

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»



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

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ-2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті МОЗ України.

Офіційні опоненти:

Кривопустов Сергій Петрович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

Речкіна Олена Олександрівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділенням дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ)

Кіцера Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри медичної біології та медичної генетики Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (м.Івано-Франківськ)

Захист дисертації відбудеться « 11 » березня 2025 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

Реферат оприлюднено « 10 » лютого 2025 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01



Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. На теперішній час спостерігається неухильне зростання рівня поширеності atopічних хвороб (АХ), особливо серед дитячого населення. Численними дослідженнями показано, що від третини до половини дітей популяцій різних країн хворіють на АХ у різних фенотипічних комбінаціях (de Las Vecillas L., Quirce S., 2020). Доведено, що АХ виникають у певному хронологічному порядку: від atopічного дерматиту (АД) та харчової алергії, які маніфестують у періоді раннього дитинства до ураження дихальних шляхів (Волосовець О.П., Кривопустов С.П. та співавт., 2021) – бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР) або ринокон'юнктивіту (АРК) в старшому віці. Така послідовність маніфестації нозологічних одиниць з АХ шкіри до БА одержала назву «atopічний марш» (АМ) (Волосовець О.П., Больбот Ю.К. та співавт., 2021; Aw M та співавт., 2023). 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) активацією тканинних базофілів у шкірі та слизових оболонках (Mrkić Kobal I. та співавт., 2023).

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 (Amat F. та співавт., 2018). Ці профілі також можна назвати фенотипами АМ – моноорганними (МОФ) для ізольованих форм АД, АР, БА олігоорганним (ООФ) для АР/АРК, та поліорганними (ПОФ) – для комбінованих форм АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АР+АР/АРК+БА.

Впродовж двох останніх десятиріч концепція АМ отримала підвищену увагу: освітлено генетичну складову механізмів АМ та розширено спектр терапевтичних інтервенцій щодо контролю над його нозологіями (Hill DA, Spergel JM, 2018; Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M., 2021). Проте, незважаючи на великий об'єм описаних нових генетичних факторів та механізмів розвитку мультифакторних захворювань (Кіцера Н. І. та співавт., 2024), повний спектр причинних генів, відповідальних за розвиток АМ, залишається невисвітленим, залишаючи проблему прецизійної предикативної діагностики та персоніфікованого лікування АХ невирішеною.

Проривом у розумінні генетичного підґрунтя АМ стало відкриття мутацій з втратою функції філагріну (FLG), яке запровадило свідчення взаємозв'язку дефіциту бар'єрної функції шкіри з розвитком АД та патогенетичний зв'язок з розвитком БА (Šerelak I та співавт., 2019). Інші дослідження вказують на асоціацію

Т-алелю SNV rs7927894 гену *FLG* з розвитком АД та БА, оскільки вони були пов'язані з дефектами шкірного бар'єра у дослідженнях цієї групи (Ponińska JK та співавт., 2017). Проте, у вітчизняній літературі існує дефіцит досліджень щодо ролі цього локусу у розвитку прогресії АМ з МОФ АД та БА до ООФ АР/АРК і поліорганичних комбінацій АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА в українських когортах.

Протягом поточних десятиріч, на різних етнічних популяціях активно досліджуються патологічні варіації гену тимічного стромального лімфопоетину (thymic stromal lymphopoietin – TSLP) (Shrestha AB та співавт., 2024; В. Нео WI та співавт., 2018). Визначені одонуклеотидні варіанти (SNV) гену *TSLP* щодо причинної ролі в розвитку АХ: rs3806933, rs191607411, rs2289276, rs2289277, rs2289278, rs139817258, rs11466749, rs11466750, rs10073816. Вказані SNV потребують детального вивчення в українських педіатричних когортах на предмет асоціацій та впливу на ризики розвитку всіх форматів фенотипів АМ (МОФ, ООФ та ПОФ).

Ще одним з генів-кандидатів, SNV якого активно вивчаються в останні десятиріччя, є ген (протонкоген) оросомукоїд-1-подібного білку 3 або сфінголіпідного регулятору 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 (Stein MM. та співавт., 2018). Інше дослідження на когортах STEPS, VINCU і VINCU 2 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 (Forsström V. та співавт., 2023). Водночас, у датській популяції визначено SNV rs7216389 *ORMDL3* як асоційований зі зниженою захворюваністю на БА при ранній експозиції до алергенів собаки або кішки (Stokholm J. та співавт., 2018). У паралельних дослідженнях на скандинавських педіатричних когортах SNV rs7216389 був асоційований з розвитком БА у дітей, зокрема, при експозиції до алергенів кішки та розвитком БА та рекурентного візингу, починаючи з першого року життя (Stokholm J. та співавт., 2018; Illi S. та співавт., 2022). Таким чином, встановлення всіх причинних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* та його впливу на ризики розвитку фенотипів АМ дасть змогу підвищити прецизійність предикативної генотип-асоційованої діагностики ризику розвитку фенотипів АМ у дітей.

Одним з генів, який є відповідальним за одну з ключових ланок у лікуванні АХ, є ген глюкокортикоїдного рецептора - *hr-NR3C1* (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 – член 1 нуклеарної субродини рецепторів групи C, 3-ї родини),

який кодує ізоформи рецепторів до глюкокортикостероїдів (Panek M. та співавт., 2015). Важливість цього гену полягає в провідній ролі препаратів глюкокортикостероїдів (ГКС) – системних, топічних (нашкірних), інгаляційних – у пригніченні всіх ланок алергічного запалення при захворюваннях АМ. В доступних для аналізу дослідженнях показані асоціації деяких SNV *hr-NR3C1*: так, у дослідженні на вітчизняних когортах, для SNV rs10052597 гену *hr-NR3C1* встановлено у 2,69 рази підвищений ризик розвитку БА у носіїв його мінорних гомозиготних варіантів (В. Каховська, 2023); для SNV rs41423247 гену *hr-NR3C1* – асоціацію та високий ризик розвитку БА у дорослому віці. Водночас, незважаючи на відомі механізми експресії гену *hr-NR3C1* у мРНК для сплайсингу ізоформ глюкокортикоїдних рецепторів (ГКР) ГКР α , ГКР β , ГКР δ , ГКР γ та ГКР-П, механізми участі SNV гену *hr-NR3C1* 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 МОФ, ООФ та ПОФ АМ у дітей різного віку та статі; визначити чутливість до препаратів ГКС у дітей, хворих на АХ та створити персоналізовані моделі предикативної діагностики і лікування даної групи хвороб з врахуванням індивідуальної 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 виконує функцію хемоатракції Т-хелперів 2 типу (які мають активовані CCR4-рецептори) до вогнища запалення, зокрема у шкірі (Kataoka Y, 2014). STACK/CCL27 здійснює хемоатракцію загальної популяції Т-клітин при атопічному запаленні в шкірі шляхом локалізації Т-клітин пам'яті, що містять шкірний лімфоцитарний антиген – він визначається у сироватці крові і є маркером тяжкості та прогнозу АД (Mastraftsi S. та співавт., 2022). З вищенаведених даних можна зробити висновок, що визначення асоціацій та впливу рівнів TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у сироватці крові на плин різних фенотипів АХ та АМ серед українських дітей, дозволить підвищити прецизійність діагностики та покращити персоналізованість, а отже, ефективність їх лікування.

Урахування індивідуальних генетичних особливостей пацієнтів, клінічних форм АМ, даних тестування на специфічні та сенситивні біомаркери алергічного запалення дозволить створити ефективну персоналізовану прецизійну програму профілактики та терапевтичних інтервенцій для кожного пацієнта та підвищити

якість життя дітей з АХ через максимальний контроль за вже існуючим фенотипом АМ та попередження його прогресії у більш тяжкі форми.

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

Об'єкт дослідження: atopічні хвороби у дітей.

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

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).

Мета дисертаційного дослідження: підвищення ефективності профілактики та лікування atopічних хвороб у дітей за рахунок предикції розвитку різних фенотипів atopічного маршу на основі розробки інтегральних персоніфікованих 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 сенсibilізації 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 ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей.

4. Провести дослідження асоціацій та впливу генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP* на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей.

5. Дослідити та встановити асоціації і вплив генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3* на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів 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 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 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 стандартного лікування у дітей із різними фенотипами atopічного маршу.

