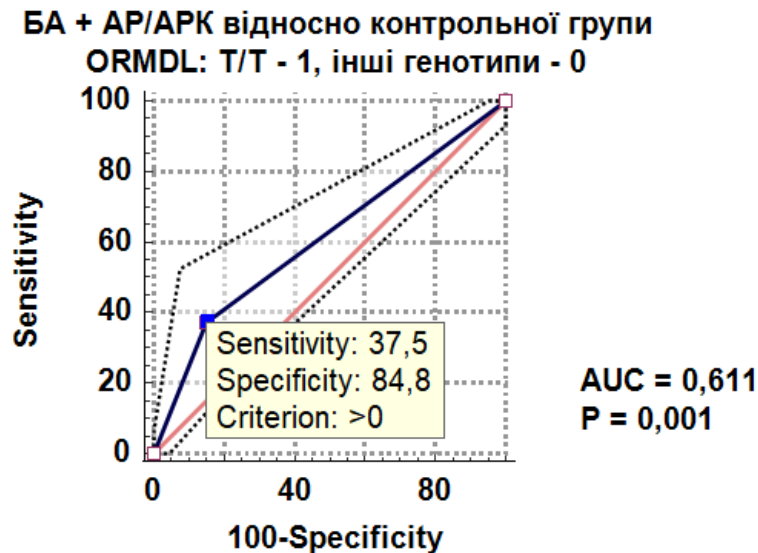


Рис. 6.8. Результати ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної здатності показника носійства генотипу T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* визначати ризик розвитку поліорганного фенотипу БА+АР/АРК у дітей

У таблиці 6.9 представлені дані впливу генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на розвиток завершеного поліорганного фенотипу АМ у дітей - АД+АР/АРК+БА.

З наведеної таблиці видно, що встановлені тенденції впливу генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* не досягли прийнятого рівня статистичної значущості щодо кінцевого завершеного поліорганного фенотипу АМ у дітей АД+АР/АРК+БА ($p > 0,1$). Водночас, направленість впливів була аналогічною тим, що мали місце при інших поліорганних генотипах АД+АР/АРК та БА+АР/АРК: гомозиготний за Т-алелем генотип T/T SNV rs7216389 *ORMDL3* має пряму асоціацію дуже слабкої сили та збільшує шанси розвитку даного клінічного

фенотипу у 1,32 рази, а гомозиготний за С-алелем генотип C/C SNV rs7216389 *ORMDL3* має негативну асоціацію дуже слабкої сили та зменшує дані шанси до 0,48 рази.

Таблиця 6.9

Асоціації та шанси розвитку завершеного поліорганного фенотипу atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма відносно контрольної групи у носіїв різних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

| Статистичний показник | Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | |
|--------------------------------|---|---|---|
| | C/T | T/T | C/C |
| Коефіцієнт контингенції, rb, p | 0,067, p > 0,1 | 0,043, p > 0,1 | -0,112, p > 0,1 |
| ВШ (95% ДІ), p ₁ | 1,42 (0,58-3,47), p ₁ > 0,1 | 1,32 (0,44-4,02), p ₁ > 0,1 | 0,48 (0,15-1,50), p ₁ > 0,1 |

Таким чином, генотипи SNV rs7216389 гену *ORMDL3* мають значущий різновекторний вплив на розвиток моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ у дітей. Головний вектор впливу даного поліморфізму - прямі асоціації дуже слабкої та слабкої сили та збільшення шансів (ризиків) розвитку фенотипів АМ у дітей з гомозиготним генотипом T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* та негативні дуже слабкі або слабкі асоціації та зменшення шансів (ризиків) розвитку всіх видів фенотипів АМ у дітей з гомозиготним за С-алелем генотипом C/C SNV rs7216389 гену *ORMDL3*.

Не було виявлено жодних статистично значущих асоціацій чи ризиків розвитку моноорганного фенотипу АД під впливом гомозиготних або гетерозиготних генотипів C/T, T/T або C/C SNV rs7216389 гену *ORMDL3*.

Гомозиготний генотип T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* достовірно збільшує у 3,21 рази (p < 0,01), а гомозиготний генотип C/C зменшує до 0,33 або у 3,03 рази (p < 0,05) ризику розвитку клінічного олігоорганного фенотипу AP/APK.

Гомозиготний за Т-алелем генотип Т/Т SNV rs7216389 гену *ORMDL3* має асоціацію дуже слабкої сили та достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА у 2,97 рази ($p < 0,05$).

Гомозиготний за Т-алелем генотипний варіант Т/Т rs7216389 гену *ORMDL3* має пряму асоціацію слабкої сили та достовірно підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК у 3,64 рази ($p < 0,01$). Гомозиготний за С-алелем генотип С/С rs7216389 *ORMDL3* має негативну асоціацію дуже слабкої сили та виявляє тенденцію до зниження ризику розвитку фенотипу АД+АР/АРК до 0,42 рази ($p < 0,1$).

Гомозиготний з Т-алелем генотип Т/Т SNV rs7216389 гену *ORMDL3* має асоціацію слабкої сили та достовірно підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу БА+АР/АРК до 3,34 рази ($p = 0,001$).

Гомозиготний генотип а С-алелем генотип С/С SNV rs7216389 гену *ORMDL3* має негативну асоціацію дуже слабкої сили та достовірно знижує шанси розвитку поліорганного фенотипу БА+АР/АРК у 0,42 рази ($p < 0,05$).

Вплив гомозиготних генотипів - Т/Т та С/С SNV rs7216389 гену *ORMDL3* - на шанси розвитку завершеного поліорганного фенотипу АМ у дітей АД+АР/АРК+БА не був підтверджений статистично значущими результатами.

Для виявлення достовірного впливу гетерозиготного генотипу С/Т SNV rs7216389 *ORMDL3* на шанси розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ у дітей потрібні дослідження на підгрупах дітей, гомогенно стратифікованих за віком та клінічними фенотипічними формами АМ. Для виявлення статистично достовірного впливу генотипних варіантів С/С SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на ризики розвитку завершеного поліорганного фенотипу АМ у дітей – АД+АР/АРК+БА – потрібні дослідження на більших когортах дітей, хворих на даний клінічний фенотип АМ.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених
ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Pinayeva, O Alifirenko. Associations of genotype variants of single nucleotide polymorphism of orsomucoid-1-like-protein 3 and atopic diseases at children. *Медичні перспективи*. 2019; 24 (3): 67-73. doi:10.26641/2307-0404.2019.3.181882.

2. Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abaturov O. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2021; 64(2): 96–100. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.17>.

3. Дитятковський ВО. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лимфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або поліорганних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей. *Здоров'я дитини*. 2022; 17 (6): 276-281. doi:10.22141/2224-0551.17.6.2022.1529.

4. Дитятковський ВО. Асоціація однонуклеотидних варіантів гену орсомукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами atopічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*. 2023; 18 (3): 201-206. - DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1586>.

5. Dytiatkovskiy V. Personalised genotype markers of the atopic disorders phenotypes in children. *Медичні перспективи*. 2023; 28 (2): 99-105. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283346>

6. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N et al. Personalized multi-marker panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(2):116-122. doi:10.5114/polp.2023.128063.

7. Дитятковський ВО. Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023; 4 (132):16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16.

8. Дитятковський ВО. Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування атопічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*. 2023; 18 (5):.362-369.- doi:<https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1614>.

9. Дитятковський ВО, Кривуша ОЛ, Токарева НМ. Розвиток моноорганичних та поліорганичних фенотипів бронхіальної астми у дітей: роль комбінованих однонуклеотидних варіацій. *Здоров'я дитини*. 2023; 18 (6): 438-445. doi:<https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1631>.

10. Дитятковський ВО. Зв'язок розвитку фенотипів бронхіальної астми в дітей з однонуклеотидними варіантами генів філагрину, тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023; 6 (134):С 98-104. doi 10.15574/SP.2023.134.98.

**РОЗДІЛ 7. РОЛЬ ГЕНОТИПІВ SNV rs_10052957 ТА rs_41423247 ГЕНУ
hr-NR3C1 В РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА
АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ**

Ген глюкокортикостероїдних рецепторів людини або ядерного рецептора – першого члена третьої субродини, групи С (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 - NR3C1) є важливою ланкою у патогенезі АХ та АМ у дітей. Це обумовлюється його впливом на чутливість до препаратів глюкокортикостероїдів при місцевому та системному лікуванні різних нозологій АМ - АД, АР/АРК та БА окремо у вигляді ізольованих клінічних моноорганних фенотипів, так і у вигляді поліорганних фенотипних комбінацій АД з АР/АРК, та/або БА. В роботах польських дослідників було показано вплив на розвиток фенотипів БА SNV гену *hr-NR3C1*, зокрема, Tth111I (rs10052957) та VclI (rs41423247) – вони опосередковано впливали на рівень експресії інтерлейкінів 5 та 15, що мало регуляторний ефект на розвиток зазначених фенотипів [169]. Інше дослідження цієї ж групи показало інгібіторну роль, яку грає SNV Tth111I (rs10052957) на продукцію ізоформи 1 фактору некрозу пухлин бета (TGF-β1), що посилює явища перібронхіального та субепітеліального фіброзу, які обтяжують плин БА, зокрема і у дітей [29]. Одне з нещодавніх досліджень кавказької когорти дітей віком від 5 до 17 років вказало на достовірне підвищення ризику розвитку у БА у дітей з носійством генотипу C/C SNV rs41423247 *hr-NR3C1* й з відсутністю достовірного впливу на розвиток педіатричної БА носійства генотипів SNV rs10052957 *hr-NR3C1* [170].

Зважаючи на вищенаведене і на недостатню висвітленість ролі та впливу SNV гену *hr-NR3C1* на плин інших від БА АХ у дітей, мною було обрано SNV rs10052957 та rs41423247 SNV гену *hr-NR3C1* для дослідження ролі, асоціацій та впливу даного поліморфізму на розвиток моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів АМ у дітей.

7.1. Генотипи SNV rs10052957 та rs41423247 гену *hr-NR3C1* та їх вплив на розвиток atopічних хвороб у дітей

Результати зустрічальності генотипів A/A, A/G, G/G SNV rs10052957, та C/C, C/G, G/G SNV rs41423247 гену *NR3C1* у загальній групі дітей з АХ представлені у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Структура генотипів SNV rs10052957 та SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1*

| SNV | Генотипи | Кількість осіб | % | Здорові люди, % [172, 173] |
|-------------------------------|----------|----------------|-------|-------------------------------|
| rs10052957 <i>hr-NR3C1</i> | A/A | 29 | 9,9 | 0 |
| | A/G | 126 | 43,0 | 26,7 |
| | G/G | 138 | 47,1 | 73,3 |
| Усього | | 293 | 100,0 | |
| rs41423247 <i>hr-NR3C1</i> | C/C | 24 | 8,2 | 60,0 |
| | C/G | 138 | 47,1 | 37,1 |
| | G/G | 131 | 44,7 | 2,9 |
| Усього | | 293 | 100,0 | |

Генотипи SNV rs10052957 та SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* суттєво впливають на прогресування atopічного маршу у дітей. Згідно з отриманими даними, найчастіше зустрічалися гомозиготний генотип G/G та гетерозиготний A/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1*, а гомозиготний генотип A/A виявився найрідшим. Найчастішими в структурі зустрічальності SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* виявилися гомозиготний генотип G/G та гетерозиготний генотип C/G, а гомозиготний генотип C/C – найрідшим.

7.2. Генотипи SNV rs10052957 та SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* та їх вплив на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей

У таблиці 7.2 показана структура зустрічальності генотипів SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* при всіх видах фенотипів АМ у дітей.

Таблиця 7.2

Структура генотипів SNV rs10052957 *hr-NR3C1* у різних фенотипних кластерах atopічного маршу дітей

| Клінічні фенотипи (№ кластерів) | Генотипи SNV rs10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | | |
|------------------------------------|--|--------|---------|
| | A/A | A/G | G/G |
| АД, 1 (n=58) | 12,1% | 51,7%* | 36,2%* |
| БА, 3 (n=23) | 17,4% | 39,1% | 43,5% |
| АР/АРК, 2 (n=71) | 7,0 % | 42,3 % | 50,7 % |
| АД+АР/АРК, 4 (n=43) | 7,0% | 30,2%* | 62,8%*^ |
| БА+АР/АРК, 5 (n=72) | 11,1% | 45,8% | 43,1%^ |
| АД+АР/АРК+БА, 6 (n=26) | 7,7% | 42,3% | 50,0% |
| Повна основна група (n=293) | 9,9% | 43,0% | 47,1% |

Примітки: * – $p < 0,05$ між кластерами 2 і 4; ^ – $p < 0,05$ між кластерами 4 і 5; в інших випадках $p > 0,1$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

У таблиці 7.2 продемонстрована головна тенденція, яка має місце як у повній основній групі, так й в окремих фенотипних кластерах – переважання генотипів A/G rs10052957 та G/G rs10052957 над гомозиготним генотипом A/A rs10052957 гену *hr-NR3C1*. При цьому, частішим варіантом було домінування гомозиготного генотипу G/G за виключенням моноорганного фенотипу АД та

поліорганного фенотипу БА+АР/АРК – в даних випадках найчастішим генотипом SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* був визначений гетерозиготний генотип А/Г з другим місцем за зустрічальністю у гомозиготного генотипу G/G (рис. 7.1).

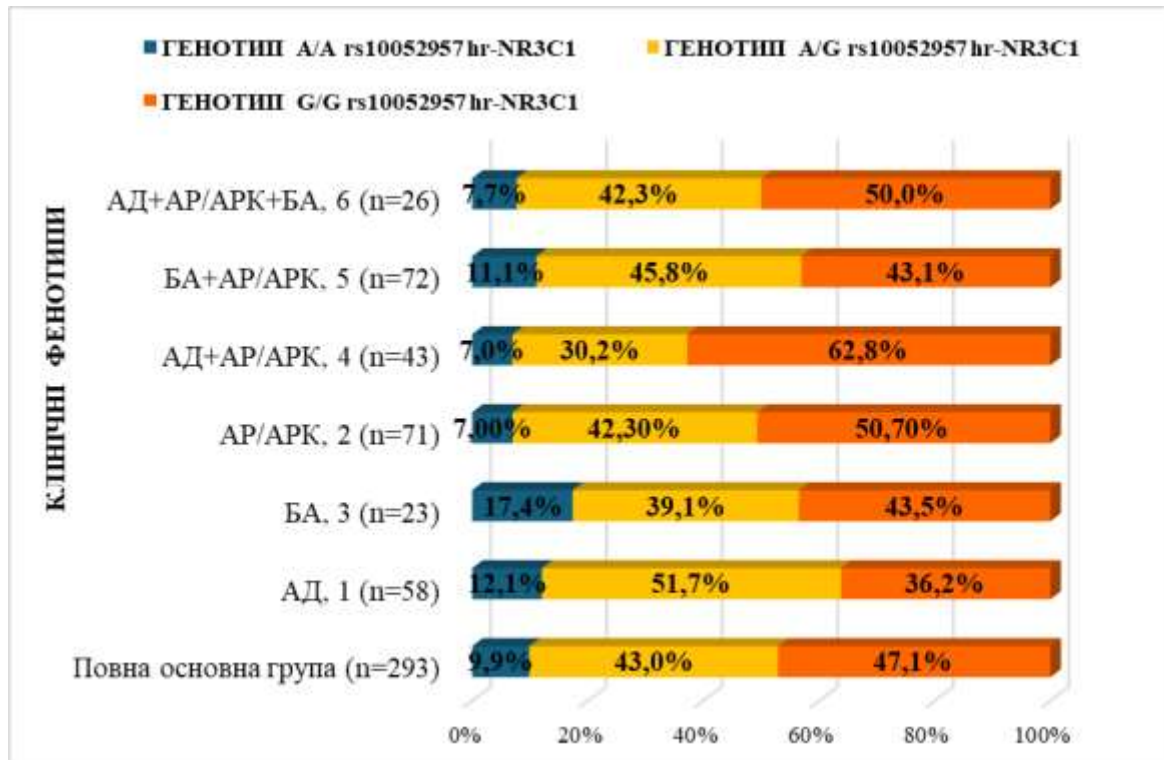


Рис. 7.1. Структура зустрічальності генотипів SNV rs10052957 *hr-NR3C1* у різних фенотипних кластерах atopічного маршу дітей

У таблиці 7.3 представлені дані зустрічальності генотипів SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* при різних фенотипах АМ у дітей.

Дані таблиці 7.3 демонструють тенденцію домінування одного алелю G у вигляді переважання гетерозиготного генотипу С/Г у всіх кластерних підгрупах, окрім моноорганного фенотипу АД, що при них найчастішим генотипом був зафіксований гомозиготний варіант G/G; при поліорганному фенотипі БА+АР/АРК між двома вищезазначеними генотипами спостерігається паритетне домінування над гомозиготним за алелем С генотипом С/С rs414232477 *hr-NR3C1* (рис. 7.2).

Таблиця 7.3

Структура генотипів SNV rs41423247 *hr-NR3C1* у різних фенотипних кластерах atopічного маршу дітей

| Клінічні фенотипи (№ кластерів) | Генотип SNV rs41423247 <i>hr-NR3C1</i> , % | | |
|------------------------------------|--|--------|------------|
| | C/C | C/G | G/G |
| АД, 1 (n=58) | 6,9 | 56,9* | 36,2 |
| АР/АРК, 2 (n=71) | 11,3 | 39,4 * | 35 (49,3%) |
| БА, 3 (n=23) | 8,7 | 43,5 | 47,8 |
| АД+АР/АРК, 4 (n=43) | 7,0 | 48,8 | 44,2 |
| БА+АР/АРК, 5 (n=72) | 5,6 | 47,2 | 47,2 |
| АД+АР/АРК+БА, 6 (n=26) | 11,5 | 46,2 | 42,3 |
| Повна основна група (n=293) | 8,2 | 47,1 | 44,7 |

Примітка. * – $p < 0,05$ між кластерами 1 і 2; в інших випадках $p > 0,1$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

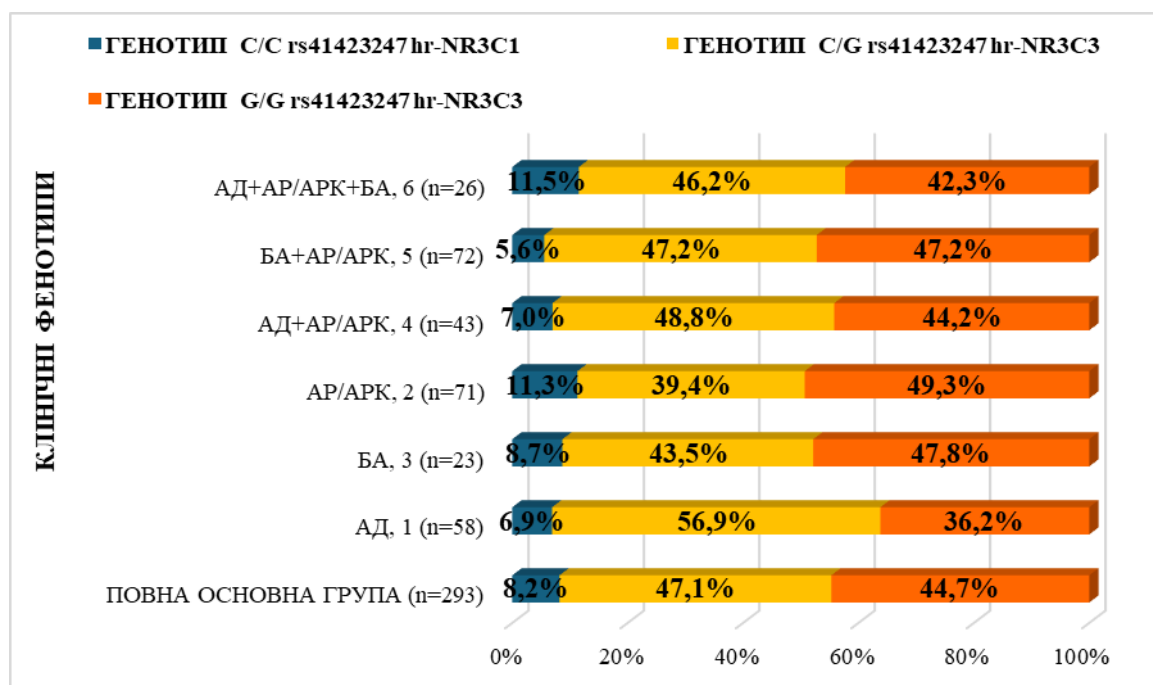


Рис. 7.2. Структура зустрічальності генотипів SNV rs414232477 *hr-NR3C1* у різних фенотипних кластерах atopічного маршу дітей

У таблиці 7.4 представлені результати кореляційного та логістичного регресійного аналізу впливу генотипних варіантів rs10052957 *hr-NR3C1* на ризик розвитку моноорганного та поліорганних фенотипів АМ у дітей відносно один одного.

Таблиця 7.4

Асоціації та ризики розвитку фенотипів atopічного маршу у носіїв різних генотипів SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1*

| Відношення кластерів | Генотип SNV rs10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | Асоціація, r | Відношення шансів, ВШ (95% ДІ) |
|------------------------|---|--------------|--------------------------------|
| АД+АР/АРК до АД | A/G | -0,215** | 0,40 (0,18-0,93)** |
| АД+АР/АРК до АД | G/G | 0,263 * | 2,97 (1,31-6,74) * |
| БА+АР/АРК до АД+АР/АРК | G/G | -0,191** | 0,45 (0,21-0,97)** |

Примітка. * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

Дані, які показані у таблиці 7.4, вказують на домінуючу роль та різновекторні впливи алелю G SNV rs10052957 *hr-NR3C1* у розвитку 3 фенотипів АМ у дітей – моноорганного АД та поліорганних АД+АР/АРК та БА+АР/АРК. Так, у гетерозиготному стані A/G даний поліморфізм має негативну асоціацію слабкої сили і знижує шанси (ризик) розвитку поліорганного фенотипу АД+АРК/АРК до 0,40 рази; у зворотному векторі впливу даний генотип з прямою асоціацією слабкої сили збільшує шанси розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного АД+АР/АРК у 2,5 рази (95%ДІ 1,08-5,56). У гомозиготному стані G/G даний варіант має пряму асоціацію слабкої сили та підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК відносно моноорганного АД у 2,97 рази; у зворотному напрямку, даний генотипний варіант зі статистичною достовірністю має негативну асоціацію слабкої сили та знижує шанси розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного фенотипу АД+АР/АРК до 0,34 рази (95% ДІ 0,15-0,76). Протилежний вплив вищезгаданий

генотип G/G SNV rs10052957 *hr-NR3C1* має на шанси розвитку поліорганних фенотипів АД+АР\АРК та БА+АР/АРК відносно один одного (рис. 7.3, 7.4).

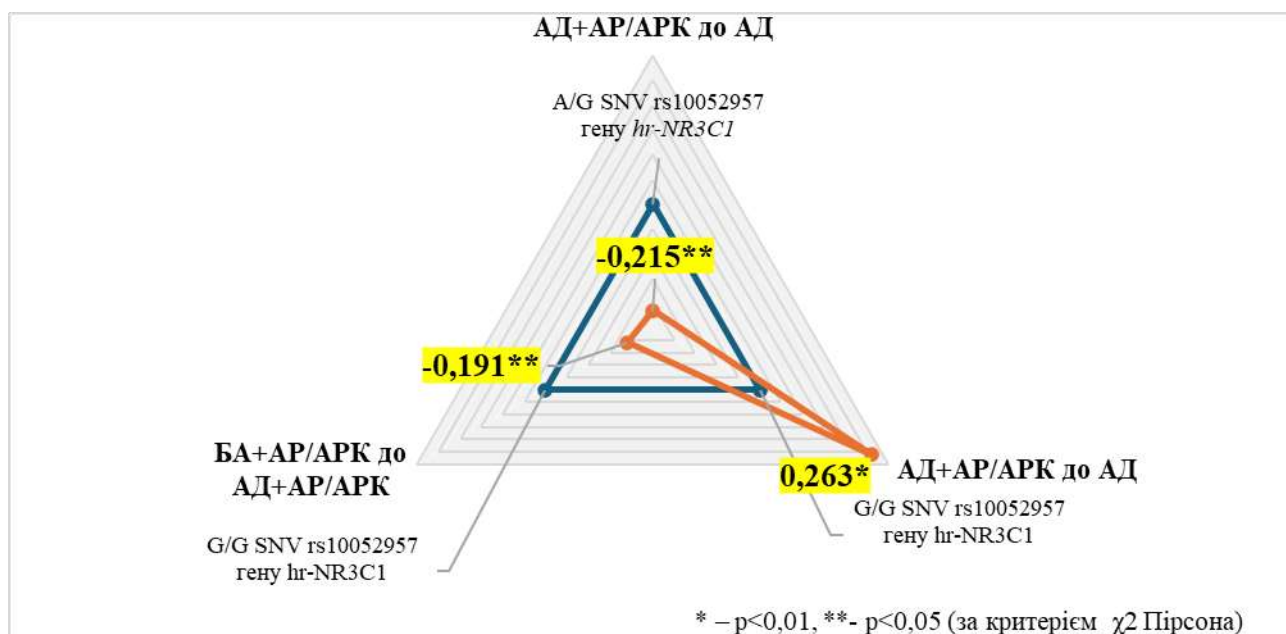


Рис. 7.3. Вплив генотипів SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* на асоціації між поліорганними та моноорганними фенотипами атопічного маршу у дітей

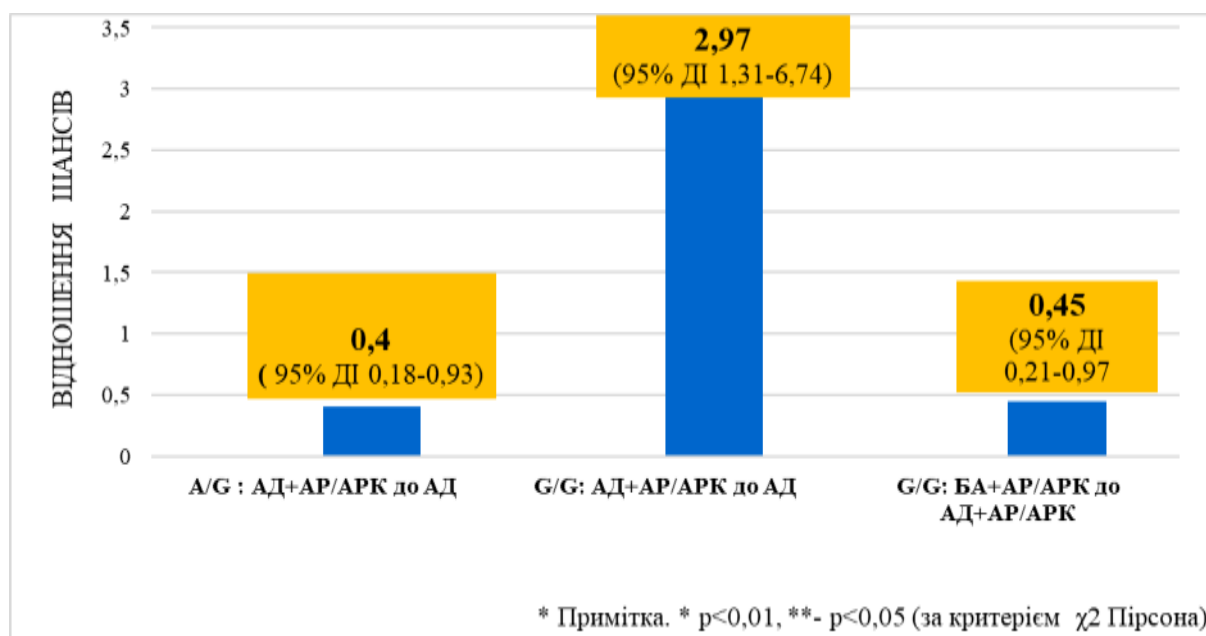


Рис. 7.4. Вплив генотипів SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* на ризики розвитку фенотипів атопічного маршу у дітей

У таблиці 7.5, аналогічно до таблиці 7.4, представлені результати кореляційного та логістичного регресійного аналізу впливу генотипних варіантів rs414232477 *hr-NR3C1* на ризик розвитку фенотипів АМ у дітей відносно один одного.

Таблиця 7.5

Асоціації та ризики розвитку фенотипів atopічного маршу у носіїв різних генотипів SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1*

| Відношення кластерів | Генотип SNV rs414232477 гену <i>hr-NR3C1</i> | Асоціація, r | Відношення шансів, ВШ (95%ДІ) |
|-----------------------------|---|---------------------|--------------------------------------|
| АД до АР/АРК | C/G | 0,174 * | 2,03 (1,01-4,10) * |
| АР/АРК до АД | C/G | -0,174 * | 0,49 (0,24-0,99) * |

Примітка. * – $p < 0,05$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

Отримані нами результати (табл. 7.5) демонструють меншу кількість зв'язків і впливу генотипних варіантів SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1* на розвиток фенотипів АМ у дітей. Так, достовірні відношення зафіксовані тільки для гетерозиготного генотипу C/G між моноорганним фенотипом АД та олігоорганним фенотипом АР/АРК – прямий достовірний зв'язок слабкої сили у векторному напрямку АД до АР/АРК та зворотній достовірний зв'язок слабкої сили у векторному напрямку АР/АРК до АД. Відповідно, зазначений генотипний варіант зі статистично достовірністю збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно олігоорганного АР/АРК у 2,03 рази та, симетрично, зменшує ризик розвитку олігоорганного фенотипу АР/АРК до АД до 0,49 рази (рис.7.5, 7.6).

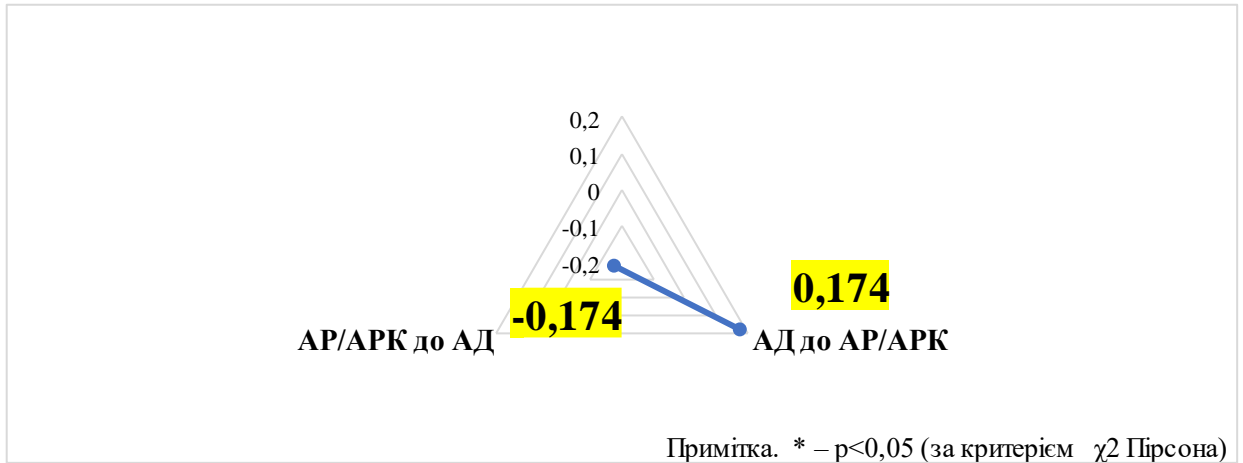


Рис. 7.5. Вплив генотипу C/G SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1* на асоціації між моноорганним та олігоорганним фенотипами atopічного маршу у дітей

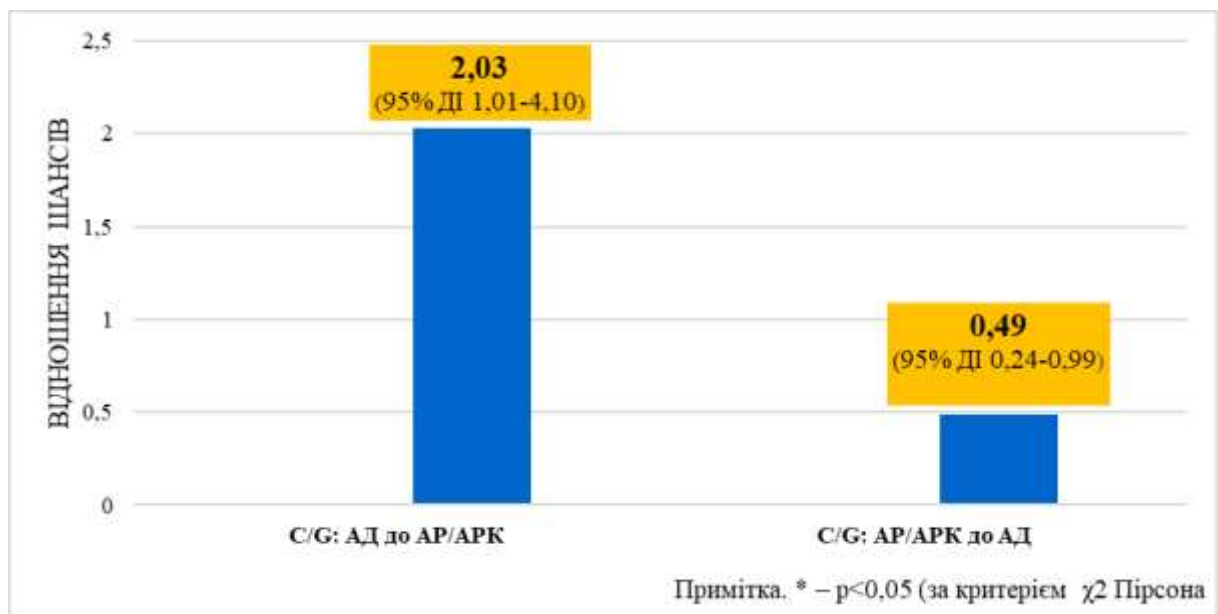


Рис. 7.6 Ризики розвитку між моноорганним та олігоорганним фенотипами atopічного маршу у дітей при носійстві генотипу SNV C/G SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1*

Таким чином, найчастішими генотипом SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* у дітей, хворих на АХ, є гетерозиготний A/G та гомозиготний G/G, зустрічальність яких при різних фенотипах АМ складає, відповідно, 43,0% та 47,1%. Найчастішими генотипними варіантами SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* у дітей,

хворих на АХ, є гетерозиготний генотип С/Г та гомозиготний G/G, зустрічальність яких серед дітей, хворих на АХ, складає відповідно, 47,1% та 44,0%. У підгрупах кластерів клінічних фенотипів АМ серед генотипних варіантів SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* найчастішими є гетерозиготний А/Г (найрідше – 30,2% при поліорганному фенотипі АД+АР/АРК, найчастіше - 51,7% при моноорганному фенотипі АД) та гомозиготний G/G (найрідше – 36,2% при моноорганному фенотипі АД, найчастіше - 62,8% при поліорганному фенотипі АД+АР/АРК).

У підгрупах кластерів клінічних фенотипів АМ серед генотипних варіантів SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* найчастішими є гетерозиготний С/Г (найрідше – 43,5% при моноорганному фенотипі БА, найчастіше - 56,9% при моноорганному фенотипі АД) та гомозиготний G/G (найрідше – 36,2% при моноорганному фенотипі АД, найчастіше - 47,8% при моноорганному фенотипі БА).

Носійство гомозиготного генотипу G/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* обумовлює достовірно підвищені ризики розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК: з прямою асоціацією слабкої сили у 2,97 рази відносно моноорганного фенотипу АД, з прямою асоціацією дуже слабкої сили - у 2,22 рази відносно поліорганного фенотипу БА+АР/АРК. Носійство гетерозиготного генотипу А/Г SNV rs10052957 *hr-NR3C1* зі статистичною достовірністю обумовлює негативну асоціацію слабкої сили та знижений до 0,40 рази ризик розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК відносно моноорганного фенотипу АД.

Носійство гетерозиготного генотипу С/Г SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1* зі статистичною достовірністю має пряму асоціацію дуже слабкої сили та підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно олігоорганного АД+АР/АРК у 2,03 рази; той же генотип SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1* зі статистичною достовірністю має зворотну асоціацію дуже слабкої сили та

протективно знижує ризик розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК відносно моноорганного АД до 0,49 рази.

Перспектива дослідження впливу і ролі генотипних варіантів A/A, A/G, G/G rs10052957 та C/C, C/G, G/G rs41423247 SNV гену *hr-NR3C1* полягає в розширенні загальної вибірки досліджуваних пацієнтів з різними за кількістю залучених органів клінічними фенотипами АХ та АМ, вибірковій стратифікації за віком і статтю та визначенні ефекту на рецепцію препаратів топічних та системних глюкокортикостероїдів дітьми, котрі є носіями різних генотипів даної однонуклеотидної варіації.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених

ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Дитятковський ВО, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Філатова ІА, Таран СМ. Однонуклеотидні варіанти генів філагрину та глюкокортикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи atopічних захворювань. Медичні перспективи. 2022; 27 (1): 132-139. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254378>.

2. Дитятковський ВО. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або поліорганних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17 (6):276-281. doi:10.22141/2224-0551.17.6.2022.1529. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

3. Dytiatkovskiy V. Personalised genotype markers of the atopіc disorders phenotypes in children. Медичні перспективи. 2023; 28 (2):99-105. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283346>.

4. Дитятковський ВО. Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4 (132):16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16.

РОЗДІЛ 8. РОЛЬ ХЕМОКІНУ СТАСК/ССL27 У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ

Ефективне лікування АХ базується на розумінні механізмів патогенезу хвороби. У випадку з АД як стартової патології АМ, зокрема у дітей, це – складне і невирішене питання, зважаючи на комбінацію генетичних, епігенетичних, імунологічних, біохімічних та факторів оточуючого середовища, що вони беруть участь у розвитку АД. І, якщо обтяжений сімейний алергологічний анамнез по бронхіальній астмі, чоловіча стать, ранній початок та тяжкий ступінь АД в поєднанні з полівалентною харчовою сенсibiliзацією вже відомі як фактори ризику АМ [163], то група параклінічних сироваткових маркерів, відомих на даний момент, є недостатньою для розуміння і контролю за ступенем тяжкості та перебігом АД у дітей. Так, підвищені рівні загального імуноглобуліну Е (IgE) є важливим, але не патогномонічним фактором в діагностиці АД – його ізольоване рутинне вимірювання всім пацієнтам не рекомендовано з силою доказовості А [173]. У одному з найбільших мета-аналізів впливу біомаркерів на розвиток АД у дітей [174] було визначено ХК, які можуть бути корисними в розумінні складних каскадів запалення при АД: кутанний Т-клітинно атрактуючий хемокін (СТАСК/ССL27), sE-селектин, макрофаг-похідний хемокін, лактатдегідрогеназа та інтерлейкін-18. СТАСК/ССL27 залучає до вогнищ запалення у шкірі Th-22-лімфоцити, що вони продукують інтерлейкін-22, який пригнічує диференціацію клітин епідермісу та тим самим посилює пошкодження шкірного бар'єру – це, поруч з активацією імунологічної вісі Th₂-клітин є одним основних механізмів патогенезу АД [175]. В дослідженнях з предикативної діагностики та діагностичної оцінки ступеню тяжкості АД, СТАСК/ССL27 згадується як один з біомаркерів-кандидатів поруч з рівнем іншого важливого хемокіну, якій достовірно асоційований зі ступенем тяжкості АД – TARC/ССL17 [176, 177].

Після вивчення профільних літературних джерел, була встановлена відсутність досліджень в Україні щодо рівнів сироваткових концентрацій

СТАСК/ССL27– як сироваткового маркера-предиктора розвитку АД як того чи іншого ступенів тяжкості, так і ризику розвитку інших олігоорганних та/або поліорганних фенотипів АМ у дітей.

При статистичній обробці отриманих показників сироваткових концентрацій СТАСК/ССL27 було визначено відхилення від закону нормального розподілу даних (за критерієм Шапіро-Уїлка) для повної основної, обидвох підгруп основної групи з клінічними фенотипами ізольованого моноорганного фенотипу АД та його олігоорганної та поліорганних комбінацій з іншими АХ, а також контрольної груп. Тому для опису статистичних характеристик і порівняння між групами були використані непараметричні методи. Ці дані представлені у таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Концентрація СТАСК/ССL27 у сироватці крові дітей основної та контрольної груп

| Групи/Підгрупи | Кількість хворих | Концентрація СТАСК/ССL27 (пг/мл), Me [LQ; HQ] |
|---------------------|------------------|---|
| Повна основна група | 39 | 4403,6 [3726,2; 5148,7]* |
| АД ізольований) | 18 | 4274,9 [3726,2; 4918,4]** |
| АД + коморбідні АХ | 21 | 4620,3 [3739,7; 5148,7] * |
| Контрольна група | 47 | 3495,9 [3197,8; 4186,8] |

Примітка: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою (за критерієм Манна-Уїтні).

Дані вищенаведеної таблиці свідчать про статистично достовірну тенденцію збільшення рівня сироваткової концентрації СТАСК/ССL27 від моноорганного фенотипу АД до його олігоорганної та поліорганних комбінацій з іншими АХ, а також загального фенотипу АМ – відносно контрольної групи. Чим більше АХ мають місце у пацієнта, тим вищий рівень сироваткової концентрації біомаркеру, що він вивчається у даному розділі (рис. 8.1).

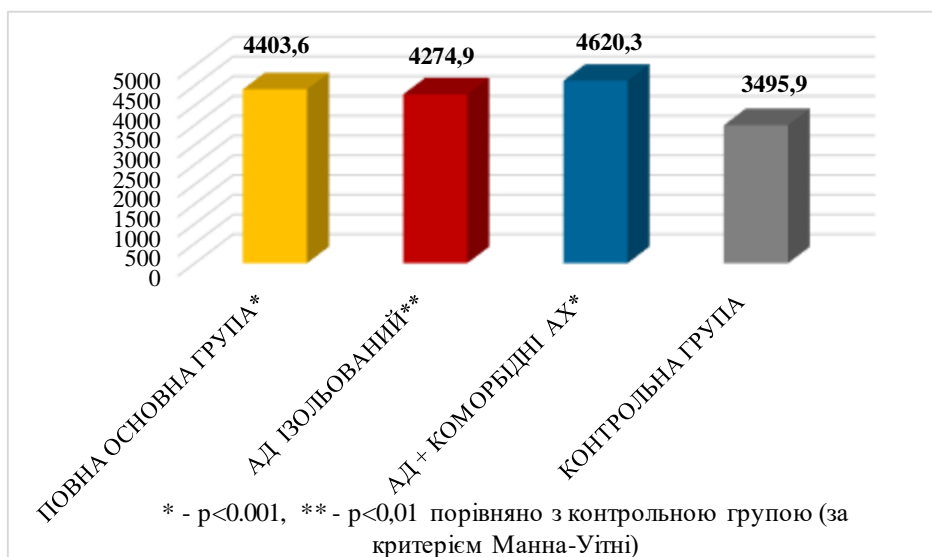


Рис. 8.1. Сироваткові рівні STACK/CCL27 (пг/мл) у дітей основної та контрольної груп

При проведенні ROC-аналізу концентрацій STACK/CCL27 у дітей в залежності від клінічного фенотипу АМ, були встановлені його порогові значення та ризику розвитку для відповідних підгруп основної групи та пацієнтів контрольної.

Так, ROC-аналіз визначив пороговим значенням для фенотипу моноорганного ізольованого АД сироваткову концентрацію STACK/CCL27 = 3658,5 пг/мл, що мало специфічність = 61,7% (95% ДІ 46.4-75.5.), сенситивність = 77,8 (95% ДІ 52.4-93.5) – ці дані відображені у таблиці 8.2. та рисунку 8.2.

Таблиця 8.2

ROC-аналіз для сироваткової концентрації STACK/CCL27=3658,5 пг/мл у дітей, хворих на фенотип моноорганного atopічного дерматиту

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Площа під ROC-кривою (AUC) | 0,735 |
| Стандартна похибка | 0,055 |
| 95% ДІ | 0,629 до 0,824 |
| Статистична достовірність (Area=0.5) | 0,0001 |

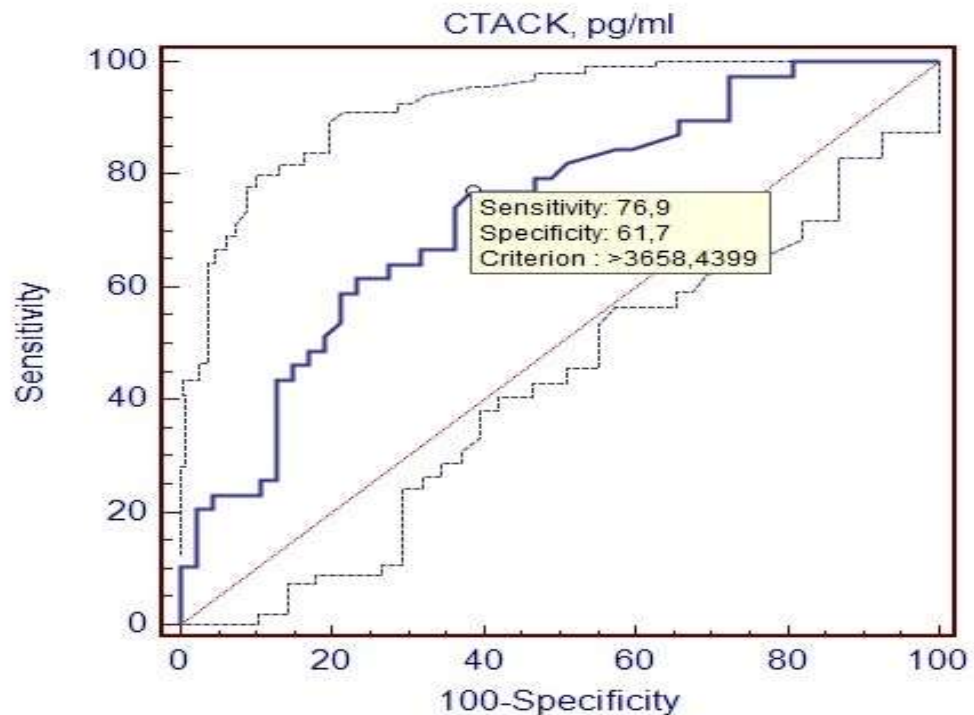


Рис. 8.2. Показники специфічності та чутливості для порогового значення СТАСК/ССL27 при фенотипі моноорганного atopічного дерматиту

Проведений логістичний регресійний аналіз дозволив встановити ризики розвитку загального об'єднаного клінічного фенотипу АМ та підгрупи дітей, хворих на моноорганний фенотип ізольованого АД відносно контрольної групи (табл. 8.3). З таблиці 8.3 очевидно, що порогове значення сироваткової концентрації СТАСК/ССL27 у 3658,5 пг/мл перевищене у 76,9% дітей з загальним фенотипом АМ та у 77,8% дітей, хворих на фенотип моноорганного ізольованого АД в порівнянні з 38,3% у контрольній групі. Відповідно, зафіксоване перевищення зі статистичною достовірністю збільшує ризик розвитку загального фенотипу АМ до 5,37 рази, а фенотипу моноорганного ізольованого АД – до 5,64 рази.

Таблиця 8.3

**Структура та ризику розвитку загального atopічного фенотипу та моноорганного atopічного дерматиту при пороговому рівні
СТАСК/ССL27 \geq 3658,5 пг/мл відносно контрольної групи**

| СТАСК/ССL27=3586,5 пг/мл | Повна основна група, n=39 | Основна група: ізолюваний АД, n=18 | Контрольна група, n= 47 |
|-------------------------------------|--|---|------------------------------------|
| Так, N | 30 | 14 | 18 |
| Так, % | 76,9% | 77,8% | 38,3% |
| Ні, N | 9 | 4 | 29 |
| Ні,% | 23,1% | 22,2% | 61,7% |
| ВШ (95% ДІ) | 5.37* (2,05; 14.07) | 5.64** (1,56; 20.32) | |

Примітка: *- $p < 0.001$; ** - $p < 0.05$ за критерієм χ^2 Пірсона.

Для олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ (АД поєднаного з АР/АРК та/або БА) за допомогою ROC-аналізу було встановлено порогову концентрацію в 4308,8 пг/мл (таблиця 8.4). ROC-параметрами діагностичної цінності для даної порогової концентрації були наступні значення: специфічність =78,7% (95%ДІ 64,3-89,3), сенситивність =66,7% (95%ДІ 43,0-85,4)

Таблиця 8.4

**ROC-аналіз для сироваткової концентрації СТАСК/ССL27 \geq 4308,8
пг/мл у дітей, хворих на комбіновані фенотипи atopічного маршу**

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Площа під ROC-кривою (AUC) | 0,748 |
| Стандартна похибка | 0,0687 |
| 95% ДІ | 0,628 до 0,846 |
| Статистична достовірність (Area=0.5) | 0,0003 |

Застосування логістичного регресійного аналізу надало дані структури та шансів розвитку комбінованого формату фенотипів АМ – АД, сполученого з АР/АРК та/або БА, які представлені у таблиці 8.5.

