

АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМІВ ПРОМОТОРНИХ ДІЛЯНОК ГЕНІВ *ELANE* ТА *IL6* ІЗ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ БРОНХОЕКТАТИЧНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ

О. В. Мазулов^{*,A,B,C,D,E,F}, Л. В. Пипа^{A,C,D,E,F}, Г. П. Людкевич^{C,E,F}

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Мета. Оцінити асоціації промоторних поліморфізмів *ELANE* -903 T>G, *ELANE* -741 G>A та *IL6* -174 G>C із наявністю бронхоектазів, клінічним тягарем захворювання, функцією легень, якістю життя та рівнями маркерів нейтрофільного запалення у дітей.

Матеріали та методи. Проаналізовано генотиповану підвибірку 87 дітей: 48 із бронхоектазами без муковісцидозу, 21 із бронхоектазами на тлі муковісцидозу та 18 осіб контрольної групи. Оцінювали розподіл генотипів і алелів, відповідність рівновазі Харді-Вайнберга, частоту загострень із антибіотикотерапією та госпіталізацій, показники спірометрії, якість життя за опитувальником BC QoL-UA, сироваткові концентрації інтерлейкіну-6 і нейтрофільної еластази. Проводили міжгрупові порівняння, кореляційний аналіз Спірмена, аналіз генетичних моделей, багатофакторну лінійну та негативну біноміальну регресію з урахуванням муковісцидозу, віку і статі та корекцію на множинність порівнянь.

Результати. У групі бронхоектазів без муковісцидозу носійство алеля *IL-6* -174 G>C асоціювалося з меншою частотою загострень із антибіотикотерапією (1,0 [0,0; 2,0] проти 2,0 [1,0; 3,0] епізоду/рік; $p = 0,004$; $q = 0,032$) і госпіталізацій (0,0 [0,0; 1,0] проти 1,0 [1,0; 2,0] епізоду/рік; $p = 0,001$; $q = 0,022$). Доза алеля *C* зворотно корелювала з частотою загострень ($\rho = -0,42$) і госпіталізацій ($\rho = -0,46$). У багатофакторній моделі носійство *C* залишалося асоційованим із меншою частотою госпіталізацій (відношення інтенсивностей 0,48; 95 % довірчий інтервал 0,25–0,94; $p = 0,031$). Носійство *G* *ELANE* -903 демонструвало тенденцію до нижчих об'ємів форсованого видиху за першу секунду та форсованої життєвої ємності легень, статистично значущих асоціацій із якістю життя не виявлено.

Висновки. Поліморфізм *IL-6* -174 G>C може бути модифікатором клінічного перебігу бронхоектазів без муковісцидозу у дітей. Носійство алеля *A* у пацієнтів з генотипом *NE* -741 G>A асоціювався з наявністю бронхоектазів із ВШ 3,11 (95 % ДІ 1,04–9,28; $p = 0,061$). З огляду на невеликий обсяг підгруп, множинність аналізів і відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга результати мають гіпотезогенеруючий характер і потребують незалежної проспективної реплікації.

Ключові слова: діти, бронхоектази, муковісцидоз, *ELANE*, *IL-6*, нейтрофільна еластаза, інтерлейкін-6, генетичний поліморфізм.

Вступ

Бронхоектази або бронхоектатична хвороба (БЕХ) являють собою гетерогенною групою захворювань, в основі яких лежить хронічний запальний процес в дихальних шляхах. У патогенезі БЕХ генетичні чинники можуть бути як причинними факторами розвитку захворювання, так і виступати в якості модифікаторів перебігу. Моногенні захворювання, зокрема муковісцидоз (МВ) і первинна циліарна дискінезія, є типовим прикладом генетичних захворювань, в основі яких лежить генетично обумовлене порушення мукоциліарного кліренсу. З іншого боку, бронхоектази, не пов'язані з МВ, можуть мати в патогенетичних ланках розвитку захворювання різноманітні варіанти поліморфізму генів, пов'язаних із

протеаза-антипротеазним балансом та імунорегуляцією [10, 15]. Нейтрофільна еластаза (НЕ), яку кодує *ELANE*, є основним протеолітичним ферментом, що призводить до ушкодження позаклітинного матриксу, впливає на частоту коливальних війок респіраторного епітелію. Безумовним є факт того, що надлишкова активність НЕ асоціюється з тяжкістю бронхоектазів та ризиком їх загострень [1, 5, 10, 17], що в свою чергу може бути результатом впливу генного поліморфізму в гені *ELANE*.

Поліморфізми промоторної ділянки *ELANE* -903 T>G і -741 G>A розглядають як потенційні регулятори експресії. У педіатричній когорті ідіопатичних бронхоектазів високоактивні генотипи *ELANE* асоціювалися з вищими вихідними рівнями

оксида азоту у видихуваному повітрі та кращою динамікою показника FeNO після лікування [14]. Водночас результати, отримані в інших клінічних популяціях, є непрямыми: у пацієнтів із термінальною хронічною хворобою нирок варіант $-741\text{ G}>\text{A}$ був пов'язаний із нейтрофільними показниками, але не з концентрацією HE плазми [9]. Це обмежує можливість екстраполяції та обґрунтовує окреме дослідження в дітей із бронхоектазами.