11. Розробити інтегральні моделі персоніфікованої предикативної генотип-асоційованої прецизійної діагностики моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів 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.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, молекулярно-генетичні, лабораторно-біохімічні, імунологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше було проведене комплексне генотипування 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 із 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 наступних 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 підвищений ризик розвитку atopії, а генотип A/G SNV rs11466749 гену *TSLP* достовірно пов'язаний зі зніженим ризиком розвитку поліорганних atopічних хвороб.

Доведено, що різним генотипам SNV rs7216389 гену *ORMDL3* притаманні значущі, однак різновекторні впливи на розвиток моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів АМ у дітей. Так, у носіїв гомозиготного генотипу T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* спостерігається достовірно підвищений ризик розвитку ($ВШ=3,64$) поліорганного фенотипу atopічного маршу, а у гомозиготних носіїв генотипу C/C його вірогідність знижена ($ВШ=0,42$).

Вперше продемонстровано, що носійство гомозиготного генотипу G/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* статистично достовірно асоційовано з підвищеним ризиком розвитку поліорганних фенотипів 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 визначено, 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 (atopічний дерматит), олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

Досліджено, 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.

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 атопічного маршу у дітей.

Результати вказаних вище досліджень дали змогу вперше розробити персоніфіковані інтегральні моделі предикативної генотип-асоційованої прецизійної діагностики для відповідної профілактики та лікування різних фенотипів атопічного маршу у дітей.

Практичне значення отриманих результатів

Практичним лікарям – дитячим алергологам, педіатрам та лікарям загальної практики-сімейної медицини – запропоновані новітні, прецизійні і персоніфіковані інтегральні моделі предикативної генотип-асоційованої діагностики для управління хворобами АМ. Це дасть змогу більш ефективно контролювати і, у деяких випадках, запобігати виникненню нових та поліорганичних фенотипів АМ у дітей всіх вікових груп. Впровадження у клінічну практику вищеназаних діагностичних моделей АХ дозволить вирішити проблему неконтрольованої прогресії АМ у дітей – більша точність предикції забезпечить ефективніші лікування та контроль над фенотипами АМ 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 АХ у більш тяжкі форми в рамках одного фенотипу та наближаючи дебют БА як найтяжчої клінічної форми АМ. Своєю чергою, зменшення ступеня тяжкості окремих АХ 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 та підвищать якість життя дітей.

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). Наукові розробки та результати дисертації використовуються в учбовому процесі на: кафедрі педіатрії №2 Львівського

державного медичного університету ім. Данила Галицького (м. Львів) і кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава).

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 контролюваності 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 pp.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Дніпровській алергосаміт» (м. Дніпро: 2020, 2021, 2023, 2024 pp.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (м. Київ: 2019, 2023, 2024 pp.); щорічній Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниківські читання) (м. Київ: 2021, 2022, 2024 pp.); 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», приуроченій 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 за темою дисертації, 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 представлення 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).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Етапи організації і характеристика дослідження

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, був розроблений його дизайн, що складався з критеріїв включення та виключення до групи ретроспективного дослідження, основної та контрольної груп проспективного дослідження, і 5 етапів (фаз) дослідження безпосередньо. Для цього були сформовані групи ретроспективного та проспективного дослідження. В групу ретроспективного дослідження були залучені 790 дітей віком від 0 до 18 років, хворих на алергічні (АлХ) та atopічні хвороби. До груп проспективного

дослідження були залучені діти віком від 3 до 18 років: 293 дитини, хворі на АХ – до основної групи, та 105 дітей без клінічних та анамнестичних ознак АХ – до контрольної групи. Серед пацієнтів основної групи було 92 (31,4 %) дівчинки і 201 (68,6 %) хлопчик, медіанне значення віку – 9 [6; 12] років; в контрольній групі було 42 (40,0 %) дівчинки і 63 (60,0 %) хлопчики, середній вік – 12 [9; 15] років (між групами $p > 0,1$ за статтю і $p < 0,001$ за віком). 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 основної групи були: відсутність клінічної симптоматики та встановленого діагнозу АХ, а також підвищеного рівня загального IgE в сироватці крові. Діти основної групи отримували стандартизоване лікування вказаних фенотипів АХ згідно наказів МОЗ України № 670 від 04.07.2016 р., №868 від 08.10.2013 р. Критеріями включення до контрольної групи були: відсутність клінічної симптоматики АХ та встановлені діагнози функціональної та/або органічної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Діти контрольної групи отримували стандартизоване лікування функціональних або органічних захворювань ШКТ згідно Уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям з наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р.

На 1-му етапі проведено епідеміологічне дослідження захворюваності на АлХ та АХ дітей, під час якого було ретроспективно проаналізовано історії хвороб 790 дітей, госпіталізованих до міського дитячого алергологічного центру КЗ «Дніпровська міська дитяча клінічна лікарня №5» Дніпропетровської обласної ради».

На 2-му етапі дослідження дітям основної та контрольної груп проспективного дослідження проведено генотипування на однонуклеотидні варіанти C/C, C/T, T/T rs7927894 гену *FLG*, A/A, A/G, G/G rs11466749 гену *TSLP*, C/C, C/T, T/T rs7216389 гену *ORMDL3*, хворих основної групи також генотиповано на варіанти A/A, A/G, G/G rs10052957 та C/C, C/G, G/G rs41423247 гену *hr-NR3C1*.

На 3-му етапі дослідження було визначено концентрації і порогові значення в сироватці крові базового біомаркеру АХ - загального імуноглобуліну Е (IgE), а також TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у 86 дітей; з них у 39 дітей основної групи, хворих на різні фенотипи АД, та 47 дітей контрольної групи без клінічних та анамнестичних ознак АХ.

На 4-му етапі дослідження на основі отриманих результатів генотипування та визначених порогових сироваткових концентрацій біомаркерів (вибірка – 86 дітей) були створені інтегральні моделі персоніфікованої прецизійної генотип-асоційованої предикативної діагностики ризику розвитку фенотипів АХ у дітей.

На завершальному 5-му 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 атопічний марш.

Методи дослідження. 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 зішкрібу зі слизової оболонки порожнини рота, забору периферійної венозної крові та обробку персональних даних згідно Універсальної декларації з біоетики та прав людини ЮНЕСКО та Гельсинської декларації з прав людини Всесвітньої медичної асоціації.

Для виконання поставлених у дослідженні завдань, крім загальноприйнятих методів клінічного обстеження, використовувались наступні додаткові методи:

1. Визначення індексу тяжкості АД за методикою SCORAD згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Атопічний дерматит», затвердженого Наказом МОЗ України №670 від 04.07.2016;

2. Визначення ступеня контрольованості БА за допомогою астма контроль-тесту (АСТ) згідно «Уніфікованого протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України №868 від 08.10.2013.

3. Генотипування матеріалу букального зішкрібу 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 (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.

4. Визначення рівня загального IgE у сироватці крові методом імуноферментного аналізу застосуванням наборів Cobas Elecsys 2010 IGE II, які містили у собі моноклональні антитіла до загального IgE.

5. Кількісне визначення концентрацій TARC/CCL17 та STACK/CCL27 методом фермент-пов'язаного імуносорбентного аналізу in vitro за допомогою сертифікованих наборів RayBio® Human STACK Elisa Kit (ISO 13485) та RayBio® Human TARC Elisa Kit (ISO 13485).

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) 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 ніж 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 квартилі), критерій Манна-Уїтні (U).

Для розрахунків асоціацій та впливу досліджуваних SNV та хемокінів в процесі статистичного аналізу були застосовані наступні методи:

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

2. 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).

3. Однофакторний і багатофакторний логістичний регресійний аналіз для розрахунку коефіцієнтів відношення шансів (ВШ) розвитку фенотипів АХ та АМ з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) та побудови інтегральних моделей прогнозування імовірності їх розвитку.

4. Розрахунок діагностичних коефіцієнтів для кожного предиктора моделі (ДК) та показника їх інформативності (за коефіцієнтом Кульбака - I).

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 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.

Отримані результати дослідження та їх обговорення

Найчастішими нозологічними формами алергічних хвороб (АлХ) у дітей були АХ, які складають АМ – АД, АР, АРК та БА. Найчастішим АХ були ураження слизових оболонок (від найчастішої) – АРК (48,73%), АР (46,33%) та БА (28,30%) Сенсibiliзація була підтверджена у $\frac{3}{4}$ хворих на АХ; найчастіше, визначалася сенсibiliзація до аероалергенів – пилкових, кліщів домашнього пилу (КДП), епідермальних собаки та кішки. Харчова алергія як форма сенсibiliзації займала перше місце за частотою тільки у групі дітей раннього віку - від 0 до 3 років. Ураження шкіри та підшкірної клітковини зайняли 4-6 місця за частотою зустрічальності, відповідно - гостра кропив'янка (ГК – 12,41%), АД (9,24%), набряк Квінке (6,46%).

