

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І  
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**КРАВЦОВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.248-053.2-085:575.3/.7.001.5.

**КОНТРОЛЬ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ З РІЗНИМИ  
ФЕНОТИПАМИ У ДІТЕЙ**

14.01.27 – пульмонологія



Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

**Науковий керівник**

доктор медичних наук

**Речкіна Олена Олександрівна,**

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувачка відділенням дитячої пульмонології і алергології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Беш Леся Василівна**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувачка кафедри педіатрії №2

доктор медичних наук

**Уманець Тетяна Рудольфівна**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей

Захист дисертації відбудеться «12» квітня 2021 року о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «12» березня 2021 р.

Т. в. о. вченого секретаря  
спеціалізованої вченої ради



О. Я. Дзюблик

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми дисертації.** Бронхіальна астма (БА) залишається глобальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, яка охоплює всі вікові популяційні групи та характеризується зростанням поширеності й смертності, у тому числі в Україні (Фещенко Ю. І. та співавт., 2019; GINA, 2020). За результатами чисельних міжнародних і вітчизняних досліджень розроблені та узгоджені офіційні керівництва щодо уніфікованих стратегій ведення хворих на БА, в основу яких покладений покроковий принцип моніторингу за перебігом захворювання. Основною метою цього моніторингу є досягнення та підтримка контролю за симптомами БА. Проте, згідно даних літератури, тривалого контролю БА досягають лише половина хворих (Беш Л. В., 2020; Levy M. L., 2015; GINA, 2020).

У теперішній час БА розглядається як мультифакторне захворювання, що формується на основі взаємодії міжособової генетичної мінливості з факторами довкілля, клінічно проявляється різними фенотипами, яким властива індивідуальна відповідь на лікування (Уманець Т. Р. та співавт., 2014; Ненашева Н. В., 2014; Гарас М. Н. та співавт., 2016; Банадига Н. В. та співавт., 2016). Дослідження, направлені на вивчення фенотипових особливостей БА у дітей, є актуальними і необхідними у створенні персоналізованого підходу до її лікування.

Однією з можливих причин недостатнього контролю БА є недооцінка інших, крім запалення, ланок патогенезу, зокрема, порушення функціонування вегетативної нервової системи (ВНС) (Ільїна Е. В., 2009; Lodrup Carlsen K. S., 2015), при цьому оцінка вегетативної функції при веденні хворих на БА в рутинній клінічній практиці не передбачена. Проте стан вегетативної регуляції у пацієнтів з БА, в тому числі з урахуванням рівня контролю хвороби, продовжує цікавити дослідників (Попов К. С. та співавт., 2018).

На контроль БА також може впливати різний рівень у хворих адаптаційного потенціалу, що, при однакових передумовах, дає різні відповіді на однакову базисну терапію. Це пояснюється тим, що кінцевими результатами процесу адаптації є або пристосування організму до нових умов оточуючого середовища, або зрив адаптаційних механізмів, наслідком якого є розвиток захворювання (Пашкова О. Є. та співавт., 2011; Юрцева А. П. та співавт., 2018; Борисова І. С., 2004;). Роль впливу рівня адаптації на контрольованість БА у дітей вивчений недостатньо. Також недостатньо вивченими є вплив на контроль БА конституції та соматотипу, а дані про роль рівня Ig E у дітей в літературі суперечливі (Султанова Н. Г., 2014; GINA, 2018).