Інтерлейкін-6 (IL-6) є одним із ключових медіаторів локального та системного запалення. У дітей із хронічним гнійним захворюванням легень високі концентрації IL-6 у бронхоальвеолярному змиві асоціювалися зі зниженою системною продукцією інтерферону- γ у відповідь на запальний процес, викликаний нетипованою *Haemophilus influenzae* [16]. Для промоторного поліморфізму IL-6 $-174\text{ G}>\text{C}$ (*rs1800795*) описано популяційно залежні асоціації з бронхіальною астмою та іншими алергічними захворюваннями [11, 20], однак прямий зв'язок із ризиком і клінічним перебігом бронхоектазів у дітей залишається недостатньо вивченим. Функціональні наслідки цього варіанта також не є однаково відтворюваними в різних умовах запального процесу [19].

Раннє виявлення модифікаторів перебігу захворювання має особливе значення в педіатрії, оскільки за оптимального лікування структурні зміни можуть зменшуватися або зникати. У настанові Європейського респіраторного товариства (ERS) наведено частоту покращення або розрішення до 64 % [7, 8]. Міжнародні пріоритети Child-BEAR-Net включають фенотипування, ендотипування та пошук біомаркерів для персоналізованого лікування [6, 13]. Додаткової актуальності набула вісь нейтрофільних серинових протеаз: у США бренсокатиб схвалено 12 серпня 2025 року для лікування не-муковісцидозних бронхоектазів у дорослих і дітей віком від 12 років [3, 18].

Метою цього дослідження було оцінити асоціації поліморфізмів *ELANE* $-903\text{ T}>\text{G}$, *ELANE* $-741\text{ G}>\text{A}$ та *IL-6* $-174\text{ G}>\text{C}$ із наявністю бронхоектазів, клінічним тягарем, функцією легень, якістю життя та сироватковими маркерами запалення в дітей.

Об'єкт і методи дослідження

Було проведено порівняльне проспективне дослідження за участю 87 дітей віком від 2 до 17 років на базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради. Діти були розподілені на три рівні за чисельністю групи: діти з

бронхоектатичною хворобою без муковісцидозу (БЕХ без МВ, $n = 48$), діти з бронхоектазами на тлі муковісцидозу (БЕХ + МВ, $n = 21$) та контрольна група здорових дітей ($n = 18$). Медіана віку в загальному масиві становила 10,0 років, розподіл за статтю був збалансованим.

Діагноз БЕХ встановлювали за критеріями ERS 2021 [19] з обов'язковою радіологічною верифікацією методом мультидетекторної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності із застосуванням педіатричного критерію бронхоартеріального співвідношення ($\text{BAR} > 0,8$). Діагноз МВ встановлювали згідно з чинними міжнародними діагностичними критеріями – на підставі поєднання характерної клінічної картини та/або позитивного неонатального скринінгу з лабораторним підтвердженням дисфункції білка CFTR: позитивною потовою пробою (хлориди поту ≥ 60 ммоль/л за методом кількісного пілокарпінового іонофорезу) та/або наявністю двох патогенних варіантів гена CFTR за даними молекулярно-генетичного дослідження. Проміжні значення хлоридів поту (30–59 ммоль/л) розглядали як діагностично невизначені, що потребували повторного тестування та/або генетичного підтвердження, значення < 30 ммоль/л вважали нормою.

Критерії включення для контрольної групи: вік 2–17 років, відсутність хронічної бронхолегеневої, системної запальної чи автоімунної патології та гострого інфекційного захворювання на момент обстеження. Критерії виключення для всіх груп: відмова законного представника від участі у дослідженні, активне респіраторне загострення на момент забору крові, супутні системні запальні або автоімунні захворювання чи онкопатологія, здатні незалежно впливати на сироваткові рівні IL-6 та NE/ELA2. Дослідження сплановано відповідно до настанови STROBE для обсерваційних досліджень [21].

Тестування легеневої функції проводили за показниками об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ_1) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) ($\gamma\%$ від належного). Клінічний тягар захворювання визначали за кількістю госпіталізацій з приводу респіраторних загострень бронхоектазів протягом року та кількістю курсів системної антибактеріальної терапії з приводу загострень за той самий період. Реєстрували щоденне відходження мокротиння, статус колонізації *Pseudomonas aeruginosa*, затримку фізичного розвитку, показники гемограми (лейкоцити, абсолютна кількість нейтрофілів, гемоглобін), кількість нейтрофілів у бронхоальвеолярному лаважі.

Якість життя оцінювали за україномовною версією батьківського проксі-опитувальника BC-QoL-UA у фазі загострення та у фазі ремісії.

Ідентифікація поліморфізмів *NE-903 TT-741GG*, *IL-6-174 GC* та *NE-903 TT-741GG* проводилась методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Загальна ДНК екстрагувалась із букальних зішкрібів з використанням іонообмінної смоли Chelex100 згідно інструкції виробника. Для ідентифікації мутації використовували ампліфікацію відповідної ділянки гену методом алель-специфічної ПЛР в режимі реального часу з використанням комплексу реагентів (БІОКОРП, Україна). Ампліфікацію проводили на приладі CFX98 (Bio Rad, США). Режим ампліфікації: 95 °C, 10 хв; 5 циклів: 95 °C, 15 сек; 58 °C, 15 сек; 72 °C, 20 сек; 40 циклів: 95 °C, 15 сек; 58 °C, 15 сек; 72 °C, 20 сек; детекція флуоресцентного сигналу відбувалась за температури 58 °C за трьома каналами, зокрема: за каналом FAM та HEX виявляли специфічні послідовності *NE-903 TT-741GG*, *IL-6-174 GC* та *NE-903 TT-741GG*, за каналом Cy5 внутрішній контроль.

Для кожного варіанта визначали розподіл генотипів і частоти алелів, перевіряли відповідність рівновазі Харді-Вайнберга та аналізували алельну, домінуючу й інші варіанти. Окремо оцінювали зв'язок генотипів із частотою загострень, госпіталізацій, функцією легень, якістю життя і рівнями біомаркерів.