Таблиця 8.5

Структура та ризики розвитку комбінованих фенотипів atopічного маршу, при пороговій концентрації СТАСК/ССL27 \geq 4308,8 пг/мл відносно контрольної групи

| СТАСК/ССL27=4308,8 пг/мл | Основна група: АД+АР/АРК та/або БА, N=18 | Контрольна група, N= 47 |
|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| Так, N | 14 | 10 |
| Так, % | 66,7% | 21,3% |
| Ні, N | 7 | 37 |
| Ні,% | 33,3% | 78,7% |
| ВШ (95% ДІ) | 7,40* (2.30; 23.76) | |

Примітка: *- $p < 0,001$ за критерієм χ^2 Пірсона.

З таблиці 8.5 очевидно, що дві третини пацієнтів підгрупи основної групи, що вона складається з пацієнтів, хворих на комбіновані фенотипи АМ (АД+АР/АРК або АД+АР/АРК+БА), мають сироваткові концентрації СТАСК/ССL27, які перевищують порогове значення 4308,8 пг/мл, тоді як у контрольній групі ситуація дзеркально протилежна – більше трьох четвертих хворих мають концентрацію даного біомаркеру у значеннях, менших за 4308,8 пг/мл. Відповідно, ризик розвитку даного формату фенотипів АМ при перевищенні вищезгаданого порогу сироваткових концентрації СТАСК/ССL 27 зі статистичною достовірністю підвищений до 7,4 рази.

Таким чином, хемокін СТАСК/ССL27 є достовірним біомаркером, який може бути використаний у персоніфікованій предикативній прецизійній діагностиці ризиків розвитку фенотипів АМ у дітей. Рівні сироваткових концентрацій СТАСК/ССL27 зі статистичною достовірністю є вищими як при загальному фенотипі АМ, так і при моноорганному, олігоорганному та поліорганних фенотипах АМ, ніж у контрольній групі. Сироваткова концентрація СТАСК/ССL27 при комбінованих фенотипах АД, зі статистичною достовірністю вища за концентрацію при фенотипі моноорганного ізольованого АД. При пороговому рівні СТАСК/ССL27 у сироватці крові $\geq 3658,5$ пг/мл статистично достовірні шанси розвитку загального фенотипу АМ є підвищеними у 5,37 рази, а моноорганного ізольованого АД – до 5,64 рази відповідно. При пороговому рівні СТАСК/ССL27 у сироватці крові $\geq 4308,8$ пг/ статистично достовірні ризики розвитку фенотипу комбінованих олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ – АД, поєднаного з АР/АРК та/або БА – є підвищеними у 7,40 рази. Для більш ефективного використання СТАСК/ССL27 як біомаркера персоніфікованої предикативної прецизійної діагностики ризику розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ порогові значення його сироваткових концентрацій треба поєднати з індивідуальними варіантами генотипів SNV причинних генів, що вони залучені у патогенез АХ у дітей.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених

ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну у розвитку різних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. Медичні перспективи. 2021; 26 (3):39-46. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241933>

2. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N et al. Personalized multi-marker panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(2):116-122. doi:10.5114/polp.2023.128063.

РОЗДІЛ 9. РОЛЬ ХЕМОКІНУ TARC/CCL17 У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ

Для дослідження персоналізації діагностичного процесу при прогнозуванні шансів розвитку фенотипів або клінічних профілів АМ у дітей, в даному розділі дослідження був відібраний клінічно новий, мало досліджений в Україні СБМ, який активно вивчається протягом двох останніх десятиріч - тимус та активацією регульований хемокін (TARC/CCL17). Хемокін TARC/CCL17 був відкритий в 1996 році Takumi Imai et al. [178] і кодується відповідним геном, що знаходиться у хромосомному регіоні 16q13. Його основна патофізіологічна функція – хемоатракція Th₂-клітин при алергічних реакціях; наприклад при АД, кератиноцити та дендритні клітини вогнищ ураження продукують TARC/CCL17. Рецепція даного хемокіну відбувається ХК-рецепторами R4 (CCR4), які розташовані на CCR4-позитивних Th₂-клітинах (CCR4⁺Th₂-клітин). Наслідком такої рецепції є підвищення рівня міграції CCR4⁺Th₂-клітин у шкірні вогнища, уражені АД. Дані про провідну роль у виділенні TARC/CCL17 дендроцитами та кератиноцитами шкіри були отримані на мишачих моделях на початку періоду його активного дослідження[179]. Здебільшого, TARC/CCL17 досліджений на японських дитячих та дорослих когортах пацієнтів з Th₂-опосередкованими захворюваннями [180].

В одному з найбільших мета-аналізів останніх десяти років, який систематизував дані 222 досліджень по вивченню 115 різних біомаркерів у 30063 пацієнтів з АД виявили роль TARC/CCL17 у клінічному патогенезі цієї хвороби, який є одним з ключових поряд з іншими факторами - він був визначений як СБМ, що визначає і підтримує ступінь тяжкості перебігу АД [174]. Це підтверджено іншим дослідженням на польських педіатричних підгрупах, яке визначило, що рівень даного СБМ у сироватці крові дітей пов'язаний з інтенсивністю клінічних проявів АД [125]. Даний ефект TARC/CCL17

підтверджено також на інших етнічних когортах, більше всього, на японських – він визначений як маркер тяжкості та, відповідно, ефективності лікування АД у дітей, що дає можливість його використовувати для прогнозування прогресії хвороби та керування її лікуванням [179]. Інші дослідження на японських педіатричних підгрупах з залученням дітей раннього віку вказують на достовірну асоціацію між TARC/CCL17 як Th-2-ХК та рівнем сироваткової концентрації специфічного IgE до компонента Gal d1 (овомукоїду) у дітей, хворих на АД [180].

З вищенаведених джерел можна заключити, що TARC/CCL17 може слугувати специфічним та сенситивним інструментом предикативної діагностики розвитку АД як фенотипу АМ у дітей. Водночас, деякі дослідження вказують на відсутність релевантного зв'язку клінічної картини у пацієнтів, хворих на АД, зокрема, ступеню його тяжкості, з підвищенням базового сироваткового рівня TARC/CCL17 [181].

Дослідження вітчизняних дослідницьких груп, проведені на українських педіатричних підгрупах, вказують на достовірне підвищення TARC/CCL17 у дітей, які мають харчову сенсibiliзацію з клінічною маніфестацією АД та захворювань гастро-дуоденальної зони [182, 183]. Це підтверджує гіпотезу про роль і патофізіологічні ефекти на розвиток хвороб АМ і, зокрема, АД, що має хемокін TARC/CCL17 у дітей.

Однак, на поточний момент, існує брак масиву статистично достовірних даних щодо ролі і ефектів TARC/CCL17 сироватки крові на ризики розвитку АД та інших хвороб АМ у моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипах у дітей.

За результатами дослідження середніх значень сироваткових концентрацій TARC/CCL17 у пацієнтів підгруп основної та контрольної груп не було визначено статистично достовірної різниці, яка б задовольняла прийнятому рівню ($p < 0,05$ або тенденції $p < 0,1$) (табл. 9.1, рис. 9.1.).

Таблиця 9.1

Концентрація TARC/CCL17 у сироватці крові у дітей основної та контрольної груп

| Групи/підгрупи пацієнтів | TARC/CCL17, пг/мл | | Достовірність різниці відносно контрольної групи (p)* |
|--------------------------|-------------------|--------------|---|
| | М | 95% ДІ | |
| Повна основна група | 615,8 | 523,4; 708,2 | p>0,05* |
| АД ізольований | 651,3 | 531,9; 770,7 | p>0,05* |
| АД + коморбідні АХ | 585,4 | 439,2; 731,7 | p>0,05* |
| Контрольна | 608,4 | 543,8; 673,0 | - |

Примітка: * - за критерієм Стьюдента.

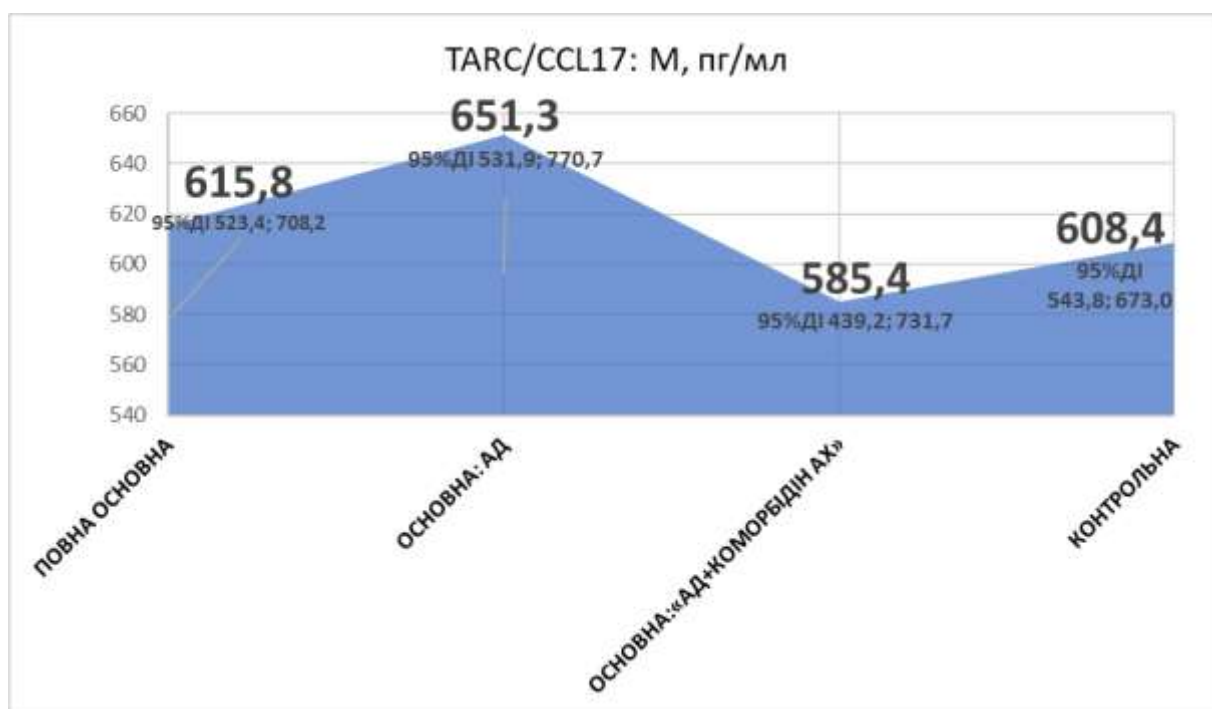


Рис.9.1. Середні показники концентрації TARC/CCL17 у сироватці крові дітей основної та контрольної груп

Після застосування кореляційного аналізу були встановлені достовірні асоціації між TARC/CCL17 та пов'язаними параметрами різних фенотипів АД – ізольованого моноорганного та комбінованих олігоорганних або поліорганних АХ (табл.9.2, рис.9.2). Встановлена достовірною прямою асоціацією середньої сили з моделлю «приєднання коморбідних АХ до моноорганного фенотипу АД зі

збільшенням віку пацієнтів». Також, підтверджена власна гіпотеза про модель «частіша захворюваність на АХ пацієнтів чоловічої статі, ніж жіночої, у дитячому віці з його збільшенням до 18 років». Водночас, встановлено що у дітей, хворих на АХ, з віком продукція TARC/CCL17 знижується менш виражено, ніж у пацієнтів без АХ.

Таблиця 9.2

Асоціації віку, статі, фенотипу хвороби та TARC/CCL17 сироватки крові у дітей основної та контрольної груп

| Кореляційні пари | Кількість спостережень | Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>rs</i> | Достовірність, <i>p</i> -рівень |
|--|------------------------|---|---------------------------------|
| Основна група | | | |
| Вік до фенотипу "АД+коморбідні АХ" | 39 | 0,354 | <i>p</i> <0,05 |
| Вік до TARC/CCL17 (пг/мл) | 39 | -0,437 | <i>p</i> <0,01 |
| Вік до жіночої статі | 39 | -0,347 | <i>p</i> <0,05 |
| TARC/CCL17, пг/мл до фази загострення АД | 26 | 0,426 | <i>p</i> <0,05 |
| Контрольна група | | | |
| Вік до TARC/CCL17 (пг/мл) | 47 | -0,507 | <i>p</i> <0,01 |

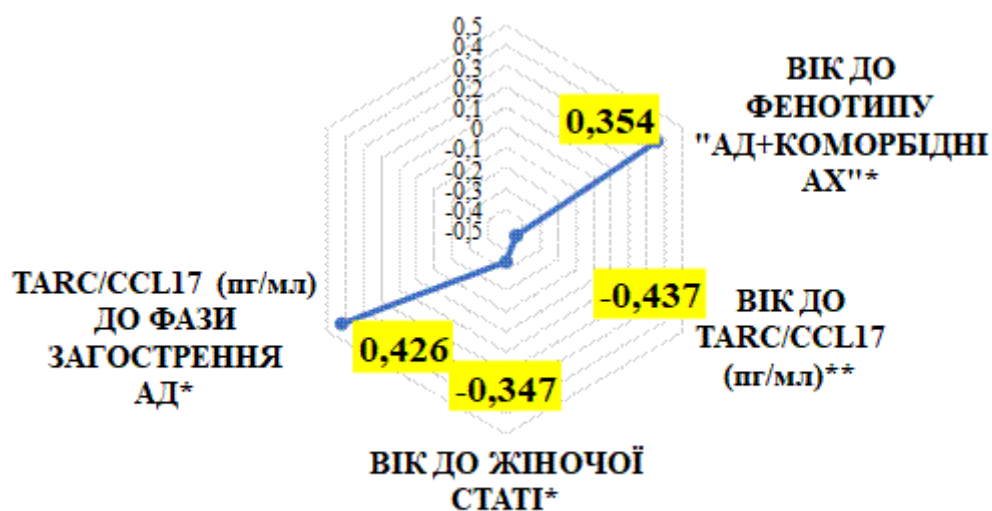


Рис. 9.2. Асоціації TARC/CCL17 з віком, статтю, фенотипом хвороби та у дітей основної групи

У таблиці 9.3 представлені дані асоціацій індексу SCORAD як клінічного інструмента оцінки ступеню тяжкості АД та TARC/CCL17 як сироваткового біохімічного маркера оцінки ступеню тяжкості АД - у дітей основної групи були визначені статистично достовірні асоціації TARC/CCL17 зі SCORAD як показником тяжкості АД загалом, і з тенденцією до статистичної достовірності - з тяжким ступенем АД зокрема.

Таблиця 9.3

Асоціації TARC/CCL17 з індексом SCORAD і іншими клінічними проявами атопічного дерматиту у хворих дітей

| Основна група | Кількість спостережень | Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>rs</i> | Достовірність, <i>p</i> -рівень |
|---|------------------------|---|---------------------------------|
| TARC/CCL17, (пг/мл) до АД тяжкого ступеню | 39 | 0,290 | $p = 0,073$ |
| TARC/CCL17 (пг/мл) SCORAD | 16 | 0,630 | $p < 0,01$ |
| SCORAD до ремісії АД (загальна група) | 16 | -0,802 | $p < 0,01$ |

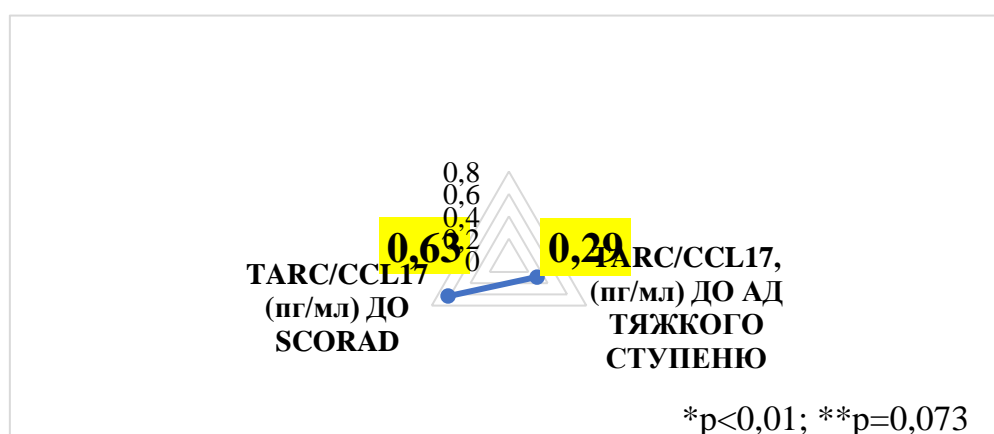


Рис. 9.3. Асоціації TARC/CCL17 з тяжким ступенем АД та індексом SCORAD

Окрім вищевказаного, встановлена статистично достовірна зворотна сильна асоціація фази ремісії АД та значень індексу SCORAD, що підтверджує релевантність даного інструмента у визначенні клінічної ремісії АД у дітей.

Таким чином, зі збільшенням віку дітей, atopічний дерматит має достовірну тенденцію до прогресії у фенотип, сполучений з іншими atopічними захворюваннями. При збільшенні віку на АД частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка. Збільшення сироваткової концентрації TARC/CCL17 є достовірним маркером тяжкості запалення у шкірі при atopічному дерматиті у дітей. Застосування TARC/CCL17 у діагностиці АД у дітей дозволить забезпечити більш персоналізований контроль за перебігом хвороби та попереджати її прогресію у фенотипи, сполучені з іншим atopічними захворюваннями. Для визначення асоціацій та ризиків розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ у дітей в залежності від рівня концентрацій TARC/CCL17 у сироватці крові потрібні подальші дослідження на більших за кількістю та глибших за стратифікацією групах пацієнтів.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених
ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Значення тимусом та активацією регульованого хемокіну у діагностиці atopічного дерматиту у дітей. *Здоров'я дитини*. 2021; 16 (2): С.122-127. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876.

2. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Асоціації SNP rs_7927894 гену *FLG* та TARC/CCL17 з atopічним дерматитом у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*.-2021.- 6(118). С.12-18. doi 10.15574/SP.2021.118.12.

3. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N et al. Personalized multi-marker panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(2):116-122. doi:10.5114/polp.2023.128063.

РОЗДІЛ 10. РОЛЬ КОМБІНАЦІЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ПРИЧИННИХ ГЕНІВ У РОЗВИТКУ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ

Атопічний марш, як відомо, включає в себе послідовність алергічних станів, таких як АД, АР, АРК, БА (що вони викликаються харчовою або іншими типами алергії за природою), які можуть поєднуватися в різні комбінації у одного індивіда [184]. Дослідження останніх років пролили світло на різні траєкторії розвитку АМ, найтяжчою нозологією якого є БА. Її поширеність серед дитячого населення України складає від 0,5% до 0,6%, що свідчить про гіподіагностику - дані закордонних джерел вказують на поширеність БА серед дитячого населення на рівні 5-10% [185].

Одним з пояснень складності сплетінь механізмів і траєкторій патогенезу нозологій АМ є генетичне підґрунтя – множина генів та, що особливо важливе, їх комбінацій, які визначають схильність до початку або прогресії АМ у дитячому віці; крім того, на розвиток тих чи інших траєкторій АМ мають вплив епідеміологічні та психо-соціальні фактори [186].

Впродовж останніх десятиріч були проведені дослідження ,які виявили приблизно 417 генів-кандидатів, мутації або поліморфізми котрих асоційовані з початком та розвитком БА [187, 188, 189]. Одним з найбільш вивчених генів, асоційованих з розвитком АД та АМ, є ген філагрину. Ще у 2007 році М. Моффат та співавт. [190] в одному з перших пан-геномних досліджень асоціацій визначили SNV rs7216389 *ORMDL3* хромосомного регіону (локусу) 17q21.1-q21.2 як один з найсильніш асоційованих з БА з дебютом у дитячому віці. В іншому дослідженні генетичної архітерктури БА під керівництвом М. Ферерйри було вказано на часткове визначення генів, відповідальних за БА з початком у дитячому віці – 123 варіанти, та у дорослому віці - 56 варіантів, з перехресним обумовленням у 37 генах; коефіцієнт генетичної кореляції обидвох типів початку БА становив $r_g=0,67$ [191].

У попередніх власних дослідженнях був вивчений вплив окремих генотипів варіантів SNV rs_7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* на шанси розвитку фенотипів АМ на основі БА. В одному з перших досліджень по вивченню ролі генів глюкокортикоїдних рецепторів, були визначені шанси розвитку МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК відносно інших фенотипів АМ у носіїв SNV rs7927894 гену філагрину (*FLG*) та rs10052957 гену глюкокортикоїдних рецепторів людини підродиною 3, групи С, члена 1 (*hr-NR3C1*) [192]. Там же встановлено, що генотипний варіант C/C rs7927894 *FLG* збільшує ризик розвитку МОФ БА відносно ПОФ БА+АР/АРК у 2,82 рази (1,0-8,10, $p=0,05$), генотип G/G rs10052957 *hr-NR3C1* достовірно знижує ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК відносно АД+АР/АРК до 0,45 рази (0,21-0,97, $p<0,05$). В одній з наступних робіт по вивченню SNV rs_7216389 *ORMDL3* визначені ризики розвитку МОФ БА – підвищений у 2,97 рази (95%ДІ 1,08–8,14, $p<0,01$) та БА+АР/АРК – підвищений у 3,34 рази (95% ДІ 1,63–6,82, $p<0,01$) відповідно [193].

Проте, у доступній вітчизняній літературі не було знайдено досліджень щодо вивчення впливу комбінацій генотипів генів-кандидатів, які дадуть змогу розробити моделі персоніфікованої генотип-асоційованої предикативної діагностики шансів розвитку фенотипів АМ у дітей.

У таблиці 10.1 представлені дані зустрічальності генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* у пацієнтів, хворих на моноорганні та олігоорганні фенотипи АД, АР/АРК та БА, і поліорганні фенотипи АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА. Всі дані підгруп основної групи наведені в первинному порівнянні з пацієнтами контрольної групи.

Таблиця 10.1 демонструє структурні тенденції до переважання гетерозиготного генотипу C/T SNV rs_7927894 гена *FLG* при моноорганному фенотипі АД (46,6 % проти 32,4 %; $p < 0,1$) та гомозиготного генотипу C/C – у контрольній групі (49,5 % проти 34,5 %; $p < 0,1$).

Таблиця 10.1

Структура SNV *rs_7927894 FLG*, *rs_11466749 TSLP* і *rs_7216389 ORMDL3* серед пацієнтів основної та контрольної групи з моноорганними та олігоорганним фенотипами

| Фенотип | <i>rs_7927894 FLG</i> | | | <i>rs_11466749 TSLP</i> | | | <i>rs_7216389 ORMDL3</i> | | | |
|------------------|-----------------------|-------|-------|-------------------------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|-------|
| | C/C | C/T | T/T | A/A | A/G | G/G | C/C | C/T | T/T | |
| АД | Абс. | 20 | 27 | 11 | 32 | 25 | 1 | 12 | 35 | 11 |
| | Відн. | 34,5% | 46,6% | 19,0% | 55,2% | 43,1% | 1,7% | 20,7% | 60,3% | 19,0% |
| | p | 0,064 | 0,073 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 |
| АР/АРК | Абс. | 31 | 24 | 16 | 47 | 22 | 2 | 8 | 37 | 26 |
| | Відн. | 43,7% | 33,8% | 22,5% | 66,2% | 31,0% | 2,8% | 11,3% | 52,1% | 36,6% |
| | p | >0,1 | >0,1 | >0,1 | 0,039 | 0,050 | >0,1 | 0,009 | >0,1 | 0,001 |
| БА | Абс. | 12 | 9 | 2 | 12 | 9 | 2 | 4 | 11 | 8 |
| | Відн. | 52,2% | 39,1% | 8,7% | 52,2% | 39,1% | 8,7% | 17,4% | 47,8% | 34,8% |
| | p | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 |
| Контрольна група | Абс. | 52 | 34 | 19 | 53 | 48 | 4 | 29 | 60 | 16 |
| | Відн. | 49,5% | 32,4% | 18,1% | 50,5% | 45,7% | 3,8% | 27,6% | 57,1% | 15,2% |

Примітка. p – статистична достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 Пірсона.

Структури SNV rs_11466749 гена *TSLP* і rs_7216389 гена *ORMDL3* в обох групах були статистично порівняними ($p > 0,1$). При олігоорганному фенотипі АР/АРК розподіл генотипів SNV rs7927894 гена *FLG* статистично не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,1$). Проте, для даного фенотипу характерним було достовірне переважання генотипного варіанту А/А rs_11466749 гена *TSLP* (66,2 % проти 50,5 %; $p < 0,05$) та генотипу Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* (36,6 % проти 15,2 %; $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. При моноорганному фенотипі БА достовірні відмінності з контрольною групою виявлено тільки для генотипного варіанту Т/Т SNV rs_7216389 *ORMDL3*, який в 2,3 рази частіше відзначався при даному клінічному фенотипі, ніж у дітей без АХ – 34,8 % проти 15,2 % випадків ($p < 0,05$).

Показники асоціацій генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* з моноорганними та олігоорганним фенотипами АМ відображені на рисунках 10.1- 10.3.

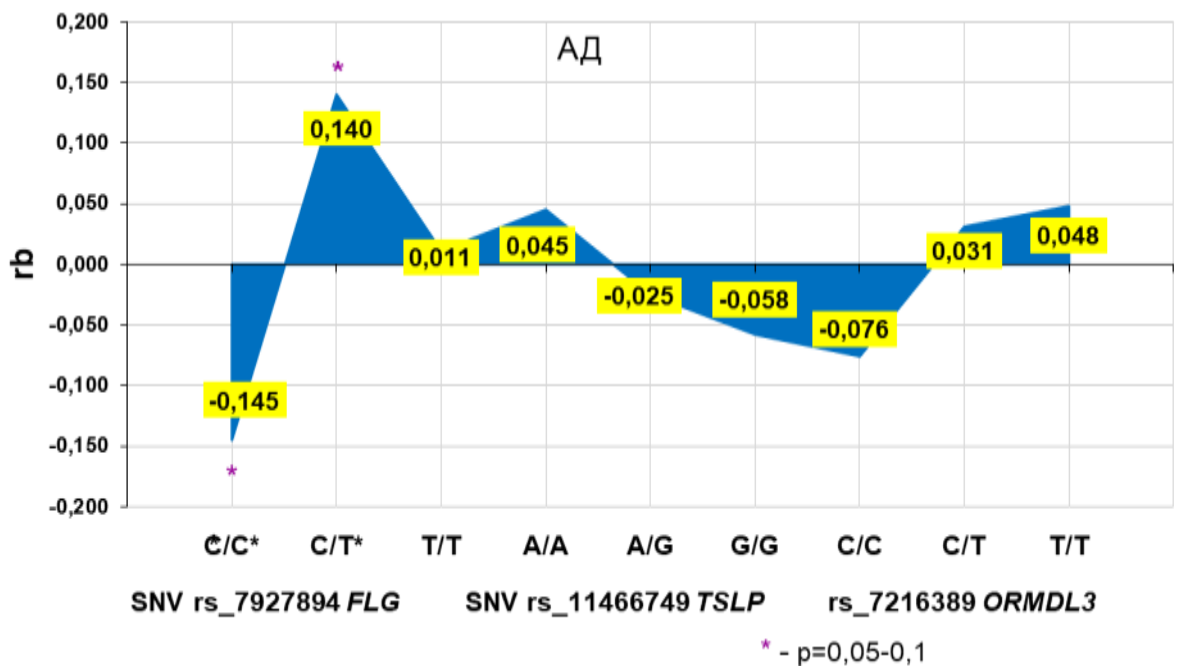


Рис. 10.1. Асоціації генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, SNV rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* з моноорганним фенотипом atopічного дерматиту

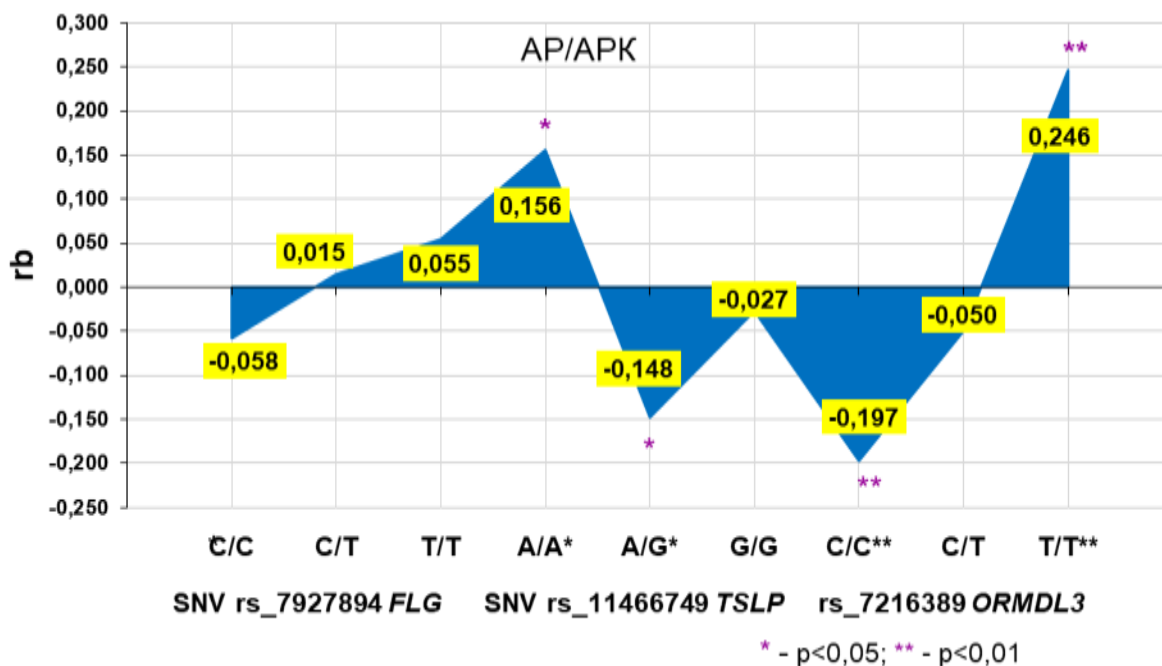


Рис. 10.2. Асоціації генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, SNV rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* з олігоорганним фенотипом алергічного риніту/ринокон'юнктивіту

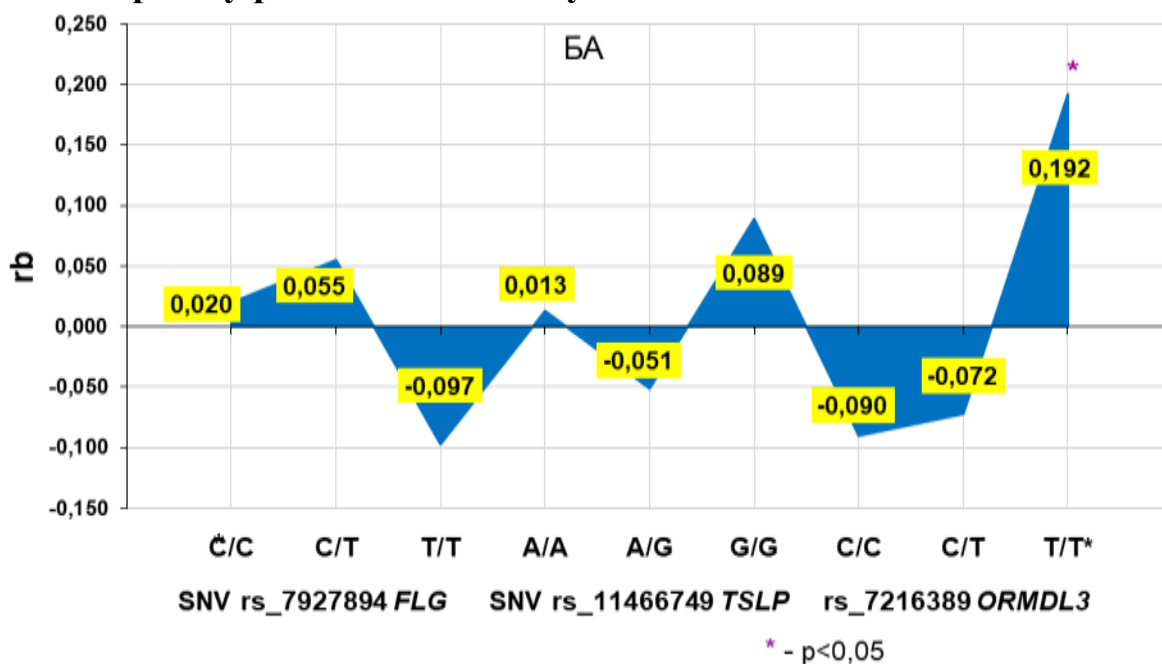


Рис. 10.3. Асоціації генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, SNV rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* з моноорганним фенотипом бронхіальної астми

В таблиці 10.2. подано структуру зустрічальності генотипних варіантів при поліорганних фенотипах АМ.

Таблиця 10.2

Структура SNV *rs_7927894* гену *FLG*, *rs_11466749* гену *TSLP* і *rs_7216389* гену *ORMDL3* серед пацієнтів основної групи з поліорганним фенотипами atopічного маршу

| Фенотип | | <i>rs_7927894 FLG</i> | | | <i>rs_11466749 TSLP</i> | | | <i>rs_7216389 ORMDL3</i> | | |
|------------------|-------|-----------------------|-------|-------|-------------------------|--------|-------|--------------------------|-------|--------|
| | | C/C | C/T | T/T | A/A | A/G | G/G | C/C | C/T | T/T |
| АД+АР/АРК | Абс. | 12 | 24 | 7 | 24 | 15 | 4 | 6 | 20 | 17 |
| | Відн. | 27,9% | 55,8% | 16,3% | 55,8% | 34,9% | 9,3% | 14,0 | 46,5 | 39,5 |
| | p | 0,016 | 0,008 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | 0,076 | >0,1 | 0,001 |
| БА+АР/АРК | Абс. | 28 | 34 | 10 | 47 | 23 | 2 | 10 | 35 | 27 |
| | Відн. | 38,9% | 47,2% | 13,9% | 65,3% | 31,9% | 2,8% | 13,9% | 48,6% | 37,5% |
| | p | >0,1 | 0,046 | >0,1 | 0,05 | 0,066 | >0,1 | 0,030 | >0,1 | <0,001 |
| АД+АР/АРК+БА | Абс. | 8 | 16 | 2 | 20 | 3 | 3 | 4 | 17 | 5 |
| | Відн. | 30,8% | 61,5% | 7,7% | 77,0% | 11,5% | 11,5% | 15,4% | 65,4% | 19,2% |
| | p | 0,086 | 0,006 | >0,1 | 0,015 | 0,001* | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 |
| Контрольна група | Абс. | 52 | 34 | 19 | 53 | 48 | 4 | 29 | 60 | 16 |
| | Відн. | 49,5% | 32,4% | 18,1% | 50,5% | 45,7% | 3,8% | 27,6% | 57,1% | 15,2% |

Примітка. p – статистична достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 Пірсона (* – за критерієм ТКФ).

З таблиці 10.2 можна заключити тенденції структури генотипів досліджуваних генів при поліорганних фенотипах АХ у дітей. Так, у пацієнтів з поліорганним фенотипом АД+АР/АРК достовірно частіше, ніж в контрольній групі, зустрічаються гетерозиготний генотип С/Т SNV rs_7927894 гена *FLG* (55,8% проти 32,4 %; $p < 0,01$) та гомозиготний генотип Т/Т SNV rs_7216389 гена *ORMDL3* (39,5 % проти 15,2 %; $p = 0,001$). Водночас, частота зустрічальності генотипів С/С SNV rs_7927894 гена *FLG* і С/С rs_7216389 гена *ORMDL3* була вищою у дітей без АХ – 49,5 % проти 27,9 % ($p < 0,05$) і 27,6 % проти 14,0% ($p < 0,1$) відповідно. Для SNV rs_11466749 *TSLP* статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p > 0,1$). При поліорганному фенотипі БА+АР/АРК серед варіантів SNV rs_7927894 гену *FLG* зі статистичною достовірністю переважає генотип С/Т; серед варіантів SNV rs_11466749 гену *TSLP* зі статистичною достовірністю переважає генотип А/А, другим за зустрічальністю з тенденцією до статистичної достовірності є генотип А/Г; серед варіантів SNV rs_7216389 гену *ORMDL3* зі статистичною достовірністю переважає генотип Т/Т і генотип С/С є найрідшим за зустрічальністю. Для завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА виявлені наступні тенденції: від SNV rs_7927894 гену *FLG* достовірно найчастішим є генотип С/Т, генотип С/С з тенденцією до статистичної достовірності є другим за зустрічальністю; від SNV rs_11466749 гену *TSLP* – зі статистичною достовірністю найчастішим є генотип А/А, найрідшим генотип А/Г; від SNV rs_7216389 гену *ORMDL3* генотипів зі статистично достовірною зустрічальністю виявлено не було.

Асоціації вищенаведених генотипних варіантів з поліорганними фенотипами АМ представлені на рисунках 10.4-10.6.

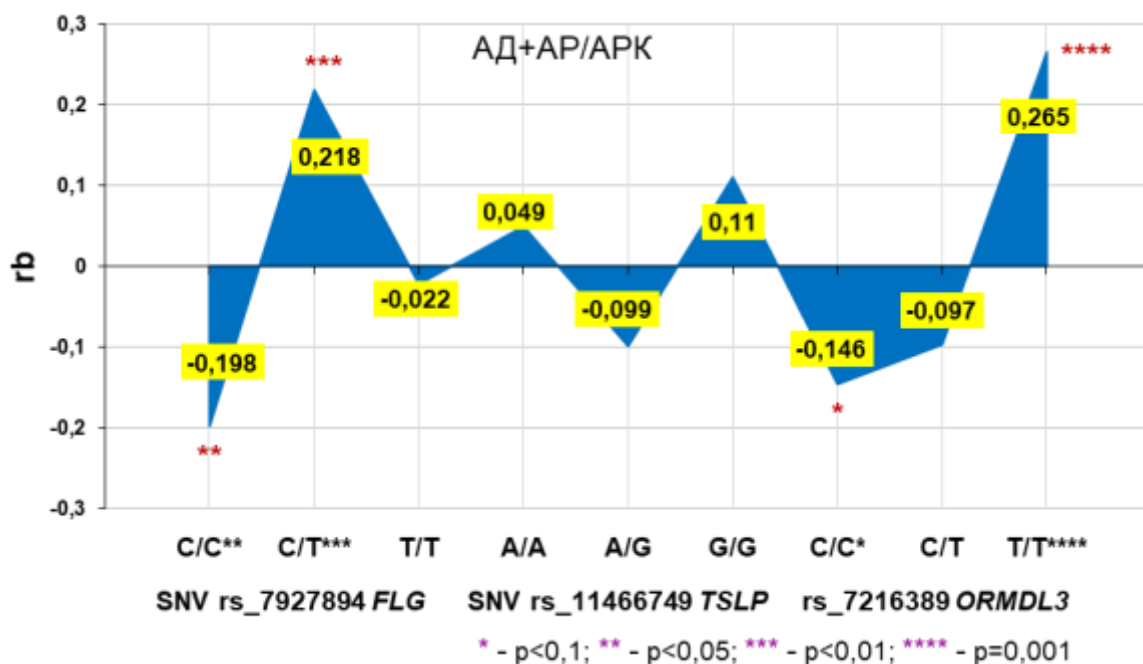


Рис. 10.4. Асоціації генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, SNV rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* з поліорганим фенотипом атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт

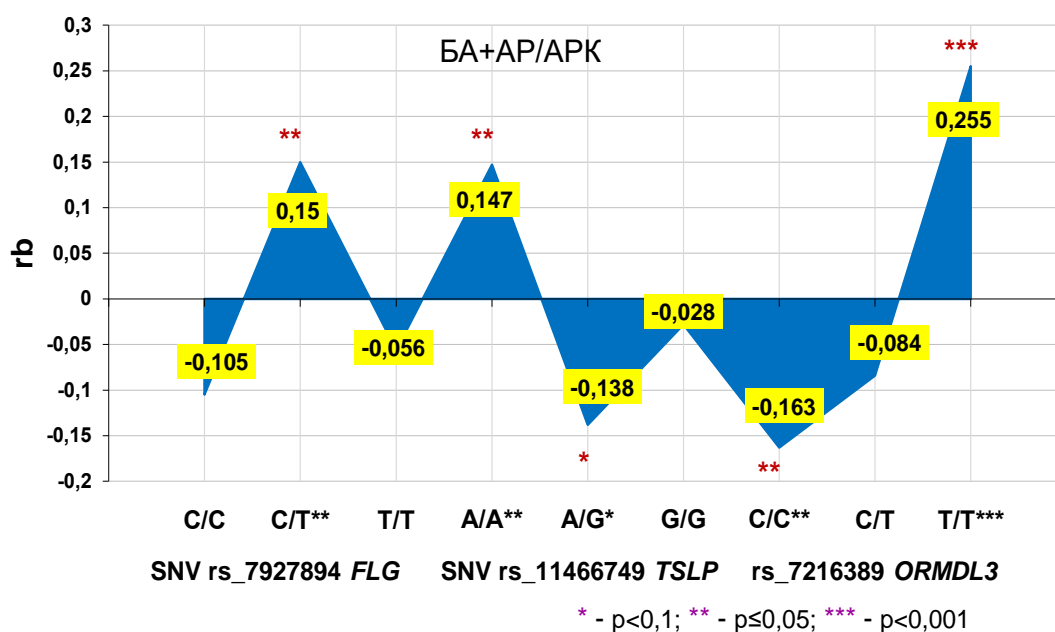


Рис. 10.5. Асоціації генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, SNV rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* з поліорганим фенотипом бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт

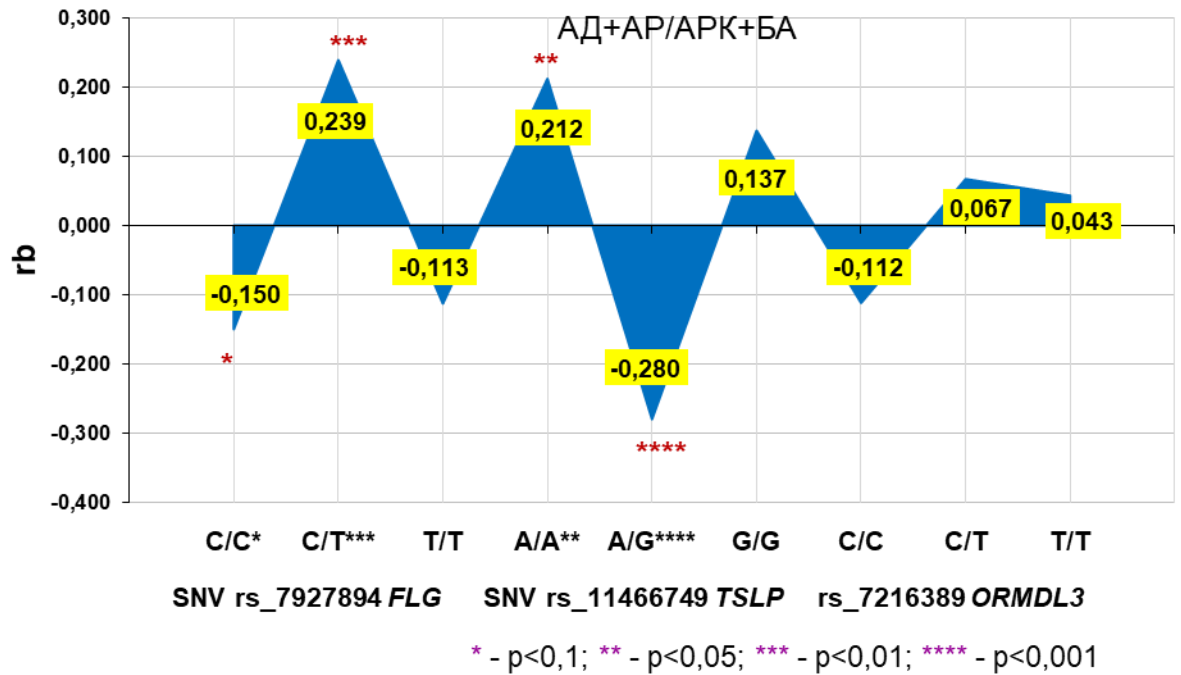


Рис. 10.6. Асоціації генотипів SNV rs_7927894 *FLG*, SNV rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3* з повним поліорганним фенотипом atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма

У таблиці 10.3 наведено дані зустрічальності основних комбінацій генотипів з досліджених SNV, які мають місце при моноорганних та олігоорганних генотипах у дітей.

Аналіз даних таблиці 9.3 показав, що у пацієнтів з олігоорганним фенотипом AP/APK та моноорганним фенотипом БА достовірно частіше, ніж в контрольній групі, зустрічається генотипна комбінація C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*, а саме: в контрольній групі – в 2,9 % випадків, при AP/APK – в 12,7 % ($p < 0,05$), при БА – у 21,7 % пацієнтів ($p < 0,01$). За іншими комбінаціями генотипних варіантів, що вивчалися, статистично значущих відмінностей з контрольною групою не встановлено ($p > 0,1$).

Таблиця 10.3

Генотипні комбінації з SNV rs_7927894 гену *FLG*, SNV rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* у пацієнтів з моноорганими та олігоорганими фенотипами atopічного маршу та в контрольній групі

| Фенотип | | Генотипні комбінації | | |
|--------------------------|--------|---|---|--|
| | | C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + C/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + A/A rs_11466749 <i>TSLP</i> |
| АД | Абс.ч. | 4 | 17 | 16 |
| | % | 6,9 | 29,3 | 27,6 |
| | p | >0,1 | >0,1 | >0,1 |
| АР/ АРК | Абс.ч. | 9 | 13 | 15 |
| | % | 12,7 | 18,3 | 21,1 |
| | p | 0,015 * | >0,1 | >0,1 |
| БА | Абс.ч. | 5 | 2 | 4 |
| | % | 21,7 | 8,7 | 17,4 |
| | p | 0,005* | >0,1 | >0,1 |
| Конт- рольна група | Абс.ч. | 3 | 21 | 21 |
| | % | 2,9 | 20,0 | 20,0 |

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 (*– за ТКФ).

У таблиці 10.4 представлені дані зустрічальності комбінованих генотипів, що вони вивчаються, у підгрупах пацієнтів з поліорганими фенотипами АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА та контрольній групі.

Таблиця 10.4

Генотипні комбінації з SNV rs_7927894 гену *FLG*, SNV rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* у пацієнтів з поліорганными фенотипами та в контрольній групі

| Фенотип | | Генотипні комбінації | | |
|--------------------------|--------|---|---|--|
| | | C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + C/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + A/A rs_11466749 <i>TSLP</i> |
| АД+АР /АРК | Абс.ч. | 9 | 12 | 12 |
| | % | 20,9 | 27,9 | 27,9 |
| | p | <0,001* | >0,1 | >0,1 |
| БА+АР /АРК | Абс.ч. | 13 | 18 | 23 |
| | % | 18,1 | 25,0 | 31,9 |
| | p | <0,001* | >0,1 | 0,071 |
| АД+АР /АРК+ БА | Абс.ч. | 4 | 10 | 11 |
| | % | 15,4 | 38,5 | 42,3 |
| | p | 0,029 * | 0,047 | 0,018 |
| Конт- рольна група | Абс.ч. | 3 | 21 | 21 |
| | % | 2,9 | 20,0 | 20,0 |

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 (*– за ТКФ).

Дані таблиці 10.4 вказують на наступні тенденції у впливі комбінованих генотипів на шанси розвитку поліорганных фенотипів АМ у дітей. Так, при БА+АР/АРК з тенденцією до статистичної достовірності найчастішою є комбінація генотипних варіантів C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*, другою за зустрічальністю достовірно є комбінація C/T rs_7927894 *FLG* +T/T rs_7216389 *ORMDL3*. Статистично достовірних відмінностей від контрольної групи для комбінації генотипних варіантів C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389

ORMDL3 зафіксовано не було. Для завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА було отримано наступні статистично достовірні результати: найчастішою комбінацією була С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP*, другою і третьою були, відповідно, С/Т rs_7927894 *FLG* + С/Т rs_7216389 *ORMDL3* та С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3*. Ще однією комбінацією генотипів, яка може слугувати маркером ризику розвитку клінічних фенотипів АМ у дитини, виявилася наявність гетерозиготного варіанту С/Т генів rs_7927894 *FLG* і rs_7216389 *ORMDL3*. Такий варіант відзначався у понад третини дітей з повним поліорганним фенотипом АД+АР/АРК+БА (38,5 %) і лише у 20,0 % дітей без АХ ($p < 0,05$).

У таблицях 10.5 та 10.6 наведено безпосередні дані, які характеризують вплив досліджуваних комбінацій генотипів на шанси (ризик) розвитку моноорганних, олігоорганних та поліорганних клінічних фенотипів АМ у дітей.

