

4/р
12386
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

Біологічний факультет

Кафедра генетики та молекулярної біології

Дипломна робота

бакалавра

на тему: «Роль спадкових факторів та довкілля за розвитку бронхіальної астми у дітей»

«The role of hereditary factors and the environment for the development of asthma in children»

Виконала: студентка заочної форми навчання
напряму підготовки 6.040102 Біологія

Мельник Інеса Сергіївна

Керівник: к.б.н., доцент

Білоконь Світлана Василівна

Рецензент: к.б.н., доцент

Доц. Черничко Катерина Йосипівна

д. 22.04. 20

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ 5 від 17. 02. 2016 р.

Захищено на засіданні ЕК № 2
протокол № 46 від 22.04. 2016 р.
Оцінка відмін. / А / 91
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Завідувач кафедри

С.В.

Чеботар С.В.

Голова ЕК

Л.М.

Карпов Л.М.

Одеса – 2016

779563

АНОТАЦІЯ

Метою роботи було встановлення ролі спадкових факторів та довкілля за розвитку бронхіальної астми у дітей. Робота проведена на базі торакально-пульмонологічного відділення Закарпатської обласної дитячої клінічної лікарні м. Мукачево. Обстежено 57 хворих на бронхіальну астму дітей, для з'ясування факторів ризику розвитку БА, та з метою встановлення фенотипів БА у дітей.

Встановлено, що за atopічного фенотипу захворювання запальна відповідь бронхів опосередкована еозинофільною клітинною асоціацією, а неатопічному фенотипу бронхіальної астми у дітей притаманна тенденція до нейтрофільно-лімфоцитарного запалення.

Роботу викладено на 44 сторінках, вона містить 4 таблиці. Наведено посилання на 70 джерел літератури (59 кирилицею та 11 латиницею).

Ключові слова: *бронхіальна астма, діти, фенотип, алергія*

The aim was to establish the role of genetic and environmental factors for the development of asthma in children. Work carried out at the department of thoracic-pulmonary Zakarpattia Oblast Children's Clinical Hospital in Mukachevo. The study involved 57 patients with bronchial asthma children to clarify the facts risk factors for asthma, and to determine the phenotypes of asthma in children.

It was established that in atopic disease phenotype bronchial inflammatory response mediated eosinophil cell association and nonatopic phenotype of asthma in children's inherent tendency to neutrophil-lymphocyte inflammation.

Diploma thesis is expounded on 44 pages, it contains 4 tables. It provides links to 70 references (59 cyrillic and 11 latinic).

Keywords: *bronchial asthma, children, phenotype, allergies.*

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Роль спадкових факторів та довкілля за розвитку бронхіальної астми у дітей	7
1.1.1. Роль спадковості у виникненні бронхіальної астми	9
1.1.2. Роль довкілля у виникненні захворюваності на бронхіальну астму	10
1.2. Механізми виникнення бронхіальної астми	12
1.3. Сучасні аспекти діагностики бронхіальної астми в дітей	17
2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	20
2.1. Алерготестування	21
2.2. Цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції	24
2.3. Статистична обробка матеріалу	26
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	27
3.1. Визначення факторів, які могли вплинути на формування БА у дітей	27
3.2. Аналіз алерготестування	30
3.3. Вивчення показників цитограми індукованого мокротиння у дітей із різними фенотипами БА	31
УЗАГАЛЬНЕННЯ	35
ВИСНОВКИ	37
СПИСОК ЦИТОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	38

ПЕРЕЛІК ТЕРМІНІВ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

БА – бронхіальна астма

БАР – біологічно активні речовини

БГ – бронхіальна гіперреактивність

ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

ГРВЗ – гострі респіраторні вірусні захворювання

ГРЗ – гострі респіраторні захворювання

ДШ – дихальні шляхи

ОФВ₁ – обсяг форсованого видиху за першу секунду

ПОШВ – пікова об'ємна швидкість видиху

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

ДТТ – дитиотретіол

FEV₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду

VC – життєва ємність легень

ВСТУП

Бронхіальна астма у дітей є важливою та актуальною проблемою, що зумовлена, зокрема, зростанням числа летальних випадків, екстрених госпіталізацій хворих, погіршенням якості життя та поширенням інвалідізації дитячого населення [Бабійчук, 2001; Аряев, 2005]. Найчастіше це пов'язано з тяжкою формою захворювання, яка визначається генетичними особливостями організму та несприятливим впливом навколишнього середовища [Іпатов, Сергієні, 2004; Васильєва, 2005].