Лабораторне визначення біомаркерів *IL-6* та *NE/ELA2* проведено у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (атестат акредитації серія КДЛ № 002087). Забір

венозної крові здійснювали у стабільному періоді захворювання, сироватку зберігали за температури –20°C. Вміст *IL-6* визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору «Human *IL-6* ELISA Kit» (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Nordhorn, Німеччина); фотометрія за 450 нм на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS; чутливість – 0,02 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %. Вміст *NE/ELA2* визначали методом ІФА із застосуванням набору «Human *NE/ELA2* ELISA Kit» (EnkiLife Biotech Co., Ухань, Китай) після розведення зразків 1:50; чутливість — 0,07 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

Кількісні дані подано як медіану та міжквартильний інтервал $Me [Q1; Q3]$, категоріальні – як $n (\%)$. Для трьох груп у таблиці 1 застосовано критерій Краскала-Волліса; для малих частот у генетичних моделях використано точний тест Фішера. Кореляції оцінювали за коефіцієнтом Спірмена. Для показників спірометрії застосовано багатофакторну лінійну регресію, а для частоти подій – негативну біноміальну регресію з урахуванням наявності муковісцидозу, віку та статі. Обробку результатів виконано у статистичній програмі IBM SPSS Statistics 27.0.

Результати та їх обговорення

Характеристика вибірки, в якій проводилось генотипування

Порівняльну клініко-функціональну характеристику пацієнтам, яким проведено генотипування, наведено в таблиці 1. Групи були зіставними за віком і статтю, проте суттєво відрізнялися за всіма показниками тягаря захворювання: група БЕХ + МВ

Таблиця 1. Клініко-функціональна характеристика пацієнтів, яким проведено генотипування (n = 87)

Показник	БЕХ без МВ (n = 48)	БЕХ + МВ (n = 21)	Контроль (n = 18)	p
Вік, роки	8,0 [6,0; 12,0]	12,0 [8,0; 14,0]	10,0 [7,0; 11,0]	0,079
Хлопчики, n (%)	20 (41,7 %)	10 (47,6 %)	10 (55,6 %)	0,596
ОФВ ₁ , % належного	88,0 [80,5; 92,5]	64,0 [53,3; 92,7]	100,8 [98,2; 110,2]	< 0,001
ФЖЕЛ, % належного	89,0 [78,5; 94,0]	74,0 [56,9; 100,0]	104,0 [99,8; 110,1]	< 0,001
Загострення з антибіотикотерапією, епізодів/рік	2,0 [1,0; 2,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,0 [0,0; 0,0]	< 0,001
Госпіталізації, епізодів/рік	1,0 [0,0; 2,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,0 [0,0; 0,0]	< 0,001
BC-QoL, активна фаза, бали	45,5 [28,8; 63,5]	116,0 [68,0; 142,0]	–	< 0,001
BC-QoL, ремісія, бали	30,5 [21,0; 45,5]	98,0 [56,0; 120,0]	–	< 0,001
<i>IL-6</i> сироватки, пг/мл	36,2 [31,1; 39,8]	57,7 [49,6; 64,0]	3,2 [2,6; 3,7]	< 0,001
<i>NE/ELA2</i> , нг/мл	134,4 [120,1; 154,5]	198,7 [163,6; 221,1]	13,5 [9,6; 17,4]	< 0,001
Колонізація <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	0 (0,0 %)	9 (69,2 %)	0 (0,0 %)	< 0,001

демонструвала найнижчі показники легеневої функції, найбільшу частоту загострень і госпіталізацій та найвищі рівні маркерів нейтрофільного запалення.

Розподіл генотипів та алельних частот поліморфізмів *ELANE* та *IL-6*

Розподіл генотипів усіх трьох поліморфізмів у групах порівняння проілюстровано на рисунку 1. Генотип *NE -903 GG* у досліджуваній вибірці не виявлено в жодному спостереженні, поліморфізм представлений виключно генотипами *TT* і *TG*. Розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга в усіх групах, за винятком *NE -741 G>A* у групі БЕХ без МВ ($p = 0,019$).

Частоти мінорних алелів наведено в таблиці 2. Найвиразнішу міжгрупову різницю зафіксовано для алеля А поліморфізму *NE -741 G>A* – 31,2 % у групі БЕХ без МВ, а у групі БЕХ + МВ – 38,1 %, 19,4 % в контрольній групі. Для алеля С поліморфізму *IL-6 -174 G>C* спостерігалася протилежна тенденція – його частота була найвищою в контрольній групі (33,3 %) і найнижчою серед пацієнтів з БЕХ без МВ (22,9 %).

Асоціація поліморфізмів із наявністю бронхоектазів

Результати оцінки асоціації за трьома генетичними моделями наведено у рисунку 2. Найсильніший зв'язок отримано для *NE -741 G>A* — носійство алеля А асоціювалося з наявністю бронхоектазів із ВШ 3,11 (95 % ДІ 1,04–9,28; $p = 0,061$) для об'єднаної когорти пацієнтів проти контролю.

Для *IL-6 -174 G>C* спостерігалася зворотна спрямованість ефекту: носійство алеля С асоціювалося зі зниженим шансом наявності бронхоектазів (ВШ 0,41; 95 % ДІ 0,14–1,21; $p = 0,119$ для об'єднаної когорти), що узгоджується з подальшими даними щодо його зв'язку з більш легким перебігом захворювання. Для *NE -903 T>G* статистично значущих або близьких до значущості асоціацій не виявлено за жодною моделлю.