Всі АХ найчастіше сполучалися з іншими АХ, з АлХ – на порядок рідше; з хвороб ШКТ АХ найчастіше сполучалися з функціональними розладами біліарної системи (ФРБС – 12,74%) та реактивним панкреатитом (РП – 12,03%).

Захворюваність на АД не збільшується з віком, він не сполучається і виключає одночасне захворювання пацієнта на ГК та має тенденцію до коморбідності з усіма хворобами ШКТ, вивченими у даному дослідженні. АР достовірно збільшується з віком та часто сполучається з алергічним ураженням бронхів у дітей (алергічний трахеобронхіт, БА); експозиція до пилкових, 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 чи реактивним панкреатитом; захворюваність на АРК достовірно обумовлена експозицією до пилкових, на порядок менше – кліщових та епідермальних алергенів. Захворюваність на БА достовірно зростає з віком, має тенденцію до поєднання з АР, сенсibiliзація до кліщових та епідермальних алергенів є одним з головних етіологічних факторів ризику розвитку БА.

Найчастішими генотипами SNV rs7927894 гену *FLG* серед дітей основної групи були гетерозиготний генотип С/Т та гомозиготний генотип С/С SNV rs7927894 гену *FLG* – 45,7% та 37,9%, відповідно. Гетерозиготний генотип С/Т SNV rs7927894 гену *FLG* був асоційований з підвищеним ризиком розвитку моноорганного фенотипу АД, а гомозиготний генотип С/С SNV rs7927894 гену

FLG – зі зниженим ризиком розвитку цього фенотипу. Така ж тенденція зафіксована стосовно ризиків розвитку поліорганних фенотипів – генотип С/С знижує, а С/Т – підвищує ризики розвитку поліорганних фенотипів АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та завершеного поліорганного АД+АР/АРК+БА (табл.1).

Таблиця 1

Асоціації та ризики розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей при носійстві різних генотипів SNV rs7927894 гену *FLG*

Статистичний показник	Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i>		
	C/C	C/T	T/T
Атопічний дерматит			
Коефіцієнт контингенції, r_b , 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), $p_1>0,1$
Атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт			
Коефіцієнт контингенції, r_b , 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), $p_1>0,1$
Бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт			
Коефіцієнт контингенції, r_b , 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), $p_1>0,1$
Атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма			
Коефіцієнт контингенції, r_b , 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), $p_1>0,1$

Зафіксовані статистично достовірні прямі асоціації слабкої сили для впливу генотипу С/Т rs7927894 гену *FLG* на підвищення ризику розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК ($r_b=0,216$, $p=0,021$) та завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА ($r_b=0,250$, $p=0,014$) відносно олігоорганного фенотипу АР/АРК.

Гомозиготний генотип С/С rs7927894 гену *FLG* з тенденцією до статистичної достовірності має пряму асоціацію слабкої сили ($r_b=0,240$, $p=0,05$) та збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно поліорганного АД+АР/АРК (рис.1).

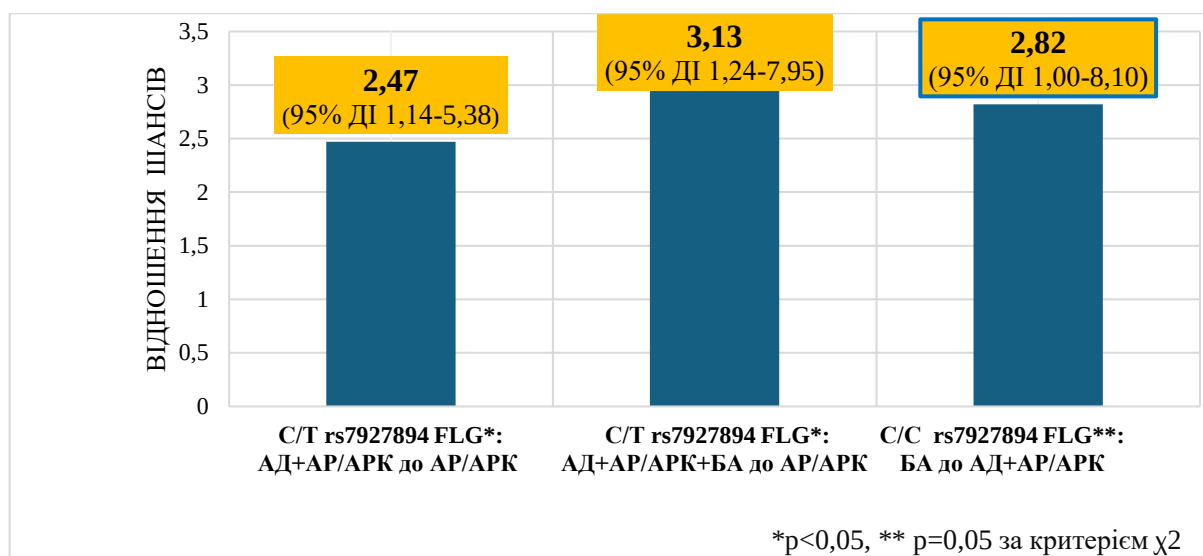


Рис.1. Міжфенотипні ризики розвитку atopічних хвороб в рамках atopічного маршу у дітей при різних генотипах SNV rs7927894 гену *FLG*

Генотипи SNV rs11466749 гену *TSLP* мають антагоністичний достовірний або з тенденцією до достовірності вплив у дітей щодо схильності до atopії: А/А підвищує, а А/Г знижує ризик розвитку АХ у різних фенотипах в рамках АМ (табл.2).

Таблиця 2

Асоціації та шанси розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей при носійстві різних генотипів SNV rs11466749 гену *TSLP*

Статистичний показник	Генотипи SNV rs11466749 гену <i>TSLP</i>		
	A/A	A/G	G/G
Бронхіальна астма			
Коефіцієнт контингенції, g_b , 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), $p_1>0,1$
Алергічний риніт/ринокон'юнктивіт			
Коефіцієнт контингенції, g_b , 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), $p_1>0,1$
Бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт			
Коефіцієнт контингенції, g_b , 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), $p_1>0,1$
Атопічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма			
Коефіцієнт контингенції, g_b , 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), $p_1>0,1$

У міжфенотипних відношеннях гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* має достовірні протективні знижувальні властивості щодо розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА, а гомозиготний A/A – з тенденцією до достовірності підвищує ризики розвитку даного завершеного АМ та поліорганного АД+АР/АРК (рис.2-3).

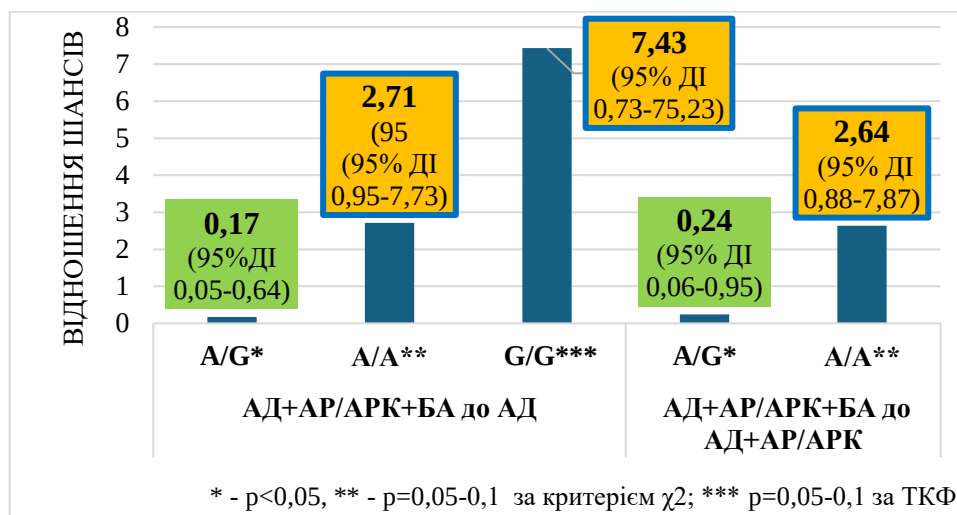


Рис.2. Ризики розвитку завершеного фенотипу atopічного маршу у дітей відносно інших фенотипів при різних генотипах SNV rs11466749 гену *TSLP*