Різноманіття клінічних проявів бронхіальної астми зумовлене численними відмінностями за етіологічними чинниками, спадковістю, гендерною приналежністю, віком маніфестації хвороби, наявністю/відсутністю супутньої алергічної патології та ознак атопії, характером запальної відповіді дихальних шляхів, асоційованістю з гіперсприйнятливістю бронхів та тяжкістю перебігу захворювання [Іпатов, Сергієні, 2004; Васильєва, 2005].

Гетерогенність клінічних і додаткових симптомів БА зумовлює її поділ на окремі фенотипи. Однією з перших спроб поділу бронхіальної астми на альтернативні форми, за клінічно-імунологічними показниками, вважають виокремлення зовнішнього (атопічного) та внутрішнього (неатопічного) фенотипів захворювання [Pedersen, 2010].

Наявність позитивних шкірних прик-тестів, надмірна концентрація специфічних IgE в сироватці крові, еозинофілія периферичної крові та/або індукованого мокротиння, як правило, у поєднанні з алергічним ринітом і/або екземою притаманні атопічній формі БА [Global strategy, 2011]. Ознаками неатопічного фенотипу вважають повторні бронхообструкції, які маніфестували на другому-третьому роках життя та були спровоковані інфекційними захворюваннями респіраторного тракту. На відміну від дорослих, у яких неатопічна астма порівняно з атопічною є більш тяжкою, у

дітей неатопічний фенотип характеризується легшим перебігом [Охотнікова, 2011].

Встановлення характеру місцевого запалення при БА у дітей має велике значення для вибору базисного лікування, що зумовлюється доцільністю та ефективністю застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів переважно за еозинофільної запальної відповіді бронхів, яка трапляється лише у 50-70% пацієнтів. Водночас широке використання методу індукції мокротиння для ідентифікації варіанту запалення ДШ у педіатричній практиці обмежене відносно високою вартістю цього дослідження та ризиком провокації гострого бронхоспазму гіпертонічними розчинами натрію хлориду (NaCl) [Безруков, Колоскова та ін., 2012] та є доступним, переважно, у дітей старшого віку. [Muylem, 2007].

Метою роботи було встановлення ролі спадкових факторів та довкілля за розвитку бронхіальної астми у дітей

Для досягнення вказаної мети вирішували такі задачі:

1. Встановити вагомі фактори ризику розвитку БА у дітей.
2. За даними алерготестування встановити фенотип БА у дітей.
3. Вивчити цитологічний склад індукованого мокротиння у дітей, хворих на БА

Об'єкт дослідження – захворюваність на бронхіальну астму у дітей.

Предмет дослідження – внесок спадковості та довкілля у розвиток різних фенотипів бронхіальної астми.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш вагомими факторами ризику розвитку БА у дітей виявилися патологічний перебіг вагітності (55,3 %) та пологів (75,4 %); раннє штучне вигодування (62,3 %); гострі респіраторні вірусні захворювання на першому році життя – у 71,9 %, та обтяжена спадковість (алергічні захворювання, та часті захворювання дихальної системи у батьків).
2. За даними алерготестування у 22 дітей встановлено фенотип неатопічної БА, який характеризувався відсутністю обтяженості сімейного анамнезу пацієнтів atopічними захворюваннями та, негативними або сумнівними алергопробами. 35 дітей за наявності позитивного atopічного статусу (обтяжена atopічними хворобами генеалогія та позитивні тести на харчові та респіраторні алергени) віднесли до atopічного фенотипу захворювання.
3. За atopічного фенотипу захворювання запальна відповідь бронхів опосередкована еозинофільною клітинною асоціацією, а неатопічному фенотипу бронхіальної астми у дітей притаманна тенденція до нейтрофільно-лімфоцитарного запалення.

СПИСОК ЦИТОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Абросимов В.Н., Порядин Г.В.* Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме // Тер. архив. – 1994. – № 11. – С. 60-64.
2. *Авдеев С. Н.* Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей // Пульмонология. – 1998. – № 2. – С. 81-85.
3. *Антипкін Ю.Г.* Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 39-41.
3. *Аряев Н. Л.* Детская пульмонология. – К.: Здоров'я, 2005. – С. 372-374.
4. *Атраментова Л. А., Утевская О. М.* Статистические методы в биологии. – Горловка: Видавництво Ліхтар, 2008. – 248 с.
5. *Бабійчук Ю. В.* Особливості впливу бронхіальної астми на якість життя хворих працездатного віку // Вісник ВДМУ. – 2001. – Т.5, № 1. – С. 227-229.
6. *Балаболкин И.И., Брянцева О.Н.* Значение генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 60-66.
7. *Басанец А. В.* Хронические профессиональные заболевания бронхолегочной системы // Журн. практ. лікаря. – 2002. – № 3. – С. 11-18.
8. *Басанец А. В., Краснюк Е. П., Лубянова И. П.* Проблемы профессиональной патологии в Украине на современном этапе // Журнал практического врача. – 2002. – № 3. – С. 2-5.
9. *Безруков Л.О., Колоскова О.К., Ортеменка Є.П.* Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів // Здоровье ребенка. – №2. – 2012. – С. 28-30.