Частота загострень та потреба в антибіотикотерапії залежно від генотипу

У групі БЕХ без МВ носійство алеля С поліморфізму *IL-6 -174 G>C* асоціювалося з достовірно меншою частотою загострень, що потребували антибіотикотерапії та госпіталізацій (рис. 3).

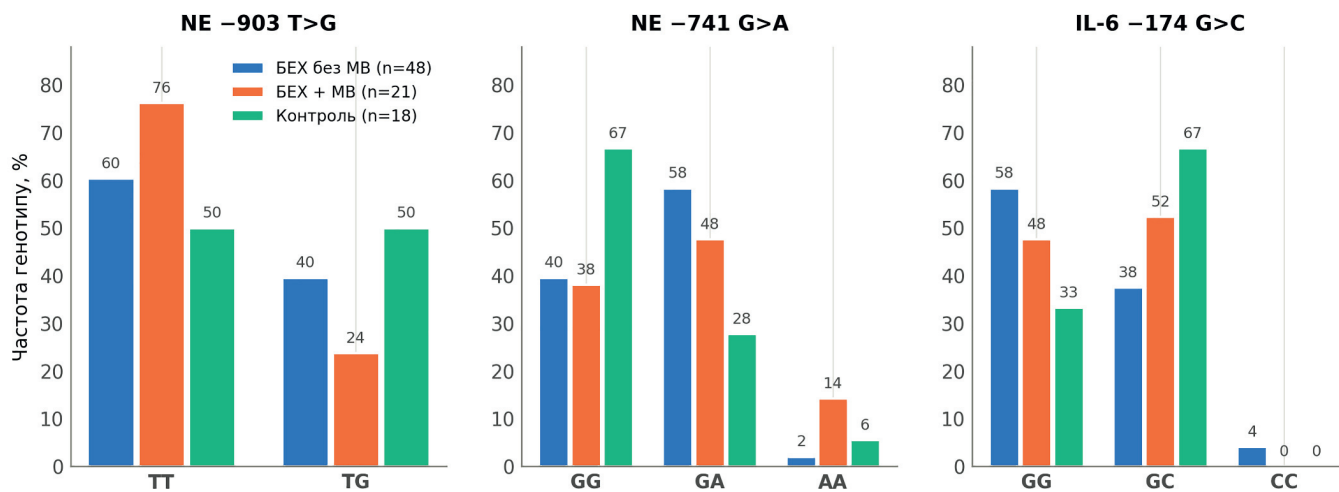


Рис. 1. Розподіл генотипів досліджуваних поліморфізмів у групах порівняння.

Таблиця 2. Частоти алелів поліморфізмів *NE -903 T>G*, *NE -741 G>A* та *IL-6 -174 G>C* у досліджуваній когорти

Поліморфізм	Алель	БЕХ без МВ (2n = 96)	БЕХ + МВ (2n = 42)	Контроль (2n = 36)
NE -903 T>G	T	77 (80,2 %)	37 (88,1 %)	27 (75,0 %)
	G	19 (19,8 %)	5 (11,9 %)	9 (25,0 %)
NE -741 G>A	G	66 (68,8 %)	26 (61,9 %)	29 (80,6 %)
	A	30 (31,2 %)	16 (38,1 %)	7 (19,4 %)
IL-6 -174 G>C	G	74 (77,1 %)	31 (73,8 %)	24 (66,7 %)
	C	22 (22,9 %)	11 (26,2 %)	12 (33,3 %)

Поліморфізм · модель / порівняння

NE -903 T>G · алельна модель

БЕХ без МВ vs контроль

0,74 (0,30-1,83)

p = 0,633

БЕХ + МВ vs контроль

0,41 (0,12-1,35)

p = 0,152

Усі БЕХ vs контроль

0,63 (0,26-1,51)

p = 0,341

NE -903 T>G · домінуюча модель

БЕХ без МВ vs контроль

0,66 (0,22-1,95)

p = 0,577

БЕХ + МВ vs контроль

0,31 (0,08-1,22)

p = 0,108

Усі БЕХ vs контроль

0,53 (0,19-1,52)

p = 0,281

NE -741 G>A · алельна модель

БЕХ без МВ vs контроль

1,88 (0,74-4,78)

p = 0,200

БЕХ + МВ vs контроль

2,55 (0,91-7,17)

p = 0,086

Усі БЕХ vs контроль

2,07 (0,84-5,09)

p = 0,154

NE -741 G>A · домінуюча модель

БЕХ без МВ vs контроль

3,05 (0,98-9,53)

p = 0,059

БЕХ + МВ vs контроль

3,25 (0,87-12,14)

p = 0,111

Усі БЕХ vs контроль

3,11 (1,04-9,28)

p = 0,061

IL-6 -174 G>C · алельна модель

БЕХ без МВ vs контроль

0,59 (0,26-1,38)

p = 0,265

БЕХ + МВ vs контроль

0,71 (0,27-1,88)

p = 0,619

Усі БЕХ vs контроль

0,63 (0,28-1,39)

p = 0,287

IL-6 -174 G>C · домінуюча модель

БЕХ без МВ vs контроль

0,36 (0,11-1,11)

p = 0,098

БЕХ + МВ vs контроль

0,55 (0,15-2,02)

p = 0,516

Усі БЕХ vs контроль

0,41 (0,14-1,21)

p = 0,119

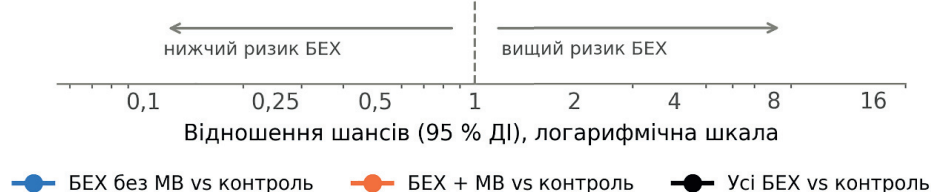


Рис. 2. Асоціація поліморфізмів із наявністю бронхоектазів: відношення шансів за алельною та домінуючою моделями.