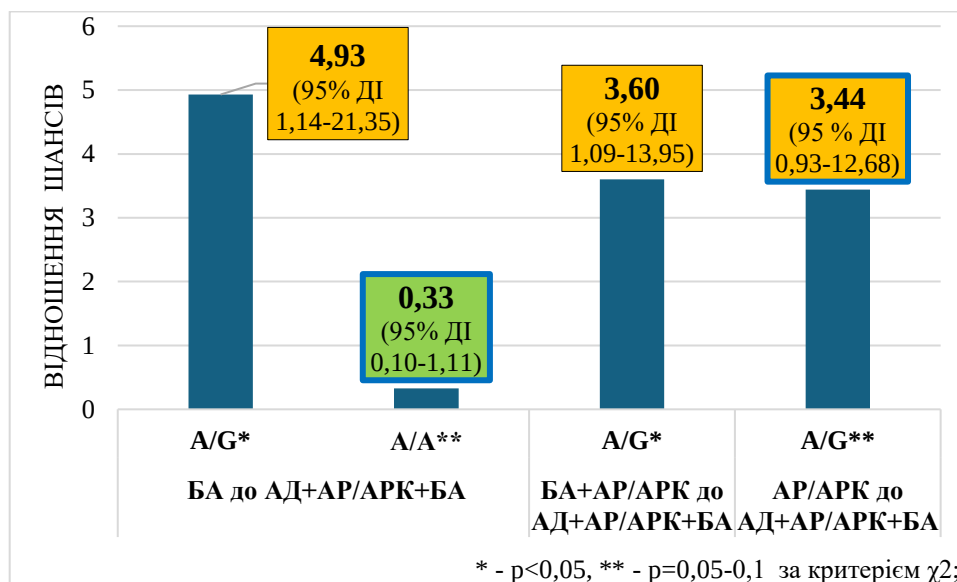


Рис.3. Ризики розвитку інших фенотипів atopічних хвороб відносно завершеного фенотипу atopічного маршу у дітей при різних генотипах SNV rs11466749 гену *TSLP*

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 ризиків розвитку фенотипів АМ у дітей з гомозиготним генотипом Т/Т SNV rs7216389 *ORMDL3* та негативні дуже слабкі або слабкі асоціації та зменшення шансів (ризиків) розвитку фенотипів АМ у дітей з гомозиготним алелем генотипом С/С SNV rs7216389 *ORMDL3* (табл.3).

Таблиця 3

Асоціації та ризики розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей при носійстві різних генотипів SNV rs7216389 гену *ORMDL3*

Статистичний показник	Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i>		
	С/Т	Т/Т	С/С
Олігоорганний фенотип - алергічний риніт/ринокон'юнктивіт			
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), $p_1 = 0,011$
Моноорганний фенотип - бронхіальна астма			
Коефіцієнт контингенції, rb, p	-0,072, $p > 0,1$	0,192, $p = 0,030$	-0,090, $p > 0,1$
Статистичний показник	Генотипи SNV rs7216389 гену <i>ORMDL3</i>		
	С/Т	С/Т	С/Т
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), $p_1 > 0,1$
Поліорганний фенотип - atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт			
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), $p_1 = 0,081$
Поліорганний фенотип - бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт			
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), $p_1 = 0,033$

Найчастішими генотипами SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* у дітей, хворих на АХ, є гетерозиготний А/Г та гомозиготний Г/Г, 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 Г/Г, 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 A/G (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 C/G (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).

Гомозиготний генотип G/G SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* обумовлює достовірно пряму асоціацію з ПОФ АД+АР/АРК та зворотну з ПОФ БА+АР/АРК, також достовірно підвищені ризики розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД та знижений для ПОФ БА+АР/АРК відносно АД+АР/АРК.

Гетерозиготний генотип A/G SNV rs10052957 *hr-NR3C1* достовірно обумовлює негативну асоціацію та знижений ризик розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД (рис.4-5).

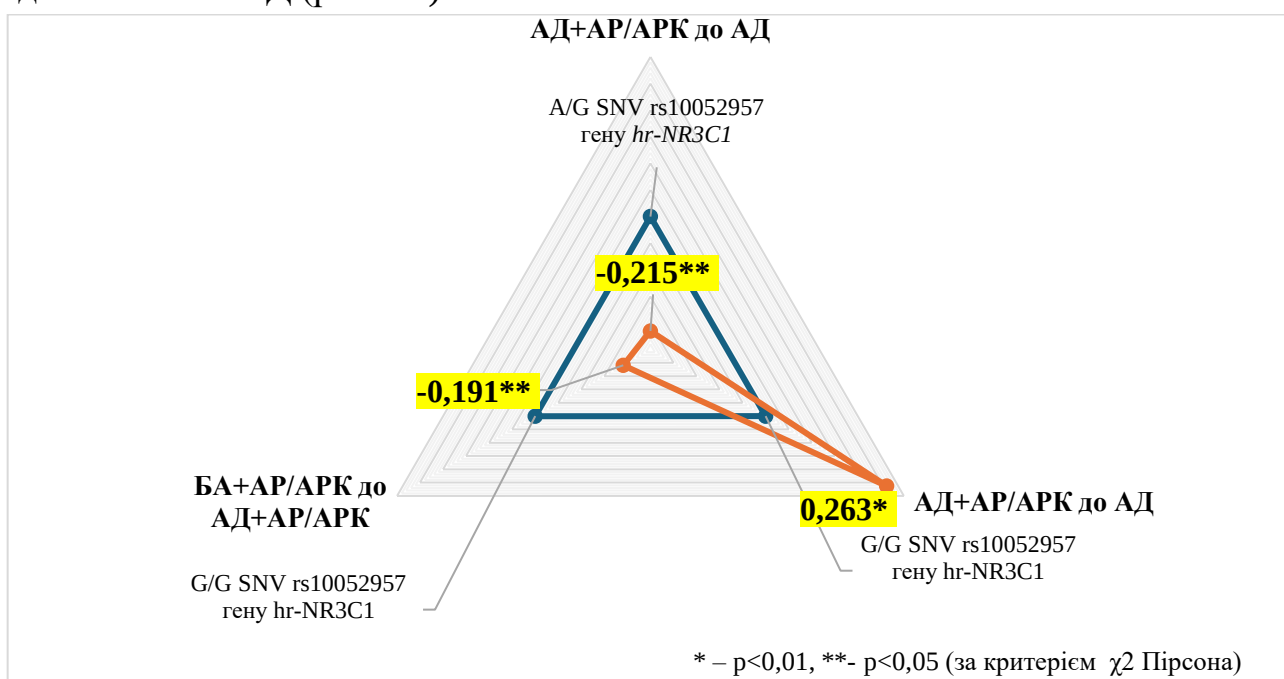


Рис. 4. Вплив генотипів SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1* на асоціації між поліорганними та моноорганним фенотипами atopічного маршу у дітей

Носійство гетерозиготного генотипу C/G SNV rs414232477 *hr-NR3C1* достовірно має пряму асоціацію та підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно ПОФ АД+АР/АРК, і дзеркально, протективно знижує ризик розвитку ПОФ фенотипу АД+АР/АРК відносно МОФ АД (рис.6-7).