- 10.Безруков Л.О. Колоскова О.К., Иванова Л.А. Вибрані питання діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей. – Чернівці: Видавничо-інформаційний центр „Місто”, 2011. – 203 с.
- 11.Белан Э. Б. Бронхиальная астма у детей с атопическим дерматитом: анализ факторов риска // Российский аллергологический журнал. – 2005. – №4. – С.60-64.
- 12.Богорад А. Е. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 47-55.
- 13.Васильева О. С. Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика // Пульмонология. – 2005. – №5. – С. 61- 68.
- 14.Василевский И.В. Генетические аспекты бронхиальной астмы // Здоровоохранение. – 1996. – №1. – С.10– 13.
- 15.Величковский Б.Т. О механизме воздействия фиброгенной пыли на организм // Гигиена и санитария. – 1994. – № 2. – С.4-10.
- 16.Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний лёгких пылевой этиологии // Медицина труда и промышленная токсикология. – 1999. – С.20 - 27.
- 17.Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы / Е. В. Авдеева, В. Н. Потапов, Е. В. Павлущенко, В. А. Кудрявцева // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 83- 88.
- 18.Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76–84.
- 19.Грузева О. В. Захворюваність дітей на бронхіальну астму та алергічні розлади як медико-соціальна проблема // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2008. – № 4 (Додаток). – С. 42.
- 20.Горбашовский Я. А., Гончарова М.П. Генетические маркеры при хроническом обструктивном бронхите // Медицина в Кузбассе. – 2006. – Спецвыпуск 5. – С.21 – 23.

- 21.Гоц Т. Ю. Захворюваність населення України на бронхіальну астму і поширеність алергенних чинників повітря // Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 3. – С. 8- 10.
- 22.Додаток 3 до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2002 №127/18/ Інструкція про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань.
- 23.Зарудий Ф.С. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. – Уфа: Изд. Башкирского медицинского института. – 1987. – С. 3-5.
- 24.Зербіно Д. Д. Екологічна патологія: концепція первинної профілактики // Мистецтво лікування. – 2010. – № 1. – С. 80-84.
- 25.Зуй В. Д., Полетюк В. С. Взаємозв'язок між групами крові системи АВ0, резус-фактором та білковими фракціями сироватки крові людини // Вісн. Київського ун-ту. Сер. біол. – 1975. – №17. – С. 36-41.
- 26.Ивчик Т.В., Кокосов А.Н. Прогнозирование развития обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом с учетом наследственных факторов // Терапевтический архив. – 2001. – № 3 – С. 33-37.
- 27.Іпатов А.В., Сергієні О.В. Епідеміологічні та медико-експертні аспекти інвалідності внаслідок бронхіальної астми в Україні. // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 3 (45) – С. 23.
- 28.Козачок М.М., Висотюк Л.О., Селюк М.М. Клінічна пульмонологія. – Київ: В-во ТОВ „ДсГ Атд”, 2005. – С. 220-225
- 29.Костюк І. Ф. Професійні хвороби – К.: Здоров'я, 2003. – С. 45–122.
- 30.Костроміна В. П., Рєчкіна О. О., Мельнік К.О. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей // Астма та алергія / Зб. кращих матеріалів. – К. – 2013. – С.43-46.
- 31.Кривенко В.І, Непрядкіна І.В, Федоріва О.П. Алергія: критерії діагностики і лікування // Запоріжжя. – 2015. – 71 с.

32. Кузьменко Л.Г., Меркулова В.Ю., Котлуков В.К., Петрук Н.И., Брилькова Т.В., Корнюшин Р.А., Быстрова О.В. Гетерогенность бронхиальной астмы в детском возрасте // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 28-32.
33. Кузьмина А. О. Генетические маркери и морфология еритроцитов в клинике хронического обструктивного бронхита // Клини. Медицина. – 2006. – №1. – С.24-27.
34. Кундієв Ю. І. Професійне здоров'я в Україні. Епідеміологічний аналіз - К.: Авіцена, 2006. – С. 99–125.
35. Ласица О. И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практике семейного врача. – Киев: ЗАО “Атлант UMS”, 2001 – С. 15-39.
36. Ласица О.И., Охотникова Е.Н. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 1. – С. 16-20.
37. Локшина Э. Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы риска по развитию бронхиальной астмы // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 95–10.
38. Лукашевич М. Г., Сизякина Л.П., Сависько А.А. Клинико-иммунологические особенности повторных эпизодов обструктивного бронхита у детей // Росс. аллерг. журн. – 2012. – № 2. – С. 23–27.
39. Мизерницкий Ю. Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при ОРИ у детей // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1 (16). – С. 20–24.
40. Мостовий Ю.М. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів.- Вид. дев'яте, доп. і перер. – Вінниця: ДП “МКФ”, 2007 – С. 27.
41. Мостовий Ю. М. Досвід застосування антигомотоксичних препаратів в лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму // Биологическая терапия. – 2007. – № 3. – С. 9–14.

42. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»»— Київ.— 2007.— С. 63–88. — Режим доступу до журн.: <http://www.pulmonolog.com/zakony-i-prikazy>
43. Нейко Е.М., Ковальчук Л.Є. Мультифакторіальні хвороби: від теорії до практики // Лікування та діагностика. — 2001. — № 4. — С. 14 – 19.
44. Охотникова Е.Н., Гайдучик Г.А. Бронхиальная астма, ассоциированная с инфекцией, у детей: тактика антибактериальной терапии // Современная педиатрия. — 2009. — № 2(24). — С. 23-28.
45. Охотникова О.М. Бронхіальна астма у дітей // Мистецтво лікування. — 2011. — № 1 (77). — С. 41-54.
46. Платков Е.М. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия разных форм бронхиальной астмы. — Мн : Беларусь, 1989. — С. 175.
47. Полянская М.А. Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы // Здоров'я України. Медична газета.— 2008.— № 3/1 (додатковий).— С. 48–49.
48. Регеда М.С., Кресюн В.Й., Федорів Я.М. Клінічна алергологія. — Вид. четверте, доп. та перер. — Львів: В-во “Сполом”, 2004. — С. 214.
49. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. / Клінічна імунологія.Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 5 – 6 (34-35). — С. 56 – 63.
50. Самигуллина Н.В., Файзуллина Р.М. Анализ клинических особенностей и подходов к диагностике при бронхиальной астме у детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 7. — С. 57-61.
51. Снегова Е.А., Ожиганова В.Н. Неиммунные механизмы бронхиальной астмы. // Терапевт. арх. — 1990. — Т.62, №12. — С. 116-121.

52. Соколова Л. В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. – 2002. – № 1 – С. 24–27.
53. Татарський А.Р., Эмирова А.С. Роль тромбоцитов в патогенезе некоторых форм бронхиальной астмы. // Терапевт. Арх. – 1990. – Т.62, №3. – С. 149-151.
54. Уманець Т.Р., Лапишин В.Ф. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины // Здоров'я України. – 2009. – № 4. – С. 14-17.
55. Федосеев Г.Б., Смельянов А.В. Бронхиальная астма: трудные и нерешенные проблемы. // Терапевт. арх. – 1991. – Т. 63, № 3 – с. 74-75.
56. Федоскова Т.Г. Принципи діагностики алергічних захворювань. // Consilium medicum. – 2002. – №4. – С.13-19.
57. Чернушенко Е.Ф. Иммунология бронхиальной астмы // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2. – С. 19-21.
58. Чернюк Н. В. Вплив паління та спадкової схильності на тяжкість перебігу хронічного обструктивного бронхіту // Арх. клін. Медицини. – 2005. – № 2. – С.85 – 88.
59. Чучалин А. Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1999. – № 4. – С. 6 – 10.
60. Berry M.A., Morgan A, Shaw D.E., Parker D. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma // Thorax. – 2007. – Vol. 62. – P. 1043-1049.
61. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126 (2). – P. 212–216.
62. Devulapalli C.S., Carlsen K.C., Haland G. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 8–13.

63. *Global strategy for asthma management and prevention* (GINA 2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pdf
64. *Hall I.P.* Genetics and pulmonary medicine: asthma // *Thorax*. – 1999. – V. 54. – P. 65 – 69.
65. *Kamath A.V.* Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – P. 529-530.
66. *Kostromina V.P., Rechkina O.O., Melnik K.O., Doroshenkova A.S., Strizh V.O., Yaroshchuk L.B.* Risk factors of bronchial asthma in children // *Астма та алергія*. — 2013. — № 2. — С. 21-23.
67. *Muylem A.* Early detection of chronic pulmonary allograft dysfunction by exhaled biomarkers // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 175. – P.731-736.
68. *Ober C., Hoffman S.* Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery // *Genes and Immune*. – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 95-100.
69. *Pedersen S.* Global strategy for the diagnosis and Management of asthma in children 5 Years and younger // *Pediatric Pulmonology*. – 2010. – Vol. 46, № 1. – P. 1-44.
70. *Siddiqui S.* Airway disease: phenotyping heterogeneity using measures of airway inflammation // *Allergy, Asthma Clin. Immun.* – 2007. – Vol. 3, N. 2. – P. 60-69.

17.02.16