Таблиця 10.5

Вплив комбінацій SNV rs_7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* на розвиток моноорганних та олігоорганного клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей

| ГЕНОТИП | Кореляційний аналіз | Логістичний регресійний аналіз | | ROC-аналіз | | |
|--|---------------------|--------------------------------|--|--|--------|--------|
| | r (p) | ризик* | OR (95% CI) | AUC (95% CI) | Se (%) | Sp (%) |
| Олігоорганний фенотип - алергічний риніт/ринокон'юнктивіт | | | | | | |
| С/Т rs_7927894 гену <i>FLG</i> + Т/Т rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | 0,191, p=0,011 | ↑ | 4,94 (1,29-18,93), p ₁ =0,020 | 0,549 (0,502-0,624), p ₂ =0,022 | 12,7 | 97,1 |
| Моноорганний фенотип - бронхіальна астма | | | | | | |
| С/Т rs_7927894 гену <i>FLG</i> + Т/Т rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | 0,299, p<0,001 | ↑ | 9,44 (2,07-43,03), p ₁ =0,004 | 0,594 (0,507-0,682), p ₂ =0,035 | 21,7 | 97,1 |

Таблиця 10.6

Вплив комбінацій SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3* на розвиток поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей

| ГЕНОТИП | Кореляційний аналіз | Логістичний регресійний аналіз | | ROC-аналіз | | |
|--|---------------------|--------------------------------|--|--|--------|--------|
| | r (p) | Ризик* | OR (95% CI) | AUC (95% CI) | Se (%) | Sp (%) |
| Поліорганний фенотип – atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт | | | | | | |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | 0,301, p<0,001 | ↑ | 9,00 (2,30- 35,17), p ₁ =0,002 | 0,590 (0,507- 0,670), p ₂ =0,005 | 20,9 | 97,1 |
| Поліорганний фенотип - бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт | | | | | | |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + A/A rs_11466749 <i>TSLP</i> | 0,136 (p=0,071) | ↑ | 1,88 (0,94- 3,74), p ₁ =0,073 | 0,560 (0,493- 0,626), p ₂ =0,078 | 31,9 | 80,0 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | 0,260 (p<0,001) | ↑ | 7,49 (2,05- 27,37), p ₁ =0,002 | 0,576 (0,528- 0,624) p ₂ =0,002 | 18,1 | 97,1 |
| Завершений поліорганний фенотип – atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма | | | | | | |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + A/A rs_11466749 <i>TSLP</i> | 0,207 p=0,018 | ↑ | 2,93 (1,18- 7,31), p ₁ =0,021 | 0,612 (0,507- 0,716), p ₂ =0,036 | 42,3 | 80,0 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + C/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | 0,173, p=0,047 | ↑ | 2,50 (0,99- 6,30), p ₁ =0,051 | 0,592 (0,489- 0,695), p ₂ =0,078 | 38,5 | 80,0 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | 0,222 p=0,011 | ↑ | 6,18 (1,29- 29,6), p ₁ =0,023 | 0,563 (0,490- 0,635), p ₂ =0,090 | 15,4 | 97,1 |

Дани таблиць 10.5 та 10.6 демонструють різнонаправлені тенденції у впливі генотипів SNV, що вивчалися, на шанси (ризик) розвитку різних поліорганних фенотипів АМ у дітей, що відображено на рисунках 10.7-10.10. Так, шанси розвитку поліорганного фенотипу БА+АР/АРК підвищуються двома комбінаціями генотипів: C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP* з тенденцією до статистичної достовірності має пряму асоціацію дуже слабкої сили та підвищує шанси розвитку даного фенотипу у 1,88 рази; генотипна комбінація C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* достовірно має пряму асоціацію середньої сили та підвищує шанси розвитку даного фенотипу у 7,49 рази. Для завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА були виявлені наступні зв'язки та вплив на розвиток: комбінація генотипів C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP* достовірно має пряму асоціацію слабкої сили та підвищує ризик розвитку даного клінічного фенотипу у 2,93 рази; комбінація генотипів C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3* достовірно має пряму асоціацію дуже слабкої сили та підвищує шанси розвитку даного клінічного фенотипу у 2,50 рази; генотипна комбінація C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* достовірно має пряму асоціацію слабкої сили та підвищує шанси розвитку даного фенотипу АМ у 6,18 рази.

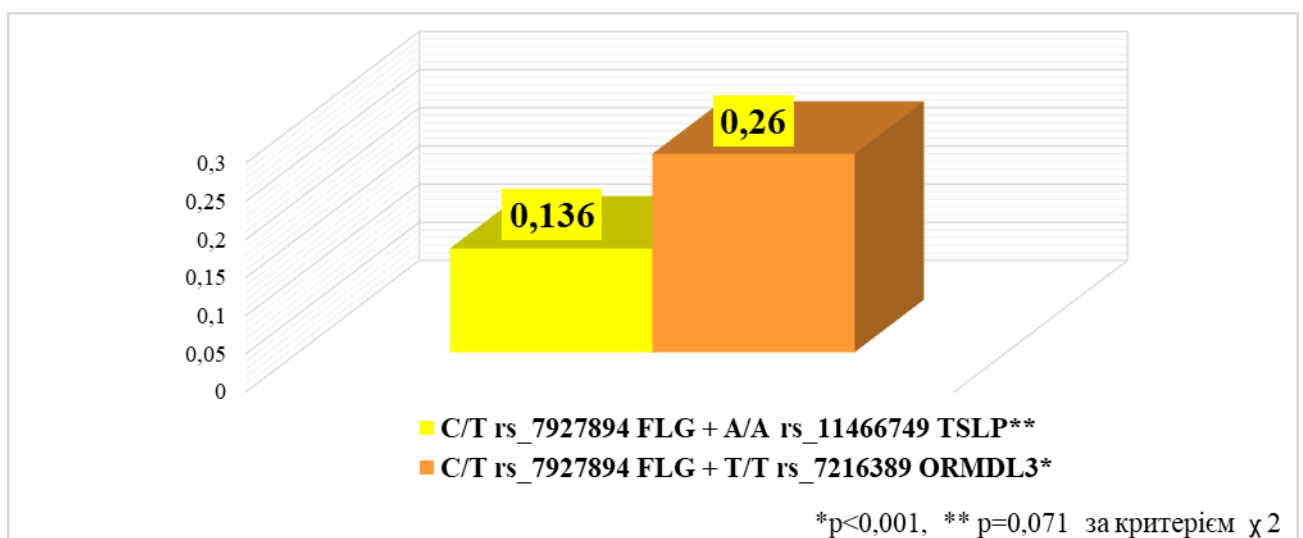


Рис. 10.7. Асоціації комбінацій генотипів з поліорганним фенотипом бронхіальна астма + алергічний риніт/ринкон'юнктивіт

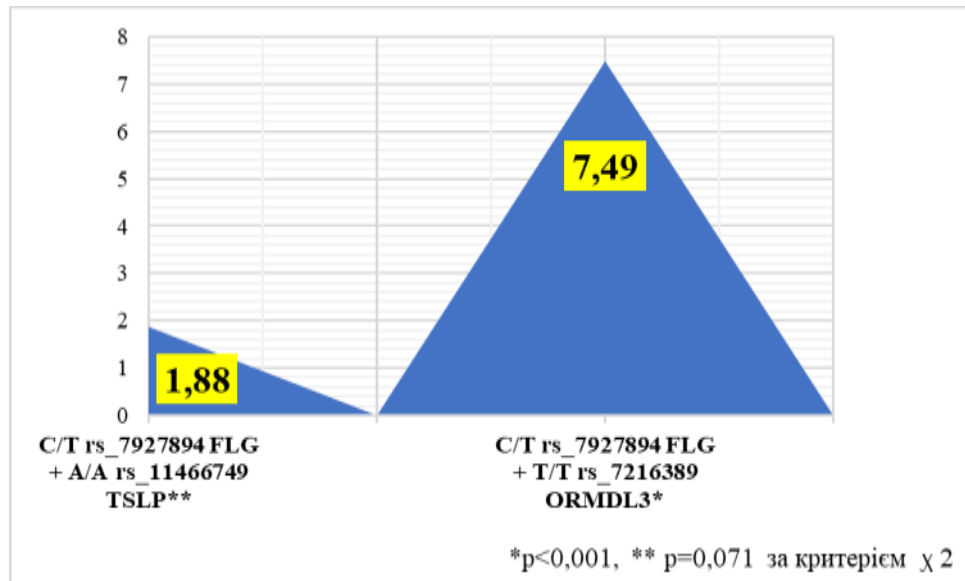


Рис. 10.8. Ризики розвитку поліорганного фенотипу бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт при комбінаціях генотипів SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3*

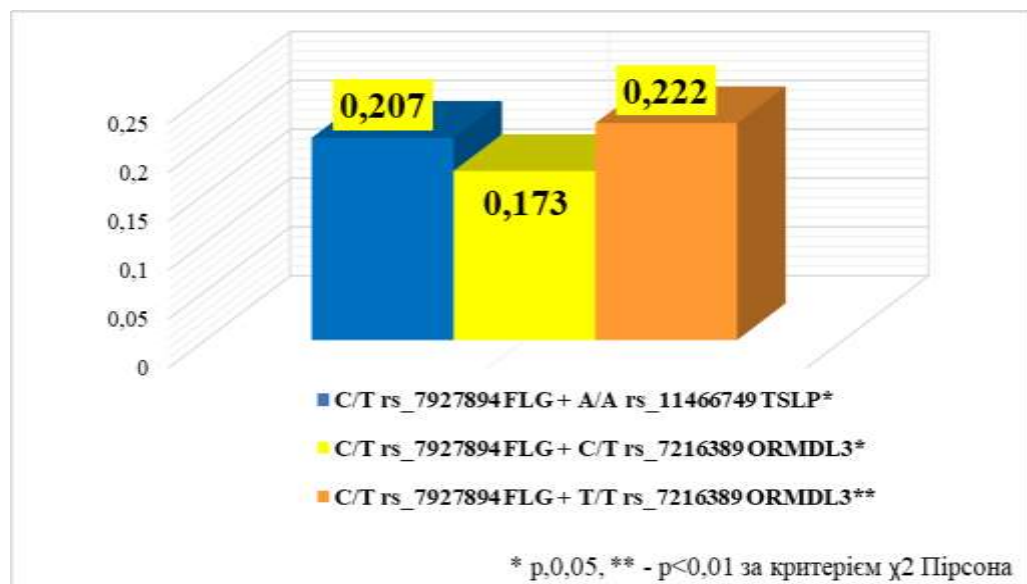


Рис. 10.9. Асоціації комбінацій генотипів SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3* з завершеним поліорганним фенотипом атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма

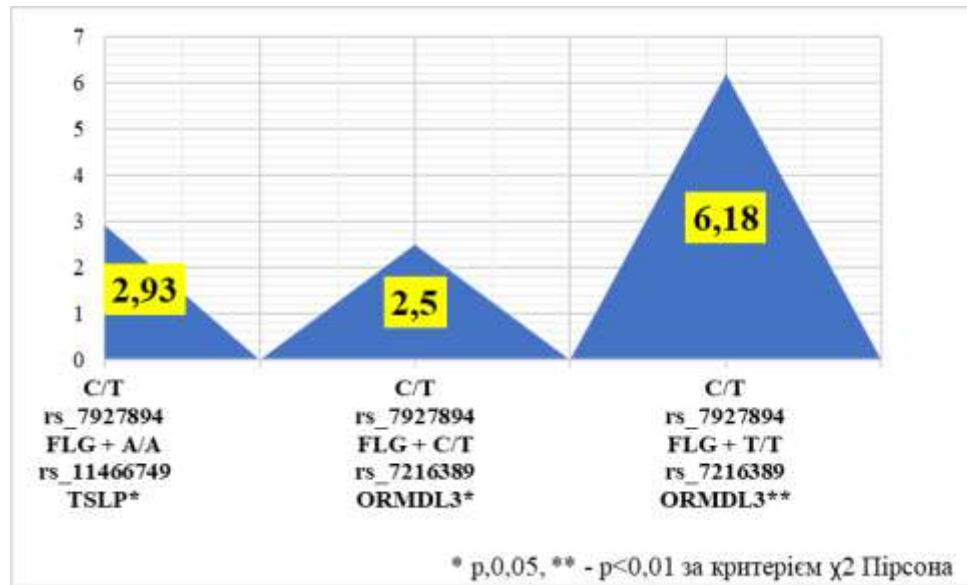


Рис. 10.10. Шанси розвитку завершеного поліорганного фенотипу атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма при варіантах комбінацій генотипів SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3*

Таким чином, комбінації генотипів зі статистичною достовірністю або з тенденцією до достовірності мають прямі зв'язки та вплив, який збільшує шанси (ризик) розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних клінічних фенотипів АМ у дітей. Моноорганний фенотип БА достовірно асоційований та має підвищений у 9,44 рази ризик розвитку при носійстві генотипної комбінації C/T rs_7927894 гену *FLG* + T/T rs_7216389 гену *ORMDL3*. При носійстві тієї ж самої генотипної комбінації ООФ АР/АРК достовірно прямо асоційований та має підвищений у 4,94 рази ризик розвитку, а ПОФ АД+АР/АРК – має достовірно пряму асоціацію та підвищений ризик розвитку у 9,0 рази. ПОФ БА+АР/АРК підпорядковується наступному впливу комбінацій генотипів, досліджених у цьому розділі: з тенденцією до статистичної достовірності асоційований та має підвищений у 1,88 рази шанси розвитку при комбінації генотипів C/T rs_7927894 гену *FLG* + A/A rs_11466749 гену *TSLP*, має достовірну асоціацію та підвищений у 7,49 рази ризик розвитку при C/T rs_7927894 гену *FLG* + T/T rs_7216389 гену

ORMDL3. Повний ПОФ АД+АР/АРК+БА знаходиться під статистично достовірним впливом, що він підвищує шанси розвитку та має асоціації відносно всіх трьох досліджених генотипних комбінацій: С/Т rs_7927894 гену *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP* - у 2,93 рази, С/Т rs_7927894 *FLG* + С/Т rs_7216389 гену *ORMDL3* - у 2,50 рази, С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 гену *ORMDL3* - у 6,18 рази.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених
ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Дитятковський ВО, Кривуша ОЛ, Токарева НМ. Розвиток моноорганних та поліорганних фенотипів бронхіальної астми у дітей: роль комбінованих одонуклеотидних варіацій. *Здоров'я дитини*. 2023; 18 (6): 438-445. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1631>.

РОЗДІЛ 11. ПЕРСОНІФІКОВАНА ПРЕДИКАТИВНА ГЕНОТИП-АСОЦІЙОВАНА ДІАГНОСТИКА ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНИХ ХВОРОБ ТА ПРОГРЕСУ АТОПІЧНОГО МАРШУ У ДІТЕЙ З ЗАСТОСУВАННЯМ ІНТЕГРАЛЬНИХ МУЛЬТИ-МАРКЕРНИХ МОДЕЛЕЙ

Метою даного розділу була розробка інтегральних моделей прогнозування ризику (імовірності) розвитку у дітей різних клінічних фенотипів atopічного маршу (АМ), в тому числі ізольованого моноорганного фенотипу АД та його олігоорганної та поліорганних комбінацій з іншими АХ (АД поєднаного з АР/АРК та/або БА) для ранньої предикативної діагностики і профілактики захворювань.

Для визначення потенціальних предикторів і створення інтегральних моделей прогнозування було сформовано 2 вибірки – основна і контрольна. До основної групи увійшли 39 дітей віком від 3 до 18 років, хворих на різні за кількістю залучених органів фенотипи АД (ізольований та в поєднанні з АР/АРК та/або БА). Контрольну групу склали 47 дітей, хворих на патологію ШКТ без клінічної або параклінічної симптоматики АХ. Основні демографічні характеристики виділених груп надані у розділі 2.

Створення алгоритму прогнозування базувалось на результатах кореляційного, ROC- та логістичного регресійного аналізів, а також методик розрахунку діагностичних коефіцієнтів для кожного предиктора моделі, оцінки їх інформативності (за коефіцієнтом Кульбака) і класифікації ризику (імовірності) настання події [158, 159, 160].

В усіх випадках під ризиком розумілася імовірність (P) виникнення певної події (розвитку тих чи інших фенотипів АМ), яка приймає значення в інтервалі від 0 (ризик відсутній, тобто захворювання не розвинеться) до 1 (максимальна імовірність розвитку фенотипу АМ – дана подія, найімовірніше, настане). Прийнято, що імовірність настання події, обчислена за рівняннями логістичної

регресії, є високою при $P > 0,5$ ($> 50\%$), але для більш точної оцінки, що відповідають конкретній ситуації, використовуються дані ROC-аналізу.

11.1. Прогнозування імовірності розвитку клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей

Основні закономірності впливу різних факторів на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей, описані у Розділах 4-10, стали підставою для виділення клінічно значущих генотипних та біомаркерів як предикторів визначення їх прогностичного потенціалу.

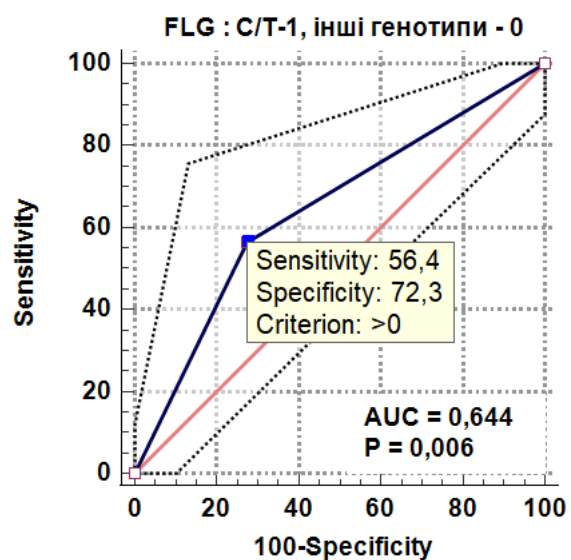
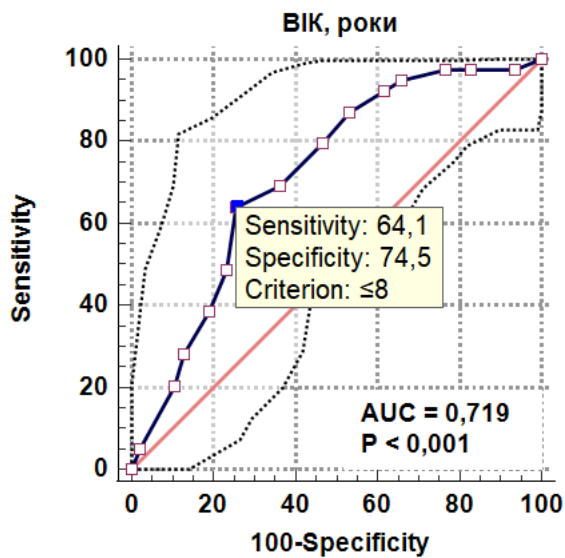
За результатами кореляційного аналізу було визначено показники, які достовірно асоціюються з розвитком загального клінічного фенотипу АМ в цілому: вік дитини ($r_s = -0,379$, $p < 0,001$), сироваткові концентрації СТАСК/CCL27 ($r_s = 0,406$, $p < 0,001$) і загального IgE ($r_s = 0,614$, $p < 0,001$), а також генотипні варіанти C/T rs7927894 гену *FLG* ($r_b = 0,291$, $p < 0,01$) і T/T rs7216389 гену *ORMDL3* ($r_b = 0,217$, $p < 0,05$) та їх комбінація C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* ($r_b = 0,180$, $p < 0,1$).

За допомогою ROC-аналізу визначено, що серед виділених показників найкращу прогностичну цінність для предикації розвитку фенотипів АМ мають сироваткові рівні загального IgE >173 МО/мл (площа під ROC-кривою відповідає дуже добрим оцінкам – $AUC=0,856$, $Se = 79,5\%$, $Spe = 85,1\%$, $p < 0,001$) та СТАСК/ CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл (добра здатність – $AUC=0,735$, $Se = 76,9\%$, $Spe = 61,7\%$, $p < 0,001$) (табл. 11.1, рис. 11.1). Пороговим значенням для віку дитини з найвищим ризиком розвитку загального АМ встановлено період до 8 років ($AUC=0,719$, $Se = 64,1\%$, $Spe = 74,5\%$, $p < 0,001$).

Таблиця 11.1

Оцінка прогностичної значимості предикторів розвитку загального клінічного фенотипу atopічного маршу за даними ROC-аналізу

| Показник | ROC-аналіз | | | |
|---|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| | Критерій (порогове значення) | Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ) | Se (95% ДІ) / Spe (95% ДІ), % | p |
| Вік, роки | ≤ 8 | 0,719 (0,612-0,811) | 64,1 (47,2-78,8)/ 74,5 (59,7-86,1) | <0,001 |
| rs7927894 <i>FLG</i> | C/T | 0,644 (0,533-0,744) | 56,4 (39,6-72,2)/ 72,3 (57,4-84,4) | 0,006 |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> | T/T | 0,592 (0,501-0,697) | 33,3 (19,1-50,2)/ 85,1 (71,7-93,8) | 0,047 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 0,558 (0,447-0,665) | 17,9 (7,5-33,5)/ 93,6 (82,5-98,7) | 0,108 |
| СТACK/ CCL27, ПГ/мл | ≥3658,5 | 0,735 (0,629-0,825) | 76,9 (60,7-88,9)/ 61,7 (46,4-75,5) | <0,001 |
| IgE, МО/мл | >173 | 0,856 (0,764-0,922) | 79,5 (63,5-90,7)/ 85,1 (71,7-93,8) | <0,001 |



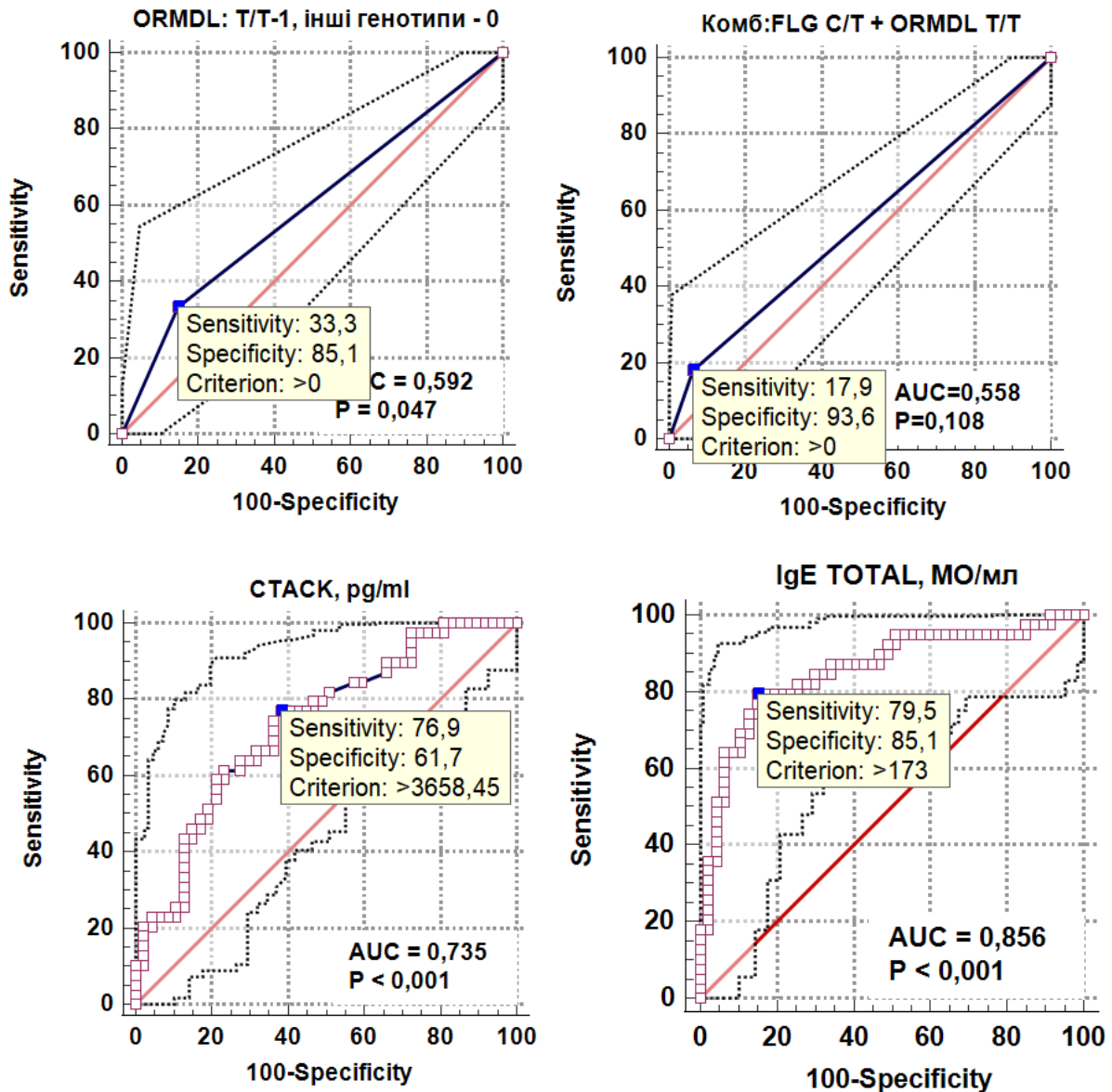


Рис. 11.1. ROC-криві та їх операційні характеристики щодо оцінки предикативної здатності окремих показників визначати ризику розвитку клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей

Аналіз результатів однофакторного логістичного регресійного аналізу, наведених у табл. 11.2, показав, що при значеннях загального IgE ≥ 173 MO/мл шанси розвитку захворювань АМ достовірно зростають в 22,14 рази, а імовірність настання такої події досягає $R_{\text{макс.}}=0,816$ або 81,6 %, що відповідає критеріям високого ризику ($> 0,5$, тобто $> 50\%$). Початок розвитку захворювань АМ,

насамперед АД, частіше припадає на молодший вік (до 8 років), що збільшує шанси розвитку АХ у 5,21 рази з імовірністю $R_{\text{макс.}}=0,676$. Збільшення шансів розвитку АХ в 5,37 рази з імовірністю $R_{\text{макс.}}=0,625$ прогнозується при підвищених концентраціях СТАСК/ ССL27 у сироватці крові від 3658,5 пг/мл і вище. При генотипних варіантах С/Т SNV rs7927894 гену *FLG* і Т/Т SNV 7216389 гену *ORMDL3* імовірність розвитку захворювань АМ також відповідає критеріям високого ризику ($R_{\text{макс.}}=0,629$ і $R_{\text{макс.}}=0,650$ відповідно).

Таблиця 11.2

Прогностичні характеристики предикторів розвитку загального клінічного фенотипу atopічного маршу за даними однофакторного логістичного аналізу

| Показник | Критерій (порогове значення) | Логістична регресія | | |
|---|------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | | ВШ (95% ДІ) ¹ | Рмін./ Рмакс. ² | Адекватність регресії ³ |
| Вік, роки | ≤ 8 | 5,21 (2,06-13,15) | 0,286/ 0,676 | $\chi^2=13,22$; $p<0,001$ |
| rs7927894 <i>FLG</i> | С/Т | 3,38 (1,38-8,32) | 0,333/ 0,629 | $\chi^2=7,37$; $p=0,007$ |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> | Т/Т | 2,86 (1,01-8,11) | 0,394/ 0,650 | $\chi^2=4,08$; $p=0,044$ |
| С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + Т/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 3,21 (0,77-13,37) | 0,421/ 0,700 | $\chi^2=2,8$; $p=0,094$ |
| СТАСК/ ССL27, пг/мл | ≥3658,5 | 5,37 (2,08-13,87) | 0,237/ 0,625 | $\chi^2=13,36$; $p<0,001$ |
| IgE, МО/мл | ≥173 | 22,14 (7,24-67,7) | 0,167/ 0,816 | $\chi^2=38,9$; $p<0,001$ |

Примітка: ВШ (95 % ДІ)¹ – відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом; Р мін./ Р макс./² – імовірність розвитку клінічних фенотипів АМ при невиконанні / виконанні умов критерію; адекватність регресії³ – показники адекватності моделі логістичної регресії.

Водночас, за умов інших значень вищеописаних предикторів, які не відповідають встановленим критеріям (пороговим значенням показника), імовірність настання події залишається високою: Рмін. варіює від 0,167 (16,7 %) для показника рівня загального IgE ≤ 173 МО/мл до 0,394-0,421 (39,4-42,1 %) при

носіїстві генотипних варіантів T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* або його комбінації з генотипом C/T SNV rs_7927894 гену *FLG*.

Як видно із таблиці 11.2, виділені предиктори здебільшого є специфічними аніж сенситивними. При однобічному розгляді, найкращі прогностичні характеристики має показник загального сироваткового IgE понад 173 МО/мл. Його інформаційна цінність за Кульбаком становить $I=2,35$, точність прогнозу ТП=82,6 %, прогностична цінність позитивного (істинно позитивного) результату ПЦПР=81,6 %, негативного (істинно негативного) – ПЦНР=83,3 % ($p < 0,001$) (табл. 11.3). Тобто цей показник може бути як самостійним предиктором оцінки імовірності розвитку фенотипів АМ у дітей, так й має використовуватися з іншими, зокрема, генетичним маркерами, що покращить прогностичні характеристики і зменшить імовірність (невизначеність) настання події у випадках відхилення від порогових значень (Рмін.).

Таблиця 11.3

Інформативність та діагностичні коефіцієнти предикторів розвитку загального клінічного фенотипу atopічного маршу у дітей

| Показник | Критерій (порогове значення) | Інформа- тивність (I) ¹ | ТП/ ПЦНР/ ПЦПР (%) ² | Ранг ³ | ДК ⁴ |
|--|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------------|
| Вік, роки | ≤ 8 | 0,77 | 69,8/ 71,4/ 67,6 | 2 | +4,0 |
| rs7927894 <i>FLG</i> | C/T | 0,44 | 65,1/ 66,7/ 62,9 | 4 | +3,1 |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> | T/T | 0,32 | 61,6/ 60,6/ 65,0 | 5 | +3,5 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 0,26 | 59,3/ 57,9/ 70,0 | 6 | +4,5 |
| СТАСК/ CCL27, ПГ/мл | ≥3658,5 | 0,58 | 68,6/ 76,3/ 62,5 | 3 | +3,0 |
| IgE, МО/мл | >173 | 2,35 | 82,6/ 83,3/ 81,6 | 1 | +7,3 |

Примітка. I¹ – коефіцієнт інформативності Кульбака; ТП/ ПЦНР/ ПЦПР² – точність прогнозу/ прогностична цінність негативного результату тесту/ прогностична цінність позитивного результату; Ранг³ – рангові місця показників I; ДК⁴ – діагностичний коефіцієнт, який у випадках невиконання умов порогового критерію дорівнює 0.

Для створення інтегральної моделі прогнозування імовірності розвитку клінічних фенотипів АМ у дітей з урахуванням широко спектру факторів, спочатку для кожного предиктора було розраховано діагностичні коефіцієнти (ДК), які є ваговою бальною оцінкою його внеску в загальну імовірність розвитку захворювання (див. розділ 2.). Така оцінка інформативності заснована на формулі ймовірностей Байєса в модифікації Гублера Є.В. [196] (табл. 11.3).

Зокрема, рівень загального IgE ≥ 173 МО/мл оцінювали у +7,3 бали, рівень сироваткового STACK/ CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл – у +3 бали, вік дитини до 8 років оцінювався у +4 бали; за наявності носійства генотипного варіанту C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* діагностичний коефіцієнт становив +3,1 бали, а варіанту T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* – +3,5 бали. Наявність поєданого варіанту C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* оцінена у +4,5 бали. Проте, у підсумку останній показник не увійшов до інтегральної моделі, оскільки з одного боку мав слабку асоціацію з розвитком загального клінічного фенотипу АМ ($r_s = 0,180$, $p < 0,1$) і низьку інформативність за Кульбаком ($I = 0,26$), з іншого – був об'єктивно пов'язаний з утворюючими його показниками (колінеарні фактори): коефіцієнт кореляції з наявністю генотипного варіанту C/T rs_7927894 *FLG* – $r_b = 0,364$ ($p = 0,001$), з T/T rs_7216389 *ORMDL3* – $r_b = 0,659$ ($p < 0,001$).

Надалі було побудовано дві моделі прогнозування ризику (імовірності) розвитку клінічних фенотипів АМ у дітей. Перша модель (1а) призначена для оцінки імовірності розвитку захворювань АМ у дитини залежно від наявності/відсутності у неї вищеописаних факторів ризику згідно з умовами порогового критерію і відповідного ДК (табл. 11.3). При цьому імовірність (P) розвитку захворювань АМ оцінюється за рівнянням логістичної регресії (ф. 11.1 для $n=1$), де аргументом (x_1) є алгебраїчна сума ДК за 5 показниками (вік ≤ 8 років, концентрація сироваткового STACK/ CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл, IgE > 173 МО/мл, генотипні варіанти C/T rs7927894 *FLG* і rs7216389 *ORMDL3*).

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; \quad z = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + \dots + a_n * x_n \quad (11.1)$$

де P – теоретична імовірність розвитку захворювання, приймає значення від 0 (захворювання не розвинеться) до 1 (максимальна імовірність настання події);

e – експонента (основа натурального логарифму), рівна $\approx 2,718$;

a_0, a_1, \dots, a_n – коефіцієнти регресії, розраховані з використанням алгоритму Левенберга — Марквардта (Levenberg–Marquardt);

n – кількість змінних;

x_1, x_2, \dots, x_n – значення незалежних змінних (предикторів).

Коефіцієнт a_0 – є базовим ризиком настання події, коли усі предиктори дорівнюють 0. Коефіцієнти регресії $a_1 \dots a_n$ показують вплив кожної незалежної змінної на загальну функцію ризику (у припущенні незмінності інших предикторів): зі збільшенням/ зменшенням значення предиктора x_j на одиницю свого виміру шанси настання події зростають/ зменшуються в e^{a_j} разів.

Характеристики інтегральної моделі бальної оцінки ризику (імовірності) розвитку загальних клінічних фенотипів АМ у дітей (модель 1а) наведені у таблиці 11.4.

Таким чином, модель 1а представляє собою рівняння простої логістичної регресії, за яким оцінюється імовірність (ризик) розвитку клінічних фенотипів АМ у дітей за сумою балів ДК, що відповідають наявності у дитини критичних (порогових) значень 5 показників (вік ≤ 8 років, концентрація сироваткового СТАСК/ CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл, IgE ≥ 173 МО/мл, генотипні варіанти С/Т rs7927894 *FLG* і Т/Т rs7216389 *ORMDL3*). Якщо показник не досягає порогового рівня, то ДК=0.

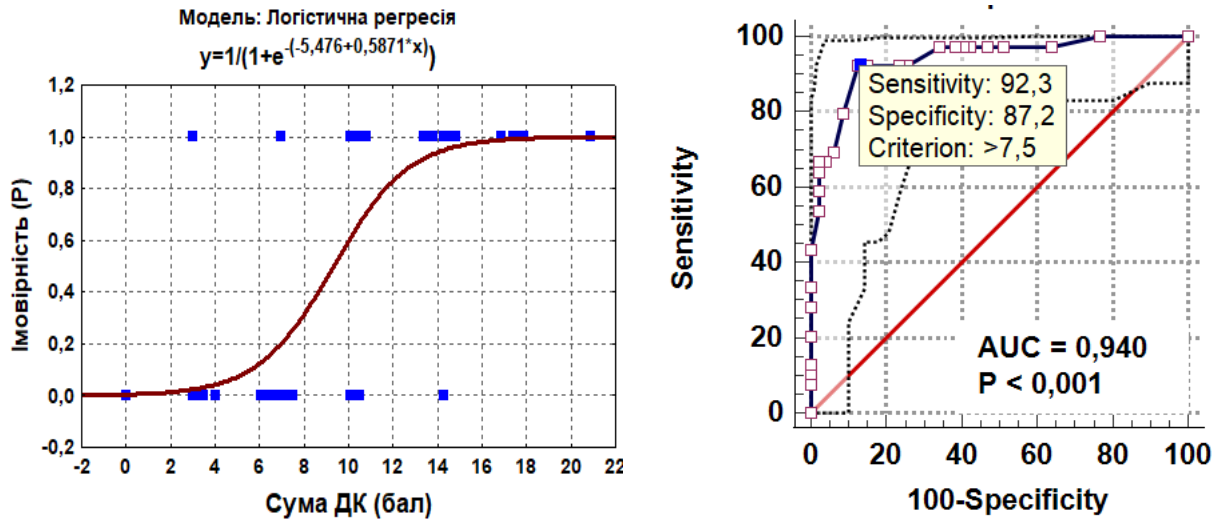
Таблиця 11.4

Інтегральна модель бальної оцінки ризику розвитку загального клінічного фенотипу atopічного маршу у дітей та її характеристики (модель 1a)

| Параметри моделі | | |
|--|--|--------------------------------------|
| Рівняння логістичної регресії оцінки імовірності розвитку захворювання (P) | $P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -5,476 + 0,5871 * \Sigma \text{ДК}$ | |
| Предиктори розвитку захворювання | <i>Критерій (порогове значення)</i> | <i>Діагностичний коефіцієнт (ДК)</i> |
| Вік, роки | ≤ 8 | +4 |
| rs7927894 <i>FLG</i> | С/Т | +3,1 |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> | Т/Т | +3,5 |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | $\geq 3658,5$ | +3 |
| IgE, МО/мл | > 173 | +7,3 |
| При невиконанні умов критерію | | 0 |
| Сума ДК: мінімальна - 0, максимальна – 20,9 балів | | |
| Класифікація ризику: | <i>Сума ДК</i> | <i>Імовірність</i> |
| - дуже низький | від 0 до 3,5 | $P \leq 0,03$ |
| - низький | від 4 до 6,1 | $P < 0,15$ |
| - підвищений | від 6,5 до 7,5 | $P < 0,50$ |
| - високий | від 9,6 до 10,8 | $P > 0,50$ |
| - дуже високий | $\geq 13,4$ | $P \geq 0,90$ |
| Характеристики якості моделі | | |
| Адекватність моделі (критерій χ^2) | $\chi^2=69,38, p < 0,001$ | |
| Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера-Лемешова) | $\chi^2=5,53, p = 0,596$ | |
| Коефіцієнт псевдо-детермінації Нагелькерке | $R^2 = 0,74$ | |
| Прогностична якість (за ROC-аналізом): | | |
| - площа під ROC-кривою | AUC = 0,940 (0,867-0,980), $p < 0,001$ | |
| - порогове значення суми ДК | $> 7,5$ | |
| - чутливість | Se = 92,3 % (83,9-100) | |
| - специфічність | Spe = 87,2 % (77,7-96,8) | |
| - точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату | ТП = 89,5 % (83,1-96,0), ПЦНР = 93,2 % (85,7-100), ПЦПР = 85,7 % (75,1-96,3) | |

Графічне зображення рівняння логістичної регресії представлено на рис.

11.2.



б)

Рис. 11.2. Графічна ілюстрація рівняння логістичної регресії (а) і ROC-кривої (б) оцінки імовірності розвитку загального клінічного фенотипу atopічного маршу у дітей за сумою балів діагностичних коефіцієнтів, розрахованих за 5 показниками

Аналіз рівняння показав, що за умов сумарного балу ДК=0 імовірність розвитку захворювань АМ у дитини $P_{\min.}=0,004$, при досягненні порогових значень усіх 5 предикторів ДК=20,9 балів – імовірність $P_{\max.}=0,999$.

За даними ROC-аналізу даних моделі оптимальним критерієм віднесення дитини до групи високого ризику розвитку фенотипів АМ є сума ДК понад 7,5 балів. Зокрема, високий ризик ($P > 0,5$) прогнозується при сумі ДК від 9,6 до 10,8 балів, дуже високий ($P \geq 0,90$) – якщо сума ДК $\geq 13,4$ балів. За таких умов модель 1а забезпечує точність прогнозування на рівні 89,5 % (83,1-96,0), сенситивність – 92,3 % (83,9-100), специфічність – 87,2 % (77,7-96,8), а показники прогностичної цінності негативного (дійсно захворювання не розвинеться, якщо модель показує низький ризик) і позитивного (підтвержені випадки розвитку захворювання) результату дорівнюють відповідно 93,2 % (85,7-100) і 85,7 % (75,1-96,3).

Таким чином, високий ризик ($P > 0,50$) розвитку різних клінічних фенотипів АМ у дитини прогнозується якщо сумарна бальна оцінка ДК $\geq 9,6$ балів. Таку

імовірність мають діти, в яких наявні або два предикативні діагностичні критерії, одним з яких є рівень загального IgE ≥ 173 МО/мл з ДК=7,3, або три будь-які критерії.

Як видно з таблиці 11.4, характеристики якості побудованої моделі логістичної регресії свідчать про її математичну адекватність за критерієм χ^2 Пірсона ($p < 0,001$), добру узгодженість між розрахованими теоретичними і фактичними даними за тестом Хосмера-Лемешова ($p > 0,1$), а також про відмінну прогностичну якість моделі за ROC-аналізом (AUC=0,940, $p < 0,001$).

Для прогнозування персоналізованого ризику (імовірності) розвитку клінічних фенотипів АМ у дитини за фактичними значеннями вищезазначених предикторів була створена модель 1б на основі множинної логістичної регресії (ф. 11.1 для $n=5$) з покроковим включенням досліджених змінних (процедура Forward зі значенням $p < 0,2$ для включення змінної у модель). Загальна модель логістичної регресії (1б) має вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; z = -4,8917 - 0,1386 * x_1 + 1,571 * x_2 + 1,0105 * x_3 + 0,00097 * x_4 + 0,0029 * x_5 \quad (11.2)$$

де x_1 – вік дитини у роках; x_2 – наявність (1) / відсутність (0) генотипного варіанту С/Т rs7927894 *FLG*; x_3 – наявність (1) / відсутність (0) генотипного варіанту Т/Т rs7216389 *ORMDL3*; x_4 – рівень сироваткової концентрації СТАСК/ CCL27 у пг/мл; x_5 – рівень сироваткової концентрації загального IgE у МО/мл.

Характеристики інтегральної моделі оцінки персоніфікованого ризику (імовірності) розвитку захворювань АМ у дитини (модель 1б) наведені у таблиці 11.5.

Дане рівняння множинної логістичної регресії також повністю відповідає критеріям якісної прогностичної моделі (табл. 11.5, рис. 11.3) і дозволяє передбачати високий ризик розвитку різних клінічних фенотипів АМ при отриманій імовірності $P > 0,484$ з точністю ТП= 83,8 % (71,9-95,7), сенситивністю

Se= 79,5 % (66,8-92,2), специфічністю Sp= 87,2 % (77,7-96,8), ПЦНР= 93,0 % (85,4-100), ПЦПР = 83,7 % (73,3-94,0).

Таблиця 11.5

Інтегральна модель оцінки персоніфікованого ризику розвитку захворювань на atopічні хвороби у дитини та її характеристики (модель 1б)

| Параметри моделі | | | | |
|--|--|---------|-------------------------|------------------------|
| Рівняння множинної логістичної регресії оцінки імовірності розвитку захворювання (P) | $P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -4,8917 - 0,1386 * x_1 + 1,571 * x_2 + 1,0105 * x_3 + 0,00097 * x_4 + 0,0029 * x_5$ | | | |
| Предиктори розвитку захворювання | Коефіцієнти регресії | | p (за критерієм Вальда) | ВШ (95 % ДІ) |
| Вік, роки | x_1 | -0,1386 | 0,093 | 0,87 (0,74-1,02) |
| rs7927894 <i>FLG</i> (C/T -1, інші генотипи -0) | x_2 | 1,571 | 0,025 | 4,81 (1,22-19,03) |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> (T/T -1, інші генотипи -0) | x_3 | 1,0105 | 0,199 | 2,75 (0,59-12,86) |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | x_4 | 0,00097 | 0,005 | 1,001 (1,0-1,002) |
| IgE, МО/мл | x_5 | 0,0029 | 0,002 | 1,003 (1,001-1,005) |
| Характеристики якості моделі | | | | |
| Адекватність моделі (критерій χ^2) | $\chi^2=56,9, p < 0,001$ | | | |
| Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера-Лемешова) | $\chi^2=12,67, p = 0,124$ | | | |
| Коефіцієнт псевдо-детермінації Нагелькерке | $R^2 = 0,65$ | | | |
| Прогностична якість (за ROC-аналізом): | | | | |
| - площа під ROC-кривою | AUC = 0,921 (0,843-0,968), $p < 0,001$ | | | |
| - порогове значення (P) високого ризику | > 0,484 | | | |
| - чутливість | Se = 79,5 % (66,8-92,2) | | | |
| - специфічність | Spe = 87,2 % (77,7-96,8) | | | |
| - точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату | ТП = 83,8 % (71,9-95,7), ПЦНР = 93,0 % (85,4-100), ПЦПР = 83,7 % (73,3-94,0) | | | |

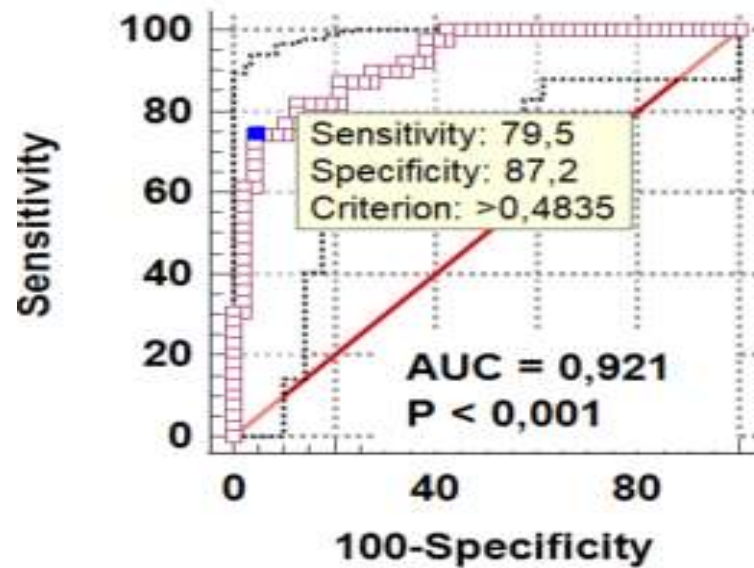


Рис. 11.3. ROC-крива та її операційні характеристики щодо оцінки прогностичної здатності моделі множинної логістичної регресії (16) передбачати розвиток захворювань atopічного маршу у дитини

Варто також відзначити, що обидві варіанти інтегральних моделей (1а і 1б) характеризуються високими коефіцієнтами псевдо-детермінації Нагелькерке (Nagelkerke) – $R^2 = 0,74$ і $R^2 = 0,65$ відповідно, які показують частку врахованих в моделі предикторів, що впливають на загальну імовірність розвитку досліджуваних нозологій у дитини.

Далі за аналогічними алгоритмами були створені інтегральні моделі оцінки ризику (імовірності) розвитку у дитини ізольованого моноорганного фенотипу АД (2а і 2б), олігоорганних та поліорганних фенотипів АМ (3а і 3б), а також подальшого приєднання до АД інших АХ (АР/АРК та/або БА) з формуванням завершеного фенотипу АМ (модель 4).

11.2. Прогнозування імовірності розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дітей

Статистичною базою даних для розробки прогностичних моделей оцінки імовірності розвитку моноорганного АД у дітей були дані 65 пацієнтів. Основну

групу склали 18 дітей, хворих на моноорганний фенотип АД, віком від 3 до 12 років (середній вік – 6 [7; 12] років), з них 8 (44,4 %) хлопчиків і 10 (55,6 %) дівчаток. Контрольну групу склали 47 дітей, хворих на патологію ШКТ без клінічної або параклінічної симптоматики АХ.

Слід відзначити, що за даними кореляційного і ROC-аналізів було виділено потенціальні предиктори ризику розвитку моноорганного фенотипу АД у дітей, з яких 4 показника співпадають з описаними вище. Зокрема встановлено, що найкращі операційні характеристики для прогнозування мають вік дитини до 8 років (AUC=0,795, Se =77,8 %, Spe =74,5 %, $p < 0,001$), сироваткові рівні загального IgE ≥ 173 МО/мл (AUC=0,748, Se =61,1 %, Spe =85,1 %, $p < 0,001$) та СТАСК/ CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл (AUC=0,720, Se =77,8 %, Spe =61,7 %, $p < 0,001$) (табл.11.6, рис.11.4). Носійство генотипного варіанту C/T rs7927894 *FLG* також може бути маркером розвитку ізольованого фенотипу АД – прогностична цінність показника відповідає задовільним, але статистично значущим оцінкам (AUC=0,667; $p < 0,05$).