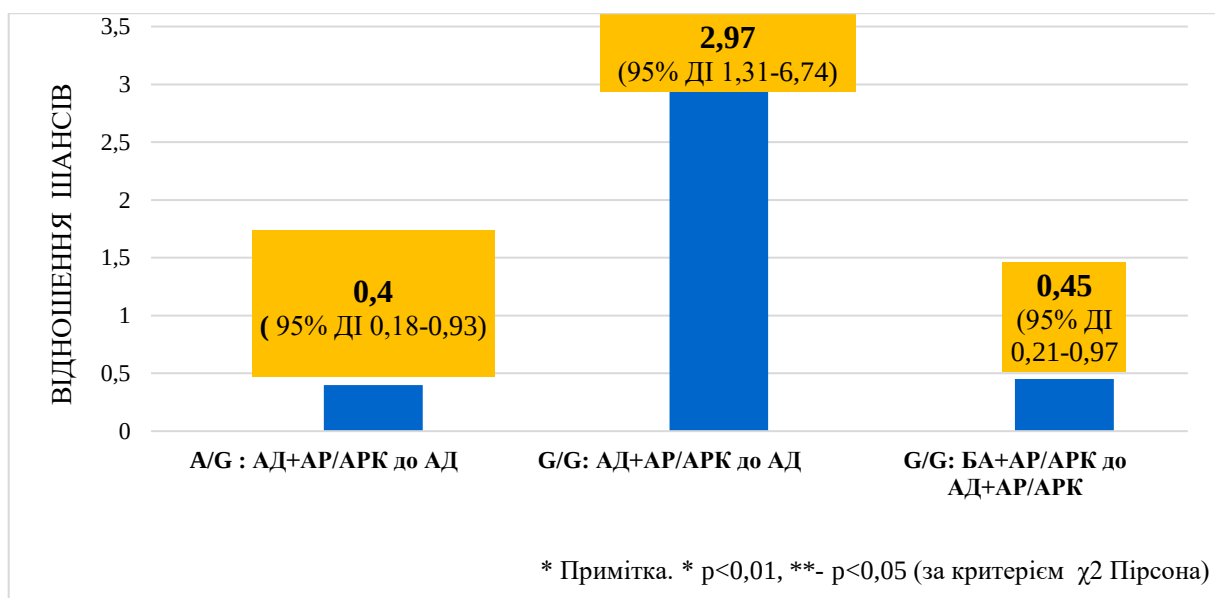


Рис. 5. Ризики розвитку між поліорганими та моноорганими фенотипами atopічного маршу у дітей при носійстві різних генотипів SNV rs10052957 гену *hr-NR3C1*

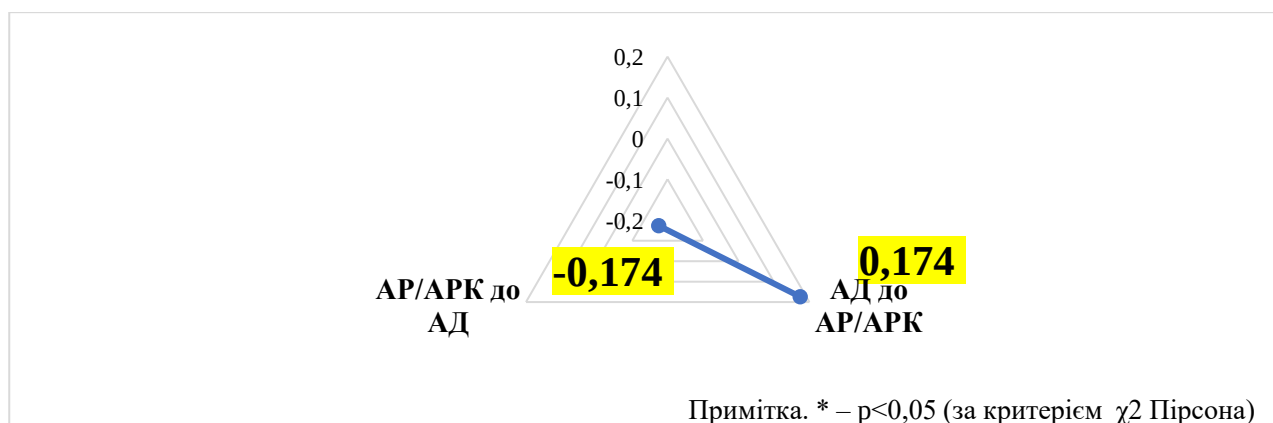


Рис. 6. Вплив генотипу C/G SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1* на асоціації між моноорганими та олігоорганими фенотипами atopічного маршу у дітей

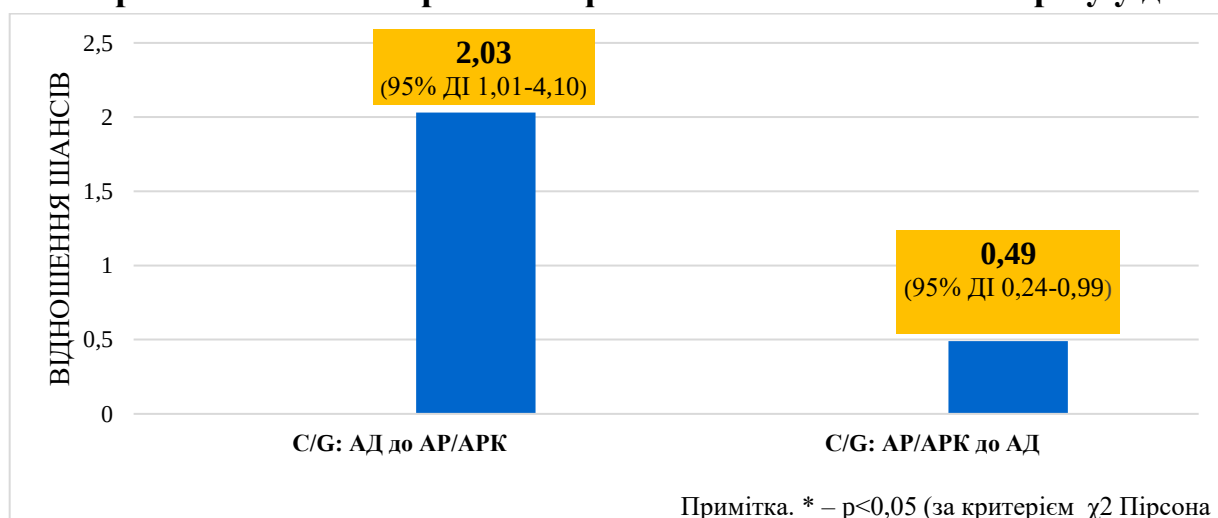


Рис. 7 Ризики розвитку між моноорганими та олігоорганими фенотипами atopічного маршу у дітей при носійстві генотипу SNV C/G SNV rs414232477 гену *hr-NR3C1*

Рівні сироваткових концентрацій STACK/CCL27 зі статистичною достовірністю є вищими як при загальному фенотипі АМ, так і при МОФ, ООФ, ПОФ АМ, ніж у контрольній групі (табл.4).

Таблиця 4

Структура та ризику розвитку фенотипів atopічних хвороб у дітей при різних порогових рівнях STACK/CCL27 відносно контрольної групи

STACK/CCL27 $\geq$ 3586,5 пг/мл	Повна основна група, n=39	Основна група: ізолюваний АД, n=18	Контрольна група, n= 47
n / %	30 / 76,9%	14/ 77,8%	18 /38,3%
ВШ (95% ДІ)	5.37* (2.05; 14.07)	5.64** (1.56; 20.32)	
STACK/CCL27 $\geq$ 4308,8 пг/мл	Основна група: АД+АР/АРК та/або БА, N=21		Контрольна група, N= 47
n / %	14 /66,7 %		10 /21,3 %
ВШ (95% ДІ)	7.40* (2.30; 23.76)		

Примітка: *- $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона

Рівень TARC/CCL17 у сироватці крові має достовірну тенденцію до зниження зі збільшенням віку дітей, хворих на АХ. Збільшення сироваткової концентрації TARC/CCL17 є достовірним маркером ступеню тяжкості запалення у шкірі при АД у дітей та прямо асоційовано з індексом SCORAD (рис.8).