Золотий стандарт контролю БА – оцінка показників функції зовнішнього дихання (ФЗД). Однак, за даними літературних джерел (Лукіна О. Ф., 2017; Pellegrino R. et al., 2005) оцінка ФЗД у дітей відрізняється від такої у дорослих. За даними деяких авторів (Лукіна О. Ф., 2017) приріст зворотності FEV<sub>1</sub> у межах 7-11 %, особливо у дітей молодшого та середнього шкільного віку, можна розцінювати як позитивний, що обумовлено фізіологічними особливостями (незрілістю скелетної мускулатури, еластичністю легеневої тканини та ін.). За даними інших джерел (Kara Ram Jat et al., 2013; Shi Y. et al., 2013) особливістю у дітей є те, що нормальні

показники ФЗД не виключають діагноз БА, особливо у разі інтермітуючого та легкого персистуючого перебігу, при цьому вентиляційні обструктивні порушення в періоді ремісії переважають у дистальних відділах дихальних шляхів і клінічно носять «прихований» характер (Фасахов Р. С. та співавт., 2017). Це може призводити до тактичних помилок в оцінці рівня контролю БА.

Основним тестом, що використовується для оцінки зворотності бронхіальної обструкції, є бронходилатативна проба з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії – сальбутамолом (GINA, 2020). Але у дітей варіабельність відповіді дихальних шляхів на інгаляцію сальбутамолу може служити причиною недостатнього приросту FEV<sub>1</sub> або «парадоксальної» реакції (Zhong G, 2014), що оцінюється як негативна проба у пацієнтів із клінічно проявленим бронхоспазмом. До теперішнього часу залишаються маловивченими питання, які пов'язані із застосуванням у цих випадках інших бронходилататорів.

Важливим інструментом оцінки ефективності базисної терапії є анкетування хворих, проте на практиці використання одного опитувальника не завжди повною мірою відображає контроль БА.

Усе вищезазначене обумовило актуальність обраної теми дисертаційної роботи, визначило її мету та завдання.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідних планових робіт ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» «Розробити критерії прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей» (№ держреєстрації 0113U000265) та «Розробити технологію лікування бронхіальної астми у дітей залежно від фено-генотипових особливостей організму» (№ держреєстрації 0116U000189).

**Мета дослідження:** покращити контроль бронхіальної астми з різними фенотипами у дітей шляхом вивчення рівня адаптаційно-резервних можливостей організму, дизрегуляторних змін тону вегетативної нервової системи, соматотипових відмінностей та визначення функціональних особливостей захворювання.

#### **Завдання дослідження:**

1. Встановити причини недостатнього контролю БА у дітей.
2. Визначити вплив адаптаційно-резервних можливостей організму у дітей, хворих на БА, на рівень контролю захворювання.
3. Встановити соматотипові та вегетативні зміни у дітей, хворих на БА, та вплив цих змін на рівень контролю захворювання.
4. Встановити функціональні особливості БА у дітей в залежності від контролю захворювання, його фенотипових особливостей.
5. Визначити особливості зміни показників зворотності бронхіальної обструкції в тесті з бронхолітиком при БА у дітей, оцінити значимість даних параметрів для визначення рівня контролю БА у дітей.
6. Вивчити можливість використання формотеролу фумарату для проведення бронходилатативного тесту у хворих на БА дітей та визначити показання до його проведення.

7. Вивчити ефективність моніторингу контрольованості БА на основі комплексного застосування опитувальників АСТ, АСQ, РАQLQ.

**Об'єкт дослідження:** персистуюча бронхіальна астма.

**Предмет дослідження:** контроль БА у дітей, адаптаційно-резервні можливості організму, соматотипові та вегетативні зміни у дітей, хворих на БА, та їх вплив на рівень контролю захворювання, показники функції зовнішнього дихання.

**Методи дослідження:** комплексне клінічне і лабораторне обстеження (збір скарг та анамнезу, огляд пацієнтів, визначення рівня загального Ig E), функціональне обстеження (спірометрія); анкетування (опитувальники АСТ (АСТ-С), АСQ, РАQLQ) і статистичні дослідження (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уїлкоксона-Уїтні,  $\chi^2$  Пірсона,  $\chi^2$  Мак-Немара; ROC-аналіз).

**Наукова новизна одержаних результатів.**

Визначені основні причини неконтрольованого перебігу БА у дітей.