Таблиця 11.6

Оцінка прогностичної значимості предикторів розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дітей за даними ROC-аналізу

| Показник | ROC-аналіз | | | |
|---|---------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| | Критерій | Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ) | Se (95% ДІ) / Spe (95% ДІ), % | p |
| Вік, роки | ≤ 8 | 0,795 (0,677-0,885) | 77,8 (52,4-93,6)/ 74,5 (59,7-86,1) | $p < 0,001$ |
| rs7927894 <i>FLG</i> | C/T | 0,667 (0,539-0,779) | 61,1 (35,7-82,7)/ 72,3 (57,4-84,4) | 0,013 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> +C/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 0,599 (0,470-0,718) | 38,9 (17,3-64,3)/ 80,9 (66,7-90,9) | 0,134 |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | $\geq 3658,5$ | 0,720 (0,595-0,824) | 77,8 (52,4-93,6)/ 61,7 (46,4-75,5) | 0,001 |
| IgE, МО/мл | > 173 | 0,748 (0,625-0,848) | 61,1 (35,7-82,7)/ 85,1 (71,7-93,8) | $< 0,001$ |

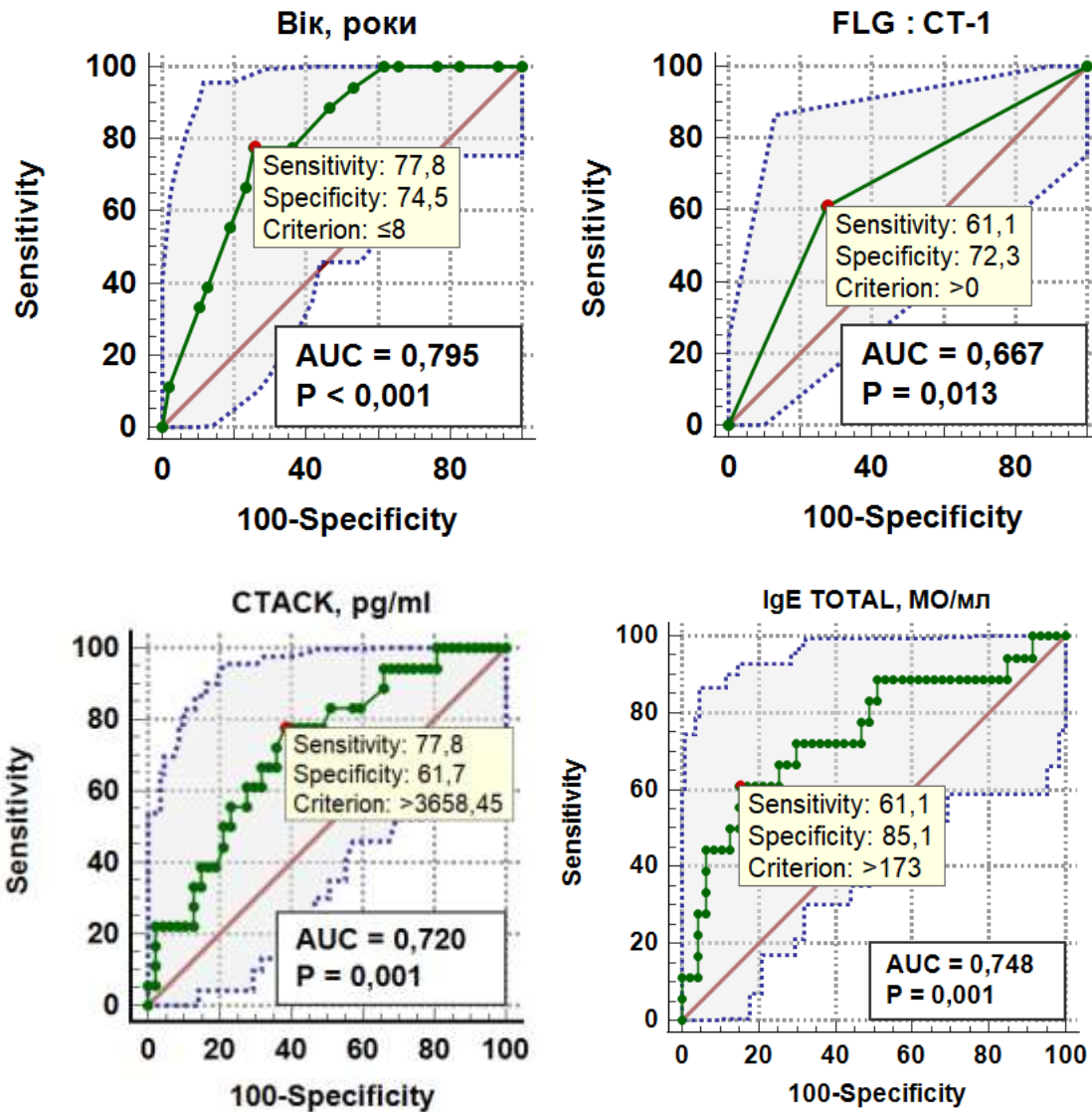


Рис. 11.4. ROC-криві та їх операційні характеристики щодо оцінки прогностичної здатності окремих показників визначати ризик розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дітей

Аналіз результатів однофакторного логістичного регресійного аналізу (табл. 11.7) показав, що при значеннях загального IgE ≥ 173 МО/мл шанси розвитку АД достовірно зростають в 8,98 рази ($p < 0,001$), а імовірність настання події становить $P_{\text{макс.}} = 0,616$, що відповідає критеріям високого ризику ($P > 0,5$).

Таблиця 11.7

Прогностичні характеристики предикторів розвитку моноорганного фенотипу атопічного дерматиту у дітей за даними однофакторного логістичного аналізу

| Показник | Критерій | Логістична регресія | | |
|---|----------|--------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | | ВШ (95% ДІ) ¹ | Рмін./ Рмакс. ² | Адекватність регресії ³ |
| Вік, роки | ≤ 8 | 10,21 (2,81-37,09) | 0,103/ 0,538 | $\chi^2=15,02$; $p<0,001$ |
| rs7927894 <i>FLG</i> | C/T | 4,11 (1,31-12,89) | 0,171/ 0,458 | $\chi^2=6,12$; $p=0,013$ |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> +C/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 2,67 (0,81-8,87) | 0,224/ 0,438 | $\chi^2=2,59$; $p=0,108$ |
| STACK/ CCL27, пг/мл | ≥3658,5 | 5,64 (1,60-19,83) | 0,121/ 0,438 | $\chi^2=8,47$; $p=0,004$ |
| IgE, МО/мл | ≥173 | 8,98 (2,59-31,1) | 0,149/ 0,611 | $\chi^2=13,09$; $p<0,001$ |

Примітка: ВШ (95 % ДІ) ¹ – відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом; Р мін./ Р макс./ ² – імовірність розвитку моноорганного фенотипу АД при невиконанні / виконанні умов критерію; адекватність регресії³ – показники адекватності моделі логістичної регресії.

Імовірність лише моноорганного варіанту АД (без подальшого приєднання інших захворювань АМ) у дітей зменшується з віком (рис.11.5) і найбільш характерна для дітей віком до 8 років (Рмакс.=0,538).

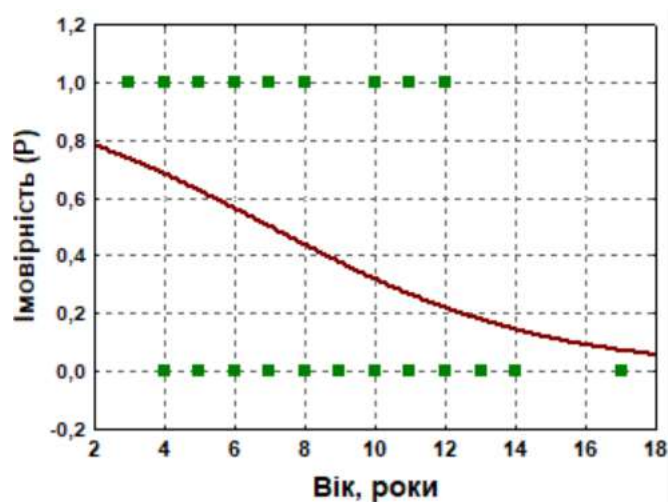


Рис. 11.5. Залежність імовірності розвитку моноорганного фенотипу атопічного дематиту від віку дітей

При підвищених концентраціях СТАСК/ CCL27 у сироватці крові дитини до 3658,5 пг/мл і вище, а також носійстві генотипного варіанту С/Т гену *FLG* імовірність розвитку моноорганного фенотипу АД перевищує 0,4 ($P_{\text{макс.}}=0,438$ і $P_{\text{макс.}}=0,458$ відповідно), але не повністю відповідає критеріям високого ризику. З іншого боку, за умов відсутності таких факторів у дитини, імовірність розвитку захворювання перевищує 10 %.

Ранжування виділених предикторів за коефіцієнтом Кульбака також показало, що найбільшу інформативність для прогнозу мають показники загального IgE ≥ 173 МО/мл ($I=1,42$) та віку дитини ≤ 8 років ($I=1,26$) (табл. 11.8). Точність прогнозу за їх наявністю перевищує 75%, але показники прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР), тобто істинного підтвердження захворювання за результатами тесту, залишаються невисокими (61,1% і 53,8% відповідно).

Все це вимагає застосувати комплексний підхід до предикторів для покращення прецизійності персоналізованої предикативної діагностики АМ у дітей.

Таблиця 11.8

Інформативність та діагностичні коефіцієнти предикторів розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дітей

| Показник | Критерій | Інформативність (I) | ТП/ ПЦНР/ ПЦПР | Ранг | ДК |
|--|---------------|---------------------|---------------------|------|------|
| Вік, роки | ≤ 8 | 1,26 | 75,4/ 89,7/ 53,8 | 2 | +4,8 |
| rs7927894 <i>FLG</i> | С/Т | 0,58 | 69,2/ 82,9/ 45,8 | 4 | +3,4 |
| С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> +С/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 0,30 | 69,2/ 77,6/ 43,8 | 5 | +3,1 |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | $\geq 3658,5$ | 0,61 | 66,2/ 87,9/ 43,8 | 3 | +3,1 |
| IgE, МО/мл | ≥ 173 | 1,42 | 78,5/ 85,1/ 61,1 | 1 | +6,1 |

Примітка. I^1 – коефіцієнт інформативності Кульбака; ТП/ ПЦНР/ ПЦПР² – точність прогнозу/ прогностична цінність негативного результату тесту/ прогностична цінність позитивного результату; Ранг³ – рангові місця показників I; ДК⁴ – діагностичний коефіцієнт, який у випадках невиконання умов порогового критерію дорівнює 0.

Як і в попередньому розділі 11.1, для прогнозування ризику (імовірності) розвитку ізольованого моноорганного фенотипу АД у дітей нами було створено два варіанти інтегральних моделей. Перша модель (2а) призначена для оцінки ступеня ризику розвитку цього захворювання у дитини за бальною оцінкою наявних у неї вищеописаних факторів ризику згідно з умовами порогового критерію (вік ≤ 8 років, концентрація сироваткового СТАСК/ ССL27 $\geq 3658,5$ пг/мл, IgE ≥ 173 МО/мл, генотипний варіант С/Т rs7927894 *FLG*) і відповідного ДК (табл. 11.8). При цьому імовірність (Р) розвитку моноорганного фенотипу АД оцінюється за рівнянням логістичної регресії (ф. 11.1 для $n=1$), де аргументом (x_1) є сума ДК за вказаними показниками.

Характеристики інтегральної моделі бальної оцінки ризику (імовірності) розвитку моноорганного фенотипу АД у дітей (модель 2а) наведені у таблиці 11.9.

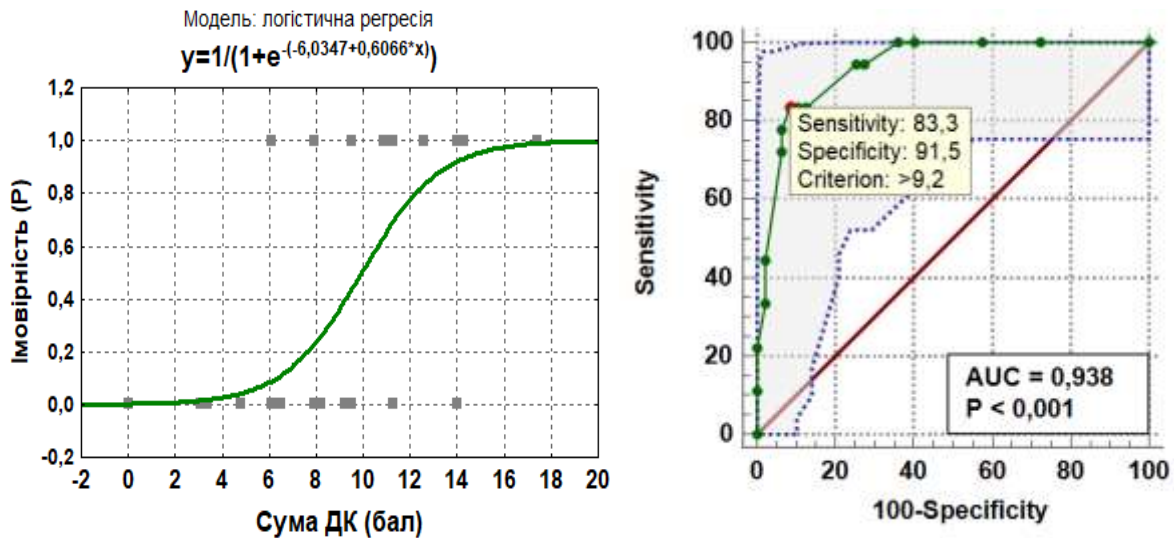
Таким чином, модель 2а представляє собою рівняння простої логістичної регресії, за яким оцінюється імовірність (ризик) розвитку ізольованого моноорганного АД у дітей за сумою балів ДК, що відповідають наявності у дитини критичних (порогових) значень 4 показників (вік ≤ 8 років, концентрація сироваткового СТАСК/ ССL27 $\geq 3658,5$ пг/мл, IgE ≥ 173 МО/мл, генотипний варіант С/Т rs7927894 *FLG*). Якщо показник не досягає порогового рівня, то ДК=0.

Графічне зображення рівняння логістичної регресії представлено на рис. 11.6а, з якого видно, що за умов сумарного балу ДК=0 імовірність розвитку моноорганного фенотипу АД у дитини близька до 0 ($P_{\text{мін.}}=0,002$), а при досягненні порогових значень усіх 4 предикторів ДК=17,4 балів – імовірність дуже висока ($P_{\text{макс.}}=0,989$).

Таблиця 11.9

**Інтегральна модель бальної оцінки ризику розвитку фенотипу
моноорганного атопічного дерматиту у дітей та її характеристики (модель 2а)**

| Параметри моделі | | |
|--|--|--------------------------------------|
| Рівняння логістичної регресії оцінки імовірності розвитку захворювання (P) | $P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -6,0347 + 0,6066 * \Sigma ДК$ | |
| Предиктори розвитку захворювання | <i>Критерій (порогове значення)</i> | <i>Діагностичний коефіцієнт (ДК)</i> |
| Вік, роки | ≤ 8 | +4,8 |
| rs7927894 FLG (С/Т -1, інші генотипи -0) | С/Т | +3,4 |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | $\geq 3658,5$ | +3,1 |
| IgE, МО/мл | ≥ 173 | +6,1 |
| При невиконанні умов критерію | | 0 |
| Сума ДК: мінімальна - 0, максимальна – 17,4 балів | | |
| Класифікація ризику: | <i>Сума ДК</i> | <i>Імовірність</i> |
| - дуже низький | від 0 до 3,4 | $P < 0,03$ |
| - низький | від 4,8 до 6,5 | $P < 0,15$ |
| - підвищений | від 7,9 до 9,2 | $P < 0,43$ |
| - високий | від 9,5 до 12,6 | $P \geq 0,43$ |
| - дуже високий | $\geq 14,0$ | $P \geq 0,90$ |
| Характеристики якості моделі | | |
| Адекватність моделі (критерій χ^2) | $\chi^2=40,97, p < 0,001$ | |
| Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера-Лемешова) | $\chi^2=0,91, p = 0,98$ | |
| Коефіцієнт детермінації Нагелькерке | $R^2 = 0,68$ | |
| Прогностична якість (за ROC-аналізом): | | |
| - площа під ROC-кривою | AUC = 0,938 (0,849-0,983), $p < 0,001$ | |
| - порогове значення суми ДК | > 9,2 | |
| - чутливість | Se = 83,3 % (66,1-100) | |
| - специфічність | Spe = 91,5 % (83,5-99,5) | |
| - точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату | ТП = 89,2 % (81,7-96,8), ПЦНР = 93,5 % (86,3-100), ПЦПР = 78,9 % (60,6-97,3) | |



а) б)

Рис. 11.6. Графічна ілюстрація рівняння логістичної регресії (а) і ROC-кривої (б) оцінки імовірності розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дітей за сумою балів діагностичних коефіцієнтів, розрахованих за 4 показниками

Уточнення розрахованих за моделлю 2а теоретичних імовірностей розвитку моноорганного фенотипу АД за допомогою ROC-аналізу показало, що критичною точкою віднесення дитини до групи високого ризику є сума ДК понад 9,2 бали (рис. 11.6 б). Таким умовам відповідають сумарні бали ДК $\geq 9,5$, а імовірність $P \geq 0,43$, тобто $\geq 43\%$. Якщо сума ДК приймає значення від 7,9 до 9,2 балів, то ризик вважається підвищеним ($0,15 \leq P \leq 0,43$), при сумі ДК $\geq 14,0$ балів, ризик – дуже високий ($P \geq 0,90$).

Отже, до групи високого ризику розвитку моноорганного фенотипу АД відносяться діти, в яких наявні або три будь-які діагностичні критерії з 4, або, у випадках високого рівня загального IgE ≥ 173 МО/мл (ДК=6,1), діти молодші 8 років (ДК=4,8) чи носії генотипного варіанту С/Т rs7927894 *FLG* (ДК=3,4). За таких умов модель 2а забезпечує точність прогнозування на рівні 89,2% (81,7-96,8), сенситивність – 83,3% (66,1-100), специфічність – 91,5% (83,5-99,5), а

показники прогностичної цінності негативного і позитивного результату дорівнюють відповідно 93,5 % (86,3-100) і 78,9 % (60,6-97,3).

Як видно з таблиці 11.9, характеристики якості побудованої моделі логістичної регресії бальної оцінки ризику розвитку моноорганного фенотипу АД у дітей свідчать про її математичну адекватність за критерієм χ^2 Пірсона ($p < 0,001$), відсутність достовірних розбіжностей між теоретичними і фактичними даними за тестом Хосмера-Лемешова ($p = 0,98$), а також про відмінну прогностичну якість моделі за ROC-аналізом ($AUC=0,938$, $p < 0,001$).

Для прогнозування персоналізованого ризику (імовірності) розвитку моноорганного фенотипу АД у дітей за фактичними значеннями вищезазначених предикторів була створена модель 2б на основі множинної логістичної регресії (ф. 11.1 для $n=4$) з покроковим включенням досліджених змінних (процедура Forward з $p < 0,2$). Загальна модель логістичної регресії (1б) має наступний вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; z = -2,8043 - 0,2467 * x_1 + 1,4531 * x_2 + 0,00069 * x_3 + 0,00176 * x_4 \quad (11.3)$$

де x_1 – вік дитини у роках; x_2 – наявність (1) / відсутність (0) генотипного варіанту C/T rs7927894 *FLG*; x_3 – рівень сироваткової концентрації СТАСК/ CCL27 у пг/мл; x_4 – рівень сироваткової концентрації загального IgE у МО/мл.

Характеристики інтегральної моделі оцінки персоналізованого ризику (імовірності) розвитку моноорганного фенотипу АД у дитини (модель 2б) наведені у таблиці 11.10.

Дане рівняння множинної логістичної регресії також повністю відповідає критеріям якісної прогностичної моделі (табл. 11.10, рис. 11.7) і дозволяє передбачати високий ризик розвитку ізольованого моноорганного фенотипу АД у дитини при отриманій імовірності $P > 0,318$ з точністю ТП= 81,5 % (72,1-91,0), чутливістю $Se = 83,3$ % (66,1-100), специфічністю $Sr = 80,9$ % (69,6-92,1), ПЦНР= 92,7% (84,7-100), ПЦПР = 62,5 % (43,1-81,9).

Таблиця 11.10

**Інтегральна модель оцінки персоніфікованого ризику розвитку
моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дитини та її характеристики
(модель 2б)**

| Параметри моделі | | | | |
|--|---|---------|-------------------------|-------------------------|
| Рівняння множинної логістичної регресії оцінки імовірності розвитку захворювання (P) | $P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -2,8043 - 0,2467 * x_1 + 1,4531 * x_2 + 0,00069 * x_3 + 0,00176 * x_4$ | | | |
| Предиктори розвитку захворювання | Коефіцієнти регресії | | p (за критерієм Вальда) | ВШ (95% ДІ) |
| Вік, роки | x_1 | -0,2467 | 0,020 | 0,78 (0,63-0,96) |
| rs7927894 <i>FLG</i> (C/T -1, інші генотипи -0) | x_2 | 1,4531 | 0,053 | 4,28 (0,98-18,67) |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | x_3 | 0,00069 | 0,045 | 1,0007 (1,00-1,0014) |
| IgE, МО/мл | x_4 | 0,00176 | 0,082 | 1,002 (1,00-1,004) |
| Характеристики якості моделі | | | | |
| Адекватність моделі (критерій χ^2) | $\chi^2=28,87, p < 0,001$ | | | |
| Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера-Лемешова) | $\chi^2=4,06, p = 0,772$ | | | |
| Коефіцієнт псевдо-детермінації Нагелькерке | $R^2 = 0,52$ | | | |
| Прогностична якість (за ROC-аналізом): | | | | |
| - площа під ROC-кривою | AUC = 0,884 (0,781-0,950), p < 0,001 | | | |
| - порогове значення (P) високого ризику | > 0,318 | | | |
| - сенситивність | Se = 83,3 % (66,1-100) | | | |
| - специфічність | Spe = 80,9 % (69,6-92,1) | | | |
| - точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату | ТП = 81,5 % (72,1-91,0), ПЦНР = 92,7% (84,7-100), ПЦПР = 62,5 % (43,1-81,9) | | | |

Підвищений ризик розвитку захворювання за вказаним рівнянням множинної логістичної регресії прогнозується при отриманій імовірності $P >$

0,158 з точністю прогнозу ТП= 76,9 % (66,7-87,2), чутливістю Se= 94,4 % (83,9-100), специфічністю Sp= 70,2 % (57,1-83,3).

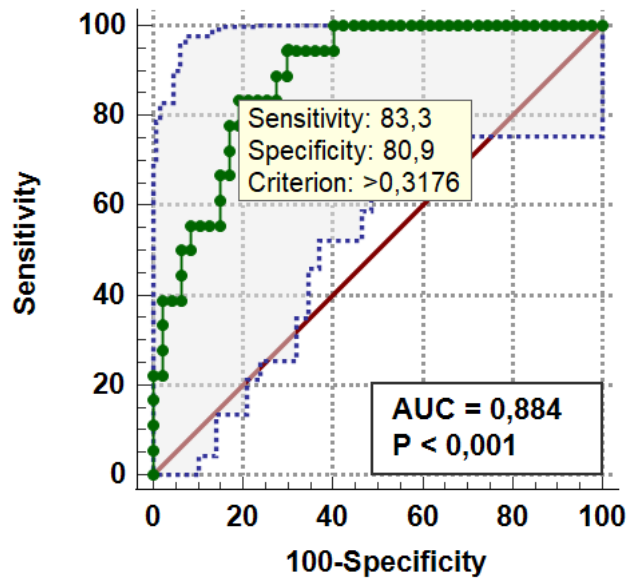


Рис. 11.7. ROC-крива та її операційні характеристики щодо оцінки прогностичної здатності моделі множинної логістичної регресії (2б) передбачати розвиток моноорганного фенотипу atopічного дерматиту у дітей

Порівнюючи обидва варіанти інтегральних моделей (2а і 2б), варто зазначити кращі характеристики моделі бальної оцінки ризику (2а), заснованої на критичних (порогових) значеннях 4 предикторів, аніж модель 2б, що використовує фактичні (кількісні) дані пацієнта. Так, у моделі 2а коефіцієнт псевдо-детермінації Нагелькерке становить 0,68, який показує, що зміни (дисперсія) загальної імовірності розвитку захворювання у дитини на 68 % пов'язані з предикторами моделі. Незважаючи на те, що в моделі 2б враховуються ті ж самі ознаки, але без критичних порогових значень, їхній вплив на дисперсію імовірності становить тільки 52 %. Крім того, загальний показник точності прогнозування за моделлю 2а становить ТП = 89,2 % (81,7-96,8), за моделлю 2б – ТП = 81,5 % (72,1-91,0) при однакових показниках чутливості, але вищих показниках специфічності в моделі 2а.

11.3. Прогнозування імовірності розвитку комбінованих олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей

Статистичною базою даних для розробки прогностичних моделей оцінки імовірності розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів АМ у дітей були дані 68 пацієнтів. Основну групу склали 21 дитина, хворих на клінічні фенотипи АД, комбіновані з іншими АХ (АР/АРК і/ або БА), віком від 4 до 18 років (середній вік – 8 [7; 11] років), з них 13 (61,9 %) хлопчиків і 8 (36,1 %) дівчаток. Контрольну групу склали 47 дітей, хворих на патологію ШКТ без клінічної або параклінічної симптоматики АХ, віком від 3 до 18 років (середній вік – 11 років) [12; 17], з них 21 (44,7 %) хлопчиків і 26 (55,3 %) дівчаток. Обидві групи були статистично порівняними за статтю дітей ($p = 0,189$), але відрізнялися за віком ($p=0,043$).

За результатами кореляційного аналізу було визначено показники, які достовірно асоціюються з розвитком комбінованих фенотипів АМ: вік дитини ($r_s = -0,247$, $p = 0,042$), сироваткові концентрації СТАСК/ССL27 ($r_s = 0,397$, $p < 0,001$) і загального ІgЕ ($r_s = 0,718$, $p < 0,001$), а також генотипні варіанти С/Т rs7927894 гену *FLG* ($r_b = 0,239$, $p = 0,05$) і Т/Т rs7216389 гену *ORMDL3* ($r_b = 0,349$, $p = 0,004$) та їх комбінація С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* ($r_b = 0,303$, $p = 0,012$).

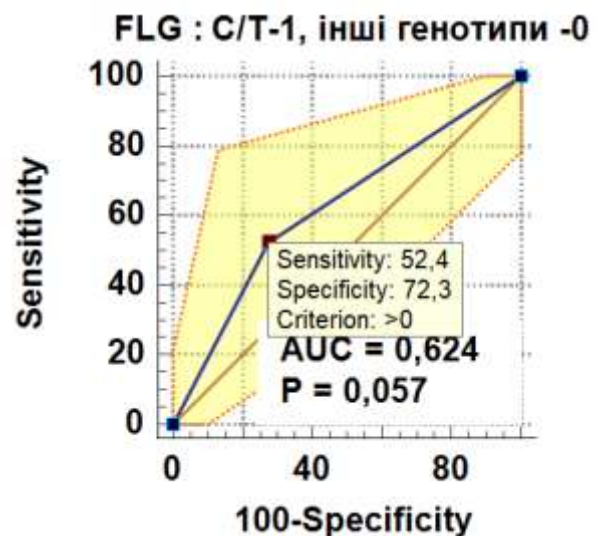
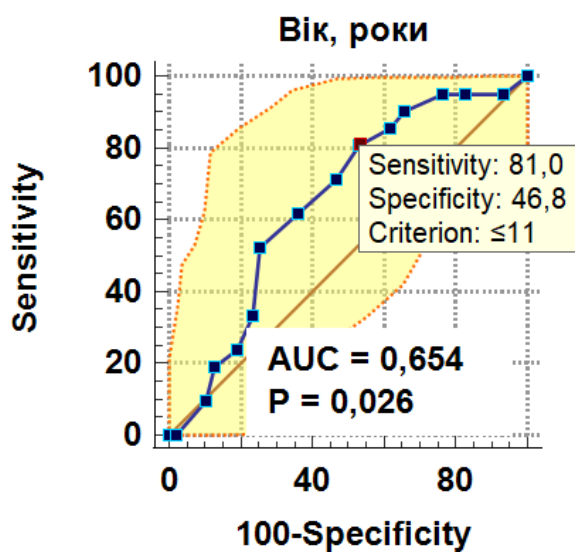
Прогностичний потенціал виділених антропометричних, генетичних та біохімічних предикторів, оцінений за допомогою ROC-аналізу, підтвердив їхню здатність передбачати розвиток комбінованих фенотипів АМ (АД у сполученні з АР/АРК і/ або БА) у дітей. При цьому найкращі операційні характеристики для прогнозування мають сироваткові рівні загального ІgЕ ≥ 213 МО/мл (відмінна якість – $AUC=0,948$, $Se = 95,2$ %, $Spe = 87,2$ %, $p < 0,001$) та СТАСК/ССL27 $\geq 4308,8$ пг/мл (добра якість – $AUC=0,748$, $Se = 66,7$ %, $Spe = 78,7$ %, $p < 0,001$) (табл.11.11, рис. 11.8). Прогностична здатність інших предикторів відповідає задовільним оцінкам (AUC знаходиться в діапазоні 0,6-0,7), а генотипні варіанти С/Т

rs7927894 *FLG* і T/T rs7216389 *ORMDL3* у дитини є здебільшого специфічними, ніж сенситивними маркерами. Пороговим значенням для віку дитини з найвищим ризиком розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів АМ встановлено період до 11 років (AUC=0,654, Se =81,0 %, Spe =46,8 %, p = 0,026).

Таблиця 11.11

Оцінка прогностичної значимості предикторів розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів атопічного маршу у дітей за даними ROC-аналізу

| Показник | ROC-аналіз | | | |
|---|------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| | Критерій | Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ) | Se (95% ДІ) / Spe (95% ДІ), % | p |
| Вік, роки | ≤ 11 | 0,654 (0,529-0,765) | 81,0 (58,1-94,6)/ 46,8 (32,1-61,9) | 0,026 |
| rs7927894 <i>FLG</i> | C/T | 0,624 (0,498-0,738) | 52,4 (29,8-74,3)/ 72,3 (57,4-84,4) | 0,057 |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> | T/T | 0,664 (0,539-0,774) | 47,6 (25,7-70,2)/ 85,1 (71,7-93,8) | 0,008 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> +T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 0,611 (0,485-0,727) | 28,6 (11,3-52,2)/ 93,6 (82,5-98,7) | 0,039 |
| СТACK/ CCL27, ПГ/мл | ≥4308,8 | 0,748 (0,628-0,846) | 66,7 (43,0-85,4)/ 78,7 (64,3-89,3) | <0,001 |
| IgE, МО/мл | ≥213 | 0,948 (0,866-0,987) | 95,2 (76,2-99,9)/ 87,2 (74,3-95,2) | <0,001 |



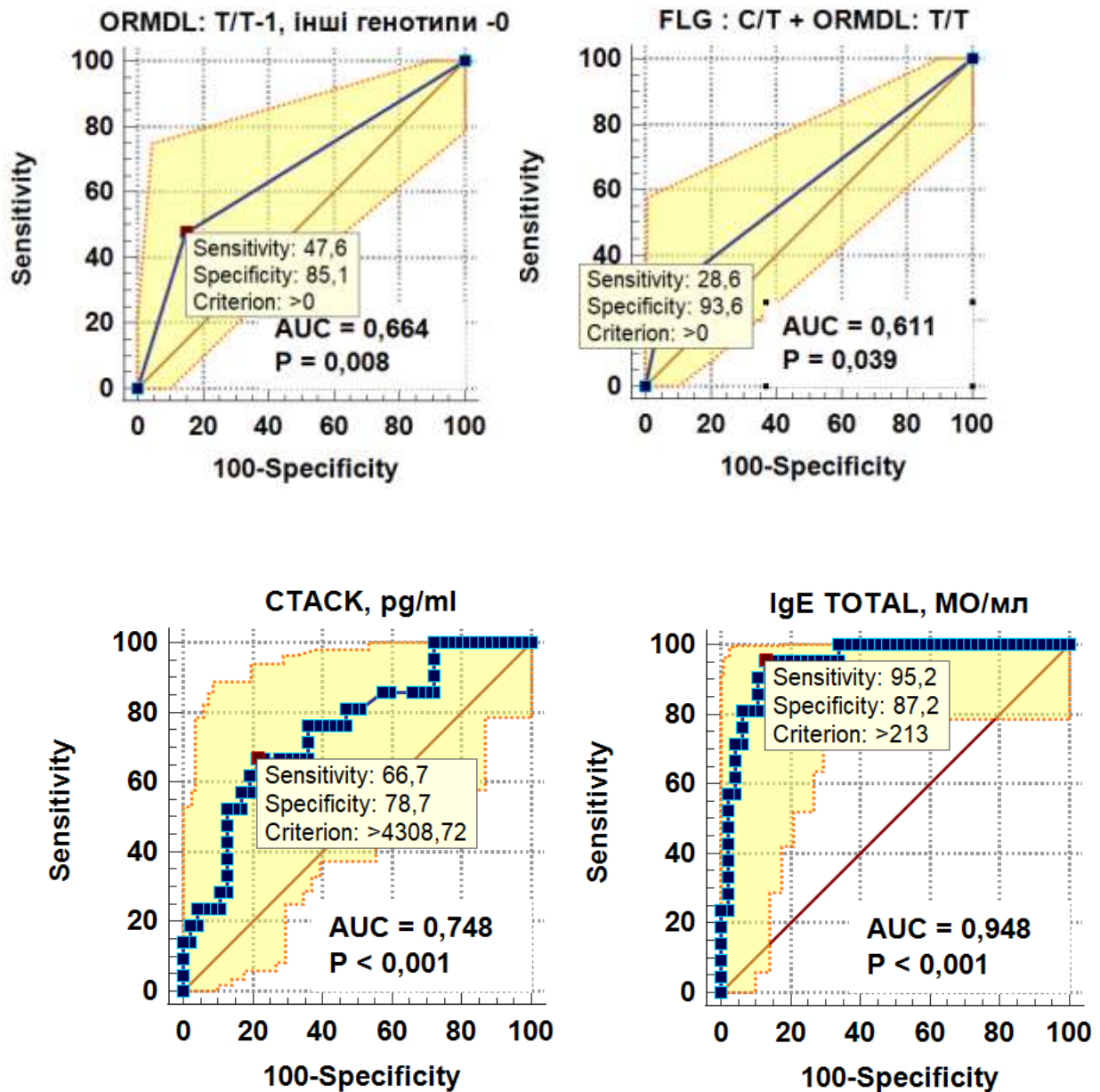


Рис. 11.8. ROC-криві та їх операційні характеристики щодо оцінки прогностичної здатності демографічних, генетичних та біохімічних показників визначати ризик розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей

Аналіз результатів однофакторного логістичного регресійного аналізу, наведених у табл. 11.12, показав, що при значеннях загального IgE ≥ 213 МО/мл шанси розвитку захворювань АМ суттєво зростають (ВШ=136,7, $p < 0,001$), а імовірність настання такої події досягає $P_{\text{макс.}} = 0,769$ або 76,9 %, що відповідає

критеріям високого ризику ($> 0,5$, тобто $> 50\%$). При цьому, при рівнях загального IgE ≤ 213 МО/мл імовірність комбінованого формату фенотипу АД з іншими АХ не перевищує 3% ($P_{\text{мін.}} = 0,024$), що робить цей показник самостійним критерієм оцінки імовірності розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів АМ у дітей.

Таблиця 11.12

Прогностичні характеристики предикторів розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей за даними однофакторного логістичного аналізу

| Показник | Критерій | Логістична регресія | | |
|---|---------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | | ВШ (95% ДІ) ¹ | Рмін./ Рмакс. ² | Адекватність регресії ³ |
| Вік, роки | ≤ 11 | 3,74 (1,09-12,8) | 0,154/ 0,405 | $\chi^2=5,05$; $p=0,025$ |
| rs7927894 <i>FLG</i> | C/T | 2,88 (0,99-8,38) | 0,227/ 0,458 | $\chi^2=3,80$; $p=0,051$ |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> | T/T | 5,19 (1,61-16,8) | 0,216/ 0,588 | $\chi^2=7,85$; $p=0,005$ |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> +T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 5,87 (1,30-26,42) | 0,254/ 0,667 | $\chi^2=5,71$; $p=0,017$ |
| STACK/ CCL27, пг/мл | $\geq 4308,8$ | 7,4 (2,35-23,26) | 0,159/ 0,583 | $\chi^2=12,91$; $p<0,001$ |
| IgE, МО/мл | ≥ 213 | 136,7 (15,4-1213,2) | 0,024/ 0,769 | $\chi^2=46,53$; $p<0,001$ |

Примітка: ВШ (95 % ДІ)¹ – відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом; Р мін./ Р макс./² – імовірність розвитку комбінованих клінічних фенотипів АМ при невиконанні / виконанні умов критерію; адекватність регресії³ – показники адекватності моделі логістичної регресії.

Прогнозування ризику розвитку комбінованих клінічних фенотипів АМ поза пороговими значеннями інших предикторів здебільшого має високий поріг невизначеності щодо настання події: Рмін. варіює від 0,154 (15,4 %) для показника віку до 0,216-0,254 (21,6-25,4 %) при генотипному варіанті C/T rs7927894 гену *FLG* або комбінації C/T rs_7927894 *FLG* +T/T rs_7216389 *ORMDL3*. За коефіцієнтом інформативності Кульбака перші рангові місця

посідають показники рівня сироваткового IgE понад 213 МО/мл ($I=3,60$) і СТАСК/ CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл ($I=1,13$) (табл. 11.13). Причому, на відміну від ізольованих фенотипів АД інформативним маркером сполучених варіантів АД з AP/APK і/ або БА є носійство гомозиготного за T-алелем генотипу T/T SNV rs7216389 *ORMDL3* ($I=0,83$, 3-є рангове місце). Показник поєднаного генотипного варіанту C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* у дитини також є інформативним для прогнозування ($I=0,72$, 4-е рангове місце). Проте, його використання в багатофакторних моделях суперечить правилу мультиколінеарності, тобто тісної кореляції з іншими факторами. Зокрема, коефіцієнт кореляції показника з наявністю генотипного варіанту C/T rs_7927894 *FLG* становив $r_b=0,438$ ($p<0,001$), з T/T rs_7216389 *ORMDL3* – $r_b=0,676$ ($p<0,001$).

Таблиця 11.13

Діагностичні коефіцієнти та інформативність предикторів розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей

| Показник | Критерій | Інформа- тивність (I) | ТП/ ПЦНР/ ПЦПР | Ранг | ДК |
|--|---------------|-----------------------------|---------------------|------|------|
| Вік, роки | ≤ 11 | 0,25 | 57,4/ 84,6/ 40,5 | 6 | +1,8 |
| rs7927894 <i>FLG</i> | C/T | 0,34 | 66,2/ 77,3/ 45,8 | 5 | +2,8 |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> | T/T | 0,83 | 73,5/ 78,4/ 58,8 | 3 | +5,0 |
| C/T rs_7927894 <i>FLG</i> +T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i> | | 0,72 | 73,5/ 74,6/ 66,7 | 4 | +6,5 |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | $\geq 4308,8$ | 1,13 | 75,0/ 84,1/ 58,3 | 2 | +5,0 |
| IgE, МО/мл | >213 | 3,60 | 89,7/ 97,6/ 76,9 | 1 | +8,7 |

Як і в попередніх розділах 11.1, 11.2, для прогнозування ризику (імовірності) розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів АМ у дітей нами було створено два варіанти інтегральних моделей. Перша модель (3а) призначена для оцінки

ступеня ризику розвитку цього захворювання у дитини за бальною оцінкою наявних у неї вищеописаних факторів ризику згідно з умовами порогового критерію (вік ≤ 11 років, концентрація сироваткового СТАСК CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл, IgE ≥ 213 МО/мл, генотипний варіант C/T rs7927894 *FLG* і T/T rs7216389 *ORMDL3*) і відповідного ДК (табл.11.13). При цьому імовірність (P) розвитку олігоорганного і/ або поліорганних фенотипів АМ оцінюється за рівнянням логістичної регресії (ф.11.1 для n=1), де аргументом (x_1) є сума ДК за вказаними показниками.

Характеристики інтегральної моделі бальної оцінки ризику (імовірності) розвитку комбінованих фенотипів АМ у дітей (модель 3а) наведені у табл.11.14.

Таблиця 11.14

Інтегральна модель бальної оцінки ризику розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів atopічного маршу та її характеристики (модель 3а)

| Параметри моделі | | |
|--|--|--------------------------------------|
| Рівняння логістичної регресії оцінки імовірності розвитку захворювання (P) | $P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -8,0582 + 0,6584 * \Sigma \text{ДК}$ | |
| Предиктори розвитку захворювання | <i>Критерій (порогове значення)</i> | <i>Діагностичний коефіцієнт (ДК)</i> |
| Вік, роки | ≤ 11 | +1,8 |
| rs7927894 <i>FLG</i> (C/T -1, інші генотипи -0) | C/T | +2,8 |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> (T/T -1, інші генотипи -0) | T/T | +5,0 |
| СТАСК/ CCL27, пг/мл | $\geq 4308,8$ | +5,0 |
| IgE, МО/мл | ≥ 213 | +8,7 |
| При невиконанні умов критерію | | 0 |
| Сума ДК: мінімальна - 0, максимальна – 23,3 балів | | |
| Класифікація ризику: | <i>Сума ДК</i> | <i>Імовірність</i> |
| - дуже низький | від 0 до 6,8 | $P \leq 0,03$ |
| - низький | від 7,8 до 9,6 | $P < 0,15$ |
| - підвищений | від 10 до 11,8 | $P < 0,43$ |
| - високий | від 12,8 до 14,6 | $P \geq 0,43$ |
| - дуже високий | $\geq 15,5$ | $P \geq 0,90$ |
| Характеристики якості моделі | | |
| Адекватність моделі (критерій χ^2) | $\chi^2=58,33, p < 0,001$ | |
| Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера-Лемешова) | $\chi^2=7,39, p = 0,390$ | |
| Коефіцієнт псевдо-детермінації | $R^2 = 0,81$ | |

| | |
|--|--|
| Нагелькерке | |
| Прогностична якість (за ROC-аналізом): | |
| - площа під ROC-кривою | AUC = 0,975 (0,904-0,998), p < 0,001 |
| - порогове значення суми ДК | > 11,8 |
| - чутливість | Se = 90,5 % (77,9-100) |
| - специфічність | Spe = 97,9 % (93,7-100) |
| - точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату | ТП = 95,6 % (90,7-100), ПЦНР = 95,8 % (90,2-100), ПЦПР = 95,0 % (85,4-100) |

Таким чином, модель За представляє собою рівняння простої логістичної регресії, за яким оцінюється імовірність (ризик) розвитку комбінованих фенотипів АД у дітей за сумою балів ДК, що відповідають наявності у дитини критичних (порогових) значень 5 показників (вік ≤ 11 років, концентрація сироваткового СТАСК/ CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл, IgE ≥ 213 МО/мл, генотипні варіанти C/T rs7927894 *FLG* і T/T rs7216389 *ORMDL3*). Якщо показник не досягає порогового рівня, то ДК=0.

Графічне зображення рівняння логістичної регресії представлено на рис.11.9.

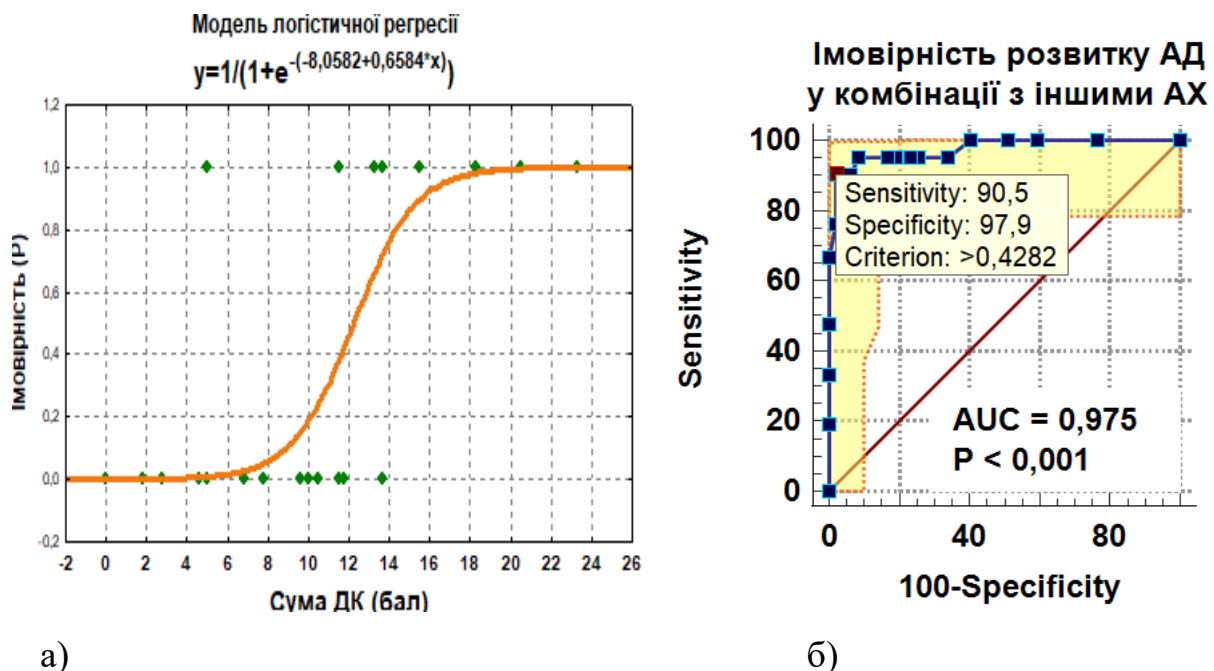


Рис. 11.9. Графічна ілюстрація рівняння логістичної регресії (а) і ROC-кривої (б) оцінки імовірності розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей за сумою балів діагностичних коефіцієнтів, розрахованих за 5 показниками

Аналіз рівняння логістичної регресії показав, що за умов сумарного балу ДК=0 імовірність розвитку комбінованих фенотипів АМ у дитини $P_{\min.} < 0,001$, при досягненні порогових значень усіх 5 предикторів ДК=23,3 бали – імовірність $P_{\max.}=0,999$.

За даними ROC-аналізу даних моделі, оптимальним критерієм віднесення дитини до групи високого ризику розвитку комбінованих фенотипів АМ є сума ДК понад 11,8 балів при пороговому значенні імовірності $P \geq 0,43$ (рис. 11.9б). Зокрема, високий ризик прогнозується при сумі ДК від 12,8 до 14,6 балів, дуже високий ($P \geq 0,90$) – якщо сума ДК $\geq 15,5$ балів. За таких умов модель за забезпечує високу точність прогнозування на рівні 95,6 % (90,7-100), чутливість – 90,5 % (77,9-100), специфічність – 97,9 % (93,7-100), а показники прогностичної цінності негативного і позитивного результату дорівнюють відповідно 95,8 % (90,2-100) і 95,0 % (85,4-100).

Таким чином, високий ризик ($P \geq 0,43$) розвитку комбінованих клінічних фенотипів АМ у дитини прогнозується якщо сумарна бальна оцінка ДК $\geq 12,8$ балів. Таку імовірність мають діти, в яких наявні або два діагностичні критерії, одним з яких є рівень загального IgE ≥ 213 МО/мл з ДК=8,7, а другим – носійство гомозиготного генотипу T/T rs7216389 *ORMDL3* (ДК=5) або високий рівень STACK/ CCL27 ($\geq 4308,8$ пг/мл) з ДК=5. В інших випадках високий ризик прогнозується за наявності 3-4 діагностичних критеріїв.

Як видно з таблиці 11.14, якість побудованої моделі логістичної регресії відповідає відмінним оцінкам – площа під ROC-кривою $AUC=0,975$, $p < 0,001$. Коефіцієнт псевдо-детермінації Нагелькерке (Nagelkerke) – $R^2 = 0,81$ свідчить, що сумарний показник ДК врахованих предикторів на 81 % пояснює зміни (дисперсію) отриманої логістичної функції.

Для прогнозування персоналізованого ризику (імовірності) розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів АМ у дитини за фактичними значеннями вищезазначених предикторів була створена модель 3б на основі

множинної логістичної регресії (ф. 11.1 для $n=5$) з покроковим включенням досліджених змінних (процедура Forward зі значенням $p < 0,2$ для включення змінної у модель). За результатами моделювання, у загальне рівняння множинної логістичної регресії увійшли 4 показники (без врахування віку дитини):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; z = -10,3912 + 2,2473 * x_1 + 1,5077 * x_2 + 0,001538 * x_3 + 0,003585 * x_4 \quad (11.4)$$

де x_1 – наявність (1) / відсутність (0) генотипного варіанту C/T rs7927894 *FLG*; x_2 – наявність (1) / відсутність (0) генотипного варіанту T/T rs7216389 *ORMDL3*; x_3 – рівень сироваткової концентрації STACK/ CCL27 у пг/мл; x_4 – рівень сироваткової концентрації загального IgE у МО/мл.