Кількість загострень із призначенням антибіотиків становила 2,0 [1,0; 3,0] епізодів/рік у гомозигот GG (n = 28) проти 1,0 [0,0; 2,0] епізодів/рік у носіїв алеля C (n = 17); p = 0,004. Частота госпіталізацій становила відповідно 1,0 [1,0; 2,0] проти 0,0 [0,0; 1,0] епізодів/рік; p = 0,001. Кореляційний аналіз підтвердив дозозалежний характер зв'язку: $\rho = -0,42$ для загострень і $\rho = -0,46$ для госпіталізацій (обидва $p < 0,005$).

Фенотип частих загострень (≥ 2 епізоди на рік) реєструвався рідше серед носіїв алеля C: для загострень із антибіотикотерапією ВШ = 0,23 (p = 0,033), для госпіталізацій ВШ = 0,15 (p = 0,023).

Це відповідає нижчим шансам частого фенотипу приблизно на 77 % і 85 % відповідно. Сироваткова концентрація інтерлейкіну-6 у носіїв алеля C також була нижчою, ніж у гомозигот GG (33,3 [30,6; 38,1] проти 38,1 [32,6; 43,1] пг/мл; p = 0,048).

У групі БЕХ бронхоектазів, пов'язаних з МВ, аналогічної асоціації не виявлено (медіана 4,5 проти 4,0 епізоду/рік; p = 0,720).

Для обох поліморфізмів гену нейтрофільної еластази статистично значущого зв'язку з частотою загострень або госпіталізацій не було встановлено в жодній із когорт.

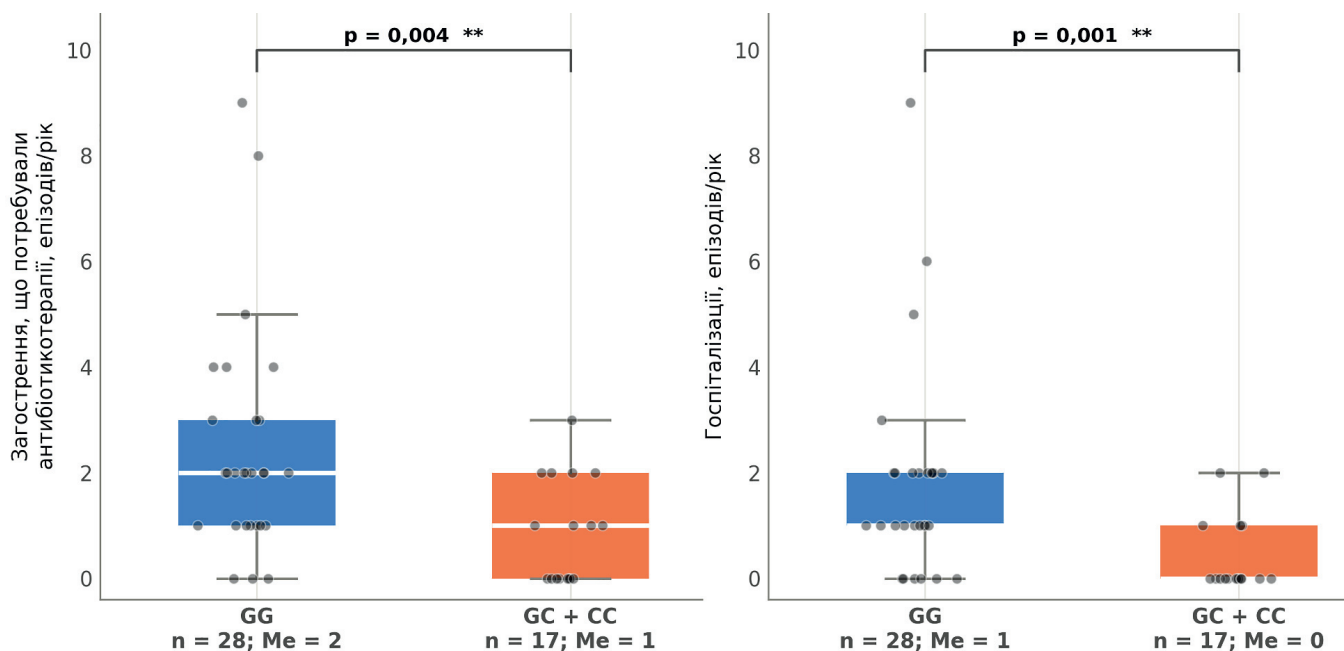


Рис. 3. Частота загострень та госпіталізацій залежно від носійства алеля С поліморфізму *IL6* – 174 G>C у дітей із бронхоектазами без МВ.

Показники спірометрії залежно від генотипу

Однофакторний аналіз не виявив статистично значущих відмінностей показників легеневої функції між генотипами. Проте для *ELANE* – 903 T>G простежувалася послідовна тенденція до нижчих значень в осіб із генотипом TG: ОФВ₁ становив 81,00 [68,00; 89,75] % належного проти 88,00 [72,38; 94,50] % у гомозигот TT ($p = 0,195$), ФЖЄЛ мала аналогічну спрямованість ($p = 0,145$).