Розширені наукові дані стосовно різних фенотипових характеристик у дітей з неконтрольованою БА. Вперше встановлено, що ваготонія ( $\chi^2 = 30,4$ ,  $p < 0,001$ ) та порушення адаптації ( $\chi^2 = 8,18$ ,  $p < 0,01$ ) є факторами ризику неконтрольованого перебігу захворювання.

Уточнені наукові дані щодо інформативності показників ФЗД –  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  для оцінки контролю БА у дітей. Встановлено, що при неконтрольованій БА на фоні проведення стандартної базисної терапії відмічаються низькі рівні показників  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  та їх високий приріст після інгаляції з сальбутамолом, при цьому значення показника  $FEV_1$  зберігаються  $\geq 80$  %, а його приріст  $< 12$  %.

Підтверджена значимість та інформативність приросту показників  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  у пробі з сальбутамолом, а їх реєстрація раніше приросту  $FEV_1 > 12$  % розцінюється як маркер прихованої гіперреактивності бронхів у дітей з неконтрольованою БА.

Вперше встановлені додаткові функціональні критерії визначення контролю БА у дітей при оцінці показників ФЗД після проведення проби з бронхолітиком – приріст  $MEF_{25}$  та приріст  $MEF_{50}$ . Встановлено, що поєднання приросту  $FEV_1$  у межах 6-11,9 % із приростом  $MEF_{25} \geq 25$  % та/або  $MEF_{50} \geq 22$  % вказує на відсутність контролю БА.

Вперше науково обґрунтовано, що у дітей з БА в тесті на зворотність бронхіальної обструкції можна використовувати формотерол фумарат, визначені показання до його застосування.

Оптимізовано моніторинг контрольованості БА у дітей шляхом доповнення визначення рівня контролю захворювання (опитувальники АСТ та АСQ) оцінкою якості життя (опитувальник РАQLQ). Комплексне використання опитувальників підвищує виявлення неконтрольованої БА у дітей з 76,7 % до 97,8 % ( $\chi^2 = 11,34$ ,  $p = 0,01$ ).

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено критерії прогнозування недостатнього контролю БА в перспективі проведення стандартної базисної терапії. При порушенні адаптаційних резервів організму (рівень ІФЗ  $\geq 2,6$ ),

а також при зсуві тонусу ВНС у бік ваготонії ( $IK < 1$ ) визначають підвищений ризик неконтрольованого перебігу БА. У разі їх виявлення запропоновано рекомендації щодо оптимізації базисної терапії: вибір на початку лікування відразу «кроку вище», ніж це відповідає тяжкості БА та передбачено уніфікованим протоколом.

Запропоновано додатковий критерій контролю БА у дітей – приріст  $MEF_{25}$  і приріст  $MEF_{50}$  при оцінці показників ФЗД. Поєднання приросту  $FEV_1$  в межах 6-11,9 % з приростом  $MEF_{25} \geq 25$  % та/або  $MEF_{50} \geq 22$  % слід розцінювати як критерій неконтрольованого перебігу БА. Рекомендовано 2 стратегії корекції базисної терапії відповідно даного критерію: якщо він один – терапію залишаємо без змін, не сходячи на «крок униз», якщо поєднується з будь-яким іншим критерієм недостатнього контролю – використовуємо принцип «крок угору».

Розроблені показання до використання формотеролу fumarату при проведенні проби з бронхолітиком у дітей, хворих на БА.

Рівень контролю БА та якість життя хворих, рекомендовано оцінювати за результатами комплексного застосування опитувальників АСТ, АСQ та RAQLQ на кожному візиті.

За результатами дисертаційної роботи отримано патент України на корисну модель №125130 «Спосіб лікування персистоючої бронхіальної астми у дітей із різними фенотипами». Розроблені та опубліковано 4 інформаційних листи: «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації» (м. Київ, 2015 р.), «Алгоритм прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми за клініко-анамнестичними маркерами у дітей» (м. Київ, 2016 р.), «Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу» (м. Київ, 2018 р.), «Спосіб лікування персистоючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами» (м. Київ, 2018 р.).