Характеристики інтегральної моделі оцінки персоналізованого ризику (імовірності) розвитку комбінованих фенотипів АМ у дитини (модель 3б) наведені у таблиці 11.15.

Таблиця 11.15

Інтегральна модель оцінки персоналізованого ризику розвитку комбінованих фенотипів атопічного маршу у дитини та її характеристики (модель 3б)

| Параметри моделі | | | | |
|--|--|----------|-------------------------|-------------------------|
| Рівняння множинної логістичної регресії оцінки імовірності розвитку захворювання (P) | $P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -10,3912 + 2,2473 * x_1 + 1,5077 * x_2$ $+ 0,001538 * x_3 + 0,003585 * x_4$ | | | |
| Предиктори розвитку захворювання | Коефіцієнти регресії | | p (за критерієм Вальда) | ВШ (95 % ДІ) |
| rs7927894 <i>FLG</i> (C/T -1, інші генотипи -0) | x_1 | 2,2473 | 0,078 | 9,46 (0,78-114,8) |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> (T/T -1, інші генотипи -0) | x_2 | 1,5077 | 0,150 | 4,52 (0,58-35,25) |
| STACK/ CCL27, пг/мл | x_3 | 0,003585 | 0,001 | 1,004 (1,001-1,006) |
| IgE, МО/мл | x_4 | 0,001538 | 0,021 | 1,002 (1,0002-1,003) |
| Характеристики якості моделі | | | | |
| Адекватність моделі (критерій χ^2) | $\chi^2=52,72, p < 0,001$ | | | |
| Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера-Лемешова) | $\chi^2=0,95, p = 0,999$ | | | |

| | |
|--|---|
| Коефіцієнт псевдо-детермінації Нагелькерке | $R^2 = 0,76$ |
| Прогностична якість (за ROC-аналізом): | |
| - площа під ROC-кривою | AUC = 0,961 (0,884-0,993), $p < 0,001$ |
| - порогове значення (P) високого ризику | $> 0,403$ |
| - чутливість | Se = 85,7 % (70,7-100) |
| - специфічність | Spe = 95,7 % (90,0-100) |
| - точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату | ТП = 92,6 % (86,4-98,9), ПЦНР = 93,8 % (86,9-100), ПЦПР = 90,0 % (76,9-100) |

Дане рівняння множинної логістичної регресії (ф. 11.4) також повністю відповідає критеріям якісної прогностичної моделі (табл. 11.15, рис.11.10) і дозволяє передбачати високий ризик розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів АМ при отриманій імовірності $P > 0,40$ з точністю ТП= 92,6 % (86,4-98,9), чутливістю Se= 85,7 % (70,7-100), специфічністю Sp= 95,7 % (90,0-100), ПЦНР= 93,8 % (86,9-100), ПЦПР = 90,0 % (76,9-100).

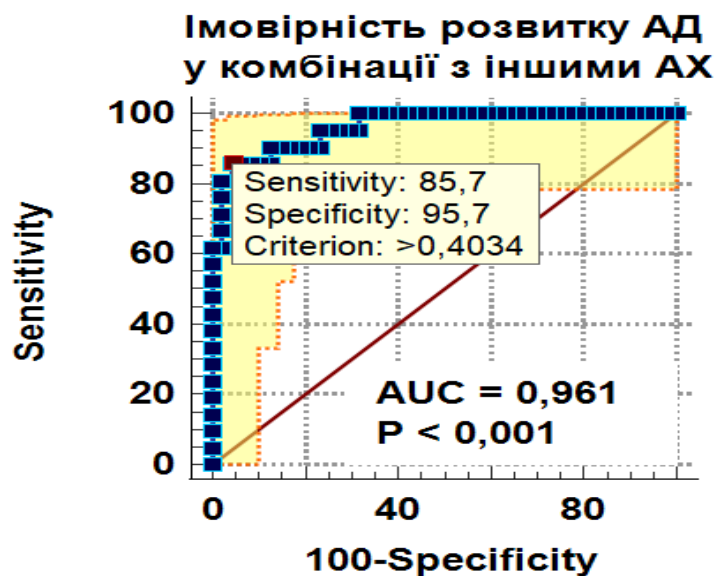


Рис. 11.10. ROC-крива та її операційні характеристики щодо оцінки прогностичної здатності моделі множинної логістичної регресії (3б) передбачати розвиток олігоорганного і поліорганних фенотипів АМ у дитини

Таким чином, обидва варіанти інтегральних моделей (3а і 3б) прогнозування ризику (імовірності) розвитку комбінованих фенотипів АМ у дитини мають відмінні прогностичні характеристики і дозволяють передбачати розвиток зазначених захворювань АМ у дитини з високою точністю (95,6% і 92,6% відповідно).

Базуючись на отриманих результатах кореляційного і ROC-аналізів, нами було визначено показники, які достовірно асоціюються з підвищеним ризиком розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА: вік дитини ($r_s = 0,354$, $p = 0,027$), носійство гомозиготного генотипу Т/Т rs7216389 гену *ORMDL3* ($r_b = 0,327$, $p = 0,042$) і високий рівень загального IgE ($r_s = 0,516$, $p < 0,001$) у сироватці крові. Предикативна здатність виділених показників відповідає заданим критеріям з $p < 0,05$ (рис. 11.11). Так, найкращі операційні характеристики для прогнозування мають вік дитини старше 7 років (AUC=0,704 (0,536-0,839), Se =66,7 % (43,0-85,4), Spe =66,7 % (41,0-86,7), $p = 0,016$) і сироватковий рівні загального IgE ≥ 1001 МО/мл (AUC=0,799 (0,640-0,910), Se =66,7 % (43,0-85,4), Spe =88,9 % (65,3-98,6), $p < 0,001$). Прогностична здатність носійства генотипного варіанту Т/Т rs7216389 *ORMDL3* відповідає задовільним оцінкам і здебільшого є специфічною (AUC=0,655 (0,486-0,799), Se =47,6 % (25,7-70,2), Spe =83,3 % (58,6-96,4), $p = 0,031$).

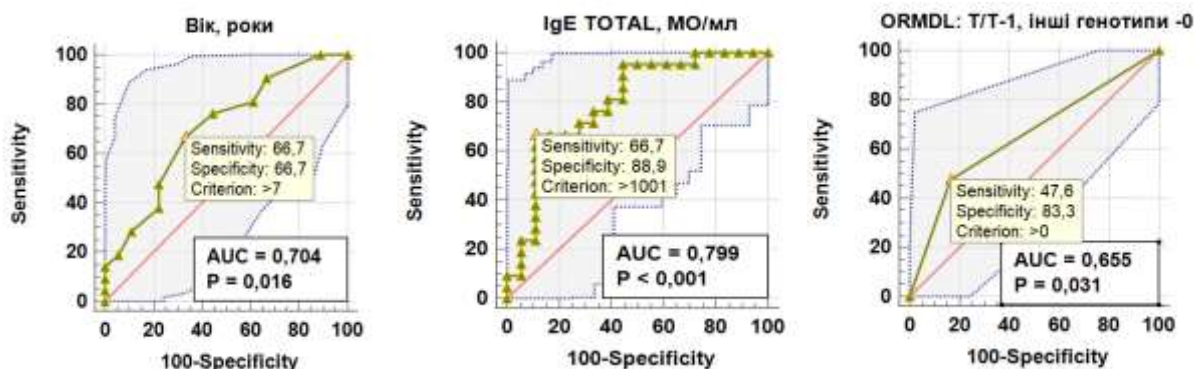


Рис. 11.11. ROC-криві та їх операційні характеристики щодо оцінки прогностичної здатності окремих показників визначати ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу – атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма

Для прогнозування персоналізованого ризику (імовірності) подальшого приєднання до АД інших АХ у дитини за фактичними значеннями вищезазначених предикторів була створена модель 4 на основі множинної логістичної регресії (ф. 11.1 для $n=3$):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; z = -4,1528 + 0,3168 * x_1 + 1,841 * x_2 + 0,00141 * x_3 \quad (11.5)$$

де x_1 – вік дитини у роках, x_2 – наявність (1) / відсутність (0) генотипного варіанту T/T rs7216389 *ORMDL3*; x_3 – рівень сироваткової концентрації загального IgE у МО/мл.

Характеристики інтегральної моделі оцінки персоналізованого ризику (імовірності) розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА у дитини (модель 4) наведені у таблиці 11.16.

Таблиця 11.16

Інтегральна модель оцінки персоналізованого ризику розвитку завершеного поліорганного фенотипу atopічного маршу у дітей та її характеристики (модель 4)

| Параметри моделі | | | | |
|--|---|-------------------------|--------------------|--|
| Рівняння множинної логістичної регресії оцінки імовірності розвитку захворювання (P) | $P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -4,1528 + 0,3168 * x_1 + 1,841 * x_2 + 0,00141 * x_3$ | | | |
| Предиктори розвитку захворювання | Коефіцієнти регресії | p (за критерієм Вальда) | ВШ (95 % ДІ) | |
| Вік дитини, роки | x_1 0,3168 | 0,004 | 1,37 (1,05-1,79) | |
| rs7216389 <i>ORMDL3</i> (T/T -1, інші генотипи -0) | x_2 1,841 | 0,045 | 6,3 (1,04-38,24) | |
| IgE, МО/мл | x_3 0,00141 | 0,021 | 1,001 (1,00-1,003) | |
| Характеристики якості моделі | | | | |
| Адекватність моделі (критерій χ^2) | $\chi^2=18,83, p < 0,001$ | | | |
| Узгодженість з фактичними | $\chi^2=10,28, p = 0,246$ | | | |

| | |
|--|--|
| даними (тест Хосмера-Лемешова) | |
| Коефіцієнт псевдо-детермінації Нагелькерке | $R^2 = 0,51$ |
| Прогностична якість (за ROC-аналізом): | |
| - площа під ROC-кривою | AUC = 0,868 (0,721-0,955), $p < 0,001$ |
| - порогове значення (P) високого ризик | $> 0,423$ |
| - чутливість | Se = 95,2 % (86,1-100) |
| - специфічність | Spe = 77,8 % (58,6-97,0) |
| - точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату | ТП = 87,2 % (76,7-97,7), ПЦНР = 93,3 % (80,7-100), ПЦПР = 83,3 % (68,4-98,2) |

Отримане рівняння множинної логістичної регресії (ф. 11.5) повністю відповідає критеріям якісної прогностичної моделі (табл. 11.16) і дозволяє передбачати високий ризик подальшого розвитку завершеного поліорганного фенотипу АМ у дітей при отриманій імовірності $P > 0,423$ з точністю ТП= 87,2 % (76,7-97,7), чутливістю Se= 95,2 % (86,1-100), специфічністю Sp= 77,8 % (58,6-97,0), ПЦНР= 93,3 % (80,7-100), ПЦПР 83,3 % (68,4-98,2).

11.4. Клінічні приклади застосування інтегральних моделей прецизійної предикативної генотип-асоційованої діагностики

В даному розділі будуть наведені приклади застосування розроблених нами моделей у клінічній практиці.

В даному дослідженні були включені діти основної групи дослідження з АХ, які вже розвинулися.

Приклад 1. Хвора М., 4 роки, з встановленим клінічним діагнозом: основний – атопічний дерматит, генералізований, ексудативно-сквамозна форма з ліхеніфікацією, середній ступінь, період загострення. Результати генотипування: SNV rs_7927894 *FLG* - C/T, SNV rs_7216389 *ORMDL3* – C/T; аналіз на рівень в сироватці крові STACK/CCL27 = 3902,3 пг/мл, загального IgE = 36,0 МО/мл. По-перше, згідно з інтегральною моделлю **2a** предикативної генотип-асоційованої

діагностики ризику розвитку ізольованого моноорганного фенотипу АД у дітей, ДК в даному випадку дорівнюють: вік ≤ 8 років = +4,8 бали, С/Т rs7927894 гену *FLG* = +3,4 бали, СТАСК/ CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл = 3,1 бали, рівень загального IgE ≤ 173 МО/мл = 0 балів. Загальна сума ДК = 11,3 бали, що знаходиться у діапазоні від 9,5 до 12,6 балів і відповідає високому ризику настання такої події $P \geq 0,43$ (див. табл. 11.9). Таким чином, фактичний діагноз пацієнтки співпадає з висновком, отриманим за математичною моделлю бальної оцінки ризику розвитку моноорганного фенотипу АД, що підтверджує валідність моделі. Згідно з інтегральною моделлю **2б** оцінки персоналізованого ризику розвитку моноорганного фенотипу АД (див. ф. 11.3, табл. 11.10), імовірність цього фенотипу АД у хворої М. становить:

$$z = -2,8043 - 0,2467 * 4 + 1,4531 * 1 + 0,00069 * 3902,3 + 0,00176 * 36;$$

$$z = 0,41795$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,41795}} = 0,603$$

Отримана імовірність ($P=0,603$ або 60,3%) також відповідає високому ризику розвитку ізольованого моноорганного фенотипу АД у дитини М., оскільки перевищує порогове значення $P > 0,318$.

Тобто висновки, отримані за математичними моделями бальної (**2а**) і персоналізованої (**2б**) оцінки ризику розвитку моноорганного фенотипу АД, відповідають фактичним даним і підтверджують валідність моделей.

Прогнозування ризику розвитку олігоорганного фенотипу АР/АРК або поліорганних фенотипів АМ у даної дитини в майбутньому за інтегральною моделлю **3а** показує, що ДК дорівнюють: вік ≤ 11 років = +1,8 бали, С/Т rs7927894 гену *FLG* = +2,8 бали, С/Т rs_7216389 *ORMDL3* – 0 балів, СТАСК/ CCL27 $< 4308,8$ пг/мл = 0 балів, рівень загального IgE ≤ 213 МО/мл = 0 балів. Таким чином, сума ДК = 4,6 бали з низькою імовірністю настання події $P < 0,03$ (див. табл. 11.14). Враховуючи те, що порогове значення суми ДК для цієї інтегральної моделі = 11,3

бали, можна зробити висновок про достовірно низький ризик розвитку вказаних фенотипів АМ у даної пацієнтки.

Персональна оцінка (за фактичними даними) такого ризику за математичною моделлю **3б** (див. ф. 11.4, табл. 11.15) також показує низьку імовірність розвитку комбінованих фенотипів АМ у дитини:

$$z = -10,3912 + 2,2473 * 1 + 1,5077 * 0 + 0,001538 * 3902,3 + 0,003585 * 36;$$

$$z = -2,0131$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{2,0131}} = 0,118$$

Імовірність розвитку завершеного поліорганного фенотипу АМ у дитини в майбутньому відповідно до інтегральної моделі **4** (див. ф. 11.5, табл. 11.16) також відповідає низьким оцінкам:

$$z = -4,1528 + 0,3168 * 4 + 1,841 * 0 + 0,00141 * 36; z = -2,8348; P = 0,055.$$

Приклад 2. Хвора М., вік на момент обстеження 7 років, з встановленим клінічним діагнозом: основний – сезонний алергічний ринокон'юнктивіт, персистуюча форма, тяжкий ступінь, період ремісії; супутній – цілорічний алергічний риніт, інтермітуюча форма, легкий ступінь тяжкості, період загострення; супутній – atopічний дерматит, дифузний, середній ступінь тяжкості, період загострення. Результати генотипування: SNV rs_7927894 *FLG* – C/T, SNV rs_7216389 *ORMDL3* – T/T; аналіз на рівень в сироватці крові STACK/ CCL27 = 3739,73 пг/мл, загального IgE = 1437,0 МО/мл/ ДК, згідно моделі персоніфікованої предикативної генотип-асоційованої діагностики **3а** в даному випадку дорівнює: вік ≤ 11 років = +1,8 бали, SNV rs7927894 гену *FLG* – C/T = +2,8 бали, SNV rs_7216389 *ORMDL3* – T/T = 5,0 балів, STACK/ CCL27 < 4308,8 пг/мл = 0 балів, рівень загального IgE > 213 МО/мл = +8,7 балів. Таким чином, сума ДК = 18,3 бали. Згідно з критеріями використаної моделі, отримана сума ДК перевищує рівень 15,5 балів, що відповідає дуже високій імовірності настання події P>0,90, і можна зробити висновок про дуже високий ризик приєднання у даної хворої БА до існуючих діагнозів.

Персоналізована оцінка імовірності приєднання у даної хворої БА до існуючих діагнозів за математичними моделлями **3б** (див. ф. 11.4, табл. 11.15) та **4** (див. ф. 11.5, табл. 11.16) також показує дуже високу ступінь ризику: за моделлю **3б** – $P=0,986$, за моделлю **4** – $P=0,873$.

Приклад 3. Хвора Г., на момент обстеження 17 років, з встановленим клінічним діагнозом: основний – функціональна диспепсія; супутні - дисфункція жовчного міхура, дисфункція сфінктера Оді за панкреатичним типом. Результати генотипування: SNV rs_7927894 *FLG* – C/C, SNV rs_7216389 *ORMDL3* – C/C; аналіз на рівень в сироватці крові STACK/ CCL27 = 3360,4 пг/мл, загального IgE = 15,98 МО/мл. ДК, згідно моделі **1а** персоніфікованої предикативної генотип-асоційованої діагностики ризику розвитку загального фенотипу AX, в даному випадку, дорівнюють: вік > 8 років = 0 балів, SNV rs7927894 гену *FLG* – C/C = 0 балів, SNV rs_7216389 *ORMDL3* – C/C = 0 балів, рівень STACK/CCL27 в сироватці крові < 3658,5 пг/мл = 0 балів, рівень загального IgE в сироватці крові < 173 МО/мл = 0 балів. Отже, сума ДК = 0 балів, яка є мінімальною і згідно з критеріями моделі **1а**, ризик розвитку AX у даної пацієнтки дуже низький з імовірністю $P \leq 0,03$ (див. табл. 11.4).

За інтегральною моделлю **1б** оцінки персоналізованого (за фактичними значеннями предикторів) ризику розвитку загальних фенотипів AM у дитини імовірність $P=0,019$, тобто 1,9%.

Приклад 4. Хвора З., на момент обстеження 4 роки, з встановленим клінічним діагнозом: основний - функціональна диспепсія; супутні - дисфункція жовчного міхура. Результати генотипування: SNV rs_7927894 *FLG* – C/T, SNV rs_7216389 *ORMDL3* – C/T; аналіз на рівень в сироватці крові STACK/ CCL27 = 4105,51 пг/мл, загального IgE = 137,6 МО/мл. ДК, згідно моделі **1а** персоніфікованої предикативної генотип-асоційованої діагностики ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів AM, в даному випадку, дорівнюють: вік < 8 років = + 4 бали, SNV rs7927894 гену *FLG* – C/C = 0 балів,

SNV rs_7216389 *ORMDL3* – C/T = 0 балів, рівень STACK/ CCL27 в сироватці крові $\geq 3658,5$ пг/мл = 3 бали, рівень загального IgE в сироватці крові < 173 МО/мл = 0 балів. Таким чином, сума ДК = 7 балів рівно і, згідно з критеріями моделі 1a, ризик розвитку захворювань АМ у даного пацієнта підвищений (діапазон суми ДК від 6,5 до 7,5 балів) з імовірністю $P < 0,50$ (див. табл. 11.4). За інтегральною моделлю **1б** оцінки персоналізованого ризику розвитку загальних фенотипів АМ у дитини імовірність $P=0,256$, тобто 25,6%. Деталізація ризику за моделлю **2a** свідчить про підвищений ризик розвитку у хворої З. АХ у вигляді моноорганного фенотипу АД, оскільки сума ДК = 7,9 балів, що відповідає діапазону від 7,9 до 9,2 балів з імовірністю $P < 0,43$. Фактичне значення цієї імовірності (за моделлю **2б**) становить $P=0,328$. Водночас, імовірність розвитку комбінованих фенотипів та завершеного АМ у дитини в майбутньому низька: за моделлю **3б** – $P=0,027$, за моделлю **4** – $P=0,063$.

Таким чином, для збільшення прецизійності персоніфікованої предикативної діагностики ризику розвитку АМ у дітей у нозологічному форматі моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів потрібне застосування комплексного пулу демографічних, генетичних та біохімічних факторів-предикторів.

Предикторами, які достовірно збільшують ризик розвитку різних фенотипів АМ, є вік дитини до 8 або до 11 років, генотипні варіанти C/T rs7927894 *FLG* та/або T/T rs7216389 *ORMDL3*, порогові значення STACK/CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл або $\geq 4308,8$ пг/мл, та порогові значення загального сироваткового IgE ≥ 173 МО/мл або ≥ 213 МО/мл.

Для застосування в практиці предикативної діагностики фенотипів АХ та АМ у дітей потрібні комплексні корисні моделі, які враховують вік дитини, генотипний профіль за визначеними причинними SNV, її біохімічний профіль за STACK/CCL 27 та загальним сироватковим IgE.

В персоніфікованій предикції ризику розвитку загального фенотипу АМ більш ефективною є модель з урахуванням порогових значень демографічних та біохімічних маркерів – найбільшу предикативну цінність має перевищення порогового значення загального сироваткового IgE ≥ 173 МО/мл, та вік молодше 8 років; далі за рангом, аналогічні прогностичні потенціали мають носійство генотипів C/T rs7927894 *FLG* та T/T rs7216389 *ORMDL3* і досягнення рівню STACK/CCL 27 в сироватці крові $\geq 3658,5$ пг/мл.

Для персоніфікованої комплексної генотип-асоційованої предикції імовірності розвитку моноорганного фенотипу АД ефективною є модель, яка враховує вік дітей до 8 років, носійство гетерозиготного генотипного варіанту C\T SNV rs7927894 *FLG*, досягнення рівню STACK/CCL 27 $\geq 3658,5$ пг/мл в сироватці крові та загального сироваткового IgE ≥ 173 МО/мл: найвищу діагностичну цінність має загальний IgE, нижчою вона є для віку дитини, C\T SNV rs7927894 *FLG* та STACK/CCL27 відповідно, порогове значення для підтвердження підвищеного ризику розвитку моноорганного фенотипу АД= 9,2 бали.

Для персоніфікованої комплексної генотип-асоційованої предикції імовірності розвитку поліорганного фенотипу АМ, в якому до АД приєднуються АР/АРК та/або БА, ефективною є модель, яка враховує вік дітей до 11 років, носійство гетерозиготного генотипного варіанту C/T SNV rs7927894 *FLG* та гетерозиготного варіанту T/T SNV rs7216389 *ORMDL3*, досягнення рівню STACK/CCL 27 $\geq 3658,5$ пг/мл в сироватці крові $\geq 4308,8$ пг/мл та загального сироваткового IgE ≥ 213 МО/мл: найвищу діагностичну цінність має загальний IgE, нижче за рангом знаходяться T/T SNV rs7216389 *ORMDL3* та STACK/CCL27, найнижчу діагностичну цінність для даних фенотипів мають C/T SNV rs7927894 *FLG* та вік дитини до 11 років, відповідно; порогове значення суми ДК для підтвердження підвищеного ризику розвитку поліорганних фенотипів АМ = 11,8 бали.

Для персоналізованої комплексної генотип-асоційованої предикції ризику розвитку завершеного поліорганного фенотипу АМ – АД+АР/АРК+БА - ефективною є модель, яка враховує вік дітей, носійство гомозиготного варіанту Т/Т SNV rs7216389 *ORMDL3*, досягнення порогової концентрації загального сироваткового IgE ≥ 1001 МО/мл: найвищу діагностичну цінність має загальний IgE, нижче за рангом знаходяться Т/Т SNV rs7216389 *ORMDL3* і вік дитини.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених
ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Роль поліморфізму rs_7927894 гену *FLG* та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. Сучасна педіатрія.Україна. 2021; 3(115): 31-36. doi 10.15574/SP.2021.115.31.

2. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну у розвитку різних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. Медичні перспективи. 2021; 26 (3):39-46. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241933>.

3. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N et al. Personalized multi-marker panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(2):116-122. doi:10.5114/polp.2023.128063.

РОЗДІЛ 12. ГЕНОТИП-АСОЦІЙОВАНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ДИНАМІКА РІЗНИХ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНОГО МАРШУ (катамнестичне спостереження)

В даному розділі розглядається динамічне спостереження 88 хворих дітей основної групи, які склали групу катамнезу для визначення впливу проведеного лікування на перебіг різних фенотипів АМ: АД, АР/АРК, БА, АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА.

Аналіз результатів лікування дітей з АД проведено на основі визначення індексу atopічного дерматиту за методикою SCORAD, згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Атопічний дерматит», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України №670 від 04.07.2016 [145]. Для дітей основної групи, хворих на моноорганний фенотип БА та його поліорганні похідні в рамках АМ, було застосовано астма контроль-тест (АСТ), згідно з «Уніфікованим протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України №868 від 08.10.2013 [146]. Ефективність лікування АР/АРК оцінювали з використанням анкет розрахунку індексу тяжкості педіатричного алергічного риніту (кон'юнктивіту) (PAR(C) SIQ).

Аналіз динаміки показників проводився в аспекті різних фенотипів АМ з урахуванням віку, статі пацієнтів, а також носійства одонуклеотидних варіацій генів *rs_7927894 FLG*, *rs_11466749 TSLP*, *rs_7216389 ORMDL3*, *rs_10052957/rs_41423247 hr-NR3C1* та їх комбінацій.

Вибірку катамнестичного спостереження (КТС) склали 88 дітей, які були виділені з повної основної групи (n=293). З них 68 (77,3 %) хлопчиків і 20 (22,7 %) дівчаток. Вік дітей на початку КТС коливався від 2 до 16 років, у середньому – 10 [12; 16] років.

Вибірка КТС була репрезентативною основній групі дослідження (при усіх порівняннях $p > 0,05$) за віко-статевим складом дітей (табл. 12.1), а також генотипічними особливостями (табл. 12.2), що дозволило узагальнити висновки для всього дослідженого контингенту.

Таблиця 12.1

Порівняння повної основної групи дослідження і групи катамнестичного спостереження за гендерним і віковим складом дітей

| Показник | | Основна група в цілому (n=293) | Група катамнезу (n=88) | Міжгрупові відмінності (p) |
|------------------------------------|----------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Стать : | | | | |
| Хлопчики | абс./ % | 201/ 68,6 % | 68/ 77,3 % | $\chi^2 = 2,45;$ $p > 0,1$ |
| Дівчатка | абс./ % | 92/ 31,4 % | 20/ 22,7 % | |
| Вік, роки (на момент 1-го візиту): | | | | |
| 0-3 | абс./ % | 13/ 4,4 % | 4/ 4,5 % | $\chi^2 = 2,99;$ $p > 0,1$ |
| 4-6 | абс./ % | 64/ 21,9 % | 13/ 14,8 % | |
| 7-11 | абс./ % | 123/ 42,0 | 36/ 40,9 % | |
| 12-18 | абс./ % | 93/ 31,7 % | 35/ 39,8 % | |
| В середньому | Me [LQ, HQ] | 9 | 10 | $U = 11571;$ $p > 0,1$ |

Тривалість КТС склала від 1 до 2,8 років з медіаною 1,8 [1,3; 2,1] років.

Розподіл дітей за віком у загальній групі КТС подано у таблиці 12.3, дані якої демонструють переважання дітей раннього шкільного (7-11 років) та пубертатного віку (12-18 років) в обидва періоди спостереження.

Таблиця 12.2

**Порівняння повної основної групи дослідження і групи катamnестичного спостереження за генотип-структурою
варіантів SNV досліджених генів, %**

| Ген | SNV | Генотип | Основна група в цілому (n=293) | Група катamnезу (n=88) | Міжгрупові відмінності (p) |
|-----------------|------------|---------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| <i>FLG</i> | rs7927894 | C/C | 111/ 37,9 | 36/ 40,9 | $\chi^2 = 0,83; p > 0,1$ |
| | | C/T | 134/ 45,7 | 41/ 46,6 | |
| | | T/T | 48/ 16,4 | 11/ 12,5 | |
| <i>TSLP</i> | rs11466749 | A/A | 182/ 62,1 | 51/ 58,0 | $\chi^2 = 1,45; p > 0,1$ |
| | | A/G | 97/ 33,1 | 30/ 34,1 | |
| | | G/G | 14/ 4,8 | 7/ 7,9 | |
| <i>ORMDL3</i> | rs7216389 | C/C | 44/ 15,0 | 18/ 20,5 | $\chi^2 = 3,41; p > 0,1$ |
| | | C/T | 155/ 52,9 | 37/ 42,0 | |
| | | T/T | 94/ 32,1 | 33/ 37,5 | |
| <i>hr-NR3C1</i> | rs10052957 | A/A | 29/ 9,9 | 11/ 12,5 | $\chi^2 = 0,51; p > 0,1$ |
| | | A/G | 126/ 43,0 | 36/ 40,9 | |
| | | G/G | 138/ 47,1 | 41/ 46,6 | |
| <i>hr-NR3C1</i> | rs41423247 | C/C | 24/ 8,2 | 8/ 9,1 | $\chi^2 = 0,22; p > 0,1$ |
| | | C/G | 138/ 47,1 | 43/ 48,9 | |
| | | G/G | 131/ 44,7 | 37/ 42,0 | |

| Комбінації | | | |
|---|----------|----------|--------------------------|
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | 72/ 24,6 | 16/ 18,2 | $\chi^2 = 1,56; p > 0,1$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + T/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | 44/ 15,0 | 15/ 17,0 | $\chi^2 = 0,21; p > 0,1$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/A SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> | 81/ 27,6 | 24/ 27,3 | $\chi^2 = 0,0; p > 0,1$ |
| C/T rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/G rs41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> | 62/ 21,2 | 19/ 21,6 | $\chi^2 = 0,01; p > 0,1$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/G SNV rs10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | 54/ 18,4 | 16/ 18,2 | $\chi^2 = 0,0; p > 0,1$ |

Таблиця 12.3

Віковий склад дітей групи катамнестичного спостереження

| Вік, роки | Показник | Візит 1 (n=88) | Візит 2 (n=88) |
|------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| 0-3 | абс.ч. (%) | 4 (4,5) | 1(1,1) |
| 4-6 | абс.ч. (%) | 13 (14,8) | 8 (9,1) |
| 7-11 | абс.ч. (%) | 36 (40,9) | 26 (29,6) |
| 12-18 | абс.ч. (%) | 35 (39,8) | 53 (60,2) |
| В середньому | Me [LQ, HQ] | 10 [8; 13] | 12 [9; 15] |

Примітка. Візит 1 – на початку, Візит 2 – наприкінці катамнестичного спостереження.

Серед пацієнтів групи КТС, хворих на моноорганний фенотип АД та його поліорганні похідні (n=40), ефективність лікування АД за динамікою індексу SCORAD вивчено у 29 дітей. Динамічне спостереження за пацієнтами з різними фенотипами БА (n=62) за допомогою АСТ-тесту проведено у 33 випадках. Ефективність лікування АР/АРК за динамікою індексу PAR(C) SIQ вивчено у 50 пацієнтів з оліго- і поліорганими фенотипами ураженнями верхніх дихальних шляхів та/або очей (n=72) (табл. 12.4).

Таблиця 12.4

**Розподіл дітей групи катамнестичного спостереження
за фенотипами атопічного маршу і методами аналізу результатів лікування**

| Фенотип | Вся вибірка КТС | АД | | БА | | АР/АРК | |
|---------------------|----------------------------|------------|---------------|------------|------------|---------------|-------------------|
| | | всі | SCORAD | всі | АСТ | всі | PAR(C) SIQ |
| Вся вибірка, з них: | 88 | 40 | 29 | 62 | 55 | 72 | 52 |
| - АД (моно) | 9 | 9 | 9 | - | - | - | - |
| - БА (моно) | 7 | - | - | 7 | 7 | - | - |
| - АР/АРК (моно) | 4 | - | - | - | - | 4 | 4 |
| - АД+АР/АРК | 13 | 13 | 10 | - | - | 13 | 11 |
| - БА+АР/АРК | 37 | - | - | 37 | 33 | 37 | 26 |
| - АД+АР/АРК+БА | 18 | 18 | 10 | 18 | 15 | 18 | 11 |

12.1. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на atopічний дерматит

12.1.1. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на atopічний дерматит, у формі моноорганного та комбінованих поліорганних фенотипів

Динаміка показників SCORAD після проведеного лікування АД вивчена у 29 дітей, хворих на моноорганний фенотип АД та його поліорганні похідні. Серед них 22 (75,9 %) хлопчики і 7 (24,1 %) дівчаток, медіана віку 12 [8; 14] років. Тривалість КТС коливалася від 1 до 2,4 років, в середньому – 1,5 [1,1; 2,0] роки.

Аналіз показав позитивний вплив проведеного лікування на динаміку індексу SCORAD – загальний медіанний показник знизився на 5,1 пункти по закінченню КТС – з 30,7 [21,0; 38,4] до 25,6 [13,3; 30,9] при $p=0,096$ за W-критерієм Вілкоксона (рис. 12.1).

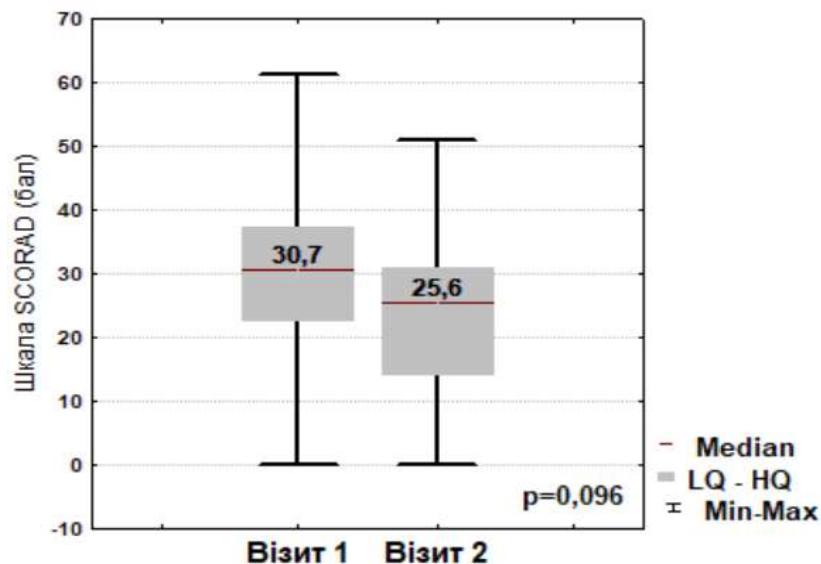


Рис. 12.1. Динаміка індексу SCORAD під час катamnестичного спостереження у дітей з atopічним дерматитом

Покращення (зниження) даного індексу відзначено у 65,5 % ($n=19$) та погіршення (підвищення) у 34,5% ($n=10$) хворих ($p = 0,018$ за критерієм χ^2). При цьому, на тлі порівняних рівнів SCORAD на початку КТС у пацієнтів з покращеними (35,8 [24,4; 40,3]) і погіршеними (28,5 [19,1; 32,5]) результатами ($p > 0,1$), в процесі лікування АД у дітей основної групи різниця між медіанними

показниками цих двох підгруп склала 8,9 пунктів ($p = 0,016$ за U-критерієм Манна-Уїтні) (рис. 12.2).

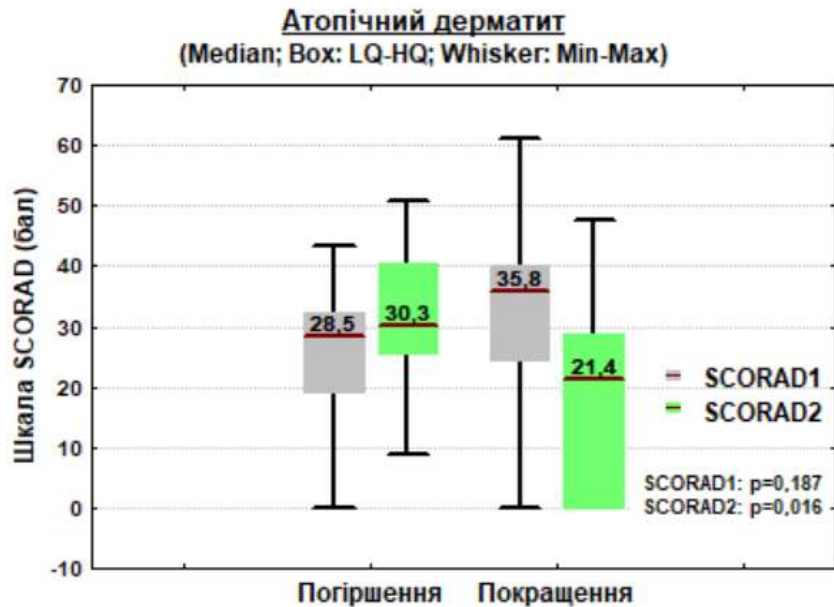


Рис. 12.2. Різні вектори динаміки індексу SCORAD у дітей, хворих на атопічний дерматит під час катамнестичного спостереження

У таблиці 12.5 продемонстрована динаміка індексу SCORAD в залежності від статі та вікової групи дитини.

Дані таблиці 12.5 свідчать про відсутність достовірної різниці у динаміці SCORAD в залежності від статі ($r_b = 0,070$, $p > 0,1$): у більшості пацієнтів обох вибірок результати лікування були позитивними (63,6 % хлопчиків і 71,4 % дівчаток). У вікових підгрупах були встановлені наступні зміни: найкращі результати отримано у віковій категорії дітей 7-11 років – покращення у 85,7 % дітей, погіршення – в одному випадку (14,3 %) при $p < 0,05$, найгірші – у дітей підгрупи від 4 до 6 років: погіршення у 60 % пацієнтів, покращення – у 40 % ($p > 0,1$). Водночас, в цілому достовірних асоціацій результатів лікування АД за SCORAD з віком пацієнтів не встановлено ($r_b = 0,319$, $p > 0,1$).

Таблиця 12.5

Динаміка індексу SCORAD залежно від віко-статевих характеристик дітей з atopічним дерматитом

| Показник | Варіант динаміки SCORAD | | |
|---|-------------------------|------------|--|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) |
| Стать : | | | |
| Хлопчики (n=22) | 8/ 36,4 % | 14/ 63,6 % | p ₁ =0,07/ p ₂ >0,1 |
| Дівчатка (n=7) | 2/ 28,6 % | 5/ 71,4 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| Асоціація динаміки індексу SCORAD зі статтю пацієнтів | rb = 0,070, p > 0,1 | | |
| Вік, роки : | | | |
| 0-3 (n=1) | 0/ 0 % | 1/ 100 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| 4-6 (n=5) | 3/ 60,0 % | 2/ 40,0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| 7-11 (n=7) | 1/ 14,3 % | 6/ 85,7 % | p ₁ =0,008/ p ₂ =0,029 |
| 12-18 (n=16) | 6/ 37,5 % | 10/ 62,5 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| Асоціація динаміки індексу SCORAD з віком пацієнтів | rb = 0,319, p > 0,1 | | |

Примітка. p₁ - за критерієм χ^2 Пірсона, p₂ - за ТКФ.

У таблиці 12.6 представлені дані щодо структури генотипних варіантів rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP*, rs_7216389 *ORMDL3* при покращенні або погіршенні плин у дітей за динамікою індексу SCORAD. Вони вказують на відсутність достовірних асоціацій між динамікою індексу SCORAD при АД і загальною генотип-структурою варіантів SNV генів rs_7927894 *FLG* (rb = 0,221, p > 0,1), rs_11466749 *TSLP* (rb = 0,240, p > 0,1), rs_7216389 *ORMDL3* (rb = 0,216, p > 0,1). Проте, відзначено окремі варіанти SNV, які потенційно збільшують вірогідність покращення АД за індексом SCORAD: варіант C/T rs_7927894 *FLG* призводить до покращення показників у 75,0 % хворих дітей (p < 0,05), G/G

rs_11466749 *TSLP* – у 100 % ($p \leq 0,1$), T/T rs_7216389 *ORMDL3* – у 80,0 % пацієнтів ($p < 0,05$).

Таблиця 12.6

Структура генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP*, rs_7216389 гену *ORMDL3* при покращенні або погіршенні показників індексу SCORAD у дітей з atopічним дерматитом

| Генотип | Варіант динаміки SCORAD | | | Асоціація, rb^{\wedge} |
|-----------------------------------|-------------------------|------------|------------------------------|----------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> | | | | |
| C/C (n=7) | 3/ 42,9 % | 4/ 57,1 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,221,$ $p > 0,1$ |
| C/T (n=16) | 4/ 25,0 % | 12/ 75,0 % | $p_2 = 0,005 / p_2 = 0,012$ | |
| T/T (n=6) | 3/ 50,0 % | 3/ 50,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> | | | | |
| A/A (n=16) | 6/ 37,5 % | 10/ 62,5 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,240,$ $p > 0,1$ |
| A/G (n=10) | 4/ 40,0 % | 6/ 60,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| G/G (n=3) | 0/ 0 % | 3/ 100 % | $p_1 = 0,014 / p_2 = 0,10$ | |
| SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | | | |
| C/C (n=7) | 3/ 42,9 % | 4/ 57,1 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,216,$ $p > 0,1$ |
| C/T (n=12) | 5/ 41,7 % | 7/ 58,3 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| T/T (n=10) | 2/ 20,0 % | 8/ 80,0 % | $p_1 = 0,007 / p_2 = 0,023$ | |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ; \wedge – асоціація динаміки індексу SCORAD з SNV відповідного гену.

Аналіз даних плин у АД залежно від структури варіантів rs_10052957 і rs_41423247 гену *hr-NR3C1*, представлених у таблиці 12.7, показав підвищення вірогідності до покращення АД у дітей за динамікою індексу SCORAD у 72,7 % носіїв гетерозиготного генотипу A/G rs_10052957 ($p \leq 0,1$) і 86,7 % носіїв генотипу C/G SNV rs_41423247 гену *hr-NR3C1* ($p < 0,001$).

Таблиця 12.7

Структура варіантів rs_10052957 *hr-NR3C1*, rs_41423247 *hr-NR3C1* при покращенні або погіршенні показників індексу SCORAD у дітей з атопічним дерматитом

| Генотип | Варіант динаміки SCORAD | | | Асоціація, rb^{\wedge} |
|---|-------------------------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> : | | | | |
| A/A (n=5) | 2/ 40,0 % | 3/ 60,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,118,$ $p > 0,1$ |
| A/G (n=11) | 3/ 27,3 % | 8/ 72,7 % | $p_1 = 0,033 / p_2 = 0,086$ | |
| G/G (n=13) | 5/ 38,5 % | 8/ 61,5 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| C/C (n=2) | 1/ 50,0 % | 1/ 50,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,420,$ $p = 0,045$ |
| C/G (n=15) | 2/ 13,3 %* | 13/ 86,7 %* | $p_1 < 0,001 / p_2 < 0,001$ | |
| G/G (n=12) | 7/ 58,3 % | 5/ 41,7 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ; * - $p = 0,037$ порівняно з варіантом G/G; \wedge – асоціація динаміки індексу SCORAD з SNV відповідного гену.

Далі розглянуто асоціації комбінацій причинних генотипів за досліджуваними SNV (C/T rs_7927894 *FLG*+T/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG*+C/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG*+A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7927894 *FLG*+C/T rs_10052957 *hr-NR3C1*, C/T rs_7927894 *FLG*+C/G rs_41423247 *hr-NR3C1*) з основними векторами динаміки SCORAD (табл. 12.8).

Як можна бачити з таблиці 12.8, єдиними комбінаціями SNV, які продемонстрували достовірні зміни динаміки АД за індексом SCORAD, є C/T rs_7927894 *FLG*+T/T rs_7216389 *ORMDL3* та C/T rs_7927894 *FLG*+C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* – за їх наявності покращення АД відзначається у 100 % ($p < 0,01$) і 85,7 % ($p < 0,05$) дітей відповідно.

Таблиця 12.8

Структура комбінацій варіантів досліджуваних SNV при покращенні або погіршенні показників індексу SCORAD у дітей з atopічним дерматитом

| Генотип | Варіант динаміки SCORAD | | |
|--|-------------------------|------------|---|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + T/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=5) | 0/ 0 % | 5/ 100 % | p ₁ =0,002/ p ₂ =0,008 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=5) | 2/ 40,0 % | 3/ 60,0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/A SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> (n=9) | 3/ 33,3 % | 6/ 66,7 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/G SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=7) | 1/ 14,3 % | 6/ 85,7 % | p ₁ =0,008/ p ₂ =0,029 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/G SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=6) | 2/ 33,3 % | 4/ 66,7 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |

Примітка. p₁ - за критерієм χ^2 Пірсона, p₂ - за ТКФ

Динаміка показників SCORAD після проведеного лікування АД вивчена у 9 дітей, хворих на моноорганний фенотип АД. Встановлено покращення (зниження) даного індексу у 66,7 % (n=6) та погіршення (підвищення) у 33,3 % (n=3) пацієнтів (p > 0,1 за критеріями χ^2 та ТКФ).

На тлі порівняних рівнів SCORAD на початку КТС у пацієнтів з покращеними (32,2 [14,2; 45,8]) і погіршеними (32,5 [31,4; 43,3]) результатами (p > 0,1), в процесі лікування у дітей, хворих на моноорганний фенотип АД, різниця між медіанними показниками склала 16,8 одиниць (p = 0,020 за U-критерієм Манна-Уїтні). Дана тенденція впливу проведеного лікування на динаміку медіан вказаного індексу відображена на рисунку 12.3.

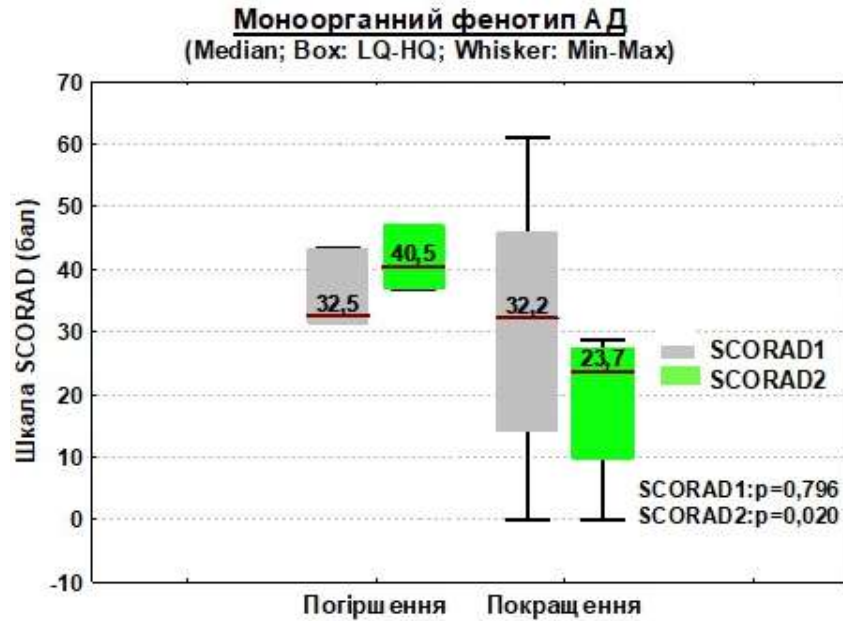


Рис. 12.3. Динаміка медіан індексу SCORAD у дітей, хворих на моноорганний фенотип атопічного дерматиту

У таблиці 12.9 наведені дані асоціацій генотипної структури відносно динаміки індексу SCORAD при даному фенотипі.

Дані таблиці 12.9 дозволяють виокремити 2 варіанти SNV, які мають достовірні асоціації з покращенням стану дітей, хворих на моноорганний фенотип АД, за динамікою показника SCORAD – 100 % носіїв гетерозиготного генотипу A/G rs_10052957 ($p < 0,05$) і генотипу C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* ($p < 0,01$) мали суттєве зниження індексу SCORAD.

Всі одиничні випадки носійства комбінацій досліджених генотипів: C/T SNV rs_7927894 *FLG* та T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3* (n=2), C/T SNV rs_7927894 *FLG* та A/G SNV rs_10052957 *hr-NR3C1* (n=2), C/T SNV rs_7927894 *FLG* та C/G SNV rs_41423247 *hr-NR3C1* (n=2) у дітей з моноорганним фенотипом АД мали позитивну динаміку за SCORAD (покращення у 100 % пацієнтів), але через невелику кількість спостережень ці зміни були статистично незначимими ($p > 0,1$). Достовірні результати можливо отримати при збільшенні кількості пацієнтів у наступних дослідженнях.