Багатофакторна лінійна регресія з поправкою на наявність МВ, вік і стать посилила цей зв'язок. Носійство алеля G поліморфізму *ELANE* – 903 асоціювалося зі зниженням ОФВ₁ на –9,55 (95 % ДІ –19,38... 0,28) % від належного ($p = 0,057$; $n = 62$) та зниженням ФЖЄЛ на –9,73 (95 % ДІ –19,47... 0,01) % від належного ($p = 0,050$).

Показники якості життя BC-QoL залежно від генотипу

Статистично значущого впливу жодного з досліджуваних поліморфізмів на показники BC-QoL не встановлено ні в активну фазу, ні в період ремісії. Найбільша за абсолютною величиною, але статистично незначуща різниця стосувалася *ELANE* – 903 T>G у групі БЕХ без МВ: носії генотипу TG мали вищі бали як в активну фазу (медіана 51 проти 35; $p = 0,221$), так і в ремісію (36 проти 26; $p = 0,121$).

Кореляційний аналіз

Кореляційний аналіз дозволив виявити наступні закономірності. В об'єднаній когорті БЕХ статис-

тично значущих кореляцій між дозою міnorного алеля та клініко-функціональними показниками не виявлено, тоді як у групі БЕХ без МВ доза алеля С поліморфізму *IL-6* – 174 G>C демонструвала помірний зворотний зв'язок із частотою загострень ($\rho = -0,42$) та госпіталізацій ($\rho = -0,46$).

Також в об'єднаній когорті носійство алеля С *IL-6* – 174 асоціювалося з вищим абсолютним числом нейтрофілів крові (7,60 проти $5,35 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,007$).

Багатофакторний аналіз частоти загострень та госпіталізацій

Результати негативної біноміальної регресії наведено в таблиці 3. Після одночасного врахування трьох генотипів, наявності МВ, віку та статі носійство алеля С поліморфізму *IL-6* – 174 залишалося незалежно асоційованим із меншою частотою госпіталізацій (IRR = 0,48; 95 % ДІ 0,25–0,94; $p = 0,031$). Для загострень із антибіотикотерапією ефект зберігав ту саму спрямованість і подібну величину, але не досягав статистичної значущості (IRR = 0,56; 95 % ДІ 0,30–1,03; $p = 0,064$).

Найпотужнішим предиктором обох кінцевих точок закономірно виявилася наявність МВ: IRR = 3,06 (95 % ДІ 1,61–5,82; $p < 0,001$) для загострень і IRR = 3,84 (95 % ДІ 1,93–7,66; $p < 0,001$) для госпіталізацій. Вік і стать незалежного впливу не мали. Для *NE* – 741 G>A відзначено тенденцію до зменшення частоти госпіталізацій у носіїв алеля А (IRR = 0,56; $p = 0,086$).

Таблиця 3. Багатофакторна негативна біноміальна регресія частоти загострень та госпіталізацій (n = 66)

Залежна змінна	Предиктор	IRR (95 % ΔI)	p
Загострення з АБ-терапією / рік	<i>IL-6</i> –174: носійство С	0,56 (0,30–1,03)	0,064
Загострення з АБ-терапією / рік	NE –903: носійство G	0,94 (0,49–1,80)	0,847
Загострення з АБ-терапією / рік	NE –741: носійство А	0,84 (0,45–1,55)	0,578
Загострення з АБ-терапією / рік	Муковісцидоз (наявність)	3,06 (1,61–5,82)	< 0,001
Загострення з АБ-терапією / рік	Вік +1 рік	0,98 (0,90–1,07)	0,653
Загострення з АБ-терапією / рік	Чоловіча стать	0,99 (0,54–1,80)	0,965
Госпіталізації / рік	<i>IL-6</i> –174: носійство С	0,48 (0,25–0,94)	0,031
Госпіталізації / рік	NE –903: носійство G	0,99 (0,49–2,02)	0,979
Госпіталізації / рік	NE –741: носійство А	0,56 (0,29–1,09)	0,086
Госпіталізації / рік	Муковісцидоз (наявність)	3,84 (1,93–7,66)	< 0,001
Госпіталізації / рік	Вік +1 рік	0,99 (0,90–1,08)	0,761
Госпіталізації / рік	Чоловіча стать	0,94 (0,49–1,80)	0,857

Обговорення

Вперше на українській когорті було проведено вивчення поліморфізмів промоторних ділянок генів *ELANE* та *IL-6*. Перевагою дослідження також є одночасне зіставлення генотипів із клінічними подіями, функцією легень і біохімічними маркерами HE та *IL-6*.

Вибір *ELANE* в якості гена-кандидата є обґрунтованим з біологічної точки зору, адже нейтрофільні серинові протеази є відповідальними за складний каскад, що супроводжує запальний процес в дихальних шляхах та включає порушення мукоциліарного кліренсу, персистуючу інфекцію, запалення та структурне ушкодження дихальних шляхів [4, 5, 10]. У дорослих, за даними досліджень, виявлено асоціацію між підвищенням активності HE мокротиння та тяжкістю бронхоектазів, із загостреннями в майбутньому та зниженням ОФВ₁ [1, 17]. Окрім того, центральна роль HE в патогенезі захворювання підтверджується ефективністю бренсокатибу у пацієнтів старше 12 років з БЕХ [2]. Але досліджені особливості у дорослих не доводять аналогічного прогностичного значення його промоторних варіантів у дітей.

У досліджуваній вибірці нами проведено вивчення розподілу трьох поліморфізмів промоторних ділянок *ELANE* та *IL-6* у дітей із БЕХ різної етіології. *ELANE* –741 G>A носійство алеля А асоціювалося з нижчою концентрацією HE та зберігало зв'язок після поправки на клінічну групу, вік і стать. Проте у дорослих із термінальною хронічною хворобою нирок Fernandes та співавт. не виявили зв'язку –741 G>A з концентрацією еластази плазми [9]. Окрім того було виявлено, що носійство алеля А у пацієнтів з генотипом NE –741 G>A утричі частіше асоціювалося з наявністю бронхоектазів (p = 0,061).