#### **Впровадження результатів дослідження в практику.**

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу відділення дитячої пульмонології і алергології у дітей, хворих та інфікованих на туберкульоз, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», відділення пульмонології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», педіатричного відділення НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, відділення дитячої алергології Київської дитячої лікарні №2, відділення дитячої пульмонології обласної дитячої лікарні м. Запоріжжя, а також у навчальний процес на кафедрі педіатрії ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою самостійно проведений інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури, що дозволило визначити напрям дослідження, сформулювати мету та завдання дослідження. Відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, клінічне та функціональне обстеження, лікування хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені авторкою особисто. Постановка мети та завдань, формулювання висновків та практичних рекомендацій проведені разом із науковим керівником.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення роботи викладено та обговорено на I Національному конгресі пульмонологів України (м. Київ, 2018 р.), науково-практичній конференції «Проблеми туберкульозу та легеневих хвороб» (м. Харків, 2019 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, 3 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій. Отримано патент України на корисну модель, опубліковано 4 інформаційні листи.

**Обсяг і структура дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота викладена на 222 сторінках друкованого тексту. Складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 3 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 164 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 59 таблицями та 5 рисунками. Список використаних джерел містить 187 найменувань, із них 115 іноземних.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Відповідно до мети та поставлених завдань, дослідження проводилось у декілька етапів. У дослідження було включено 107 дітей, хворих на БА з неконтрольованим (НК) або частково контрольованим (ЧК) перебігом, які протягом 2015-2018 рр. були обстежені та проліковані в клініці. Критерії включення: чоловіча чи жіноча стать; вік 6-18 років; наявність персистуючої БА згідно критеріїв, визначених в наказі МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі»; діагноз «бронхіальна астма», встановлений не менше, ніж за 6 міс; здатність дитини або її батьків до адекватної співпраці в ході дослідження; письмова згода батьків на участь дитини у дослідженні, після їх ознайомлення з інформацією для учасника наукового клінічного дослідження у відповідності з Українським законодавством, з вимогами GCP ІНС та Комісії з питань етики НІФП НАМНУ; відсутність протипоказань.

Структура захворювання була такою: за рівнем контролю – 61 (57 %) дитина мала неконтрольовану БА та 46 (43 %) – частково контрольовану; за ступенем тяжкості – легка форма визначена у 39 (37,4 %) дітей, середня тяжкість – у 49 (44,8 %), тяжка – у 19 (17,8 %). При цьому спостерігалася тенденція до більшої частоти випадків тяжкої БА з НК перебігом, ніж з ЧК: 23 % проти 10,9 % ( $p > 0,05$ ). Середній вік пацієнтів складав  $(10,5 \pm 0,5)$  років. Були виділені наступні вікові категорії: школярі 6-11 років – 69 (64,5 %); підлітки 12-18 років – 38 (35,5 %). Серед обстежених переважали хлопчики – 75 (70,1 %). Супутні алергічні захворювання спостерігалися у 46 (75,4 %) дітей при НК БА та 22 (47,8 %) при ЧК БА.

На першому етапі усувалися причини, що могли негативно вплинути на якість дослідження: коректувалася базисна терапія, виправлялися помилки та проводилося навчання техніці використання інгаляторів, оцінювалася терапія супутніх

алергічних станів та проводилася її корекція. ІГКС призначали в межах низьких/середніх доз (100-500 мкг за флютиказоном) у залежності від віку дитини та тяжкості перебігу БА.