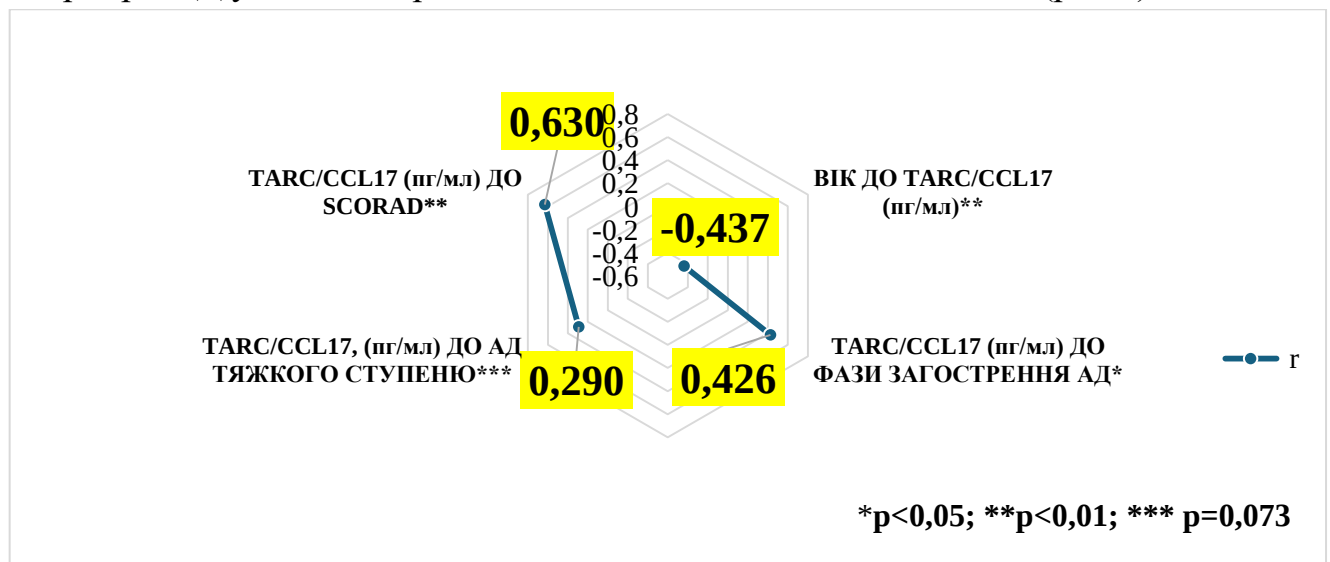


Рис. 8. Асоціації рівню TARC/CCL17 у сироватці крові з віком дітей, індексом SCORAD, ступенем тяжкості та фазою загострення atopічного дерматиту

Комбінації генотипів достовірно або з тенденцією до достовірності мають прямі асоціації та вплив, який збільшує ризику розвитку МОФ, ООФ та ПОФ АМ

у дітей. Носійство генотипної комбінації C/T rs_7927894 гену *FLG* + T/T rs_7216389 гену *ORMDL3* підвищує ризики розвитку ООФ АР/АРК, МОФ БА та ПОФ АД+АР/АРК. ПОФ БА+АР/АРК має підвищені ризики розвитку при комбінаціях генотипів C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP* та C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*. Завершений ПОФ АД+АР/АРК+БА має підвищені ризики розвитку при носійстві всіх трьох досліджених генотипних комбінацій: C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* (табл. 5).

Таблиця 5

Вплив комбінацій генотипів SNV rs_7927894 гену *FLG*, rs_11466749 гену *TSLP* і rs_7216389 гену *ORMDL3* на розвиток моноорганного, поліорганного та поліорганних фенотипів atopічних хвороб 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						
C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <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						
C/T rs_7927894 <i>FLG</i> + T/T rs_7216389 <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
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

Загальна тенденція динамки індексу SCORAD під час катамнестичного спостереження (КТС) – достовірне зниження у більшості пацієнтів при всіх фенотипах АМ, зокрема, при моноорганному АД.

При моноорганному фенотипі АД покращення за індексом SCORAD настає достовірно в 2 рази частіше, (66,7%), ніж погіршення (33,3%), з різницею між медіанними показниками індексу в процесі лікування в 16,8 одиниць ($p < 0,05$) (рис. 9). При даному фенотипі мають місце наступні достовірні асоціації з динамікою АД за індексом SCORAD: покращення відбувається у всіх хворих дітей-носіїв гетерозиготних генотипів A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та C/G rs_41423247 *hr-NR3C1*; погіршення – у всіх хворих-носіїв гомозиготного генотипу G/G rs_41423247 *hr-NR3C1* та у 75% носіїв генотипу G/G rs_10052957 *hr-NR3C1*.

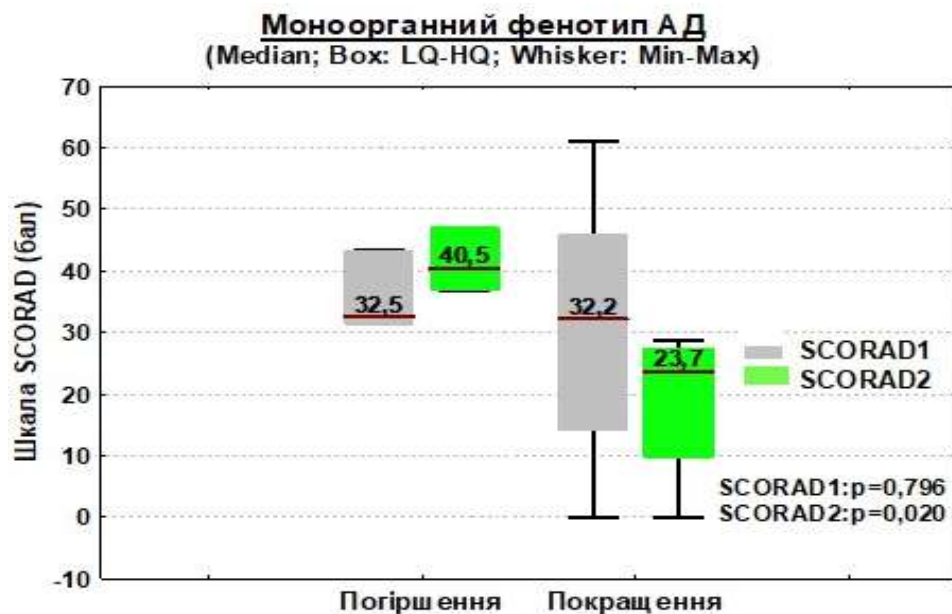


Рис. 9. Динаміка медіан індексу SCORAD у дітей, хворих на моноорганний фенотип atopічного дерматиту

При завершеному поліорганному фенотипі АД+АР/АРК+БА покращення динаміки АД за індексом SCORAD достовірно відбувається в 2,3 рази частіше, (70% пацієнтів), ніж погіршення (30%) (рис.10). При завершеному поліорганному фенотипі АД+АР/АРК+БА мають місце наступні достовірні генотип-асоціації: у всіх дітей-носіїв гомозиготного генотипу T/T rs_7216389 *ORMDL3* та гетерозиготного генотипу C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* відбувається покращення АД за динамікою індексу SCORAD. При носійстві комбінацій 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 погіршення динаміки АД за досліджуваним індексом.

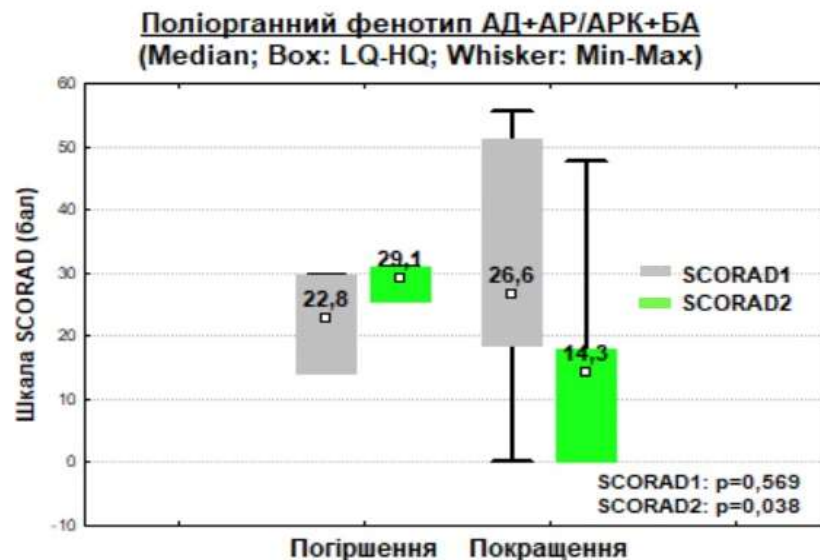


Рис. 10. Динаміка медіан індексу SCORAD у дітей, хворих на завершений поліорганний фенотип - атопічний дерматит + алергічний риніт / ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма

При стандартному лікуванні в даному дослідженні динаміка БА за індексом АСТ покращилася у більше, ніж у 75% пацієнтів ($p < 0,001$), без достовірної різниці за статтю; більш позитивна динаміка АСТ відмічена у віковій підгрупі 7-11 років. (рис. 11).