Роль *IL-6* у системному запаленні при бронхоектазах також узгоджується з даними дорослої когорти, у якій вищий сироватковий рівень був пов'язаний із патологічною мікробною колонізацією та тяжкістю захворювання [12]. Вплив генного поліморфізму *IL-6* –174 G>C залежить від популяції та типу захворювання [11, 19, 20]. У нашому дослідженні нижчі сироваткові концентрації *IL-6* у носіїв С також асоційована з меншим вмістом ферменту та частіше була виявлена у здорових дітей контрольної групи.

Подібні зміни не були виявлені в групі пацієнтів з БЕХ + МВ, що вірогідно пов'язано з домінуванням впливу *CFTR* над ефектом *IL-6*. Так само вища абсолютна кількість нейтрофілів у носіїв С в об'єднаній когорті може відображати змішування за клінічною групою.

Найпослідовніший сигнал стосувався *IL-6* –174 G>C: у групі БЕХ без МВ носійство алеля С асоціювалося з меншою частотою загострень, які потребували антибіотикотерапії та госпіталізацій. Більше того, асоціація носійства С з госпіталізаціями зберігалася після врахування віку, статі й статусу муковісцидозу.

Основними обмеженнями дослідження є невеликий обсяг генотипованої вибірки й окремих генотипових підгруп, велика кількість порівнянь, відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга для *ELANE* –741 G>A.

Висновки

1. Носійство алеля А у пацієнтів з генотипом NE –741 G>A асоціювалося з наявністю бронхоектазів із ВШ 3,11 (95 % ΔI 1,04–9,28; p = 0,061).
2. Частота алелю С поліморфізму *IL-6* –174 G>C була найвищою в контрольній групі (33,3 %) і

- найнижчою серед пацієнтів з БЕХ без МВ (22,9 %)
3. У дітей із БЕХ без МВ носійство алеля С поліморфізму *IL6* –174 G>C асоціювалося з меншою частотою загострень із антибіотикотерапією ($p = 0,004$; $q = 0,032$) та госпіталізацій ($p = 0,001$; $q = 0,022$).
 4. У багатфакторній негативній біноміальній моделі носійство алеля С *IL6* –174 залишалося асоційованим із меншою частотою госпіталізацій (IRR = 0,48; 95 % ДІ 0,25–0,94; $p = 0,031$), але для загострень статистичної значущості не досягнуто.
 5. Нижча сироваткова концентрація інтерлейкіну-6 у носіїв С ($p = 0,048$) у дітей в групі БЕХ без МВ, аналогічної клінічної асоціації в підгрупі муковісцидозу не встановлено.
 6. Асоціація *ELANE* –903 T>G та функції легень і для *ELANE* –741 G>A щодо концентрації нейтрофільної еластази потребують обережної інтерпретації через малі підгрупи та відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга.

ASSOCIATIONS OF *ELANE* AND *IL6* PROMOTER POLYMORPHISMS WITH THE CLINICAL COURSE OF BRONCHIECTASIS IN CHILDREN

O. V. Mazulov, L. V. Pyra, G. P. Lyudkevich

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Abstract. Objective. To evaluate the associations of the *ELANE* –903 T>G, *ELANE* –741 G>A and *IL6* –174 G>C promoter polymorphisms with the presence of bronchiectasis, disease burden, lung function, quality of life and markers of neutrophilic inflammation in children.

Materials and methods. The genotyped subset comprised 87 children: 48 with non-cystic fibrosis bronchiectasis, 21 with cystic fibrosis-associated bronchiectasis and the control group of 18. Genotype and allele distributions, Hardy–Weinberg equilibrium, the frequency of antibiotic-treated exacerbations and hospitalizations, spirometry results, BC-QoL-UA scores, and serum interleukin-6 and neutrophil elastase concentrations were assessed. Between-group comparisons, Spearman correlation analysis, genetic model analyses, multivariable linear and negative binomial regression adjusted for cystic fibrosis, age and sex, and multiple-comparison correction were used.

Results. In non-cystic fibrosis bronchiectasis group, carriage of the C allele of *IL6* –174 G>C was associated with fewer antibiotic-treated exacerbations (1.0 [0.0; 2.0] vs 2.0 [1.0; 3.0] episodes/year; $p = 0.004$; $q = 0.032$) and hospitalizations (0.0 [0.0; 1.0] vs 1.0 [1.0; 2.0] episodes/year; $p = 0.001$; $q = 0.022$). The C-allele dose correlated inversely with exacerbations ($\rho = -0.42$) and hospitalizations frequency ($\rho = -0.46$). In the multivariable model, C-allele carriage remained associated with a lower hospitalization rate (incidence rate ratio 0.48; 95% confidence interval 0.25–0.94; $p = 0.031$). Carriage of the G allele of *ELANE* –903 showed a trend towards lower forced expiratory volume in one second and forced vital capacity, whereas no statistically significant associations with quality of life were identified.

Conclusions. *IL6* –174 G>C may modify the clinical course of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. Carriage of the A allele in patients with the NE –741 G>A genotype was associated with the presence of bronchiectasis, with an odds ratio (OR) of 3.11 (95% CI: 1.04–9.28; $p = 0.061$). Given the small subgroups, multiplicity of analyses and deviation from Hardy–Weinberg equilibrium, these findings are hypothesis-generating and require independent prospective replication.