Таблиця 12.9

**Генотип-структура асоціацій SNV та динаміки індексу
SCORAD при моноорганному фенотипі atopічного дерматиту у дітей**

| Генотип | Варіант динаміки SCORAD | | | Асоціація, rb [^] |
|--------------------------------------|-------------------------|------------|--|-------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> | | | | |
| C/C (n=2) | 0/ 0 % | 2/ 100 % | p ₁ =0,046/ p ₂ > 0,1 | rb = 0,378, p > 0,1 |
| C/T (n=3) | 1/ 33,3 % | 2/ 66,7 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| T/T (n=4) | 2/ 50,0 % | 2/ 50,0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> | | | | |
| A/A (n=4) | 2/ 50,0 % | 2/ 50,0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | rb = 0,316, p > 0,1 |
| A/G (n=5) | 1/ 20,0 % | 4/ 80,0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| G/G (n=0) | - | - | - | |
| SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | | | |
| C/C (n=1) | 1/ 100 % | 0/ 0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | rb = 0,459, p > 0,1 |
| C/T (n=3) | 1/ 33,3 % | 2/ 66,7 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| T/T (n=5) | 1/ 20,0 % | 4/ 80,0% | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| A/A (n=1) | 0/ 0 % | 1/ 100 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | rb = 0,620, p = 0,060 |
| A/G (n=4) | 0/ 0 % | 4/ 100 % | p ₁ =0,005/ p ₂ =0,029 | |
| G/G (n=4) | 3/ 75,0 % | 1/ 25,0% | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| C/C (n=0) | - | - | - | rb = 1,0, p = 0,003 |
| C/G (n=6) | 0/ 0 % | 6/ 100 % | p ₁ =0,001/ p ₂ =0,002 | |
| G/G (n=3) | 3/ 100 % | 0/ 0 % | p ₁ =0,014/ p ₂ =0,10 | |

Примітка. p₁ - за критерієм χ^2 Пірсона, p₂ - за ТКФ; ^ – асоціація динаміки індексу SCORAD з SNV відповідного гену.

12.1.2. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на поліорганний фенотип атопічного дерматиту, поєднаного з алергічним ринітом та/або ринокон'юнктивітом

Аналіз даних КТС за динамікою АД у 10 дітей, в яких він суміщений із АР/АРК, показав позитивні зміни (зменшення індексу SCORAD з 37,2 [37,0; 39,4] до 26,6 [21,4; 36,9] одиниць, $p = 0,028$ за W-критерієм Вілкоксона) у 6 (60,0 %) пацієнтів і негативну динаміку (збільшення індексу SCORAD з 23,2 [9,6; 29,9] до 26,8 [16,4; 40,3] одиниць, $p = 0,068$ за W-критерієм Вілкоксона) у 4 (40,0 %) випадках ($p > 0,1$ за критеріями χ^2 та ТКФ).

У таблиці 12.10 наведені дані про асоціації досліджуваних генотипів з динамікою індексу SCORAD при поліорганному фенотипі АД+АР/АРК.

Таблиця 12.10

Генотип-структура асоціацій SNV та динаміки індексу SCORAD при поліорганному фенотипі атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у дітей

| Показник | Варіант динаміки SCORAD | | | Асоціація, rb^{\wedge} |
|-----------------------------------|-------------------------|------------|----------------------------------|----------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> : | | | | |
| C/C (n=3) | 2/ 66,7 % | 1/ 33,3 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,522,$ $p > 0,1$ |
| C/T (n=6) | 1/ 16,7 % | 5/ 83,3 % | $p_1 = 0,021 / p_2 = 0,08$ | |
| T/T (n=1) | 1/ 100 % | 0/ 0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> | | | | |
| A/A (n=4) | 2/ 50,0 % | 2/ 50,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,378,$ $p > 0,1$ |
| A/G (n=4) | 2/ 50,0 % | 2/ 50,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| G/G (n=2) | 0/ 0 % | 2/ 100 % | $p_1 = 0,046 / p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | | | |
| C/C (n=4) | 2/ 50,0 % | 2/ 50,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,243,$ $p > 0,1$ |
| C/T (n=4) | 1/ 25,0 % | 3/ 75,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| T/T (n=2) | 1/ 50,0 % | 1/ 50,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |

| Показник | Варіант динаміки SCORAD | | | Асоціація, rb^{\wedge} |
|---|-------------------------|------------|------------------------------|----------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| <i>SNV rs_10052957</i> гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| A/A (n=2) | 2/ 100 % | 0/ 0 % | $p_1=0,046/ p_2>0,1$ | $rb = 0,529,$ $p > 0,1$ |
| A/G (n=3) | 1/ 33,3 % | 2/ 66,7 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | |
| G/G (n=5) | 1/ 20,0 % | 4/ 80,0 % | $p_1=0,058/ p_2>0,1$ | |
| <i>SNV rs_41423247</i> гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| C/C (n=1) | 1/ 100 % | 0/ 0 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | $rb = 0,397,$ $p > 0,1$ |
| C/G (n=5) | 2/ 40,0 % | 3/ 60,0 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | |
| G/G (n=4) | 1/ 25,0 % | 3/ 75,0 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ; \wedge – асоціація динаміки індексу SCORAD з SNV відповідного гену.

За даними таблиці 12.10 можна бачити, що кількість достовірних асоціацій з динамікою SCORAD при комбінованому фенотипі АД+АР/АРК менша, ніж при моноорганному фенотипі АД. Зокрема, позитивні результати досягнуто у 83,3 % носіїв генотипного варіанту C/T rs_7927894 *FLG* ($p = 0,021$ і $p = 0,08$ за критеріями χ^2 і ТКФ). В інших випадках переважного покращення SCORAD як показника АД при даному фенотипі у дітей (у 80 % носіїв варіанту G/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та у 100 % варіанту G/G rs_11466749 *TSLP*) результати не досягли прийнятого рівня статистичної значущості, можливо через невелику кількість спостережень.

Подібно результатам лікування дітей з моноорганним фенотипом АД, при поліорганному фенотипі АД+АР/АРК немає достовірних асоціацій між носійством комбінованих причинних генотипів та динамікою індексу SCORAD ($p>0,1$).

12.1.3. Динаміка індексу SCORAD у дітей, хворих на завершений поліорганний фенотип атопічного маршу

Аналіз даних КТС за динамікою АД проведений у 10 дітей, в яких він поєднаний із усіма супутніми патологіями в рамках АМ - АР/АРК та БА.

Підвищення (погіршення) індексу SCORAD відбулося у 3 (30,0 %), а зниження (покращення) – у 7 (70,0 %) дітей даної підгрупи ($p = 0,074$ за критерієм χ^2).

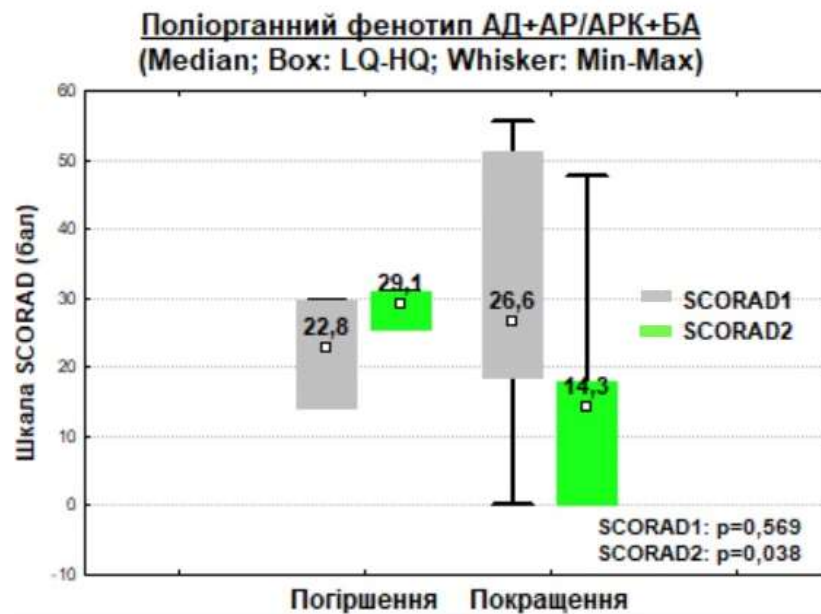


Рис. 12.4. Динаміка медіан індексу SCORAD у дітей, хворих на завершений поліорганний фенотип atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма

На тлі порівняних середніх рівнів SCORAD на початку КТС у пацієнтів з покращеними (26,6 [18,5; 51,2]) і погіршеними (22,8 [14,2; 29,7]) результатами ($p > 0,1$), в процесі лікування АД різниця між медіанними показниками склала 14,8 одиниць ($p = 0,038$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Дана тенденція впливу проведеного лікування на динаміку медіан вказаного індексу відображена на рисунку 12.4.

У таблиці 12.11 наведено структуру генотип-асоціацій з динамікою SCORAD у пацієнтів даної фенотипної підгрупи.

Дані таблиці 12.11 вказують на достовірні ролі окремих генотипів у динаміці індексу SCORAD при АД у дітей з завершеним поліорганним фенотипом АД+АР/АРК+БА: 100 % носіїв гетерозиготного генотипу C/G rs_ 41423247 гену

hr-NR3C1 ($p = 0,005/ p = 0,029$) і гомозиготного варіанту T/T rs_7216389 гену *ORMDL3* ($p = 0,014/ p = 0,1$) мали суттєве зниження індексу SCORAD.

Таблиця 12.11

**Генотип-структура асоціацій SNV та динаміки індексу SCORAD при
завершеному поліорганному фенотипі atopічний дерматит + алергічний
риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма у дітей**

| Показник | Варіант динаміки SCORAD | | | Асоціація, rb [^] |
|--------------------------------------|-------------------------|------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p)* | |
| SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> | | | | |
| C/C (n=2) | 1/ 50,0 % | 1/ 50,0 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | rb = 0,275, p > 0,1 |
| C/T (n=7) | 2/ 28,6 % | 5/ 71,4 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |
| T/T (n=1) | 0/ 0 % | 1/ 100 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> | | | | |
| A/A (n=8) | 2/ 25,0 % | 6/ 75,0 % | $p_1 = 0,046/ p_2 > 0,1$ | rb = 0,471, p > 0,1 |
| A/G (n=1) | 1/ 100 % | 0/ 0 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |
| G/G (n=1) | 0/ 0 % | 1/ 100 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | | | |
| C/C (n=2) | 0/ 0 % | 2/ 100 % | $p_1 = 0,046/ p_2 > 0,1$ | rb = 0,548, p > 0,1 |
| C/T (n=5) | 3/ 60,0 % | 2/ 40,0 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |
| T/T (n=3) | 0/ 0 % | 3/ 100 % | $p_1 = 0,014/ p_2 = 0,1$ | |
| SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| A/A (n=2) | 0/ 0 % | 2/ 100 % | $p_1 = 0,046/ p_2 > 0,1$ | rb = 0,378, p > 0,1 |
| A/G (n=4) | 2/ 50,0 % | 2/ 50,0 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |
| G/G (n=4) | 1/ 25,0 % | 3/ 75,0 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| C/C (n=1) | 0/ 0 % | 1/ 100 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | rb = 0,548, p > 0,1 |
| C/G (n=4) | 0/ 0 % | 4/ 100 % | $p_1 = 0,005/ p_2 = 0,029$ | |
| G/G (n=5) | 3/ 60,0 % | 2/ 40,0 % | $p_1 > 0,1/ p_2 > 0,1$ | |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ; ^ – асоціація динаміки індексу SCORAD з SNV відповідного гену.

У таблиці 12.12 наведені дані структури генотипних комбінацій залежно від динаміки індексу SCORAD при досліджуваному фенотипі. Дані таблиці свідчать про наявність 2 комбінацій причинних генотипів, які мають амбівалентний вплив на динаміку індексу SCORAD при повному поліорганному фенотипі АД+АР/АРК+БА: C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 гену *ORMDL3* та C/T rs_7927894 гену *FLG* + A/G rs_10052957 гену *hr-NR3C1* погіршують його у 66,7 % та покращують у 33,3% хворих дітей ($p > 0,1$).

Таблиця 12.12

Генотип-структура асоціацій комбінованих варіантів SNV та динаміки індексу SCORAD при завершеному поліорганному фенотипі атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма у дітей

| Показник | Варіант динаміки SCORAD | | |
|--|-------------------------|------------|------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + T/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=2) | 0/ 0 % | 2/ 100 % | $p_1=0,046/ p_2>0,1$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=3) | 2/ 66,7 % | 1/ 33,3 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/A SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> (n=6) | 1/ 16,7 % | 5/ 83,3 % | $p_1=0,021/ p_2=0,08$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/G SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=2) | 0/ 0 % | 2/ 100 % | $p_1=0,046/ p_2>0,1$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/G SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=3) | 2/ 66,7 % | 1/ 33,3 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ.

Водночас, комбінація генотипів C/T rs_7927894 *FLG*+ A/A rs_11466749 *TSLP* продемонструвала достовірні зміни динаміки АД за індексом SCORAD – покращення АД відзначалося у 83,3 % дітей ($p = 0,021/ p = 0,08$) даної фенотипної підгрупи. У випадках носійства комбінацій досліджених генотипів: C/T SNV rs_7927894 *FLG*+T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3* (n=2) і C/T SNV rs_7927894 *FLG*+ C/G SNV rs_41423247 *hr-NR3C1* (n=2) також відзначено позитивну динаміку за SCORAD (покращення у 100 % пацієнтів), але через невелику кількість спостережень ці зміни були статистично незначимими ($p > 0,1$).

12.2. Динаміка АСТ-тесту у дітей, хворих на бронхіальну астму

12.2.1. Динаміка АСТ-тесту у дітей, хворих на бронхіальну астму у формі моноорганного та комбінованих поліорганних фенотипів

Динаміка показників АСТ-тесту після проведеного лікування БА вивчена у 55 дітей, хворих на моноорганний фенотип БА та його поліорганні похідні. Серед них 44 (80,0 %) хлопчиків і 11 (20,0 %) дівчаток, медіана віку 13 [10; 16] років. Тривалість КТС коливалася від 1 до 2,8 років, в середньому – 1,7 [1,3; 2,2] років.

Результати аналізу даних свідчать про позитивний вплив проведеного лікування на динаміку показників АСТ – загальний медіанний показник підвищився з 22,0 [19,0; 24,0] до 23,0 [21,0; 24,0] балів по закінченню КТС при $p=0,007$ за W-критерієм Вілкоксона (рис. 12.5).

Покращення (підвищення) даного показника відзначено у 76,4 % (n=42) та погіршення (зменшення) у 23,6 % (n=13) хворих ($p < 0,001$ за критерієм χ^2). Зміна показників тесту АСТ у підгрупах у динаміці була протилежною. У пацієнтів з негативною динамікою впродовж КТС були кращі вихідні показники АСТ (24,0 [23,0; 25,0]), які достовірно зменшились до 20 [18,0; 22,0] балів ($p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона) наприкінці КТС, в той час як у пацієнтів з покращенням стану в процесі лікування БА показники АСТ підвищились з 20,0 [18,0; 23,0] до

24,0 [23,0; 25,0] балів ($p < 0,001$), а різниця між медіанними показниками у підгрупах склала 4 бали ($p < 0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні) (рис. 12.6).

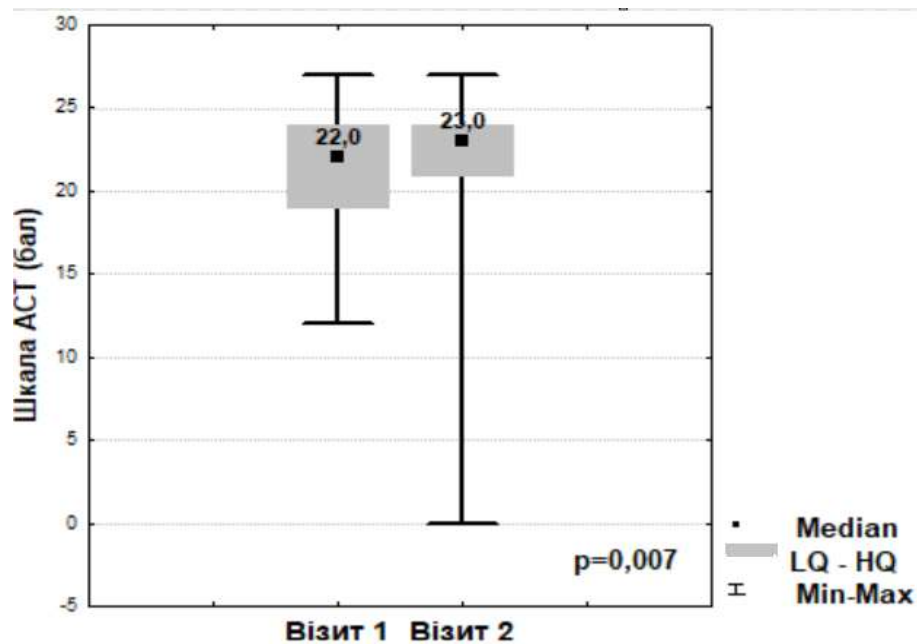


Рис. 12.5. Динаміка АСТ-тесту під час катamnестичного спостереження у дітей з бронхіальною астмою

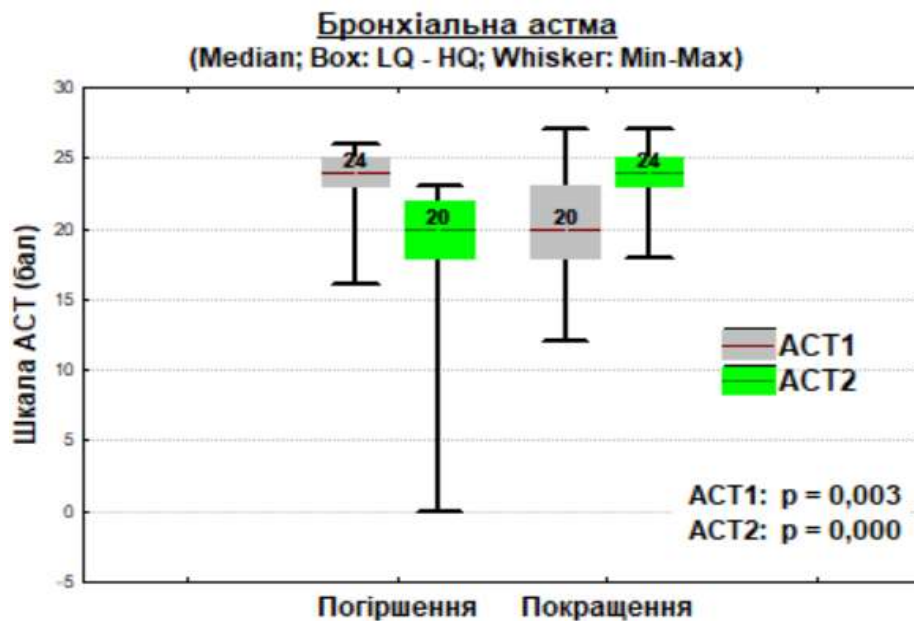


Рис. 12.6. Різні вектори динаміки показників АСТ-тесту у дітей, хворих на бронхіальну астму, під час катamnестичного спостереження

У таблиці 12.13 наведена динаміка показника АСТ-тесту в залежності від статі та вікової групи дітей з БА.

Таблиця 12.13

Значення АСТ-тесту залежно від віко-статевих характеристик дітей з бронхіальною астмою

| Показник | Варіант динаміки АСТ | | |
|---|----------------------|------------|--|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) |
| Стать : | | | |
| Хлопчики (n=44) | 11/ 25,0 % | 33/ 75,0 % | p ₁ <0,001/ p ₂ <0,001 |
| Дівчатка (n=11) | 2/ 18,2 % | 9/ 81,8 % | p ₁ =0,003/ p ₂ =0,009 |
| Асоціація динаміки показників АСТ зі статтю пацієнтів | rb = 0,064, p > 0,1 | | |
| Вік, роки : | | | |
| 4-6 (n=1) | 0/ 0 % | 1/ 100 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| 7-11 (n=19) | 3/ 15,8 % | 16/ 84,2 % | p ₁ <0,001/ p ₂ <0,001 |
| 12-18 (n=35) | 10/ 28,6 % | 25/ 71,4 % | p ₁ <0,001/ p ₂ <0,001 |
| Асоціація динаміки показників АСТ з віком пацієнтів | rb = 0,159, p > 0,1 | | |

Примітка. p₁ - за критерієм χ^2 Пірсона, p₂ - за ТКФ.

Дані таблиці 12.13 демонструють достовірне покращення БА за АСТ у $\frac{3}{4}$ хлопчиків та більше, ніж у $\frac{3}{4}$ дівчаток (p<0,001; p=0,003/ p=0,009). Відносно віку, охоплення покращенням знижувалося – від 84,2% дітей у віковій підгрупі 7-11 років до 71,4% дітей у підгрупі 12-18 років (p<0,001). Достовірних асоціацій між статтю або віком дітей та динамікою АСТ встановлено не було.

У таблицях 12.14 та 12.15 представлені дані щодо структури генотипних варіантів rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP*, rs_7216389 *ORMDL3* та rs_10052957

hr-NR3C1, rs_41423247 *hr-NR3C1* при покращенні або погіршенні плин у дітей за динамікою показників АСТ-тесту.

Таблиця 12.14

Структура генотипів rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP*, rs_7216389 *ORMDL3* при покращенні або погіршенні показників АСТ-тесту у дітей з бронхіальною астмою

| Показник | Варіант динаміки АСТ | | | Асоціація, rb^{\wedge} |
|-------------------------------------|----------------------|------------|------------------------------|------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> | | | | |
| C/C (n=24) | 6/ 25,0 % | 18/ 75,0 % | $p_1 < 0,001 / p_2 = 0,001$ | $rb = 0,035,$ $p > 0,1$ |
| C/T (n=26) | 6/ 23,1 % | 20/ 76,9 % | $p_1 < 0,001 / p_2 < 0,001$ | |
| T/T (n=5) | 1/ 20,0 % | 4/ 80,0 % | $p_1 = 0,058 / p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> : | | | | |
| A/A (n=32) | 5/ 15,6 % | 27/ 84,4 % | $p_1 < 0,001 / p_2 < 0,001$ | $rb = 0,244,$ $p > 0,1$ |
| A/G (n=18) | 7/ 38,9 % | 11/ 61,1 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | |
| G/G (n=5) | 1/ 20,0 % | 4/ 80,0 % | $p_1 = 0,058 / p_2 > 0,1$ | |
| SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> : | | | | |
| C/C (n=10) | 4/ 40,0 % | 6/ 60,0 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,279,$ $p = 0,098$ |
| C/T (n=23) | 7/ 30,4 % | 16/ 69,6 % | $p_1 = 0,008 / p_2 = 0,017$ | |
| T/T (n=22) | 2/ 9,1 % | 20/ 90,9 % | $p_1 < 0,001 / p_2 < 0,001$ | |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ; \wedge – асоціація динаміки показників АСТ-тесту з SNV відповідного гену.

Дані таблиці 12.14 демонструють наступні достовірні тенденції впливу генотипних варіантів на динаміку БА за АСТ: покращення у $\frac{3}{4}$ носіїв C/C rs_7927894 *FLG* та у більше, ніж $\frac{3}{4}$ C/T rs_7927894 *FLG* ($p < 0,001$); покращення більше, ніж у $\frac{4}{5}$ носіїв генотипу A/A rs_11466749 *TSLP* ($p < 0,001$); покращення настає у $\frac{2}{3}$ носіїв генотипу rs C/T_7216389 *ORMDL3* та $\frac{9}{10}$ носіїв T/T_7216389 *ORMDL3* ($p = 0,008 / p = 0,017; p < 0,001$).

Таблиця 12.15

Структура варіантів rs_10052957 *hr-NR3C1*, rs_41423247 *hr-NR3C1* при покращенні або погіршенні показників АСТ-тесту у дітей з бронхіальною астмою

| Генотип | Варіант динаміки АСТ | | | Асоціація, rb^{\wedge} |
|--------------------------------------|----------------------|------------|------------------------------|----------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| A/A (n=6) | 2/ 33,3 % | 4/ 66,7 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ | $rb = 0,110,$ $p > 0,1$ |
| A/G (n=23) | 6/ 26,1 % | 17/ 73,9 % | $p_1 = 0,001 / p_2 = 0,003$ | |
| G/G (n=26) | 5/ 19,2 % | 21/ 80,8 % | $p_1 < 0,001 / p_2 < 0,001$ | |
| SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| C/C (n=5) | 0/ 0 % | 5/ 100 % | $p_1 = 0,002 / p_2 = 0,008$ | $rb = 0,179,$ $p > 0,1$ |
| C/G (n=25) | 7/ 28,0 % | 18/ 72,0 % | $p_1 = 0,002 / p_2 = 0,004$ | |
| G/G (n=25) | 6/ 24,0 % | 19/ 76,0 % | $p_1 < 0,001 / p_2 < 0,001$ | |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ; \wedge – асоціація динаміки показників АСТ-тесту з SNV відповідного гену.

Дані таблиці 12.15 демонструють наступні достовірні тенденції динаміки БА за АСТ: покращення у більше, ніж 7/10 носіїв генотипу A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та G/G rs_10052957 *hr-NR3C1* ($p < 0,001$); покращення більше, ніж у 7/10 носіїв генотипу C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* та G/G rs_41423247 *hr-NR3C1* ($p = 0,002 / p = 0,004$; $p < 0,001$). Достовірних асоціацій між досліджуваними генотипами та динамікою БА за АСТ встановлено не було.

Дані таблиці 12.16 вказують на достовірні тенденції впливу комбінацій досліджуваних генотипів на динаміку БА за АСТ у дітей групи КТС: C/T SNV rs_7927894 *FLG*+T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3* призводить до покращення у всіх хворих ($p < 0,001$); C/T SNV rs_7927894 *FLG*+ A/A SNV rs_11466749 *TSLP* та C/T SNV rs_7927894 *FLG*+ C/G SNV rs_41423247 *hr-NR3C1* призводять до покращення у більше, ніж 8/10 хворих ($p < 0,001$; $p = 0,003 / p = 0,009$); C/T SNV rs_7927894 *FLG*+

A/G SNV rs_10052957 *hr-NR3C1* призводить до покращення у 8/10 хворих ($p=0,007/p=0,023$).

Таблиця 12.16

Структура комбінацій варіантів досліджуваних SNV при покращенні або погіршенні показників АСТ-тесту у дітей з бронхіальною астмою

| Генотип | Варіант динаміки АСТ | | |
|--|----------------------|------------|----------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + T/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=10) | 0/ 0 % | 10/ 100 % | $p_1 < 0,001 /$ $p_2 < 0,001$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=12) | 4/ 33,3 % | 8/ 66,7 % | $p_1 > 0,1 / p_2 > 0,1$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/A SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> (n=17) | 2/ 11,8 % | 15/ 88,2 % | $p_1 < 0,001 /$ $p_2 < 0,001$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/G SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=11) | 2/ 18,2 % | 9/ 81,8 % | $p_1 = 0,003 /$ $p_2 = 0,009$ |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/G SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=10) | 2/ 20,0 % | 8/ 80,0 % | $p_1 = 0,007 /$ $p_2 = 0,023$ |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ.

Динаміка показників АСТ-тесту після проведеного лікування БА вивчена у 7 дітей, хворих на моноорганний фенотип БА. Встановлено покращення (підвищення) даного показника у 57,1 % (n=4) та погіршення (зниження) у 42,9 % (n=3) пацієнтів ($p > 0,1$ за критеріями χ^2 та ТКФ).

В динаміці спостереження відзначено достовірне зменшення середнього балу АСТ-тесту у пацієнтів з погіршеними результатами з 24,0 [24,0; 25,0] до 22,0 [21,0; 22,0] балів при $p = 0,049$ (за критерієм Вілкоксона), в той час як у другій підгрупі дітей відповідні показники збільшились з 20,0 [14,0; 25,5] до 23,5 [21,5; 26,0] балів ($p = 0,048$).

У таблиці 12.17 наведені дані асоціацій структури генотипів відносно динаміки показників АСТ-тесту при даному фенотипі.

Таблиця 12.17

Асоціації генотипів SNV генів та динаміки АСТ-тесту при моноорганному фенотипі бронхіальної астми у дітей

| Показник | Варіант динаміки АСТ | | | Асоціація, rb [^] |
|--------------------------------------|----------------------|------------|--|-------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> | | | | |
| C/C (n=6) | 2/ 33,3 % | 4/ 66,7 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | rb = 0,426, p > 0,1 |
| C/T (n=1) | 1/ 100 % | 0/ 0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| T/T (n=0) | - | - | - | |
| SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> | | | | |
| A/A (n=3) | 2/ 66,7 % | 1/ 33,3 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | rb = 0,616, p > 0,1 |
| A/G (n=3) | 0/ 0 % | 3/ 100 % | p ₁ =0,014/ p ₂ =0,1 | |
| G/G (n=1) | 1/ 100 % | 0/ 0 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | | | |
| C/C (n=2) | 1/ 50 % | 1/ 50 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | rb = 0,333, p > 0,1 |
| C/T (n=4) | 2/ 50 % | 2/ 50 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| T/T (n=1) | 0/ 0 % | 1/ 100 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| A/A (n=0) | - | - | - | rb = 0,164, p > 0,1 |
| A/G (n=4) | 2/ 50 % | 2/ 50 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| G/G (n=3) | 1/ 33,3 % | 2/ 66,7 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| C/C (n=0) | - | - | - | rb = 0,164, p > 0,1 |
| C/G (n=4) | 2/ 50 % | 2/ 50 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |
| G/G (n=3) | 1/ 33,3 % | 2/ 66,7 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 | |

Примітка. p₁ - за критерієм χ^2 Пірсона, p₂ - за ТКФ; ^ – асоціація динаміки показників АСТ-тесту з SNV відповідного гену.

Дані таблиці вказують на єдиний достовірний вплив генотипного варіанту на досліджувану динаміку АСТ – покращення у всіх носіїв генотипу A/G rs_11466749 *TSLP* ($p=0,014/p=0,1$). Щодо всіх інших досліджуваних генотипів, рівно як їх асоціацій з динамікою БА за АСТ, достовірних тенденцій зафіксовано не було.

12.2.2. Динаміка АСТ-тесту у дітей, хворих на поліорганний фенотип бронхіальної астми, поєднаної з алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом

Аналіз даних КТС за динамікою БА у 33 дітей, в яких він поєднаний із АР/АРК, показав позитивні зміни (підвищення бальної оцінки за АСТ-тестом з 19,0 [18,0; 23,0] до 23,0 [23,0; 25,0] балів, $p < 0,001$ за W-критерієм Вілкоксона) у 26 (78,8 %) пацієнтів і негативну динаміку (зменшення бальної оцінки з 24,0 [20,0; 24,0] до 19,0 [17,0; 20,0] одиниць, $p = 0,018$ за W-критерієм) у 7 (21,2 %) випадках ($p < 0,001$ за критеріями χ^2 та ТКФ).

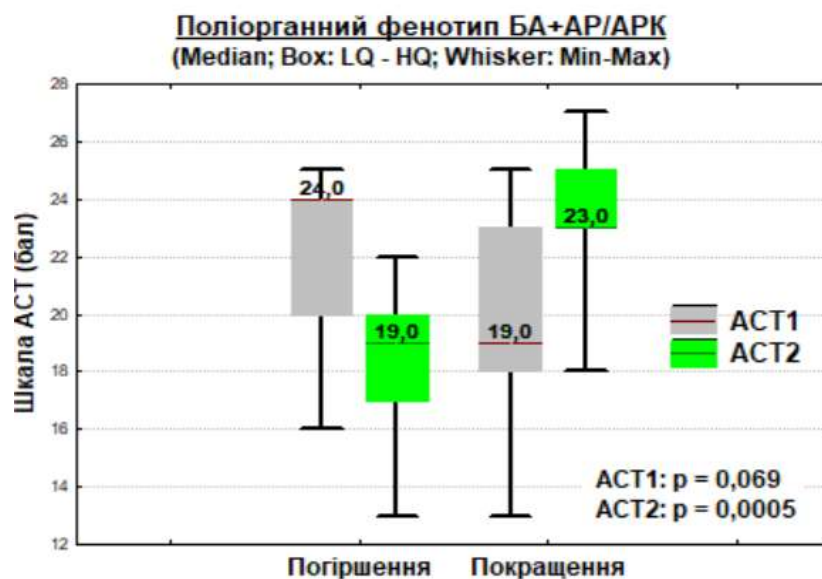


Рис. 12.7. Динаміка медіан показників АСТ-тесту у дітей, хворих на поліорганний фенотип бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт

У підсумку, на тлі більш низької бальної оцінки за АСТ-тестом на початку КТС у пацієнтів з покращеними результатами ($p = 0,069$), в процесі лікування у дітей, хворих на поліорганний фенотип БА+АР/АРК, різниця між медіанними

показниками АСТ-тесту склала 4 одиниці ($p = 0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні) (рис. 12.7).

У таблиці 12.8 наведені дані про асоціації досліджуваних генотипів з динамікою показників АСТ-тесту при поліорганному фенотипі БА+АР/АРК.

Таблиця 12.8

Генотип-структура асоціацій SNV та динаміки показників АСТ-тесту при поліорганному фенотипі бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт у дітей

| Генотип | Варіант динаміки АСТ | | | Асоціація, rb^{\wedge} |
|--------------------------------------|----------------------|------------|----------------------------------|------------------------------|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) | |
| SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> | | | | |
| C/C (n=14) | 4/ 28,6 % | 10/ 71,4 % | $p_1=0,023/ p_2=0,057$ | $rb = 0,175,$ $p > 0,1$ |
| C/T (n=15) | 2/ 13,3 % | 13/ 86,7 % | $p_1<0,001/ p_2<0,001$ | |
| T/T (n=4) | 1/ 25,0 % | 3/ 75,0 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | |
| SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> | | | | |
| A/A (n=19) | 2/ 10,5 % | 17/ 89,5 % | $p_1<0,001/ p_2<0,001$ | $rb = 0,358,$ $p = 0,089$ |
| A/G (n=12) | 5/ 41,7 % | 7/ 58,3 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | |
| G/G (n=2) | 0/ 0 % | 2/ 100 % | $p_1=0,046/ p_2>0,1$ | |
| SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> | | | | |
| C/C (n=7) | 2/ 28,6 % | 5/ 71,4 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | $rb = 0,203,$ $p > 0,1$ |
| C/T (n=10) | 3/ 30,0 % | 7/ 70,0 % | $p_1=0,074/ p_2>0,1$ | |
| T/T (n=16) | 2/ 12,5 % | 14/ 87,5 % | $p_1<0,001/ p_2<0,001$ | |
| SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| A/A (n=4) | 1/ 25,0 % | 3/ 75,0 % | $p_1>0,1/ p_2>0,1$ | $rb = 0,090,$ $p > 0,1$ |
| A/G (n=12) | 3/ 25,0 % | 9/ 75,0 % | $p_1=0,014/ p_2=0,039$ | |
| G/G (n=17) | 3/ 17,6 % | 14/ 82,4 % | $p_1<0,001/ p_2<0,001$ | |
| SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> | | | | |
| C/C (n=3) | 0/ 0 % | 3/ 100 % | $p_1=0,014/ p_2=0,1$ | $rb = 0,249,$ $p > 0,1$ |
| C/G (n=16) | 5/ 31,3 % | 11/ 68,8 % | $p_1=0,034/ p_2=0,076$ | |
| G/G (n=14) | 2/ 14,3 % | 12/ 85,7 % | $p_1<0,001/ p_2<0,001$ | |

Примітка. p_1 - за критерієм χ^2 Пірсона, p_2 - за ТКФ; \wedge – асоціація динаміки показників АСТ-тесту з SNV відповідного гену.

З таблиці 12.8 можна узагальнити декілька тенденцій щодо впливу досліджуваних SNV на плин БА у дітей. По-перше, SNV rs_7927894 *FLG* не має достовірних асоціацій з динамікою БА за АСТ у дітей; водночас, у більше, ніж 8/10 носіїв гетерозиготного генотипу C/T достовірно настає покращення ($p < 0,001$). По-друге, у носіїв гетерозиготних генотипів A/A та G/G rs_11466749 *TSLP* є пряма асоціація з тенденцією до достовірності з покращенням динаміки БА за АСТ: у більше, ніж 8/10 дітей з варіантом A/A та у всіх дітей з варіантом G/G ($p < 0,001$; $p = 0,046$). По-третє, покращення динаміки БА за АСТ настає більше, ніж у 8/10 дітей-носіїв гомозиготного генотипу T/T rs_7216389 *ORMDL3* ($p < 0,001$) – без достовірних асоціацій з даним SNV загалом. У четвертих, без достовірних асоціацій, однак, гетерозиготний генотип A/G rs 10052957 *hr-NR3C1* призводить до достовірного покращення у $\frac{3}{4}$, а гомозиготний G/G rs 10052957 *hr-NR3C1* – у більше, ніж 8/10 хворих ($p_1 = 0,014$ / $p_2 = 0,039$; $p < 0,001$). У п'ятих, не було зафіксовано достовірних асоціацій між носійством варіантів SNV rs_41423247 *hr-NR3C1* та динамікою БА а АСТ у дітей; водночас, клінічне покращення наступило більше ніж у 2/3 дітей-носіїв гетерозиготного генотипу C/G та у більше, ніж 8/10 дітей-носіїв гомозиготного генотипу G/G ($p = 0,034$ / $p = 0,076$; $p < 0,001$).

Дані таблиці 12.19 вказують на декілька достовірних тенденцій впливу комбінацій SNV на динаміку БА за АСТ у дітей: при носійстві C/T rs_7927894 *FLG*+T/T rs_7216389 *ORMDL3* та C/T rs_7927894 *FLG*+ A/A rs_11466749 *TSLP* покращення настає у всіх дітей ($p < 0,001$ / $p = 0,002$); при носійстві C/T rs_7927894 *FLG*+ C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* та C/T rs_7927894 *FLG*+ A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* покращення настає у більше, ніж 8/10 дітей ($p = 0,021$ / $p = 0,08$).

Таблиця 12.19

Структура комбінацій варіантів досліджуваних SNV при покращенні або погіршенні показників АСТ-тесту у дітей з фенотипом бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт

| Генотип | Варіант динаміки АСТ | | |
|--|----------------------|------------|---|
| | погіршення | покращення | відмінності між оцінками (p) |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + T/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=6) | 0/ 0 % | 6/ 100 % | p ₁ <0,001/ p ₂ =0,002 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/T SNV rs_7216389 гену <i>ORMDL3</i> (n=7) | 2/ 28,6 % | 5/ 71,4 % | p ₁ >0,1/ p ₂ >0,1 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/A SNV rs_11466749 гену <i>TSLP</i> (n=9) | 0/ 0 % | 9/ 100 % | p ₁ <0,001/ p ₂ <0,001 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + C/G SNV rs_41423247 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=6) | 1/ 16,7 % | 5/ 83,3 % | p ₁ =0,021/ p ₂ =0,08 |
| C/T SNV rs_7927894 гену <i>FLG</i> + A/G SNV rs_10052957 гену <i>hr-NR3C1</i> (n=6) | 1/ 16,7 % | 5/ 83,3 % | p ₁ =0,021/ p ₂ =0,08 |

Примітка. p₁ - за критерієм χ^2 Пірсона, p₂ - за ТКФ.

Таким чином, у групі катамнестичного спостереження в усіх підгрупах з АД – моноорганного та комбінованого з іншими АХ поліорганних фенотипів – у гендерному складі хлопчики переважали над дівчатками. Найнижчий вік зафіксовано при діагнозі АР, найвищий - при БА.

Динаміка АД за клінічним індексом SCORAD погіршилася у 36,4% хлопчиків та 28,6% дівчаток, покращилася – у 63,6% хлопчиків та 71,4% дівчаток; найкраща динаміка за SCORAD відмічена у віковій групі 0-3 років, найгірша – у віковій групі 4-6 років.

Загальна тенденція динамки індексу SCORAD під час катамнестичного спостереження – зниження при всіх фенотипах АМ.

З 15 вивчених генотипних варіантів достовірні зв'язки з динамікою індексу SCORAD продемонстрували генотипи C/G та G/G rs_41423247 *hr-NR3C1*: перший гетерозиготний частіше зустрічався при покращенні, другий гомозиготний – при погіршенні даного індексу.

При моноорганному фенотипі АД покращення за індексом SCORAD настає достовірно в 2 рази частіше, ніж погіршення.

При моноорганному фенотипі АД мають місце наступні достовірні асоціації з динамікою АД за індексом SCORAD: покращення відбувається у 2/3 хворих дітей-носіїв гетерозиготного генотипу A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та у всіх носіїв гетерозиготного генотипу C/G rs_41423247 *hr-NR3C1*; погіршення – у всіх хворих-носіїв гомозиготних генотипів G/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та G/G rs_41423247 *hr-NR3C1*.

При поліорганному фенотипі АД+АР/АРК покращення АД за індексом SCORAD достовірно відбувається в 1,5 рази частіше, ніж погіршення.

При поліорганному фенотипі АД+АР/АРК покращення динаміки АД за індексом SCORAD відбувається у 3/4 дітей-носіїв гетерозиготного генотипу C/T rs_7927894 *FLG*, а погіршення - у половини дітей-носіїв гомозиготного генотипу A/A rs_10052957 *hr-NR3C1*.

При завершеному поліорганному фенотипі АД+АР/АРК+БА покращення динаміки АД за індексом SCORAD достовірно відбувається в 2 рази частіше, ніж погіршення.

При завершеному поліорганному фенотипі АД+АР/АРК+БА мають місце наступні достовірні генотип-асоціації: у 1/6 дітей-носіїв гетерозиготного генотипу T/T rs_7216389 *ORMDL3* та більше, ніж у половини носіїв гетерозиготного генотипу C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* відбувається покращення АД за динамікою індексу SCORAD. При носійстві комбінованих генотипів C/T + rs_7927894 *FLG* +

C/T rs_7216389 *ORMDL3* та C/T rs_7927894 *FLG* + A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* у 2/3 дітей відбувається достовірне погіршення динаміки АД за досліджуваним індексом.

При стандартному лікуванні в даному дослідженні динаміка БА за індексом АСТ покращилася у більше, ніж $\frac{3}{4}$ пацієнтів, без достовірної різниці за статтю; більш позитивна динаміка АСТ відмічена у віковій підгрупі 7-11 років.

Найчастіше достовірне покращення динаміки БА за АСТ наступає у носіїв генотипних варіантів C/C rs_7927894 *FLG*, C/T rs_7927894 *FLG*, A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7216389 *ORMDL3*, T/T rs_7216389 *ORMDL3*, A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та G/G rs_10052957 *hr-NR3C1*, C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* та G/G rs_41423247 *hr-NR3C1*.

Найчастіше, при покращенні динаміки БА за АСТ, були зафіксовані наступні комбінації SNV: C/T rs_7927894 *FLG*+T/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG*+A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7927894 *FLG*+C/G rs_41423247 *hr-NR3C1*, C/T rs_7927894 *FLG*+A/G rs_10052957 *hr-NR3C1*.

Достовірних асоціацій досліджуваних SNV та динаміки БА за АСТ зафіксовано не було – це може бути наслідком обмеженої кількості спостережень.

При моноорганному фенотипі БА єдиним варіантом, який достовірно зафіксований при покращенні динаміки АСТ, був A/G rs_11466749 *TSLP*.

При поліорганному фенотипі БА+АР/АРК покращення динаміки БА за АСТ було зафіксовано більше, ніж у $\frac{3}{4}$ пацієнтів.

Гетерозиготний варіант C/T SNV rs_7927894 *FLG* зафіксований у більше, ніж 8/10 дітей з покращенням динаміки БА а АСТ, а гомозиготні генотипи A/A та G/G rs_11466749 *TSLP* прямо асоційовані з покращенням цієї динаміки БА у більше, ніж 8/10 (A/A) або у всіх дітей (G/G). Аналогічні впливи на досліджувану динаміку БА мають наступні генотипні варіанти: гомозиготний T/T rs_7216389 *ORMDL3* (більше, ніж 8/10 носіїв) та A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* ($\frac{3}{4}$ носіїв),

гомозиготний G/G rs 10052957 *hr-NR3C1* (більше, ніж 8/10 носіїв), гетерозиготний C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* (більше, ніж у 2/3 носіїв).

Стан дітей з БА при поліорганному фенотипі БА+АР/АРК покращився при носійстві наступних комбінацій генотипів: C/T rs_7927894 *FLG*+T/T rs_7216389 *ORMDL3* та C/T rs_7927894 *FLG*+ A/A rs_11466749 *TSLP* - у всіх дітей; C/T rs_7927894 *FLG*+ C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* та C/T rs_7927894 *FLG*+ A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* - більше, ніж 8/10 дітей.

Для виявлення впливу окремих або комбінованих варіантів SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP*, rs_7216389 *ORMDL3*, rs_10052957/rs_41423247 *hr-NR3C1* на динаміку клінічної картини АД та БА у моноорганних або комбінованих поліорганних фенотипах, потрібні дослідження на більших (N>100) групах пацієнтів з АХ та формами АМ.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених
ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Значення тимусом та активацією регульованого хемокіну у діагностиці atopічного дерматиту у дітей. *Здоров'я дитини*. 2021; 16 (2): С.122-127. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs7927894 гену *FLG* на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей

Результати генотипування, отримані у власному дослідженні з окремих фенотипів АМ у дітей, є співставними щодо міжнародних досліджень на інших педіатричних популяціях стосовно асоціацій між SNV rs7927894 гену *FLG* та ризиком розвитку моноорганного фенотипу АД та інших моно-, оліго- та поліорганних atopічних фенотипів [165]. Водночас, у власному дослідженні оцінено вплив SNV rs7927894 *FLG* не тільки на монофенотип АД, а й на інші моно-, оліго- та поліорганні фенотипи АМ. Зокрема, було встановлено основну пару антагоністичних генотипів даної варіації, які знижують і підвищують ризик (шанси) розвитку загального фенотипу АМ у дітей - це C/C rs 7927894 *FLG* та C/T rs7927894 *FLG* (рис. 13.1).

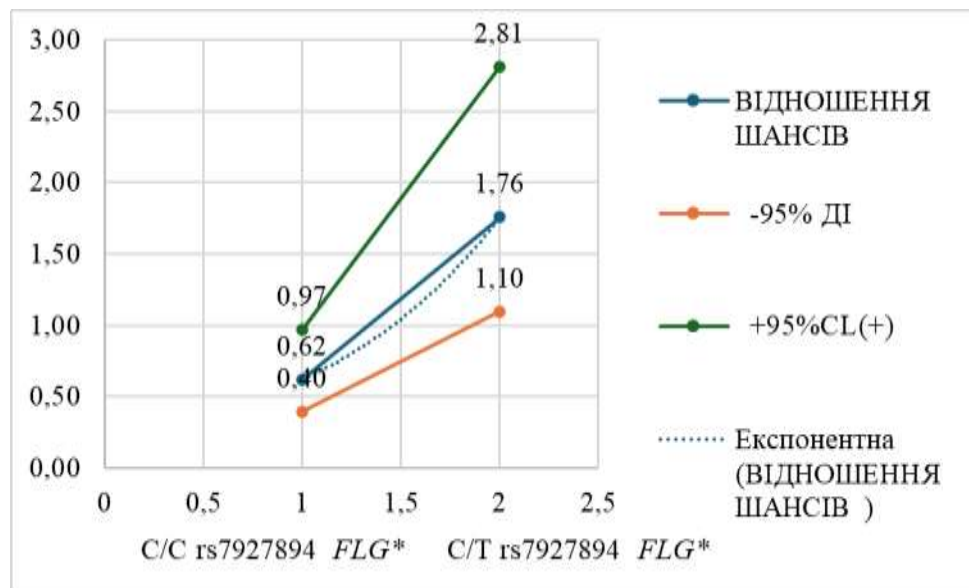


Рис. 13.1. Ризики розвитку загального atopічного фенотипу при різних генотипах SNV rs7927894 *FLG* відносно контрольної групи

Примітка. * - $p < 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона та ТКФ.

На даному зображенні продемонстровано, що, зі статистичною достовірністю, носії гетерозиготного генотипного варіанту C/T rs7927894 *FLG* з ризиком у 1,76 (ВШ=1,76) рази мають шанси захворіти на АХ, а гомозиготного

варіанту C/C rs7927894 *FLG* – мають знижений до 0,62 рази (ВШ=0,62) ризик захворіти на вказані патології

Відмінністю власної роботи від основного напрямку сучасних досліджень гену філагрину є фокус саме на SNV *FLG*, а не на МВФ, тобто на неменделівському типі успадкування. Так, у дослідженні на польській педіатричній підгрупі було встановлено високі шанси розвитку АД (атопічної екземи у посиланні) у носіїв Т-алелю SNV rs7927894 *FLG* (ВШ =2,21; p=0,015), а у поєднанні з МВФ даного гену ризик підвищувався у більш, ніж 12 разів (ВШ=16,41; p=0,003) [194]. У дослідженні, що проведено нами, побудовані більш прецизійні моделі предикативної діагностики – з урахуванням різних за складом клінічних фенотипів АХ і АМ. На підтвердження вищезазначеного, наводиться рисунок 13.2, на якому зображені шанси виникнення моноорганного фенотипу АД. На даному рисунку видно тенденцію до статистичної достовірності, аналогічну впливу генотипів SNV rs7927894 *FLG* на розвиток загального фенотипу АХ – гетерозиготний варіант C/T rs7927894 *FLG* підвищує до 1,82 рази (ВШ=1,82), а гомозиготний генотип C/C знижує до 0,54 рази (ВШ=0,54) шанси розвитку даного моноорганного фенотипу у дітей.