Виключивши причини негативного впливу, наступний перегляд контролю БА проводився через 3 міс (2-й візит) та через 6 міс (3-й візит). На кожному візиті проводили оцінку контролю за наявністю клініко-анамнестичних критеріїв, аналізом показників ФЗД та даних анкетування за опитувальниками АСТ, АСQ та RAQLQ, перевірку правильності техніки використання інгаляторів, дотримання призначених схем лікування та дозування препаратів. При відсутності контролю через 3 міс терапія підсилювалася за принципом «крок угору».

У даному дослідженні клініко-патогенетичні фенотипи БА у дітей визначали за рівнем Ig E; за інтегральними індексами, що характеризують харчовий статус або вгодованість дитини (індекс Кетле), соматотипову тілобудову (індекс Пушкарьова); за рівнем адаптаційних резервів або індексом функціональних змін (ІФЗ); станом вегетативної рівноваги (індекс Кердо).

Адаптаційний потенціал дитини обраховували за індексом функціональних змін (ІФЗ) за формулою:

$$\text{ІФЗ} = 0,011 \cdot \text{ЧСС} + 0,014 \cdot \text{САТ} + 0,008 \cdot \text{ДАТ} + 0,014 \cdot \text{В} + 0,009 \cdot \text{МТ} - 0,009 \cdot \text{Зр} - 0,27,$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; В – вік, кількість років; МТ – маса тіла, кг; Зр – зріст, см.

При ІФЗ = 2,6-3,09 – функціональні резерви характеризуються як напруга механізмів адаптації, ІФЗ = 3,10-3,49 – незадовільна адаптація, ІФЗ  $\geq$  3,50 спостерігається її зрив.

Для визначення вегетативної дисфункції визначали вегетативний індекс – індекс Кердо (ІК), за формулою:

$$\text{ІК} = (\text{AD} - d) / P,$$

де AD – систолічний тиск (мм. рт. ст.), d – діастолічний тиск (мм. рт. ст.), P – частота серцевих скорочень (уд/хв).

При ІК > 1 – встановлюють симпатикотонію, при ІК < 1 – ваготонію, при ІК = 0 – ейтонію.

Індекс маси тіла або індекс Кетле (body mass index, ВМІ) визначали за формулою:

$$\text{ВМІ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Значення ВМІ  $\leq$  18,0 вказують на недостатню масу тіла, 18-24,9 – нормальну, 25-29,9 – надлишкову,  $\geq$  30 – ожиріння.

Для оцінки гармонійності фізичного розвитку використовували індекс Пушкарьова, який визначався за формулою:

$$I = (L - P) L / (K \cdot 2T),$$

де L, см – довжина тіла; P, кг – маса тіла; T, см – обвід грудної клітки; K – коефіцієнт гетерохронності (несвоєчасності) розвитку.

Оцінка індексу Пушкарьова: гармонійний розвиток – 95-110 балів, дизгармонійний розвиток: < 95 – пікноідний тип конституції, > 110 – астеноїдний.

Спірометричне дослідження функції зовнішнього дихання хворим



проводилося відповідно до принципів ATS/ERS (2005-2014) на кожному візиті на комп'ютерній спірометричній системі «MasterScreen» 'VIASYS' (Німеччина). Для визначення та оцінки зворотності бронхообструкції проводили фармакологічну пробу з бета-2-агоністом короткої дії за загальноприйнятою методикою. У перший день проводилася функціонально-фармакологічна проба з сальбутамолом. У дітей до 12 років використовували 2 вдихи сальбутамолу, старше 12 років – 4 вдихи. Через 15 хвилин проводилася повторно ФЗД та оцінювалася зміна всіх показників. Наступного дня за тією самою методикою проводилося визначення показників ФЗД з формотеролом фумаратом у дозі 12 мкг (у вигляді сухого порошку в капсулі для інгаляційного застосування через циклохалер нового покоління).

Рівень сироваткового Ig E оцінювали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і обліком на аналізаторі-спектрофотометрі  $\mu$ Quant, BioTek (USA).