Key words: children, bronchiectasis, cystic fibrosis, *ELANE*, *IL6*, neutrophil elastase, interleukin-6, genetic polymorphism.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Відсутнє.

Етичні аспекти. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол №1 від 17.01. 2026 р.). Від законних представників усіх дітей отримано письмову інформовану згоду.

Conflict of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. No funding was received.

Ethical Considerations. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Protocol No. 1 dated 17 January 2026). Written informed consent was obtained from the legal representatives of all participating children.

REFERENCES

1. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1384–1393. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1027OC>.
2. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2127–2137. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021713>.
3. Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, et al. Phase 3 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2025;392(16):1569–1581. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2411664>.
4. Chalmers JD, Mall MA, Chotirmall SH, et al. Targeting neutrophil serine proteases in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025;65(1):2401050. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01050-2024>.
5. Chalmers JD, Metersky M, Aliberti S, et al. Neutrophilic inflammation in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2025;34(176):240179. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0179-2024>.
6. Chang AB, Boyd J, Bell L, et al. Clinical and research priorities for children and

- young people with bronchiectasis: an international roadmap. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00122-2021. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00122-2021>.
7. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2002990. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02990-2020>.
 8. Chang AB, Grimwood K, Boyd J, et al. Management of children and adolescents with bronchiectasis: summary of the ERS clinical practice guideline. *Breathe (Sheff).* 2021;17(3):210105. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0105-2021>.
 9. Fernandes R, Freitas B, Miranda V, et al. Polymorphisms of the *ELANE* gene promoter region in end-stage chronic kidney disease patients. *Genes (Basel).* 2016;7(5):17. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes7050017>.
 10. Gramegna A, Amati F, Terranova L, et al. Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respir Res.* 2017;18(1):211. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0691-x>.
 11. Li F, Xie X, Li S, et al. Interleukin-6 gene -174G/C polymorphism and bronchial asthma risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):12601-12608.
 12. Lin HC, Hsieh MH, Lo YL, et al. *IL-6* and *TIMP-1* correlated to airway pathogen colonization and predict disease severity in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Inflamm Res.* 2024;17:5701-5709. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S465413>.
 13. Marchant JM, Shteinberg M, Chang AB. Pediatric bronchiectasis: priorities, precision medicine, and transition to adult care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(1):4-5. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202402-0423ED>.
 14. Nikolic A, Milosevic K, Boskovic S, Nestorovic B. Neutrophil elastase gene polymorphisms: modulators of response to therapy in childhood bronchiectasis? *Lung.* 2014;192(4):595-599. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9596-3>.
 15. Nikolic A. Pathophysiology and genetics of bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis. *Lung.* 2018;196(4):383-392. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0121-y>.
 16. Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB. High pulmonary levels of *IL-6* and *IL-1β* in children with chronic suppurative lung disease are associated with low systemic IFN- γ production in response to non-typeable *Haemophilus influenzae*. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129517. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129517>.
 17. Shoemark A, Cant E, Carreto L, et al. A point-of-care neutrophil elastase activity assay identifies bronchiectasis severity, airway infection and risk of exacerbation. *Eur Respir J.* 2019;53(6):1900303. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00303-2019>.
 18. U.S. Food and Drug Administration. Brinsupri (brensocatib) tablets: approval package, NDA 217673 [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2025 Aug 12 [cited 2026 Aug 19]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/217673Orig1s000Appov.pdf.
 19. Woo P, Humphries SE. *IL-6* polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research? *J Clin Invest.* 2013;123(4):1413-1414. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI67221>.
 20. Yang Y, Xiao J, Tang L, et al. Effects of *IL-6* polymorphisms on individual susceptibility to allergic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2022;13:822091. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.822091>.
 21. Barbour V, Clark J, Peiperl L, Veitch E, Yamey G. Better reporting, better research: guidelines and guidance in *PLoS Medicine*. *PLoS Med.* 2008;5(4):e99. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050099>.

Цитування: Мазулов ОВ, Пипа АВ, Людкевич ГП. Асоціації поліморфізмів промоторних ділянок генів *ELANE* та *IL6* із клінічним перебігом бронхоектатичної хвороби у дітей. Астма та алергія. 2026;25(3):26-34. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-3-26-34.

Cited: Mazulov OV, Pyra LV, Lyudkevich GP. Associations of *ELANE* and *IL6* Promoter Polymorphisms with the Clinical Course of Bronchiectasis in Children. *Asthma and allergy (Ukraine)*. 2026;25(3):26-34. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-3-26-34. Ukrainian.

Відомості про авторів

О. В. Мазулов*

кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, 23000, м. Вінниця, Україна.
E-mail: avmazulov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

А. В. Пипа,

доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології ФПО, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, 23000, м. Вінниця, Україна.
E-mail: pipa_l_v@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4448-5308>

Г. П. Людкевич,

завідувачка навчально-наукової клініко-діагностичної лабораторії полімеразної ланцюгової реакції, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, 23000, м. Вінниця, Україна.
E-mail: ludkevich@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8872-7092>

Information about authors

O. V. Mazulov*

Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Pediatrics No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 23000, Vinnytsya, Ukraine.
E-mail: avmazulov@gmail.com

L. V. Pyra

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 23000, Vinnytsya, Ukraine.
E-mail: pipa_l_v@ukr.net

H. P. Lyudkevych

Head of the Educational and Research Clinical Diagnostic Polymerase Chain Reaction Laboratory, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 23000, Vinnytsya, Ukraine.
E-mail: ludkevich@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2026 р.
Після доопрацювання / Revised: 11.09.2026 р.
Прийнято до друку / Accepted: 21.09.2026 р.