В дослідженнях на польських дорослих підгрупах, які співпадали за статтю, віком та регіоном, було підтверджено прямий вплив гаплотипу Т rs7927894 на збільшення ризику розвитку АД (ВШ=1,39, 95% ДІ: 1,12-1,73, p=0,003) та АР (ВШ=1,24, 95% ДІ:1,07-1,43, p=0,0043, p=0,013), але не атопічної БА. Цей вплив був пов'язаний з гаплотипом G rs7125552, що вказує на різноманітність генетичного апарату АД та АМ загалом [63].

Ще однією відмінністю й перевагою власного дослідження є вивчення впливу диплоїдних генотипів C/C, C/T та T/T SNV rs7927894 відносно як моноорганного, так і поліорганних генотипів АМ у дітей (рис. 13.3, 13.4, 13.5) – АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та завершеного поліорганного фенотипу АМ АД+АР\АРК+БА.

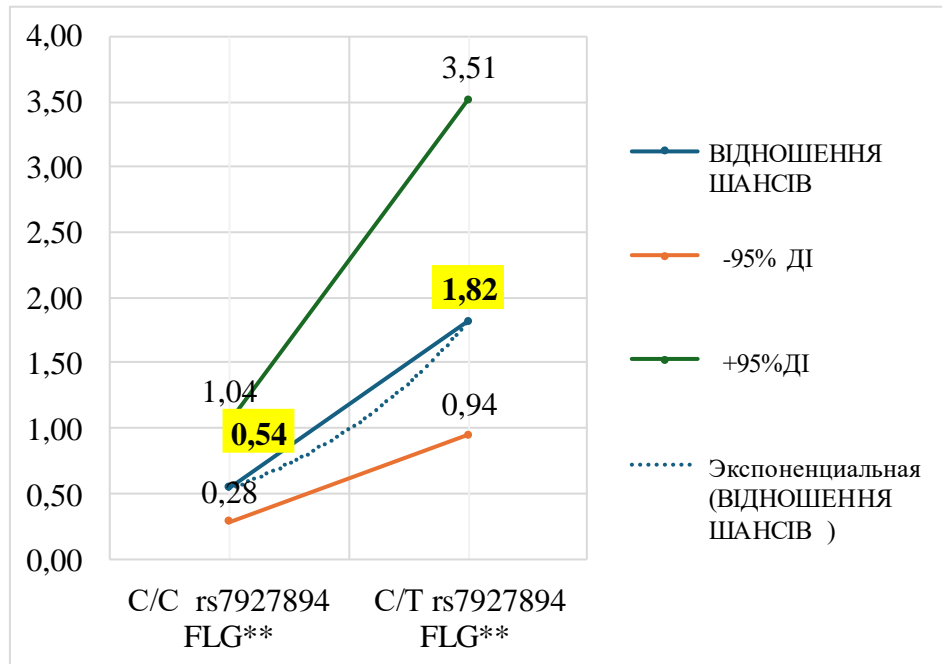


Рис.13.2. Ризики розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту при різних генотипах SNV rs7927894 FLG відносно контрольної групи

Примітка. ** - $p=0,05-0,1$ за критерієм χ^2 Пірсона та ТКФ.

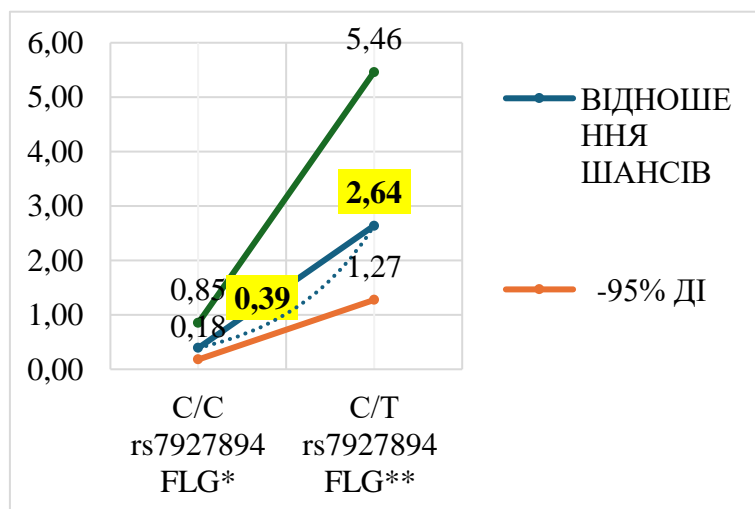


Рис. 13.3 Ризики розвитку поліорганного фенотипу atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт при різних генотипах SNV rs7927894 FLG відносно контрольної групи

Примітка. * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$ за критерієм χ^2 Пірсона та ТКФ

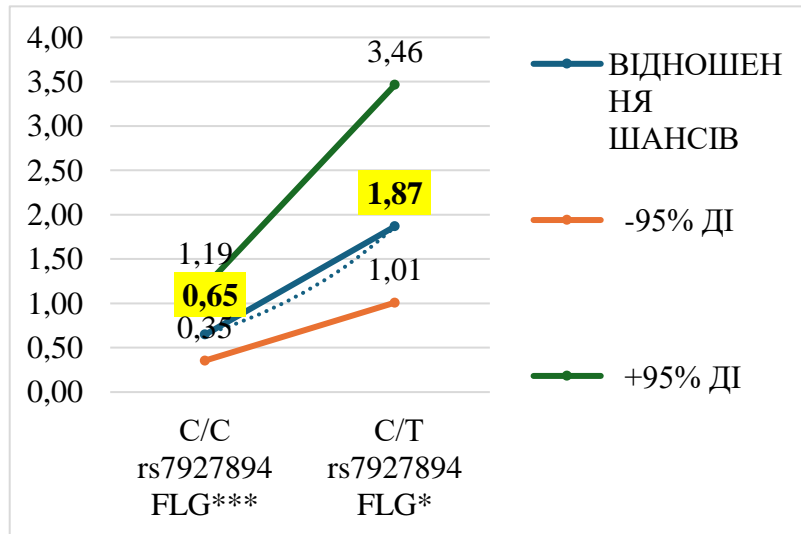


Рис. 13.4. Ризики розвитку поліорганного фенотипу бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт при різних генотипах SNV rs7927894 *FLG* відносно контрольної групи

Примітка. *- $p < 0,05$, *** - $p > 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона та ТКФ

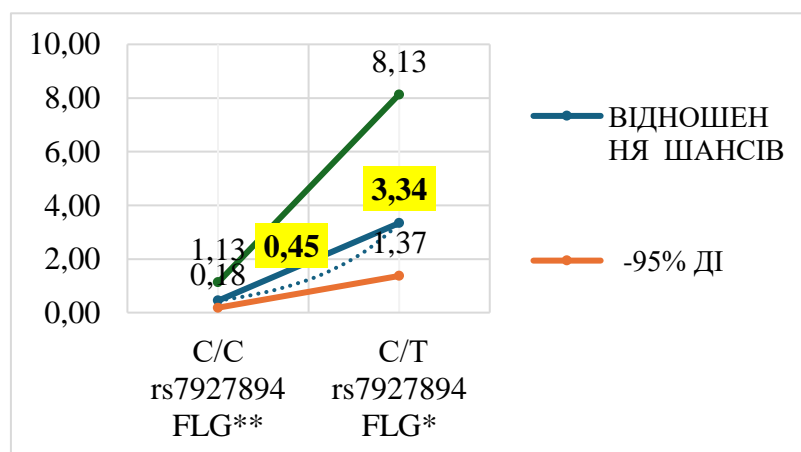


Рис. 13.5. Ризики розвитку завершеного поліорганного фенотипу атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма при різних генотипах SNV rs7927894 *FLG* відносно контрольної групи

Примітка. *- $p < 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона та $p < 0,01$ за ТКФ; ** - $p = 0,05 - 0,01$ за критерієм χ^2 Пірсона

Підсумовуючи порівняння з дослідженнями на польських підгрупах, можна стверджувати про менший генотипний та більший фенотипний охопит власного дослідження – воно дає змогу предикативно керувати ризиками розвитку всього спектру захворюваності при АМ у дітей.

У ще одному нещодавньому дослідженні впливу генетичних варіантів комплексу шкірної диференціації на польській підгрупі дітей раннього віку (до 2 років), попередньо просіяних на нуль-мутації філагрину, з послідуєчим щорічним КТС до віку в 6 років було проаналізовано 2 SNV гену хорнеріну (*HRNR*) rs877776[C] та rs12568784[T] гену філагрину 2 (*FLG2*). Було встановлено асоціації з АД, алергічною сенсibiliзацією та підвищеним ризиком розвитку комплексного (комбінованого) феноти-пу БА+АД [58]. Враховуючи частково схожий дизайн дослідження (188 пацієнтів групи дослідження з різними варіантами АХ та 85 здорових відносно АХ пацієнтів контрольної групи), можна стверджувати, що дане дослідження підтвердило провідну роль генетичних варіацій білків епідермального комплексу диференціації у розвитку АД як стартового фенотипу для подальшої прогресії АМ.

Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs11466749 гену *TSLP* на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей

Дані, наведені у Розділі 5 власних досліджень, показують різновекторність впливу генотипних варіантів А/А, А/Г та Г/Г SNV rs11466749 гену *TSLP* на шанси (ризик) розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей. Первинний аналіз виявив більшу частоту зустрічальності при загальному фенотипі АХ генотипу А/А SNV rs11466749 *TSLP*. Генотип А/Г SNV rs11466749 *TSLP* достовірно частіше зустрічався у дітей без atopії, та знижував ризик розвитку загального фенотипу АХ.

Ці результати власного дослідження, що наведені вище, частково співпадають з фрагментом дослідження А. Чанфероні та дж. Спергеля [195], в якому вказується на зв'язок поліморфізмів rs1898671, rs11466749, rs10043985 та

rs2289276 гену *TSLP* з розвитком АД. В нашому дослідженні дана гіпотеза прямо не підтверджена у вигляді відсутності достовірних асоціацій та шансів розвитку між будь-якими генотипами SNV rs11466749 *TSLP* та моноорганним фенотипом АД; проте у фенотип-фенотипних парах генотипний варіант A/G SNV rs11466749 *TSLP* достовірно знижував ризик розвитку завершеного поліорганного клінічного варіанту АД+АР/АРК+БА відносно моноорганного АД до 0,17 рази (ВШ=0,17) і, відповідно, збільшував зворотній вектор ризику - збільшення шансів розвитку моноорганного клінічного варіанту АД відносно завершеного поліорганного варіанту АМ АД+АР/АРК+БА у 5,88 рази.

Був виявлений дисбаланс зв'язків (linkage disequilibrium) між результатами, отриманими у власній праці та результатами дослідження Е. Бірбен та співавт [167]. В ньому, за результатами секвенування 25 дітей-астматиків та 25 здорових дітей контрольної групи і скрінування 506 астматиків та 157 здорових пацієнтів контрольної групи на SNV rs3806933, rs2289276 (промотерний регіон), rs11466741, rs11466742 і rs2289278 (інтрон 2), rs10073816, rs11466749 та rs11466750 (екзон 4) та rs11466754 (3'-UTR) , - продемонстровано достовірний зв'язок гомозиготного генотипу A/A SNV rs11466749 *TSLP* з педіатричною atopічною БА (точність тестового набору: 0,720 та крос-валідація: 9/10) та гомозиготного генотипу G/G SNV rs11466749 *TSLP* і комбінованого фенотипу БА+АР (p=0,001). У власному дослідженні були отримані амбівалентні дані: по-перше, на було знайдено статистично достовірного впливу генотипних варіантів A/A, A/G та G/G SNV rs11466749 гену *TSLP* на розвиток моноорганного фенотипу БА відносно пацієнтів без atopії в контрольній групі; по-друге, було встановлено вплив, який мав тенденцію до статистичної достовірності щодо ризику виникнення поліорганного фенотипу БА+АР/АРК, який ближче за всі інші клінічні варіанти до вивченого Е. Бірбен та співавт. комбінованого фенотипу БА+АР: гомозиготний генотип A/A SNV rs11466749 *TSLP* збільшує шанси розвитку у 1,84 рази (ВШ=1,84), а гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749

TSLP знижує зазначений ризик до 0,56 рази ($ВШ=0,56$); по-третє, у власному дослідженні було встановлено міжпідгрупний вплив генотип-варіанту A/A SNV rs11466749 *TSLP*, що він мав асоціацію слабкої сили та достовірно знижував ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно завершеного поліорганного варіанту АД+АР/АРК+БА, не маючи при цьому достовірних асоціацій або впливу на розвиток моноорганного фенотипу БА як таким відносно контрольної групи. Водночас, генотипний варіант G/G SNV rs11466749 *TSLP*, будучи найрідшим у дітей з усіма фенотипами АМ, не мав достовірних асоціацій або впливу відносно пацієнтів контрольної групи. При цьому, він з тенденцією до статистичної достовірності мав пряму асоціацію слабкої сили та збільшував у 7,43 рази ($ВШ=7,43$) ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА відносно моноорганного АД. Головна причина дисбалансу зв'язків одних і тих самих генотипних варіантів різний дизайн дослідження: у власному об'єктах дослідження були діти з 6 найбільш розповсюдженими клінічними фенотипами АХ у рамках АМ (моноорганні АД, БА, олігоорганний АР/АРК та поліорганні АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА), а в порівняному дослідженні – з двома: моноорганним БА та олігоорганним БА+АР. Для коректного співставлення досліджень на турецькій та українських популяціях потрібно проведення дослідження у дітей з моноорганним фенотипом БА та поліорганним БА+АР/АРК в Україні на генотип-варіанти SNV rs3806933, rs2289276 та rs11466749 гену *TSLP* одночасно з контрольною групою у вигляді здорових дітей без АХ. Для коректного співставлення вищевказаних результатів потрібні уніфіковані дослідження - зокрема, з секвенуванням дітей українських педіатричних підгруп, хворих на моноорганний фенотип БА, олігоорганний фенотип БА+АР та поліорганний фенотип БА+АР/АРК, на SNV rs3806933, rs2289276 (промотерний регіон), rs11466741, rs11466742 і rs2289278 (інтрон 2), rs10073816, rs11466749 та rs11466750 (екзон 4) та rs11466754 (3'-UTR) гену *TSLP*.

Ці дослідження є перспективою продовження власного дослідження, викладеного в розділі 5.

Результати нашого дослідження підтверджуються результатами, які були отримані Х. І. Воном та співавт. [20] у 2018 році на корейській популяції. Збіг полягає у підтвердженні ролі, зокрема, SNV rs11466749 гену *TSLP* у ранній предикативній діагностиці ризику виникнення АД у дітей - як в українській, так і в японській, китайських, турецьких та коста-ріканських педіатричних підгрупах. Негомологічність результатів обумовлена обмеженнями дизайну обох досліджень: у власному – це єдиний SNV rs11466749 гену *TSLP*, вплив якого вивчається стосовно максимального спектру з 6 основних клінічних фенотипів АМ у дітей – моноорганичних та олігоорганичного (АД, АР/АРК, БА) і поліорганичних (АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА), що наочно відображено на рисунку 5.2 (Розділ 5); у роботі дослідницької групи Сеульського університетського шпиталю дизайн є дзеркально протилежним – досліджується вплив широкого спектру SNV *TSLP* (rs191607411, rs3806933, rs2289276, rs2289277, rs2289278, rs139817258, rs11466749, rs11466750, rs10073816) на єдиний, хоча й базовий, фенотип АМ у дітей - АД. Інший дисбаланс зв'язків заключався в тому, що при відсутності 9 вказаних поліморфізмів ризик розвитку АМ з АД у корейських пацієнтів достовірно підвищувався у 8,14 рази – у нашому у дослідженні А/А SNV rs11466749 *TSLP* та G/G SNV rs11466749 *TSLP* збільшували ризики розвитку АМ у дітей до завершеного поліорганичного фенотипу АД+АР/АРК+БА. Перспектива виявлення достовірних міжрасових та міжнаціональних відмінностей впливу SNV гену *TSLP* полягає в уніфікованій стратифікації підгруп пацієнтів як за спектром досліджуваних генотипів SNV *TSLP*, так і за спектром клінічних фенотипів АМ у дітей.

Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей

В межах даного дослідження вперше в українських педіатричних підгрупах були визначені частоти зустрічальності диплоїдних алелів C/C, C/T та T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* при АД, AP/APK та БА у різних фенотипних поєднаннях і захворюваннях травної системи.

Так, гомозиготний варіант T/T достовірно частіше зустрічався у дітей з АХ, ніж у дітей з патологією ШКТ групи контролю: при AP/APK – більш ніж у 3 рази, при БА – майже у 5 разів. Гомозиготний варіант C/C при АД та AP був в 3 рази достовірно рідше зафіксований у пацієнтів основної групи, ніж у дітей контрольної групи з патологією ШКТ.

Отримані у власному дослідженні дані підтверджують накопичуваний масив даних про роль SNV гену *ORMDL3* у патогенезі та виникненні [101] БА у дітей.

Аналіз отриманих даних, дає нам змогу стверджувати про протилежні біологічні ефекти генотипів C/C та T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3*. Так, диплоїдний гомозиготний варіант T/T є найбільш асоційованим з достовірно підвищеним ризиком розвитку АМ загалом, так і його окремих нозологій: AP/APK та, більш за все, БА – у 5,7, 4,11 та 10,31 рази відповідно. Це частково співпадає з даними мета-аналізу Х. Ші та співавт. [101] стосовно носійства гомозиготного T-алелю та гомозиготного варіанту T/T rs7216389 *ORMDL3* у дітей, водночас, на відміну від даного дослідження, гетерозиготний варіант C/T SNV rs7216389 *ORMDL3* не виявив достовірних асоціацій з АХ, і зокрема з БА, у дітей. Це вказує на необхідність подальших досліджень на більших педіатричних підгрупах в Україні для отримання достовірних результатів щодо ролі SNV rs7216389 *ORMDL3* як локуса-кандидата, відповідального за підвищений ризик початку БА у дітей. Доцільним буде порівняння диплоїдних моделей дослідження SNV rs7216389 *ORMDL3* «C/T-T/T» та «C/T-C/C».

Диплоїдний гомозиготний варіант C/C SNV rs7216389 гену *ORMDL3* був визначений як такий, що він має протилежний біологічний ефект – у його носіїв ризик розвитку АД, а значить, і вірогідної трансформації у БА як фінальної стадії фенотипу АМ, достовірно низький і складає 0,23. Таким чином, носійство генотипу C/C SNV rs7216389 захищає від ризику початку БА в дитячому віці.

Обговорення результатів дослідження впливу SNV rs10052957 та rs41423247 гену *hr-NR3C1* на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей

Вперше в Україні проведено дослідження клінічних асоціацій SNV rs10052957 та rs41423247 гену *hr-NR3C1* у дітей. Продемонстровано розподіл генотипів даних SNV у хворих на АХ та асоціації з ризиком виникнення різних клінічних фенотипів АМ. Зокрема, було встановлено, що гетерозиготний генотип A/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* найчастіше зустрічається при будь-яких проявах atopії, окрім БА та АД+АР/АРК, а гомозиготний генотип G/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* виявився другим за розповсюдженістю серед дітей, хворих на АХ. Встановлено, що генотип G/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК відносно моноорганного АД (ВШ=2,97). При цьому, він достовірно знижує ризик розвитку іншого поліорганного фенотипу БА+АР/АРК до 0,45 рази (ВШ=0,45) відносно фенотипу АД+АР/АРК. М.Панек та співавт. [111], у своєму дослідженні отримали достовірну асоціацію гомозиготних дорослих носіїв генотипу A/A SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* з розвитком БА нетяжкого ступеню та доброю здатністю до контролю – розбіжність результатів пояснюється різницею дизайну, в першу чергу, дитячими підгрупами та різними фенотипами АХ у власному дослідженні.

Порівняння результатів асоціацій SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* показали, що його гетерозиготний генотип C/G характерний для всіх фенотипів АХ, крім захворювань з моноорганним ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів та

пов'язаний із підвищеним ризиком ($ВШ=2,03$) розвитку АД. Ці результати не збігаються з дослідженням Х. Аль-Шамі та співавт. [170], в якому була встановлена асоціація між генотипом C/C у дітей кавказької популяції близькосхідного регіону і ризиком розвитку моноорганного фенотипу БА. У нашому дослідженні даний генотип SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* був найрідкіснішим, зокрема, у хворих на фенотип БА (8,7%).

Michał Panek та співавт. у дослідженні впливу поліморфізмів гену *hr-NR3C1* та TGF- β 1 на експресію мРНК інтерлейкінів 5 та 15 [178] показали, що SNV Tth111 I (rs10052957), ER22/23EK (rs6189/rs6190), N363S (rs6195) та BclII (rs41423247) гену *hr-NR3C1* підвищують ризик БА та зумовлюють відповідь на терапію глюкокортикоїдами, резистентність до терапії і контроль над хворобою. У тому ж дослідженні зазначено, що гетерозиготний генотип A/G був найпоширенішим SNV Tth111I (rs10052957) у дорослих - 57,14% контрольної групи, 46,92% - серед пацієнтів з БА. У власному дослідженні вищезазначений генотип був найпоширенішим із моноорганним фенотипом АД – 51,7%, а гомозиготний генотип G/G був найпоширенішим SNV при поліорганному фенотипі АД+AP\APK – 62,8%. Отримані результати, їх збіг та протирічність вказують, насамперед, на обмеженість достовірних, даних щодо ролі SNV rs10052957 *hr-NR3C1* у генезі ізольованого АД та АД, комбінованого з AP/APK, а не лише БА. Таким чином, наше оригінальне дослідження є первинним для України у з'ясуванні механізму впливу генотипних варіантів генотипу SNV rs10052957 *hr-NR3C1* на прецизійну предикативну діагностику розвитку у дитини будь-якого моноорганного або поліорганних клінічних фенотипів AX відносно один одного.

Обговорення результатів дослідження впливу комбінацій генотипів SNV *FLG* rs7927894, *TSLP* rs11466749, *ORMDL3* rs7216389, *hr-NR3C1* rs10052957 та rs41423247 на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей

У розділі 10 даної дисертаційної роботи вперше в Україні відображений вплив комбінованих генотипів C/T rs_7927894 гену *FLG* + C/T rs_7216389 гену *ORMDL3*, C/T rs_7927894 гену *FLG* + T/T rs_7216389 гену *ORMDL3* та C/T rs_7927894 гену *FLG* + A/A rs_11466749 гену *TSLP* на шанси (ризик) розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АМ у дітей. Вивчені інші пангеномні дослідження мали за об'єкт окремі генотипи, не зважаючи на набагато більші підгрупи пацієнтів і спектр досліджуваних SNV. Наприклад, пангеномне дослідження 12 європейських популяцій у вигляді 2428 випадків і порівняння з 17034 пацієнтами підгруп контрольної групи, проведене І Маренхольц та співавт. визначило нові SNV-локуси, відповідальні за розвиток комбінованого ПОФ АД+БА – це rs9357733 гену *EFHC1* у хромосомному регіоні 6p12.3 (ВШ= 1.27; P=2.1 × 10⁽⁻⁸⁾) та rs993226 між *TMT2* і *SLC6A15* у регіоні 12q21.3 (ВШ= 1.58; P=5.3 × 10⁽⁻⁹⁾) [196]. Додатково були визначені локуси схильності до розвитку АМ: *FLG* (1q21.3), *IL4/KIF3A* (5q31.1), *AP5B1/OVOL1* (11q13.1), *C11orf30/LRRC32* (11q13.5) та *IKZF3* (17q21). Автори мета-аналізу вказують на те, що вищезазначені локуси АД формують схильність до розвитку АМ. Обмеженням цієї роботи є предикція розвитку загального ПОФ «БА+», базуючись на моно-генотипах SNV. У власному дослідженні наведено залежність і вплив комбінацій генотипів, які відповідальні за розвиток ураження різних органів у вигляді асоціацій та шансів (ризиків) розвитку. Так, моноорганний фенотип БА статистично достовірно асоційований та має підвищений у 9,44 (ВШ=9,44) рази ризик розвитку за генотипної комбінації C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*. ПОФ БА+АР/АРК з тенденцією до статистичної достовірності має асоціацію та підвищений у 1,88 рази (ВШ=1,88) ризик розвитку за комбінації генотипів C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*; окрім того,

за генотипної комбінації C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* даний фенотип має достовірну асоціацію та підвищений у 7,49 рази (ВШ=7,49) ризик розвитку порівняно з моноорганными або олігоорганным фенотипом АР/АРК або відсутністю атопії. Повний ПОФ АД+АР/АРК+ БА має достовірні асоціації та підвищені шанси розвитку за всіх вивчених комбінацій : C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP* - до 2,93 рази (ВШ=2,93), C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3* - до 2,50 рази (ВШ=2,50), C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* - до 6,18 рази (ВШ=6,18). Мета-аналіз від 2018 року, виконаний консорціумом дослідників на чолі з Ф.Деменіас [197], та проведений на 23948 випадках БА і порівняний з 118538 пацієнтами контрольної групи визначив 2 нові асоціації у 2 відомих локусах, що впливають на БА, та підтвердив 9 існуючих асоціацій для комбінованого фенотипу «астма + сінна лихоманка», тобто поліорганный фенотипу БА+АР/АРК. Незважаючи на принципову відмінність масштабу і дизайну дослідження між власним дослідженням і вказаним мета-аналізом, є деякі схожі результати. Так, у власному дослідженні були визначені достовірні та з тенденцією до достовірності асоціації дуже слабкої та слабкої сили між комбінаціями причинних (підтверджених) генотипів та моноорганными, олігоорганным та поліорганными фенотипами АМ: C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* та МОФ БА – 0,299 ($p < 0,001$); C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP* - 0,136 ($p = 0,071$) та C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* - 0,260 ($p < 0,001$) з ПОФ БА+АР/АРК; C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP* – 0,207 ($p < 0,05$), C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3* – 0,173 ($p < 0,05$) і C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* – 0,222 ($p < 0,01$) для завершеного ПОФ БА+АД+АР/АРК [192, 193]. Даний мета-аналіз Ф. Деменіас та співавт. також співпадає з власним дослідженням у підтвердженні відповідальності локусу *ORMDL3/GSDMB* за розвиток фенотипу «астма та сінна лихоманка», що, принципово підтверджує отримані в ньому результати стосовно SNV rs_7216389 *ORMDL3*. У дослідженні

А.К. Андіапан та співавт. [198] було показано, що локус 17q12-21 має вплив на розвиток БА, а не АР; зокрема, це SNV rs8076131, який вражає експресію *ORMDL3*, субодиниці 1Б регуляторного інгібітора протеїнової фосфатази 1, зв'язуючого протеїну 2 та гасдерміну Б блискучої зони яйцеклітини, та корелює з підвищеними рівнями IgE та еозинофілією носіїв ризикових генотипів С-А у порівнянні з носіями генотипів Т-Г. У власному ж дослідженні визначені патологічний вплив генотипів С/Т та Т/Т SNV rs_7216389 *ORMDL3* в комбінації з іншими причинними SNV, які підвищують шанси розвитку всіх топографічних комбінацій АМ - як МОФ БА, так і її комбінацій з АД та АР/АРК. Відмінність і нерівномірність зв'язку з клінічним фенотипами АМ пояснюються різним масштабом і складом підгруп дослідження - українські діти та дорослі, етнічно китайські пацієнти у підгрупах, які перевищували власне дослідження за чисельністю у 10 разів. Відкритим і невирішеним питанням є невисокий рівень чутливості отриманих результатів впливу для досліджуваних генотипних комбінацій при усіх фенотипах АМ – її вирішення полягає у збільшенні кількісного складу українських педіатричних підгруп дослідження, глибшій їх стратифікації та охоплення максимального спектру SNV у причинних локусах, які вивчаються.

Обговорення результатів дослідження впливу сироваткових концентрацій *STACK/CCL27* та *TARCK/CCL17* на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей

У власному дослідженні було встановлено, що сироваткові концентрації загального *STACK/CCL27* у пацієнтів, які страждають, перш за все, на різні фенотипи АД (ізолюваний моноорганний та в сполученні з коморбідними АХ), були статистично достовірно вищими, ніж у пацієнтів контрольної групи, які хворіли на патологію ШКТ. Ці дані не підтверджують результати дослідження Е. Мачура та співавт. [125], в якому було встановлено достовірне підвищення

концентрації СТАСК/ССL27 у сироватці крові у дітей з АД, та відсутність статистично достовірної різниці концентрацій вказаного СБМ у пацієнтів, хворих на алергічну БА та кропив'янку в порівнянні з пацієнтами контрольної групи. У власному дослідженні, були встановлені статистично достовірні відмінності сироваткових концентрацій СТАСК/ССL27 у дітей з БА у складі поліорганного фенотипу «АД+коморбідні АХ» та пацієнтами без атопії контрольної групи. Також, нами було встановлено, що сироваткові концентрації СТАСК/ССL27 у пацієнтів, які страждають, перш за все, на різні фенотипи АД (ізолюваний моноорганний та сполучені з коморбідними АХ олігоорганний та поліорганні), були достовірно вищими, ніж у пацієнтів контрольної групи, хворих на патологію ШКТ.

Результати власного дослідження сироваткових концентрацій СТАСК/ССL27 частково співпадають з результатами мета-аналізу Ю. Тійс та співавт., (2015), який вказує на ТАРС/ССL17 як на статистично надійний СБМ для оцінки ступеня тяжкості АД, а на СТАСК/ССL27 – як лише на додатковий СБМ-кандидат, що вимагає подальших досліджень [174]. Натомість, представлені результати власного дослідження вказують на саме СТАСК/ССL27 як на достовірний СБМ, за сироватковими рівнями якого можна прогнозувати ризик розвитку АД у різних його фенотипах. Можливим поясненням даної розбіжності зв'язків є різниця методик дослідження - власне дослідження проведене на обмеженій підгрупі пацієнтів однієї популяції (Україна), а прототип, з яким проводиться порівняння – це мета-аналіз 222 статей, що вони докладають результати дослідження 115 біомаркерів на 30 063 пацієнтах. До того ж, були визначені СБМ, які можуть показати свою корисність у визначенні і оцінці ступеню тяжкості АД: sE-селектин (sIgE-selectin), макрофаг-деривативний хемокін (macrophage-derived chemokine), лактат-дегідрогеназа (lactate dehydrogenase) та інтерлейкін-18 (interleukin -18). На мою думку, результати власного дослідження доводять корисність СТАСК/ССL27 – якщо не у визначенні ступеню тяжкості АД

та інших моноорганних, олігоорганного та поліорганних АХ у дітей, то дозволяють забезпечити більшу прецизійність предикативної діагностики, як з застосуванням генотип-асоційованих маркерів, так і окремо від них.

Наукова новизна і практична цінність даного розділу досліджень дисертаційної роботи полягає у вперше визначних концентраціях СТАСК/ССL27 у дітей, хворих на АД. На даний час в Україні проведено одне дослідження Th-2 ХК, в якому було визначено підвищення рівнів хемокіну-СБМ (ТАRС/ССL17) у дітей з АД та встановленою сенсibiliзацією до харчових алергенів [182]. Власне дослідження відрізняється визначенням концентрації СТАСК/ССL27, як менш вивченого і перспективного СБМ для предикативної діагностики АД та інших АХ у дітей - шансів розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АД незалежно від характеру сенсibiliзації пацієнтів.

Визначені достовірно вищі середні рівні СТАСК/ССL27 в підгрупах основної групи дослідження, а саме моноорганного ізольованого АД та поліорганного фенотипу АД, комбінованого з коморбідними АХ – підтверджують нещодавні дослідження щодо підвищення сироваткових концентрацій даного ХК у хворих на АХ, проведених у дослідженні групи Мачура та співавт. за 2012 рік: [125]. Відмінністю власного дослідження є фокус на АД як на таргетному базовому захворюванні, до якого приєднуються інші АХ у процесі дорослішання дитини, а також, у характері діагностичного процесу - нами предикативно досліджена роль СБМ у шансах розвитку фенотипів АМ у дітей на основі АД як базового захворювання, а у порівнюваному дослідженні акцент зроблений на підтвердженні захворювання, яке вже розвинулося та визначенні ступеню тяжкості його перебігу.

В мета-аналізі Й. Ренерт-Юваль та співавт. вказується на достовірно встановлений взаємозв'язок між СТАСК/ССL27 та ступенем тяжкості проявів АД, що підтверджує його важливу роль в патогенезі цього захворювання у дітей. Однак, головним і найбільш релевантним маркером серед досліджених СБМ

визначений тимус- та активацією регульований хемокін (TARC/CCL17), що найбільше корелює зі ступенем тяжкості протікання АД при використанні підходів за рекомендаціями, та клінічній перевірці з оцінкою хворих як на початку хвороби, так і впродовж терапії [177]. У власному дослідженні, на відміну від даного мета-аналізу, вперше в Україні було підтверджено роль STACK/CCL27 у предикативній діагностиці розвитку різних фенотипів АХ у дітей в рамках прогресії АМ.

В одному з досліджень кореляції СБМ та клінічного профілю хворих на АД дітей було визначено підвищені рівні TARC/CCL17 та ХК CCL22 у дітей з АД з сенсibilізацією до курячого овомукоїду, білків пшениці та КДП [180]. Це вказує на можливість проведення досліджень з предикативної прецизійної діагностики за допомогою визначення рівня TARC/CCL17 в сироватці крові у дітей раннього віку для встановлення шансів розвитку моноорганного фенотипу АД при сенсibilізації до облігатних харчових алергенів та олігоорганних або поліорганних сполучень з АР/АРК та або БА.

Підсумовуючи вищенаведене обговорення можна стверджувати, що більшість досліджень по вивченню ролі ХК при АД у дітей фокусувалися на зв'язках зі ступенем тяжкості та ефективністю дієтологічного і фармакологічного лікування хвороби, а не предикцією її виникнення [178-180]. Зважаючи на вищевказане, можна стверджувати про перспективу застосування STACK/CCL27 в якості ХК-СБМ, перш за все, прецизійної діагностики разом з SNV причинних генів, що з них треба komponувати і складати персоніфіковані панелі предиктивної генотип-асоційованої діагностики. Застосування STACK/CCL27 може бути ефективним для предикції терапевтичної відповіді на лікування різними групами препаратів, зокрема, азатиопірином при тяжкій формі АД у підлітків, рівно як і препаратами глюкокортикостероїдів - у дослідженні Е. Рекевіш та співавт. (2020), підтверджено достовірне зниження STACK/CCL27 і TARC/CCL17 у дорослих пацієнтів з АД тяжкого ступеня [200].

Головним здобутком даного розділу власних досліджень є виявлення ефективності предикативної прецизійної діагностики моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів АД та АМ у дітей за допомогою STACK/CCL27, яку потрібно комбінувати з оцінкою клінічної ефективності елімінаційної та фармакологічної терапії за допомогою тих же самих СБМ.

Результати, отримані у дослідженні впливу TARC/CCL17 на розвиток АМ у дітей вказують на різновекторність ефектів TARC/CCL17 як сироваткового біомаркера активності АД у дітей. Відсутність достовірних відмінностей рівня його концентрацій в сироватці крові між основною та контрольною групами вказує на необхідність подальших досліджень на українських підгрупах пацієнтів, більших за розміром та більше стратифікованих за віком для отримання достовірних показників даного біомаркеру у дітей, хворих на різні фенотипи АХ та АМ (як і у здорових дітей). Водночас, в результаті виконання власного дослідження, отримані достовірні асоціації TARC/CCL17 з поліорганним фенотипом АД, комбінованого з іншими АХ (АР/АРК та/або БА) та з індексом тяжкості перебігу АД SCORAD – це валідовані інструменти для здійснення прецизійної предикативної діагностики шансів розвитку прогресії моноорганних фенотипів АМ у поліорганні, а також оцінки тяжкості перебігу АД, що вже розвинувся. Крім того, була встановлена статистично достовірна негативна асоціація зменшення сироваткових концентрацій TARC/CCL17 у дітей з та без АХ - це торує шлях для розробки нових предикативних інструментів прогнозування регресії АД зі досягненням пацієнтами підліткового віку.

У дослідженні рівнів прозапальних та протизапальних медіаторів, проведеному Т.О. Крючко та співавт. [183] у дітей з харчовою алергією у формі АД та патології гастро-дуоденальної зони, виявили достовірне підвищення сироваткових рівнів TARC/CCL17 та інтерлейкіну-4 у даних підгруп пацієнтів. У власному дослідженні була зафіксована відсутність достовірної різниці між сироватковими рівнями TARC/CCL17 у пацієнтів основної та контрольної груп;

поясненням цьому може бути різний дизайн порівнюваних досліджень – основною групою у власному дослідженні були діти з атопією без визначення типу і спектру сенсibiliзації (як харчової, так і інших типів), контрольною групою для підгруп основної були діти, хворі на патології іншої природи і топографії, однак – хворі, а не інтактно здорові; у порівнюваному дослідженні представлено 2 підгрупи дослідження основної групи, контрольну групу склали 22 повністю здорових пацієнта. Перевагою власного дослідження є встановлення статистично достовірних або таких, що мали тенденцію до статистичної достовірності, асоціацій між TARC/CCL17 і спектром параметрів АД: віком пацієнтів, ступенем тяжкості та індексом SCOARD.

Е. Мачура та співавт. у порівнювальному дослідженні дітей з АД, БА та кропив'янкою [125] встановили достовірне підвищення рівнів сироваткового TARC/CCL17 у дітей, хворих на АД; це не співпадає з результатами власного дослідження, в якому такого підвищення у пацієнтів як з моноорганним фенотипом ізольованого АД, так і з поліорганним фенотипом АД, комбінованого з іншими АХ, встановлено не було. Водночас, для дітей, хворих на фенотип ізольованого АД, були встановлені статистично достовірні прямі асоціації TARC/CCL17 зі ступенем тяжкості АД у дітей (на відміну від БА та кропив'янки - для дітей, які хворіють на них, таких асоціацій встановлено не було). При цьому, різні рівні сироваткових концентрацій, зокрема, TARC/CCL17, пояснюються декількома факторами: різний етнічний склад груп дослідження (польські та українські підгрупи), різний спектр нозологій підгруп основної групи дослідження: у власному дослідженні це тільки АХ у вигляді моноорганного фенотипу АД або поліорганних фенотипів АД+АР/АРК або АД+АР/АРК+БА, у порівнюваному дослідженні – це як АХ (АД та БА), так і неатопічне захворювання кропив'янка.

Звернемося ще раз до дослідження Х. Есакі та співавт. [180] взаємовідносин специфічного IgE, TARC/CCL17 та ХК CCL22, в якому були встановлені

достовірно підвищені рівні біомаркерів АД, асоційованих з Th₂-відповіддю, зокрема TARC/CCL17 у дітей раннього віку. Також, була встановлена помірна статистично достовірною кореляція IgE специфічного до овомукоїду як одного з основних алергенів яйця та тих же Th₂-асоційованих біомаркерів тяжкості перебігу АД. У власному представленому дослідженні отримані відмінні результати: відповідно, визначені статистично достовірні асоціації TARC/CCL17 з поліорганими фенотипами АД, сполученого з коморбідними АХ та з тяжкістю перебігу АД. Причина розбіжностей кореляцій двох зазначених досліджень, зокрема відсутність статистично достовірного підвищення TARC/CCL17 у власному, має своєю причиною різність характеристик груп та методів дослідження: у вказаній роботі були залучені діти раннього віку (до 6 років), у власному дослідженні - діти всіх вікових груп 3-6, 7-11 та 12-18 років. Залучення всіх вікових підгруп дозволило встановити статистично достовірні зворотні асоціації сироваткових концентрацій TARC/CCL17 з віком як у пацієнтів, хворих на фенотипи АМ, так і здорових відносно atopії - вони знижуються зі збільшенням віку дітей.

Вищенаведені дані та обговорення надають можливість використовувати TARC/CCL17 як перспективний хемокін Th₂-асоційований біомаркер для предикативної діагностики, який може забезпечити більш ефективне попередження прогресії АМ з моноорганного фенотипу АД у поліоргани комбінації АД з АР/АРК та/або БА.

Концепція ген-асоційованого розвитку atopічного маршу у дітей

На основі отриманих даних нами розроблено концепцію розвитку atopічного маршу у дітей, згідно з якою суттєвий внесок в ініціацію та прогресування atopічного маршу вносять SNV генів *FLG*, *TSLP*, *ORMDL3* та *hr-NR3C1*.

Однонуклеотидні варіанти гену *FLG*, які супроводжуються порушенням функціонування філагрину, визначають розвиток порушень епітеліального бар'єру, що зумовлює посилення інвазії причинно-значущих алергенів у внутрішній континуум організму, тим самим зумовлюючи ймовірність виникнення atopічної реакції. У зв'язку з чим, SNV генів *FLG* переважно пов'язані з розвитком моноорганних фенотипів atopічного дерматиту як початкової фази atopічного маршу.

Однонуклеотидні варіанти гену *TSLP* зумовлюють характер та тяжкість atopічної реакції. Відомо, що SNV гену *TSLP* активують Th₂-асоційовану імунну відповідь завдяки високому продукуванню протеїну TSLP бронхіальними епітеліальними клітинами, що стимулює імунні клітини та сприяє алергічному запаленню. Показано, що мутації гену *ORMDL3*, які супроводжуються підвищеною експресією білка ORMDL3, особливо у CD4⁺T-клітинах, асоційовані з високим ризиком тяжких алергічних реакцій. На нашу думку, генотипи A/A SNV rs11466749 гену *TSLP* і T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* визначають та посилюють трансформацію моноорганних фенотипів atopічного маршу в поліорганні фенотипи маршу.

Порушення функціонування глюкокортикоїдного рецептора за рахунок SNV G/G SNV rs10052957 та C/G SNV rs414232477 гену *hR-NR3C1* призводить до зниження ефективності впливу глюкокортикоїдів як ендогенного, так і екзогенного походження, що зумовлює поліорганність ураження та зниження чутливості до терапії глюкокортикоїдними препаратами.

ВИСНОВКИ

1. Захворюваність на atopічний дерматит не збільшується з віком, та має тенденцію до коморбідності з функціональними розладами біліарної системи (41,10%) і реактивним панкреатитом (19,18%). Захворюваність на алергічний риніт достовірно збільшується з віком та частіше за все поєднується з алергічним ринокон'юнктивітом (39,89%) і бронхіальною астмою (35,25%). Захворюваність на алергічний ринокон'юнктивіт збільшується з віком дітей та частіше за все поєднується з алергічним ринітом (37,92%) і бронхіальною астмою (22,86%). Захворюваність на бронхіальну астму достовірно зростає з віком та частіше поєднується з алергічним ринітом (57,85%) і алергічним ринокон'юнктивітом (39,46%).

2. У дітей, хворих на atopічні хвороби, відзначається більш високий рівень зустрічальності наступних генотипів: C/T SNV rs7927894 гену *FLG* (45,7%); A/A SNV rs11466749 гену *TSLP* (62,1%) , T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* (32,1%) , A/G SNV rs10052957 (43,0%) та G/G SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* (44,7%) , в порівнянні з дітьми, у яких не відзначається будь-яких ознак atopії. Діти, які є носіями цих генотипів, являють собою групу підвищеного ризику з розвитку atopічного маршу. Носійство гетерозиготного генотипу C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* є стрижневим предиктором підвищеного ризику розвитку atopічного маршу у дітей.

3. Гетерозиготний генотип C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД дітей у 1,82 рази, а гомозиготний генотип C/C знижує його до 0,54 рази. Генотип C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* підвищує ризики розвитку поліорганних фенотипів - atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт, бронхіальна астма + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт та завершеного atopічного маршу atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний

ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма у 2,64, 1,87 та 3,34 рази, а гомозиготний генотип C/C знижує ризики розвитку поліорганних фенотипів - атопічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт та атопічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма до 0,39 та 0,45 рази відповідно.

4. У SNV rs11466749 гену *TSLP* відповідальним за підвищений ризик виникнення атопії у дітей є алель А - наявність гомозиготного генотипу А/А підвищує ризик розвитку загального фенотипу атопії у 1,61 рази, моноорганного фенотипу бронхіальної астми – у 1,07 рази, олігоорганного фенотипу - алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт у 1,92 рази, поліорганного фенотипу - бронхіальна астма + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт у 1,84 рази, завершеного поліорганного фенотипу - атопічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма у 3,27 рази. Алель G має протективні властивості відносно ризику розвитку загального фенотипу атопії – гетерозиготний генотип А/G знижує ризик його розвитку до 0,59 рази, і олігоорганного фенотипу - алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт до 0,53 рази, поліорганного фенотипу - бронхіальна астма + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт до 0,56 рази, завершеного поліорганного фенотипу - атопічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма до 0,15 рази.

5. Носійство алелю Т SNV rs7216389 гену *ORMDL3* підвищує ризики розвитку фенотипів атопічного маршу у дітей, а алелю С – їх протективно знижує. Гомозиготний генотип Т/Т SNV rs7216389 гену *ORMDL3* підвищує ризик розвитку олігоорганного фенотипу - алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт, моноорганного фенотипу бронхіальної астми, поліорганних фенотипів - атопічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт, бронхіальна астма + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт до 3,21, 2,97, 3,64 та 3,44 рази відповідно. Гомозиготний генотип С/С SNV rs7216389 гену

ORMDL3 знижує ризики розвитку олігоорганного фенотипу - алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт, поліорганних фенотипів atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт, бронхіальна астма + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт до 0,33, 0,42 та 0,42 рази відповідно.

6. Гомозиготний генотип G/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт відносно моноорганного atopічний дерматит у 2,97 рази та знижує ризик розвитку поліорганного фенотипу бронхіальна астма + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт відносно поліорганного atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт до 0,45 рази, а гетерозиготний генотип A/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* знижує ризик розвитку поліорганного фенотипу atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт відносно моноорганного atopічний дерматит до 0,4 рази.

7. Концентрація новітнього біомаркеру STACK/CCL27 в сироватці крові є значущим предиктором ризику розвитку певних фенотипів atopічного маршу у дітей. При досягненні порогового рівня $\geq 3658,5$ пг/мл у 5,37 рази зростає ризик розвитку моноорганного atopічного дерматиту; а при досягненні порогового рівня $\geq 4308,8$ пг/мл у 7,40 разів підвищуються ризики розвитку комбінованих поліорганних фенотипів atopічного маршу.

8. Збільшення концентрації TARC/CCL17 у сироватці крові є достовірним маркером тяжкості запалення в шкірі при atopічному дерматиті у дітей - вона прямо асоційована з індексом SCORAD – $r=0,63$ та тяжким ступенем АД – $r=0,29$.

9. При носійстві генотипної комбінації C/T SNV rs_7927894 *FLG* + T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3* ризик розвитку моноорганної бронхіальної астми підвищений до 9,44 рази. Ризик розвитку поліорганного фенотипу бронхіальна астма + алергічний риніт/ ринокон'юнктивіт підвищується при наступних комбінаціях генотипів: при носійстві C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749

TSLP - у 1,88 рази, C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* - у 7,49 рази. Завершений фенотип atopічного маршу у складі atopічного дерматиту, алергічного риніту/алергічного ринокон'юнктивіту та бронхіальної астми має наступні підвищені генотип-асоційовані ризики розвитку: у 2,93 рази - при C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*, у 2,50 рази - при C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*, у 6,18 рази - при C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*.

10. Гетерозиготний генотип C/G SNV rs_10052957 гену *hr-NR3C1* у дітей з моноорганним atopічним дерматитом асоційований з чутливістю до терапії глюкокортикостероїдними препаратами та сприяє позитивній динаміці індексу SCORAD. Комбінації генотипів C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3* та C/T rs_7927894 *FLG* + A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* сприяють покращенню динаміки індексу SCORAD у дітей з завершеним поліорганним фенотипом atopічного маршу. Покращенню динаміки індексу АСТ-тесту при стандартизованому лікуванні бронхіальної астми у дітей сприяють наступні комбінації генотипів: C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7927894 *FLG* + C/G rs_41423247 *hr-NR3C1*, C/T rs_7927894 *FLG*+A/G rs_10052957 *hr-NR3C1*.

11. Персоніфікована генотип-асоційована предикативна діагностика ризику розвитку різних фенотипів atopічного маршу у дітей полягає в застосуванні інтегральних моделей, які враховують наступні показники: демографічні (вік дитини до 8 або до 11 років), носійство генотипних варіантів C\T SNV rs7927894 *FLG*, T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3*, рівень порогових сироваткових концентрацій СТАСК/ССL27 $\geq 3658,5$ пг/мл або $\geq 4308,8$ пг/мл, загального IgE ≥ 173 МО/мл або ≥ 213 МО/мл.