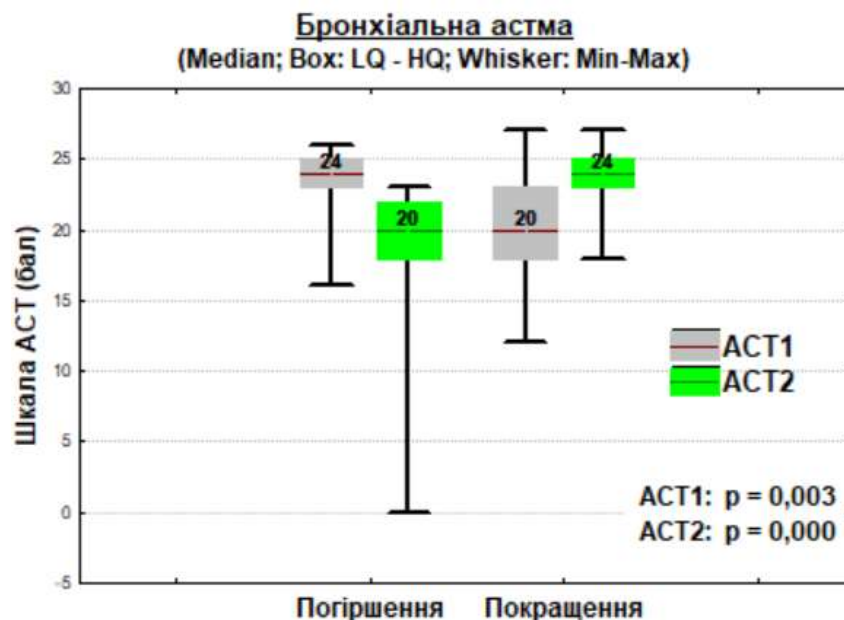


Рис. 11. Різні вектори динаміки показників АСТ-тесту у дітей, хворих на бронхіальну астму, під час катамнестичного спостереження

Найчастіше, достовірне покращення динаміки БА за АСТ відбувається у носіїв генотипних варіантів C/C rs_7927894 *FLG*, C/T rs_7927894 *FLG*, A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T_7216389 *ORMDL3*, T/T_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*.

При поліорганному фенотипі БА+АР/АРК покращення динаміки БА за АСТ з 19,0 до 23,0 балів було зафіксовано у 78,8% пацієнтів; у 21,2% пацієнтів відбулося зниження АСТ з 24,0 до 19,0 балів (рис.12). Найбільші впливи на позитивну динаміку БА (достовірне покращення показнику АСТ) мають наступні генотипні варіанти: гетерозиготний варіант C/T SNV rs_7927894 *FLG* (86,7% пацієнтів), гомозиготні генотипи C/C SNV rs_7927894 *FLG* (71,4 %), A/A rs_11466749 *TSLP* (89,5%), T/T rs_7216389 *ORMDL3* (87,5%), G/G rs 10052957 *hr-NR3C1* (82,4%) та G/G rs_41423247 *hr-NR3C1* (85,7%), а також гетерозиготні варіанти A/G rs 10052957 *hr-NR3C1* (75%) та C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* (68,8%).

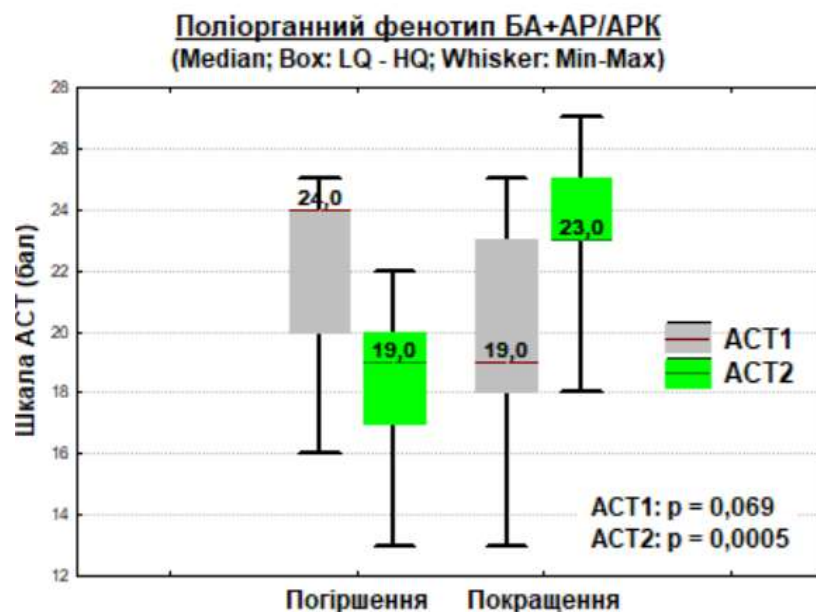


Рис. 12. Динаміка показників АСТ-тесту у дітей, хворих на поліорганний фенотип бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт

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 (100%); 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 80 % дітей.

Для збільшення прецизійності персоніфікованої предикативної діагностики ризику розвитку АМ у дітей у нозологічному форматі МОФ, ООФ та ПОФ потрібне застосування комплексного пулу демографічних, генетичних та біохімічних факторів-предикторів. Предикторами, які достовірно збільшують ризик розвитку

різних фенотипів АМ, є вік дитини до 8 (загальний atopічний фенотип, МОФ АД) або до 11 років (ООФ, ПОФ АХ при atopічному марші), 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.

В персоніфікованій предикції ризику розвитку загального atopічного фенотипу більш ефективною є модель з урахуванням порогових значень демографічних та біохімічних маркерів – найбільшу предикативну цінність має досягнення порогового значення загального сироваткового IgE ≥ 173 МО/мл та вік молодше 8 років; далі за рангом ДК, аналогічні прогностичні потенціали мають носійство генотипів C/T rs7927894 *FLG* та T/T rs7216389 *ORMDL3* і досягнення порогового рівня в сироватці крові STACK/CCL 27 $\geq 3658,5$ пг/мл (табл. 6).

Таблиця 6

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	Критерій (порогове значення)	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
Вік, роки	≤ 8	+4
rs7927894 <i>FLG</i>	C/T	+3,1
rs7216389 <i>ORMDL3</i>	T/T	+3,5
STACK/ 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:	Сума ДК	Імовірність
- 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	$P > 0,50$
Класифікація ризику:	Сума ДК	Імовірність
- дуже високий	$\geq 13,4$	$P \geq 0,90$
Характеристики якості моделі		
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)	

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*, значення порогової сироваткової концентрації STACK/CCL 27 $\geq 3658,5$ пг/мл 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.(табл. 7).

Таблиця 7

Інтегральна модель бальної оцінки ризику розвитку моноорганного фенотипу atopічного 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 <i>FLG</i> (C/T -1, інші генотипи -0)	C/T	+3,4
STACK/ 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		
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)	

Для персоніфікованої генотип-асоційованої предикції імовірності розвитку ООФ та ПОФ АМ розроблена ефективна модель (табл. 8).

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</i> (порогове значення)	<i>Діагностичний</i> коефіцієнт (ДК)
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
STACK/ CCL27, пг/мл	$\geq 4308,8$	+5,0
IgE, МО/мл	≥ 213	+8,7
При невиконанні умов критерію		0
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		
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)	

Дана модель враховує вік дітей до 11 років, носійство гетерозиготного генотипного варіанту C/T SNV rs7927894 *FLG* та гетерозиготного варіанту T/T SNV rs7216389 *ORMDL3*, сироваткові концентрації STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл та загального IgE ≥ 213 МО/мл: найвищу діагностичну цінність має рівень загального IgE в сироватці крові, нижче за рангом ДК 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.

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 - atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт та atopічний 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 а atopії у дітей є алель А – наявність гомозиготного генотипу A/A підвищує ризик розвитку загального фенотипу atopії 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 – atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма у 3,27 рази. Алель G має

протективні властивості відносно ризику розвитку загального фенотипу atopії – гетерозиготний генотип A/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 – atopічний дерматит + алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма до 0,15 рази.