Результати досліджень оброблено методами параметричної та непараметричної статистики із використанням математичних та статистичних функцій програми Microsoft® Excel® 2007 (№ ліцензії 17016297) (Лапач С. Н. і співавт., 2001).

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Оскільки одним із критеріїв включення у дослідження хворих був термін встановлення діагнозу БА більше 6 міс, всі обстежені діти вже отримували стандартну базисну терапію, проте достатнього контролю за хворобою не досягли. Бронхолітиками короткої дії за потребою користувалися 75 (70 %) дітей, частіше при НК БА – 59 (84,2 %), ніж при ЧК БА – 16 (22,8 %), що підтверджувало незадовільний контроль та потребувало з'ясування його причин.

Встановлено, що на контроль БА у дітей суттєво впливають наступні чинники: порушення техніки виконання інгаляцій (68 % хворих допускають ті чи інші помилки у використанні інгаляторів); неправильно призначена базисна терапія (75,7 % хворих мали некоректні схеми та дози препаратів); супутні алергічні захворювання (63,5 % пацієнтів); недотримання призначених схем лікування (33,0 %), відсутність взаєморозуміння між лікарем, батьками та дітьми, особливо підліткового віку.

Оцінюючи індекс Кетле (ІМТ), отримали наступний розподіл пацієнтів: з нормальною масою тіла було 44 (41,1 %), з надлишковою – 4 (3,7 %), з недостатньою – 59 (55,2 %). Майже всі діти на фоні проведення 6-міс стандартної базисної терапії досягли повного контролю БА, незалежно від маси тіла. Лише у 4,7 % дітей БА залишилась НК, всі вони мали знижену або нормальну масу тіла. У групі дітей з надлишковою масою тіла на візиті 3 досягли контролю БА 75 % дітей, а 25 % мали ЧК. Отримані результати не співпадають з даними літератури (Радченко О. М., 2014) про надлишкову масу тіла як фактор ризику недостатнього контролю БА. Це може бути пов'язано з тим, що серед включених у дослідження пацієнтів переважали діти молодшого шкільного віку (65 %), які мали знижену або нормальну масу тіла (96 %).

Встановлено, що 56 (52,4 %) хворих мали нормостеноїдний соматотип, пікноїдний – 33 (30,8 %), астеноїдний – 18 (16,8 %). На візиті 2 і 3 у всіх групах було однакове число хворих, що досягли контролю БА. Пацієнти, які мали недостатній

контроль БА, були однаково розподілені у групах із пікноїдним та нормостеноїдним соматотипами (6 % і 5,4 % та 18,2 % і 14,3 % відповідно). У групі ж астеноїдного соматотипу НК БА не відмічалось, ЧК БА – у 11,1 %. Зв'язок між факторними і результативними ознаками не знайдений ( $\chi^2 = 1,7$ ,  $p > 0,05$ ).

Виявлено, що повільніше за всіх досягали контролю БА діти з ваготонією, оскільки на візиті 2 випадки недостатнього контролю БА зустрічалися серед них частіше (64,0 %), ніж при симпатикотонії (48,6 %) та при ейтонії (37,5 %),  $p < 0,05$ . На візиті 3 випадки НК перебігу БА при ейтонії (ІК = 0) не відмічалися, а при ваготонії (ІК < 1) були у 3,5 рази вищі, ніж при симпатикотонії (ІК > 1), 60 % і 8,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Було встановлено, що на результати стандартної базисної терапії (відсутність контролю БА) має статистично значимий вплив ваготонія ( $\chi^2 = 30,4$ , OR = 15,8, довірчий інтервал 5,13 – 48,80,  $p < 0,001$ , коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона середньої сили –  $C = 0,467$ ).