12. У дітей з носійством гомозиготних генотипів G/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та G/G SNV rs_41423247 гену *hr-NR3C1* існує знижена чутливість до стандартизованого лікування моноорганного фенотипу atopічного дерматиту з

застосуванням препаратів глюкокортикостероїдів – таким пацієнтам потрібні альтернативні схеми лікування з застосуванням топічних інгібіторів кальциневрину або біологічних препаратів анти-IgE-терапії

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для персоніфікованої генотип-асоційованої предикції ризику розвитку загального фенотипу atopічних хвороб рекомендується використовувати наступну прогностичну модель, яка враховує: вік дітей (до 8 років – ДК= +4,0 бали), носійство гетерозиготного генотипного варіанту С/Т SNV rs7927894 гену *FLG* (ДК= +3,1 бали), носійство гомозиготного генотипного варіанту Т/Т SNV rs7216389 гену *ORMDL3* (ДК=+3,5 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації СТАСК/ССL27 $\geq 3658,5$ пг/мл (ДК=+3,0 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації загального IgE ≥ 173 МО/мл (ДК=+7,3 бали). Пороговим значенням для підтвердження підвищеного ризику розвитку atopії у дитини є значення 7,5 балів; при сумі ДК у 0-3,5 бали ризик розвитку АХ дуже низький, 4-6 балів - низький, 6,5-7,5 балів – підвищений, 9,6-10,8 бали - високий, $\geq 13,4$ бали - дуже високий.
2. Для персоніфікованої генотип-асоційованої предикції ризику розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту рекомендується використовувати наступну прогностичну модель, яка враховує: вік дітей (до 8 років – ДК=+4,8 бали), носійство гетерозиготного генотипного варіанту С/Т SNV rs7927894 гену *FLG* (ДК=+3,4 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації СТАСК/ССL27 $\geq 3658,5$ пг/мл (ДК= +3,1 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації загального IgE ≥ 173 МО/мл (ДК =+6,1 бали). Пороговим значенням для підтвердження підвищеного ризику розвитку даного фенотипу у дитини є значення 9,2 бали; при сумі ДК у 0-3,4 бали ризик розвитку моноорганного фенотипу АД дуже низький, 4,8-6,5 бали - низький, 7,9-9,2 бали – підвищений, 9,5-12,6 бали - високий, ≥ 14 балів - дуже високий.
3. Для персоніфікованої генотип-асоційованої предикції ризику розвитку олігоорганного фенотипу - алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт та поліорганних фенотипів atopічних хвороб рекомендується використовувати наступну прогностичну модель, яка враховує: вік дітей (до 11 років – ДК=+1,8

бали), носійство гетерозиготного генотипного варіанту C/T SNV rs7927894 гену *FLG* (ДК=+2,8 бали), носійство гомозиготного генотипного варіанту T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* (ДК=+ 5,0 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації СТАСК/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл (ДК=+5,0 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації загального IgE ≥ 213 МО/мл (ДК =+8,7 бали). Пороговим значенням для підтвердження підвищеного ризику розвитку вказаних фенотипів у дитини є значення 11,8 бали; при сумі ДК у 0-6,8 бали ризик розвитку дуже низький, 7,8-9,6 балів - низький, 10,0-11,8 – підвищений, 12,8-14,6 бали - високий, $\geq 15,5$ бали - дуже високий.

4. При лікуванні дітей із проявами atopічного маршу необхідно враховувати, що носії генотипів G/G SNV rs_41423247 гену *hr-NR3C1*, C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* + C/T SNV rs_7216389 гену *ORMDL3* та C/T SNV rs_7927894 гену *FLG* + A/G SNV rs_10052957 гену *hr-NR3C1* характеризуються відносно зниженою чутливістю до стандартної терапії препаратами глюкокортикостероїдів. Таким пацієнтам потрібні альтернативні схеми лікування з застосуванням топічних інгібіторів кальциневрину або біологічних препаратів анти-IgE-терапії

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020 Aug 27;11:1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907. PMID: 32973790; PMCID: PMC7482645.
2. de Las Vecillas L, Quirce S. The Multiple Trajectories of the Allergic March. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024 Apr 12;34(2):75-84. doi: 10.18176/jiaci.0983. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38113128.
3. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):1-10. doi: 10.1159/000502958. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31593946.
4. Mrkić Kobal I, Plavec D, Vlašić Lončarić Ž, Jerković I, Turkalj M. Atopic March or Atopic Multimorbidity-Overview of Current Research. *Medicina (Kaunas).* 2023 Dec 22;60(1):21. doi: 10.3390/medicina60010021. PMID: 38256282; PMCID: PMC10819021..
5. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Feb;120(2):131-137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Mar 9;: PMID: 29413336; PMCID: PMC5806141.
6. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. *Eur Respir Rev.* 2014 Sep;23(133):292-8. doi: 10.1183/09059180.00004314. PMID: 25176965; PMCID: PMC9487324.
7. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin, skin barrier dysfunction, and the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):306-311. doi: 10.1016/j.anai.2021.06.004. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34153443; PMCID: PMC8419079.
8. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Мозирська О.В., Слюсар Н.А. Значення харчової алергії при атопічному дерматиті у дітей. *Здоров'я дитини.* – 2021.

- Том 16.– №7. – С. 6-11. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.16.7.2021.244573>
9. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoïn-Heck M, Lambert N, Deschildre A, Just J. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy*. 2018 Aug;48(8):919-934. doi: 10.1111/cea.13156. Epub 2018 May 24. PMID: 29676818.
 10. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130. PMID: 33923629; PMCID: PMC8074061.
 11. Прохорова М.П., Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Купкіна А.В., Волосовець Т.М. Ефективність алергенспецифічної алерготерапії у дітей з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до кліщів домашнього пилю. *Здоров'я дитини*. – 2024. – Том 19. – № 2. – С. 13-22. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.19.2.2024.1676>
 12. Johansson Å, Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum Mol Genet*. 2019 Dec 1;28(23):4022-4041. doi: 10.1093/hmg/ddz175.
 13. Кіцера Н. І., Ковальчук Л.Є., Чернюк Н.В. Генетична патологія та її бронхо-легеневі прояви. Навчальний посібник для пульмонологів, сімейних лікарів, генетиків. Львів.2024. 464 с. ISBN 978-966-607676-6
 14. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019 Jun 15;29(2):020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501. PMID: 31223255; PMCID: PMC6559618.
 15. Pipinić IS, Macan J. [FILAGGRIN GENE NULL-MUTATIONS AND ATOPIC DISEASES]. *Acta Med Croatica*. 2015;69(5):467-73. Croatian. PMID: 29087092.
 16. Ponińska JK, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A et al. Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13.5)

- with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: A study in ECAP cohort. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0183922. doi: 10.1371/journal.pone.0183922. PMID: 28886043; PMCID: PMC5590850.
17. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A et al. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One*. 2011 Feb 18;6(2):e16933. doi: 10.1371/journal.pone.0016933. PMID: 21365004; PMCID: PMC3041817.
 18. Schuler CF 4th, Tsoi LC, Billi AC, Harms PW, Weidinger S, Gudjonsson JE. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2024 May;144(5):954-968. doi: 10.1016/j.jid.2023.10.019. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38085213; PMCID: PMC11040454.
 19. Shrestha AB, Pokharel P, Singh H, Shrestha S, Shrestha S, Sedhai YR. Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 May 6;86(8):4684-4694. doi: 10.1097/MS9.0000000000002107. PMID: 39118763; PMCID: PMC11305796.
 20. Heo WI, Park KY, Lee MK, Moon NJ, Seo SJ. *TSLP* Polymorphisms in Atopic Dermatitis and Atopic March in Koreans. *Ann Dermatol*. 2018 Oct;30(5):529-535. doi: 10.5021/ad.2018.30.5.529. Epub 2018 Aug 28. PMID: 33911474; PMCID: PMC7992469.
 21. Moorehead A, Hanna R, Heroux D, Neighbour H, Sandford A, Gauvreau GM et al. A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression. *Clin Exp Allergy*. 2020 Apr;50(4):471-478. doi: 10.1111/cea.13568. Epub 2020 Feb 14. PMID: 31943442.
 22. Stein MM, Thompson EE, Schoettler N, Helling BA, Magnaye KM, Stanhope C et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep;142(3):749-764.e3. doi:

- 10.1016/j.jaci.2017.12.974. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307657; PMCID: PMC6172038.
23. Forsström V, Toivonen L, Homil K, Waris M, Pedersen CT, Bønnelykke K et al. Association of Asthma Risk Alleles With Acute Respiratory Tract Infections and Wheezing Illnesses in Young Children. *J Infect Dis.* 2023 Oct 18;228(8):990-998. doi: 10.1093/infdis/jiad075. PMID: 36967681; PMCID: PMC10582910.
24. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A et al. PASTURE (Protection against Allergy Study in Rural Environments) Study Group. The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Apr 15;193(8):889-97. doi: 10.1164/rccm.201507-1493OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):946. PMID: 26575599.
25. Stokholm J, Chawes BL, Vissing N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cat exposure in early life decreases asthma risk from the 17q21 high-risk variant. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 May;141(5):1598-1606. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.044. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29102067.
26. Illi S, Depner M, Pfefferle PI, Renz H, Roduit C, Taft DH et al. PASTURE Study Group. Immune Responsiveness to LPS Determines Risk of Childhood Wheeze and Asthma in 17q21 Risk Allele Carriers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Mar 15;205(6):641-650. doi: 10.1164/rccm.202106-1458OC. PMID: 34919021..
27. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S et al.. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature.* 2007 Jul 26;448(7152):470-3. doi: 10.1038/nature06014. Epub 2007 Jul 4. PMID: 17611496.
28. Yu F, Sun Y, Yu J, Ding Z, Wang J, Zhang L e al. ORMDL3 is associated with airway remodeling in asthma via the ERK/MMP-9 pathway. *Mol Med Rep.* 2017

- May;15(5):2969-2976. doi: 10.3892/mmr.2017.6413. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28358425; PMCID: PMC5428751.
29. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Zioło J, Wieteska Ł, Małachowska B et al. The NR3C1 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms May Modulate the TGF-beta mRNA Expression in Asthma Patients. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1479-92. doi: 10.1007/s10753-015-0123-3. PMID: 25649164.
30. Kachkovska VV. ER22/23EK and Tth 1111 polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(4):398-402. doi: 10.36740/Merkur202304115. PMID: 37756461.
31. Pietras T, Panek M, Tworek D, Oszejca K, Wujcik R, Górski P et al. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene hr-NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol Biol Rep*. 2011 Aug;38(6):3953-8. doi: 10.1007/s11033-010-0512-5. Epub 2010 Nov 27. PMID: 21113676; PMCID: PMC3115143.
32. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2014 Mar;41(3):221-9. doi: 10.1111/1346-8138.12440. PMID: 24628072.
33. Mastrafsi S, Vrioni G, Bakakis M, Nicolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos AJ et al. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J Clin Med*. 2022 Aug 9;11(16):4639. doi: 10.3390/jcm11164639. PMID: 36012878; PMCID: PMC9410433.
34. Gupta J, Johansson E, Bernstein JA, Chakraborty R, Khurana Hershey GK, Rothenberg ME, Mersha TB. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep;138(3):676-699. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.045. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27297995; PMCID: PMC5014679.

35. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current Insights into Atopic March. *Children (Basel)*. 2021 Nov 19;8(11):1067. doi: 10.3390/children8111067. PMID: 34828780; PMCID: PMC8620020.
36. Miyaji Y., Yang L., Yamamoto-Hanada K., Narita M., Saito H., Ohya Y. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8:1721–1724.e1726. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.036.
37. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):3-16. doi: 10.1111/all.12270. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24417229.
38. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):17-27. doi: 10.1111/all.12268. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24117677.
39. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., Allen K.J., Erbas B., Lowe A.J. et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016;71:77–89. doi: 10.1111/all.12784
40. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458183.
41. Mozyrska OV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Goncharov SV, Kupkina AV, Iemets OV et al. Single nucleotide polymorphism rs4696480 of TLR2 gene associates with severity of atopic dermatitis in children, but not with IgE sensitization to *Malassezia*. *Wiad Lek*. 2022;75(5 pt 1):1070-1076. doi: 10.36740/WLek202205104.
42. Park CO, Kim SM, Lee KH, Bieber T. Biomarkers for phenotype-endotype relationship in atopic dermatitis: a critical review. *EBioMedicine*. 2024

- May;103:105121. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105121. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38614010; PMCID: PMC11021839.
43. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):3-25. doi: 10.1111/apt.12984. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25316115.
44. Chun Y, Lee JH, Bunyavanich S. Epigenomic and epigenetic investigations of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024 Jan;35(1):e14065. doi: 10.1111/pai.14065. PMID: 38284919; PMCID: PMC10825314.
45. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):769-79. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008. PMID: 25282559; PMCID: PMC4186710.
46. Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy.* 2018 Jan;73(1):17-28. doi: 10.1111/all.13228. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28618023.
47. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahtela T et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015 Sep;70(9):1062-78. doi: 10.1111/all.12637. Epub 2015 Jul 14. PMID: 25913421.
48. Pontikas A, Antonatos C, Evangelou E, Vasilopoulos Y. Candidate Gene Association Studies in Atopic Dermatitis in Participants of European and Asian Ancestry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel).* 2023 Jul 17;14(7):1456. doi: 10.3390/genes14071456. PMID: 37510360; PMCID: PMC10379179.

49. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun.* 2015 Nov 6;6:8804. doi: 10.1038/ncomms9804. PMID: 26542096; PMCID: PMC4667629.
50. Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Takahashi M, Minami H. Dual Factors May Be Necessary for Development of Atopic March in Early Infancy. *J Nippon Med Sch.* 2018;85(1):2-10. doi: 10.1272/jnms.2018_85-1. PMID: 29540642.
51. Hoyer A, Reh binder EM, Färdig M, Asad S, Lødrup Carlsen KC et al. Filaggrin mutations in relation to skin barrier and atopic dermatitis in early infancy. *Br J Dermatol.* 2022 Mar;186(3):544-552. doi: 10.1111/bjd.20831. Epub 2021 Dec 22. Erratum in: *Br J Dermatol.* 2022 Jul;187(1):132. doi: 10.1111/bjd.21645. PMID: 34698386.
52. Margolis DJ, Mitra N, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Kraya AA, Hoffstad O et al. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019 Nov 1;155(11):1269-1276. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1946. PMID: 31365035; PMCID: PMC6669787.
53. González-Tarancón R, Sanmartín R, Lorente F, Salvador-Rupérez E, Hernández-Martín A et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2020 Jan;37(1):98-102. doi: 10.1111/pde.14025. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31637781.
54. Khatib CM, Klein-Petersen AW, Rønnstad ATM, Egeberg A, Christensen MO, Silverberg JI et al. Increased loss-of-function filaggrin gene mutation prevalence in atopic dermatitis patients across northern latitudes indicates genetic fitness: A systematic review and meta-analysis. *Exp Dermatol.* 2024 Jul;33(7):e15130. doi: 10.1111/exd.15130. PMID: 38989976.
55. Natsume O, Ohya Y. Recent advancement to prevent the development of allergy and allergic diseases and therapeutic strategy in the perspective of barrier

- dysfunction. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):24-31. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.003. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29233462.
56. Ito T, Nakamura Y. The skin barrier and microbiome in infantile atopic dermatitis development: can skincare prevent onset? *Int Immunol.* 2024 Oct 26;36(11):579-584. doi: 10.1093/intimm/dxae038. PMID: 38887075. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. FDA-NIH Biomarker Working Group. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016. PMID: 27010052
57. Johansson E, Mersha TB. Genetics of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021 May;41(2):301-319. doi: 10.1016/j.iac.2021.01.010. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33863485; PMCID: PMC8053212.
58. Dębińska A, Danielewicz H, Sozańska B. Genetic Variants in Epidermal Differentiation Complex Genes as Predictive Biomarkers for Atopic Eczema, Allergic Sensitization, and Eczema-Associated Asthma in a 6-Year Follow-Up Case-Control Study in Children. *J Clin Med.* 2022 Aug 19;11(16):4865. doi: 10.3390/jcm11164865. PMID: 36013110; PMCID: PMC9410399.
59. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L et al; EARly Genetics & Lifecourse Epidemiology (EAGLE) Consortium. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2011 Dec 25;44(2):187-92. doi: 10.1038/ng.1017. PMID: 22197932; PMCID: PMC3272375.
60. Stemmler S, Hoffjan S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis. *Mol Cell Probes.* 2016 Dec;30(6):374-385. doi: 10.1016/j.mcp.2016.10.004. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27725295.
61. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006 Apr;38(4):441-6. doi: 10.1038/ng1767. Epub 2006 Mar 19. PMID: 16550169.

62. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020 Apr 18;11(4):442. doi: 10.3390/genes11040442. PMID: 32325630; PMCID: PMC7231115.
63. Ponińska JK, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A et al.. Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13.5) with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: A study in ECAP cohort. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0183922. doi: 10.1371/journal.pone.0183922. PMID: 28886043; PMCID: PMC5590850.
64. Khatib CM, Klein-Petersen AW, Rønnstad ATM, Egeberg A, Christensen MO, Silverberg JI et al. Increased loss-of-function filaggrin gene mutation prevalence in atopic dermatitis patients across northern latitudes indicates genetic fitness: A systematic review and meta-analysis. *Exp Dermatol*. 2024 Jul;33(7):e15130. doi: 10.1111/exd.15130. PMID: 38989976.
65. Chan A, Terry W, Zhang H, Karmaus W, Ewart S, Holloway JW et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2018 Feb;48(2):147-155. doi: 10.1111/cea.13077. PMID: 29266469; PMCID: PMC5790610.
66. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H, Holloway JW, Steck SE, Ewart S et al. Allergic sensitization and filaggrin variants predispose to the comorbidity of eczema, asthma, and rhinitis: results from the Isle of Wight birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2014 Sep;44(9):1170-8. doi: 10.1111/cea.12321. PMID: 24708301; PMCID: PMC4140962.
67. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A et al. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One*. 2011 Feb

- 18;6(2):e16933. doi: 10.1371/journal.pone.0016933. PMID: 21365004; PMCID: PMC3041817.
68. Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology*. 2019;235(5):355-364. doi: 10.1159/000500402. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31203284.
69. Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir Med*. 2019 Jun;7(6):509-522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31036433; PMCID: PMC6534440.
70. Clark H, Granell R, Curtin JA, Belgrave D, Simpson A, Murray C et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2019 Nov;49(11):1475-1486. doi: 10.1111/cea.13485. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31441980; PMCID: PMC6899469.
71. Thomsen SF, Elmoose C, Szecsi PB, Stender S, Kyvik KO, Backer V et al. Filaggrin gene loss-of-function mutations explain discordance of atopic dermatitis within dizygotic twin pairs. *Int J Dermatol*. 2016 Dec;55(12):1341-1344. doi: 10.1111/ijd.13401. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27653621.
72. Elmoose C, Thomsen SF. Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy (Cairo)*. 2015;2015:902359. doi: 10.1155/2015/902359. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26448767; PMCID: PMC4581550.
73. Ullemar V, Magnusson PK, Lundholm C, Zettergren A, Melén E, Lichtenstein P, Almqvist C. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy*. 2016 Feb;71(2):230-8. doi: 10.1111/all.12783. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26786172.

74. Mammen JR, Arcoleo K. Understanding the genetics of asthma and implications for clinical practice. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2019 Jul;31(7):384-387. doi: 10.1097/JXX.0000000000000246. PMID: 31290808
75. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458183.
76. Reijmerink N.E. A search for missing pieces of the puzzle; the development of asthma and atopy Innate immunity genes and environment. Groningen, 2009. - doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01241.x.
77. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017 Jul;278(1):116-130. doi: 10.1111/imr.12546. PMID: 28658558; PMCID: PMC5492959.
78. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin, skin barrier dysfunction, and the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):306-311. doi: 10.1016/j.anai.2021.06.004. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34153443; PMCID: PMC8419079.
79. Kabata H, Flamar AL, Mahlaköiv T, Moriyama S, Rodewald HR, Ziegler SF et al. Targeted deletion of the TSLP receptor reveals cellular mechanisms that promote type 2 airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2020 Jul;13(4):626-636. doi: 10.1038/s41385-020-0266-x. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066836; PMCID: PMC7311324.
80. Kim JH, Bae HC, Ko NY, Lee SH, Jeong SH, Lee H et al. Thymic stromal lymphopoietin downregulates filaggrin expression by signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) phosphorylation in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2015

- Jul;136(1):205-208.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.026. Epub 2015 May 28. PMID: 26026341.
81. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. *Eur Respir Rev*. 2014 Sep;23(133):292-8. doi: 10.1183/09059180.00004314. PMID: 25176965; PMCID: PMC9487324.
82. Han H, Thelen TD, Comeau MR, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *J Clin Invest*. 2014 Dec;124(12):5442-52. doi: 10.1172/JCI77798. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25365222; PMCID: PMC4348967.
83. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Oct 19;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5. PMID: 27777593; PMCID: PMC5069938.
84. Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017 Mar 1;153(3):275-281. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4467. PMID: 27902816.
85. Lou C, Mitra N, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Hoffstad O, Kim BS et al. Association between fine mapping thymic stromal lymphopoietin and atopic dermatitis onset and persistence. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Dec;123(6):595-601.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.08.018. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31491540; PMCID: PMC6878172.
86. Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 18;19(4):1231. doi: 10.3390/ijms19041231. PMID: 29670037; PMCID: PMC5979588.
87. Wang IJ, Wu LS, Lockett GA, Karmaus WJ. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann Allergy Asthma*

- Immunol. 2016 Feb;116(2):139-45.e1. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.016. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26712523.
88. Brister DL, Omer H, Whetstone CE, Ranjbar M, Gauvreau GM. Multifactorial Causes and Consequences of TLSP Production, Function, and Release in the Asthmatic Airway. *Biomolecules*. 2024 Mar 26;14(4):401. doi: 10.3390/biom14040401. PMID: 38672419; PMCID: PMC11048646.
89. Moorehead A, Hanna R, Heroux D, Neighbour H, Sandford A, Gauvreau GM et al. A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression. *Clin Exp Allergy*. 2020 Apr;50(4):471-478. doi: 10.1111/cea.13568. Epub 2020 Feb 14. PMID: 31943442.
90. Smolinska S, Antolín-Amérigo D, Popescu FD, Jutel M. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Its Isoforms and the Interplay with the Epithelium in Allergy and Asthma. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 12;24(16):12725. doi: 10.3390/ijms241612725. PMID: 37628907; PMCID: PMC10454039.
91. Li DQ, Zhang L, Pflugfelder SC, De Paiva CS, Zhang X, Zhao G et al. Short ragweed pollen triggers allergic inflammation through Toll-like receptor 4-dependent thymic stromal lymphopoietin/OX40 ligand/OX40 signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1318-1325.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.041. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21820713; PMCID: PMC3229670.
92. Saluja R, Zoltowska A, Ketelaar ME, Nilsson G. IL-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin in mast cell functions. *Eur J Pharmacol*. 2016 May 5;778:68-76. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.04.047. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051792.
93. Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, Yavuz TS, Cosgun E, Kalayci O, et al. The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163:185–192. doi: 10.1159/000358488

94. Afzal S, Ramzan K, Khan I, Ullah A, Tahir AI, Ramzan S et al. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) gene variant rs1837253 is significantly associated with Asthma prevalence in Pakistani Pashtun women. *Pak J Pharm Sci.* 2020 Nov;33(6(Supplementary)):2729-2737. PMID: 33879431.
95. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Jun;44(6):787-93. doi: 10.1165/rcmb.2009-0418OC. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20656951; PMCID: PMC3159073.
96. Schedel M, Michel S, Gaertner VD, Toncheva AA, Depner M, Binia A et al. Polymorphisms related to ORMDL3 are associated with asthma susceptibility, alterations in transcriptional regulation of ORMDL3, and changes in TH2 cytokine levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct;136(4):893-903.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.014. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25930191.
97. Chen J, Miller M, Unno H, Rosenthal P, Sanderson MJ, Broide DH. Orosomucoid-like 3 (ORMDL3) upregulates airway smooth muscle proliferation, contraction, and Ca²⁺ oscillations in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jul;142(1):207-218.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.015. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28889952; PMCID: PMC5842097.
98. Akhbar L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology.* 2011 Apr;16(3):396-406. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01939.x. PMID: 21276132.
99. Ono JG, Worgall TS, Worgall S. 17q21 locus and ORMDL3: an increased risk for childhood asthma. *Pediatr Res.* 2014 Jan;75(1-2):165-70. doi: 10.1038/pr.2013.186. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24165737.
100. Ono JG, Kim BI, Zhao Y, Christos PJ, Tesfaigzi Y, Worgall TS et al. Decreased sphingolipid synthesis in children with 17q21 asthma-risk genotypes. *J Clin*

- Invest. 2020 Feb 3;130(2):921-926. doi: 10.1172/JCI130860. PMID: 31929190; PMCID: PMC6994114.
101. Shi H, Cheng D, Yi L, Huo X, Zhang K, Zhen G. Association between ORMDL3 polymorphism and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Mar 15;8(3):3173-83. PMID: 26064206; PMCID: PMC4443040.
102. Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y, Baurecht H, Morar N, Liang L et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2013 Dec 1;22(23):4841-56. doi: 10.1093/hmg/ddt317. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23886662; PMCID: PMC3820131.
103. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015 Nov 6;6:8804. doi: 10.1038/ncomms9804. PMID: 26542096; PMCID: PMC4667629.
104. Ferreira MA, Matheson MC, Tang CS, Granell R, Ang W, Hui J et al. Australian Asthma Genetics Consortium Collaborators. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1564-71. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.030. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24388013; PMCID: PMC4280183.
105. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017 Dec;49(12):1752-1757. doi: 10.1038/ng.3985. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29083406; PMCID: PMC5989923.
106. Esparza-Gordillo J, Matanovic A, Marenholz I, Bauerfeind A, Rohde K, Nemat K et al. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: an effect independent of mutation inheritance. *PLoS Genet*. 2015 Mar

- 10;11(3):e1005076. doi: 10.1371/journal.pgen.1005076. PMID: 25757221; PMCID: PMC4355615.
107. Johansson Å, Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum Mol Genet.* 2019 Dec 1;28(23):4022-4041. doi: 10.1093/hmg/ddz175. PMID: 31361310; PMCID: PMC6969355.
108. Ferreira MAR, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with allergic disease risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Feb;143(2):691-699. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.012. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29679657; PMCID: PMC7189804.
109. Ferreira MAR, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD et al. Age-of-onset information helps identify 76 genetic variants associated with allergic disease. *PLoS Genet.* 2020 Jun 30;16(6):e1008725. doi: 10.1371/journal.pgen.1008725. PMID: 32603359; PMCID: PMC7367489..
110. Marenholz I, Arnau-Soler A, Rosillo-Salazar OD, Lee YA. New insights from genetic studies of eczema. *Med Genet.* 2023 Apr 5;35(1):33-45. doi: 10.1515/medgen-2023-2010. PMID: 38835414; PMCID: PMC10842541.
111. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Miłanowski M, Wieteska L, Górski P, Kuna P, Szemraj J. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013 Feb;5(2):572-580. doi: 10.3892/etm.2012.809. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23407653; PMCID: PMC3570225.
112. Panek M, Pietras T, Antczak A, Górski P, Kuna P, Szemraj J. The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Mol Biol Rep.* 2012 Apr;39(4):4749-57. doi: 10.1007/s11033-011-1267-3. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22015776; PMCID: PMC3294211.

- 113.Panek M, Pietras T, Kupryś-Lipińska I, Górski P, Kuna P, Szemraj J. The analysis of the factors influencing the development of glucocorticoid resistance in the etiopathogenesis of severe bronchial asthma. *Postepy Biochem.* 2010;56(4):373-82. Polish. PMID: 21473041.
- 114.Kupkina AV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Prokhorova MP, Mozyrska OV. The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1140-1144. PMID: 32723941.
- 115.Zepeda-Ortega B, Goh A, Xepapadaki P, Sprickelman A, Nicolaou N, Hernandez REH et al. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Front Immunol.* 2021 Jun 10;12:608372. doi: 10.3389/fimmu.2021.608372. PMID: 34177882; PMCID: PMC8222906..
- 116.Wjst M. Exome variants associated with asthma and allergy. *Sci Rep.* 2022 Dec 5;12(1):21028. doi: 10.1038/s41598-022-24960-6. PMID: 36470944; PMCID: PMC9722654.
- 117.Reijmerink NE, Bottema RW, Kerkhof M, Gerritsen J, Stelma FF, Thijs C et al. TLR-related pathway analysis: novel gene-gene interactions in the development of asthma and atopy. *Allergy.* 2010 Feb;65(2):199-207. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02111.x. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19968634.
- 118.Choi BY, Han M, Kwak JW, Kim TH. Genetics and Epigenetics in Allergic Rhinitis. *Genes (Basel).* 2021 Dec 17;12(12):2004. doi: 10.3390/genes12122004. PMID: 34946955; PMCID: PMC8700872.
- 119.Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, Kerkhof M, Dijk FN, de Jongste JC et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul;134(1):170-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1080. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24568840.

- 120.Schröder PC, Casaca VI, Illi S, Schieck M, Michel S, Böck A et al. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Nov;27(7):687-695. doi: 10.1111/pai.12597. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27171815.
- 121.Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):21-31. doi: 10.1111/cea.12327. PMID: 24766371; PMCID: PMC4298800.
- 122.Li X, Hastie AT, Hawkins GA, Moore WC, Ampleford EJ, Milosevic J et al. eQTL of bronchial epithelial cells and bronchial alveolar lavage deciphers GWAS-identified asthma genes. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1309-18. doi: 10.1111/all.12683. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26119467; PMCID: PMC4583797.
- 123.Binia A, Van Stiphout N, Liang L, Michel S, Bhavsar PK, Fan Chung K et al. A polymorphism affecting MYB binding within the promoter of the PDCD4 gene is associated with severe asthma in children. *Hum Mutat*. 2013 Aug;34(8):1131-9. doi: 10.1002/humu.22340. Epub 2013 May 20. PMID: 23606399; PMCID: PMC4296222.
- 124.Gref A, Merid SK, Gruzieva O, Ballereau S, Becker A, Bellander T et al. Genome-Wide Interaction Analysis of Air Pollution Exposure and Childhood Asthma with Functional Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 15;195(10):1373-1383. doi: 10.1164/rccm.201605-1026OC. PMID: 27901618; PMCID: PMC5443897.
- 125.Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 May;23(3):278-84. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22017510.

126. Yasukochi Y, Nakahara T, Abe T, Kido-Nakahara M, Kohda F, Takeuchi S, Hagihara A, Furue M. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 Sep;32(3):240-5. doi: 10.12932/AP0419.32.3.2014. PMID: 25268342.
127. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Feb;25(1):30-5. doi: 10.1111/pai.12167. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24383670.
128. Lee YW, Choon SE, Izham S. Serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency in Malaysian children with severe atopic dermatitis. *Med J Malaysia*. 2019 Aug;74(4):259-265. PMID: 31424030.
129. Gazibara T, Elbert NJ, den Dekker HT, de Jongste JC, Reiss I, McGrath JJ et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood eczema: The Generation R Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27(3):283-9. doi: 10.1111/pai.12530. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26683760.
130. Boyle VT, Thorstensen EB, Thompson JMD, McCowan LME, Mitchell EA, Godfrey KM et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Dec;41(12):1755-1760. doi: 10.1038/ijo.2017.182. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28775375.
131. Sobczak M, Pawliczak R. Relationship between vitamin D and asthma from gestational to adulthood period: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Pulm Med*. 2023 Jun 17;23(1):212. doi: 10.1186/s12890-023-02514-4. PMID: 37330474; PMCID: PMC10276459.
132. Daniluk U, Filimoniuk A, Kowalczyk-Krystoń M, Alifier M, Karpińska J, Kaczmarek MG et al. DM. Association of antioxidants and vitamin D level with inflammation in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2019

- Sep;58(9):1056-1061. doi: 10.1111/ijd.14438. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30964204.
- 133.Kim YH, Kim KW, Kim MJ, Sol IS, Yoon SH, Ahn HS et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Sep;27(6):580-90. doi: 10.1111/pai.12599. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27188226.
- 134.Vestita M, Filoni A, Congedo M, Foti C, Bonamonte D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res.* 2015;2015:257879. doi: 10.1155/2015/257879. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25973433; PMCID: PMC4417995.
- 135.Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Feb;120(2):131-137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Apr;120(4):451. doi: 10.1016/j.anai.2018.02.033. PMID: 29413336; PMCID: PMC5806141.
- 136.Gupta J, Johansson E, Bernstein JA, Chakraborty R, Khurana Hershey GK, Rothenberg ME et al. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Sep;138(3):676-699. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.045. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27297995; PMCID: PMC5014679.
- 137.Gabryszewski SJ, Chang X, Dudley JW, Mentch F, March M, Holmes JH et al. Unsupervised modeling and genome-wide association identify novel features of allergic march trajectories. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb;147(2):677-685.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.026. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32650023; PMCID: PMC7790850.
- 138.Pontikas A, Antonatos C, Evangelou E, Vasilopoulos Y. Candidate Gene Association Studies in Atopic Dermatitis in Participants of European and Asian Ancestry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel).* 2023 Jul

- 17;14(7):1456. doi: 10.3390/genes14071456. PMID: 37510360; PMCID: PMC10379179..
139. Mucha S, Baurecht H, Novak N, Rodríguez E, Bej S, Mayr G et al. Protein-coding variants contribute to the risk of atopic dermatitis and skin-specific gene expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;145(4):1208-1218. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.030. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31707051.
140. Ghamrawi R, Bell KA, Balogh EA, Strowd LC, Feldman SR. Current and emerging biologics for the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Dec;20(12):1435-1445. doi: 10.1080/14712598.2021.1840548. Epub 2020 Nov 15. PMID: 33078990..
141. Волосовець О.П., Більбот Ю.К., Кривоустов С.П., Мозирська О.В., Кривоустова М.В., Прохорова М.П. та ін. (2020) Бронхіальна астма у дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. *Медичні перспективи*, Т. 25 (№ 3). С. 184-191. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861>
142. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014 Oct 21;11(10):e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748. PMID: 25335105; PMCID: PMC4204810.
143. Clark H, Granell R, Curtin JA, Belgrave D, Simpson A, Murray C et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2019 Nov;49(11):1475-1486. doi: 10.1111/cea.13485. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31441980; PMCID: PMC6899469.
144. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jul;33(7):1436. PMID: 29676534.

145. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Атопічний дерматит. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України.-04.07.2016 № 670.
146. Уніфікований протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №868. - 08.10.2013.
147. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
148. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональною диспепсією.- Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
149. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастритомою - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
150. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
151. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді.- Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
152. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним холециститом. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.

153. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із жовчнокам'яною хворобою. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
154. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями підшлункової залози. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
155. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із синдромом подразненого кишечника. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
156. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із лактазною недостатністю. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
157. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України №59. - 29.01.2013.
158. Фаюра ОП, Максимук АО, Абрагамович ОО та ін. Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення перше. Львівський клінічний вісник. 2021;1(33)–2(34):51-64.
159. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. Seventh Ed. New York: McGraw-Hill, 2011. 320 p.
160. Основи медичної статистики та проведення комп'ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами: навч.-метод. посіб. : [у 4 ч.] / М. О. Кашуба, М. М. Корда. - Тернопіль : ТНМУ : Укрмедкнига, 2021 – 2022.
161. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009 Jan 20;19(4):203-11.

162. Bantz S. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / S. Bantz, Z. Zhu, T. Zheng. // *J Clin Cell Immunol.* – 2014. – №5. – C. doi: 10.4172/2155-9899.1000202
163. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoïn-Heck M, Lambert N, Deschildre A et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: an overview. *Clin Exp Allergy.* 2018 Aug; 48(8): 919-934. doi: 10.1111/cea.13156.
164. Pipinić IS, Macan J. [FILAGGRIN GENE NULL-MUTATIONS AND ATOPIC DISEASES]. *Acta Med Croatica.* 2015;69(5):467-73. Croatian. PMID: 29087092.
165. Ponińska JK, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A et al. Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13.5) with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: A study in ECAP cohort. *PLoS One.* 2017 Sep 8;12(9):e0183922. doi: 10.1371/journal.pone.0183922. PMID: 28886043; PMCID: PMC5590850.
166. Dębińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, Kalita D, Boznański A. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Sep;26(6):991-998. doi: 10.17219/acem/61430. PMID: 29068602.
167. Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, Yavuz TS, Cosgun E, Kalayci O et al. The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(3):185-92. doi: 10.1159/000358488. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24525665.
168. Shrestha AB, Pokharel P, Singh H, Shrestha S, Shrestha S, Sedhai YR. Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2024 May 6;86(8):4684-4694. doi: 10.1097/MS9.0000000000002107. PMID: 39118763; PMCID: PMC11305796.

169. Panek M, Jonakowski M, Zioło J, Wieteska Ł, Małachowska B, Pietras T et al. A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF- β 1 genes in the modulation of the expression of IL-5 and IL-15 mRNA in asthmatic inflammation. *Mol Med Rep*. 2016 Jun;13(6):4879-87. doi: 10.3892/mmr.2016.5104. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27081784.
170. Al-Shami HM, Al-Awadi SJ, Khaleel KJ. Association of glucocorticoid receptor gene NR3C1 (Tth111I, Bcli) polymorphisms with asthma children in Iraq. *Annals of RSCB*. 2021:14055-62.
171. Firouzabadi N, Asadi-Pooya AA, Alimoradi N, Simani L, Asadollahi M. Polymorphism of glucocorticoid receptor gene (rs41423247) in functional seizures (psychogenic nonepileptic seizures/attacks). *Epilepsia Open*. 2023 Dec;8(4):1425-1431. doi: 10.1002/epi4.12816. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37593891; PMCID: PMC10690659.
172. Yang Y, Du H, Li Y, Guan W, Tang F, Ga Q et al. NR3C1 gene polymorphisms are associated with high-altitude pulmonary edema in Han Chinese. *J Physiol Anthropol*. 2019 Apr 18;38(1):4. doi: 10.1186/s40101-019-0194-1. PMID: 30999951; PMCID: PMC6472084.
173. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb; 70 (2):338-51. doi: 10.1016/j.
174. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;15(5):453-60. doi: 10.1097/ACI.000000000000198. PMID: 26226355.
175. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 30;17(8):1234. doi: 10.3390/ijms17081234. PMID: 27483258; PMCID: PMC5000632.

176. Mastrafsi S, Vrioni G, Bakakis M, Nicolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos AJ et al. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J Clin Med*. 2022 Aug 9;11(16):4639. doi: 10.3390/jcm11164639. PMID: 36012878; PMCID: PMC9410433.
177. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D et al. Biomarkers in atopic dermatitis—a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1174-1190.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.013. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33516871
178. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2014 Mar;41(3):221-9. doi: 10.1111/1346-8138.12440. PMID: 24628072.
179. Umeda M, Origuchi T, Kawashiri SY, Koga T, Ichinose K, Furukawa K et al. (2020) Thymus and Activation-regulated Chemokine as a Biomarker for IgG4-related Disease. *Sci Rep*. Apr 7; 10(1):6010. doi: 10.1038/s41598-020-62941-9.
180. Esaki H, Takeuchi S, Furusyo N, Yamamura K, Hayashida S, Tsuji G et al. Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL)17/thymus and activation regulated chemokine and CCL22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island. *J Dermatol*. 2016 Nov;43(11):1278-1282. doi: 10.1111/1346-8138.13360.
181. Uchida H, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A et al. Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab is associated with higher baseline serum levels of immunoglobulin E and thymus and activation-regulated chemokine but not clinical severity in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1247-1249. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.039. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31884090
182. Kryuchko TO, Buby LM, Nesina IM, Tkachenko OY, Izmailova OV, Poda OA et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the

- clinical and immunological criteria. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2255-2260. PMID: 33310959.
- 183.Крючко Т.О., Бубир Л.М., Несіна І.М., Пода О.А., Кушнерева Т.В. Імунопатогенетичні механізми реалізації харчової алергії у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Липень-вересень 2021 Том14 No1. с. 65.
- 184.Mrkić Kobal I, Plavec D, Vlašić Lončarić Ž, Jerković I, Turkalj M. Atopic March or Atopic Multimorbidity-Overview of Current Research. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 22;60(1):21. doi: 10.3390/medicina60010021.
- 185.Банадига С.В., Волошин С.Б. Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2016.2(74):100-104; doi 10.15574/SP.2016.74.100.
- 186.Gabryszewski SJ, Hill DA. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):293-300. doi: 10.1016/j.anai.2021.04.036.
- 187.Значення однонуклеотидних поліморфізмів в генах mTOR (rs11121704) та ATG5 (rs510432) в розвитку алергічних захворювань у дітей / О. П. Волосовець, В. Є. Досенко, С. П. Кривопустов та співавт. // *Здоров'я ребенка*. — 2015. — № 3. — С. 5—11.
- 188.Kmyta V, Orlovskiy V, Prystupa L, Prystupa E. Bcl1 polymorphism of glucocorticoids receptor gene and bronchial asthma. *Georgian Med News*. 2015 Mar;(240):51-5. PMID: 25879559.
- 189.Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir Med.* 2019 Jun;7(6):509-522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4.

190. Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L., Dixon A.L., Strachan D., Heath S. Et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007;448:470–473. doi: 10.1038/nature06014.
191. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, Szvajda A, Brumpton B, Granell R et al.; 23andMe Research Team; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Magnusson PKE, Karlsson R, Hinds DA, Paternoster L, Koppelman GH, Almqvist C. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet*. 2019 Apr 4;104(4):665-684. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.
192. В.О. Дитятковський, Н.В. Науменко, О.О. Аліфіренко, Н.Л. Пінаєва, І.А. Філатова, С.М. Таран та О.Є. Абатуров. Однонуклеотидні варіанти генів філагрину та глюкокортикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи atopічних захворювань. *Медичні перспективи*.- 2022 - Т. 27, №1.- С. 132-139. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254378>.
193. В.О. Дитятковський. Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування atopічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*.-2023.- Т.18.-№5.- С.42-50.- DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1614>
194. Dêbińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, Kalita D, Boznański A. Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Feb;37(1):103-110. doi: 10.5114/ada.2020.93388. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32467693; PMCID: PMC7247065.
195. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Nov;10(11):1463-74. doi: 10.1586/1744666X.2014.967684. PMID: 25340427; PMCID: PMC4332833.
196. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in

- the atopic march. *Nat Commun.* 2015 Nov 6;6:8804. doi: 10.1038/ncomms9804. PMID: 26542096; PMCID: PMC4667629.
197. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018 Jan;50(1):42-53. doi: 10.1038/s41588-017-0014-7. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29273806.
198. Andiappan AK, Sio YY, Lee B, Suri BK, Matta SA, Lum J et al. Functional variants of 17q12-21 are associated with allergic asthma but not allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;137(3):758-66.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.038. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26483175. PMCID: PMC5901974.
199. Hulshof L, Overbeek SA, Wyllie AL, Chu MLJN, Bogaert D, de Jager W et al.; Clinical Study Group. Exploring Immune Development in Infants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Front Immunol.* 2018 Mar 29;9:630. doi: 10.3389/fimmu.2018.00630. PMID: 29966024; PMCID: PMC5884950.
200. Roekevisch E, Szegedi K, Hack DP, Schram ME, Res PCJM, Bos JD et al. Effect of immunosuppressive treatment on biomarkers in adult atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jul;34(7):1545-1554. doi: 10.1111/jdv.16164. Epub 2020 Feb 5. PMID: 31855303; PMCID: PMC7496710.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА***Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Дитятковський ВО, Кулієва АА, Бовсуновська КП. Аналіз розповсюдженості atopічних хвороб серед дитячого населення. Медичні перспективи. 2018; 23 (1):113-120. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124951> - *(Розробка концепції дослідження, відбір історій хвороби, статистична обробка та аналіз отриманих даних, обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

2. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Kulieva A, Bovsunovska K, Filatova I. Association between atopic and non-atopic diseases at children. Медичні перспективи. 2018; 23; 1 (частина 1): 146-53. doi: [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part1\).127254](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127254) *(Розробка концепції дослідження, відбір історій хвороби, статистична обробка та аналіз отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

3. Dytiatkovskiy V, Abaturov O. Filaggrin genotype associations with atopic march at children. Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology. 2019; 6, 1: 24–29. doi: <https://doi.org/10.5114/pja.2019.83504>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

4. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Pinayeva, O Alifirenko. Associations of genotype variants of single nucleotide polymorphism of orsomucoid-1-like-protein 3 and atopic diseases at children. Медичні перспективи. 2019; 24 (3): 67-73. doi:10.26641/2307-0404.2019.3.181882. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

5. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Значення тимусом та активацією регульованого хемокіну у діагностиці atopічного дерматиту у дітей. *Здоров'я дитини*. 2021; 16 (2): С.122-127. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

6. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Роль поліморфізму rs_7927894 гену *FLG* та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. *Сучасна педіатрія.Україна*. 2021; 3(115): 31-39. doi 10.15574/SP.2021.115.31. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

7. Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abaturov O. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2021; 64(2): 96–100. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.17>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

8. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну у розвитку різних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. *Медичні перспективи*. 2021; 26 (3):39-46. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

9. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Асоціації SNP rs_7927894 гену *FLG* та TARC/CCL17 з atopічним дерматитом у дітей. Сучасна педіатрія.Україна.-2021.- 6(118). С.12-18. doi 10.15574/SP.2021.118.12. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

10. Дитятковський ВО. Роль однонуклеотидних варіантів гену тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання. Сучасна педіатрія.Україна.-2021.- 8(120). С.23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

11. Дитятковський ВО, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Філатова ІА, Таран СМ. Однонуклеотидні варіанти генів філагрину та глюкокортикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи atopічних захворювань. Медичні перспективи. 2022; 27 (1): 132-139. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254378>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

12. Дитятковський ВО. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або полі-органних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17 (6):19-25. doi:10.22141/2224-0551.17.6.2022.1529. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

13. Дитятковський ВО. Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023; 1 (93): 45-50. doi 10.15574/PP.2023.93.45 *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

14. Дитятковський ВО. Асоціація одонуклеотидних варіантів гену орсомукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2023; 18 (3):52-58.- DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1586>. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

15. Dytiatkovskiy V. Personalised genotype markers of the atopic disorders phenotypes in children. Медичні перспективи. 2023; 28 (2):99-105. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283346>. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

16. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N et al. Personalized multi-marker panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(2):116-122. doi:10.5114/polp.2023.128063. *(Розробка мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

17. Дитятковський ВО. Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4 (132):16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16. *(Розробка*

концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

18. Дитятковський ВО. Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування атопічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*. 2023; 18 (5):42-50.- doi:<https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1614>. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

19. Дитятковський ВО, Кривуша ОЛ, Токарева НМ. Розвиток моноорганних та поліорганних фенотипів бронхіальної астми у дітей: роль комбінованих однонуклеотидних варіацій. *Здоров'я дитини*. 2023; 18 (6): 39-46. doi:<https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1631>. *(Розробка мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

20. Дитятковський ВО. Зв'язок розвитку фенотипів бронхіальної астми в дітей з однонуклеотидними варіантами генів філагрину, тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023; 6 (134):С 98-104. doi 10.15574/SP.2023.134.98. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

Праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації:

1. Абатуров О.Є, Дитятковська ЄМ, Дитятковський ВО. Роль вроджених лімфоїдних клітин 2, макрофагів та дендритних клітин у розвитку алергічних захворювань. Дніпро: Ліра, 2023.252 с.

АПРОБАЦІЯ

Результати власних досліджень були апробовані на 25 науково-практичних конференціях, в тому числі 6 – за кордоном:

- 1) Конгрес Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI-2019; Lisbon, Portugal)
- 2) Конгрес Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI -2022; Prague, Czech Republic)
- 3) Конгрес Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI-2023; Hamburg, Germany)
- 4) Конгрес Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI-2024; Valencia, Spain)
- 5) Конгрес Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутріціології (ESPGHAN-2018; Geneva, Switzerland);
- 6) 10 конгрес Європейської педіатричної асоціації (EPA/UNEPSA – 2021; Zagreb, Croatia)
- 7) Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті акад. Б.Я. Резніка «Новітні медичні технології в педіатричній науці, практиці і освіті» (2021, 2022, 2023 рр.; м. Одеса, Україна)
- 8) Всеукраїнська науково-практична конференція «Дніпровській алергосаміт» (2020, 2021, 2023, 2024 рр.; м. Дніпро, Україна);
- 9) Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги (2019, 2023, 2024 рр.; м.Київ, Україна);
- 10) Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниківські читання) (2021, 2022, 2024 рр.; м.Київ, Україна).

- 11) Всеукраїнська науково-практична конференція: «Педіатрія – на все життя (для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, імунологів, ревматологів, гастроентерологів та сімейних лікарів)», присвячена 100-річчю з дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та 100-річчю з дня заснування кафедри педіатрії № 1 (16-18.11.2018 р.; м.Київ, Україна)
- 12) Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (2021, 2022, 2023, 2024 рр.; м. Дніпро, Україна);
- 13) Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», приурочена до 100-річного ювілею Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» Національної академії медичних наук України» (2022 р.; м. Харків, Україна).