5. Носійство алелю T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* підвищує ризики розвитку фенотипів atopічного маршу у дітей, а алелю C – їх протективно знижує. Гомозиготний генотип T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* підвищує ризик розвитку олігоорганного фенотипу – алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт, моноорганного фенотипу бронхіальної астми, поліорганних фенотипів - atopічний 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 C/C 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. Гомозиготний генотип G/G SNV rs_41423247 гену *hr-NR3C1* характеризується відносно зниженою чутливістю до стандартної терапії atopічного дерматиту у дітей. 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 бронхіальній астмі 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 rs_7927894 *FLG*, T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3*, рівень порогових сироваткових концентрацій STACK/CCL27 $\geq 3658,5$ 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 C/T SNV rs7927894 гену *FLG* (ДК=+3,1 бали), носійство гомозиготного генотипного варіанту T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3* (ДК=+3,5 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації STACK/CCL27 $\geq 3658,5$ 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 C/T SNV rs7927894 гену *FLG* (ДК=+3,4 бали), досягнення порогової сироваткової концентрації STACK/CCL27 $\geq 3658,5$ 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 atopічного дерматиту 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 STACK/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 НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ 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> - (Концепція, відбір історій хвороби, статистична обробка отриманих даних, 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) (Концепція, відбір історій хвороби, статистична обробка отриманих даних, 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>. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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. *(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, формулювання висновків, підготовка до друку).*

7. 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>. *(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, формулювання висновків, підготовка до друку).*

8. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемотіну 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>. *(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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. *(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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. *(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, формулювання висновків, підготовка до друку).*

11. Дитятковський ВО, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Філатова ІА, Таран СМ. Однонуклеотидні варіанти генів філагріну 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>. *(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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.

(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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 (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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>. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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>. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, формулювання висновків, підготовка до друку).

16. Dytiatkovskiy V, Abaturon 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. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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>. (Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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>. (Концепція, набір хворих та збір

матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, формулювання висновків, підготовка до друку).

20. Дитятковський ВО. Зв'язок розвитку фенотипів бронхіальної астми в дітей з одонуклеотидними 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. *(Концепція, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, узагальнення отриманих даних, 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.

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 МОЗ України, 2024.

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

Згідно поставлених завдань дослідження, вперше в Україні встановлені структура зустрічальності, асоціації та вплив генотипних варіантів C/C, C/T, T/T SNV rs7927894 гену *FLG*, A/A, A/G, G/G SNV rs11466749 гену *TSLP*, C/C, C/T, T/T SNV rs7216389 гену *ORMDL3*, пацієнтам основної групи – також на A/A, A/G, G/G SNV rs10052957 та SNV C/C, C/G, G/G rs41423247 гену *hr-NR3C1* на ризики розвитку МОФ, ООФ та ПОФ atopічного маршу у дітей. Також були визначені генотипні варіанти, які визначають асоціації та вплив причинних генотипів SNV rs7927894 гену *FLG*, SNV rs11466749 гену *TSLP*, SNV rs7216389 гену *ORMDL3*, SNV rs10052957 та rs41423247 гену *hr-NR3C1* на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу один відносно одного. Встановлені структура зустрічальності, асоціації та вплив причинних комбінацій генотипів 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* на ризики розвитку поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей.

Вперше в Україні були проведені дослідження структури зустрічальності, порогових концентрації, асоціацій та впливу на ризики розвитку моноорганних, та поліорганних фенотипів atopічного маршу біомаркерів: новітніх хемокінів кутанного Т-клітинно атрактуючого хемокіну (STACK/CCL27), тимусом та активацією регульованого хемокіну (TARC/CCL17) та рутинного загального імуноглобуліну Е (IgE).

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 STACK/CCL27 $\geq 3658,45$ 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: atopічні хвороби, діти, персоніфікована генотип-асоційована предикативна діагностика, однонуклеотидні варіанти, сироваткові біомаркери, інтегральні моделі, лікування.

ABSTRACT

Dytiatkovskiy VO. Personalized genotype-associated approach to the treatment and prevention of atopic disorders in children. – A qualifying scientific work with 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, 2024.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of treatment and prevention of atopic disorders (AD) in children by predicting the development of different phenotypes of the atopic march (AM) in children based on the development of integral personalized predictive diagnostic models which are composed of detecting the SNV of genes associated with atopy, total immunoglobulin E (IgE) and new chemokine biomarkers.

According to the objectives of the study, for the first time in Ukraine, the structure of incidence, associations and the impact of genotypic variants C/C, C/T, T/T SNV rs7927894 of the *FLG* gene, A/A, A/G, G/G SNV rs11466749 of the *TSLP* gene, C/C,

C/T, T/T SNV rs7216389 of the ORMDL3 gene, in patients of the main group - also on A/A, A/G, G/G SNV rs10052957 and C/C, C/G, G/G SNV rs41423247 of the hr-NR3C1 gene on the developmental risks of MOPh, OOPh and POPh of the atopic march in children were established. There were also detected the genotypic variants that determine the associations and impact of the causal genotypes SNV rs7927894 of the FLG gene, SNV rs11466749 of the TSLP gene, SNV rs7216389 of the ORMDL3 gene, SNV rs10052957 and rs41423247 of the hr-NR3C1 gene on the risks of developing mono-organ, oligo-organ and poly-organ phenotypes of atopic march related to each other. The structure of incidence, associations and the impact of causal combinations of genotypes 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 on the developmental risks for poly-organ phenotypes of the atopic march in children were established.

For the first time in Ukraine, studies for the serum biomarkers were conducted on the incidence structure, cut-off concentrations, associations and impact on the risks of developing the mono-organ and poly-organ phenotypes of the atopic march: novel chemokines, the cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK/CCL27), thymus and activation regulated chemokine (TARC/CCL17) and routine total immunoglobulin E (IgE).

Integral point score models of personalized prediction of the AM phenotypes developmental risk in children were developed and proposed to the healthcare practice, which included diagnostic coefficients (DCs) of the following predictors: age up to 8 or up to 11 years, the carriage of heterozygous genotype C/T SNV rs7927894 *FLG*, 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. The classification of the AM phenotypes developmental risk is based on the sum of the predictors' DC at the following levels: very low, low, elevated, high, very high.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АД	—	атопічний дерматит
АлХ	—	алергічні хвороби
АМ	—	атопічний марш
АР	—	алергічний риніт
АРК	—	алергічний ринокон'юнктивіт
АХ	—	атопічні хвороби
БА	—	бронхіальна астма

ВШ	—	відношення шансів
ГК	—	гостра кропив'янка
ГКР	—	глюкокортикоїдний рецептор
ГКС	—	глюокортикостероїди
ДІ	—	довірчий інтервал
ДК	—	діагностичний коефіцієнт
КТС	—	катамнестичне спостереження
МО/мл	—	міжнародних одиниць на мілілітр
МОФ	—	моноорганний фенотип
ПОФ	—	поліорганний фенотип
РП	—	реактивний панкреатит
ТКФ	—	точний критерій Фішера
ФРБС	—	функціональні розлади біліарної системи
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт
А	—	аденін (adenine)
АСТ	—	астма-контроль тест (asthma-control test)
С	—	цитозин (cytosine)
STACK/CCL27	—	шкірний Т-атрактивний хемокін (cutaneous T-cell attracting chemokine)
FLG	—	філагрин (filaggrin)
G	—	гуанін (guanine)
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)
hr-NR3C1	—	ген глюококортикоїдного рецептору людини (член 1 групи С нуклеарної субродина 3 (human glucocorticoid receptor, nuclear subfamily 3, group C, member gene)
I	—	інформативність за Кульбаком (informativity by Kullback)
IgE	—	імуноглобулін Е (immune globulin E)
LQ	—	нижній кuartиль (lower quartile)
Me	—	медіана (median)
ORMDL3	—	сфінгноліпідний регулятор біосинтезу 3/оросомукоїд-1 подібний білок 3 (sphingolipid biosynthesis regulator (orosomucoid-like protein 3)
ORMDL3	—	ген сфінгноліпідного регулятору біосинтезу 3/оросомукоїд-1 подібного білку 3 (sphingolipid biosynthesis regulator (orosomucoid-like protein 3 gene)
qPCR	—	полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі з рестриктивним фрагментом довжини поліморфізму (real-time polymerase chain reaction with polymorphism restriction fragment)
rb	—	коефіцієнт контингенції Бравайса-Пірсона (Pearson (Bravais-Pearson contingency coefficient)

ROC	–	ROC-аналіз (receiver operator characteristic)
rs	–	коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman rank correlation coefficient)
SCORAD	–	індекс ступеню тяжкості атопічного дерматиту (scoring atopic dermatitis)
Se	–	сенситивність (sensitivity)
SNV	–	однонуклеотидний варіант (single nucleotide variant)
Sp	–	специфічність (specificity)
T	–	тимін (thymine)
TARC/CCL17	–	тимус- та активацією регульований хемокін (thymus and activation regulated chemokine)
TSLP	–	тимічний стромальний лімфопоетин (thymic stromal lymphopoietin)
<i>TSLP</i>	–	ген тимічного стромального лімфопоетину (thymic stromal lymphopoietin gene)