Функціональний стан організму дітей і його можливий вплив на ефективність стандартної базисної терапії оцінювали за інтегральним показником – індексом функціональних змін (ІФЗ). До візиту 3 переважна більшість (94,9 %) дітей з нормальним рівнем адаптаційних резервів функціональних систем (ІФЗ < 2,6) на фоні стандартної базисної терапії досягла контролю БА. Тоді як серед хворих із незадовільною адаптацією (ІФЗ = 3,10-3,49), напругою (ІФЗ = 2,6-3,09) або її зривом (ІФЗ  $\geq 3,50$ ) контролю БА досягли на візиті 3 – 73,7 %, 73,9 % та 33, 3 % дітей відповідно ( $p < 0,05$ ). Визначено, що на результати лікування БА (відсутність контролю) мають статистично значимий вплив напруга, незадовільний адаптаційний потенціал та зрив адаптації ( $\chi^2 = 6,74$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 5,40$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 12,24$ ,  $p < 0,01$  відповідно).

Отже, функціональну напругу, незадовільний адаптаційний потенціал та зрив адаптації можна віднести до факторів ризику розвитку неконтрольованої БА на фоні базисної терапії. Загальний вплив порушень адаптації на недосягнення контролю БА є також достовірним ( $\chi^2 = 8,18$ , OR = 7,2, довірчий інтервал 1,57 – 32,74,  $p < 0,01$ , коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона середньої сили –  $C = 0,377$ ).

Виходячи з отриманих результатів, запропоновано персоніфікований варіант лікування БА у дітей: на початку призначення базисної терапії, при виявленні у пацієнта ваготонії (ІК < 1) та/або порушень адаптації (ІФЗ  $\geq 2,6$ ), починати на один «крок угору», ніж це передбачено уніфікованим протоколом відповідно ступеню тяжкості БА.

Згідно GINA, рівень загального Ig E не корелює зі ступенем тяжкості БА, проте за даними деяких авторів (Султанова Н. Г., 2014), рівень загального Ig E вище 437,5 МО/л (контроль 213,8 МО/л) відповідає середньотяжкій та тяжкій атопічній БА у дітей віком 3-17 років. За результатами нашого дослідження виявлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили ( $r = 0,254$ ,  $p < 0,05$ ) між рівнем Ig E та тяжкістю БА, що вказує на збільшення шансів на тяжкий перебіг БА у дітей з високим рівнем Ig E, проте впливу його на контроль БА ми не виявили.

Отже, рівень загального Ig E ( $p > 0,05$ ), соматотип ( $p > 0,05$ ), та індекс маси тіла ( $p > 0,05$ ) не впливають на рівень контролю БА.

Для визначення контролю БА у дітей оцінювали показники функції

зовнішнього дихання (ФЗД). Відмічено, що у 69,2 % дітей при наявності часткової або повної відсутності контролю захворювання за клініко-анамнестичними даними, БА супроводжується нормальними функціональними показниками ( $FEV_1 > 80\%$ ,  $FEV_1/FVC > 80\%$ , приріст  $FEV_1 < 12,0\%$ ). На візиті 1 за даними спірографії  $FEV_1 < 80,0\%$  виявили лише у 33 (30,8 %) дітей, тоді як за клінічними проявами відсутність контролю БА спостерігалася у 100 %. Водночас у 90 % дітей відмічено низькі показники  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  та їх високий приріст у пробі з бронхолітиком, тоді як діагностично значимий ( $\geq 12,0\%$ ) приріст  $FEV_1$  мали лише 43 (40,2%) дитини (табл. 2).

Показники ФЗД обстежених дітей із БА в динаміці базисної терапії наведені в табл. 1.

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика показників ФЗД у дітей з БА на фоні лікування, (M ± m) %**

Показники ФЗД	Візит 1 (n = 107)	Візит 2 (n = 105)	Візит 3 (n = 96)	Норма
1	2	3	4	5
FVC	94,7 ± 13,3	98,6 ± 16,8	102,5 ± 10,3	80-90
$FEV_1$	87,2 ± 17,3	93,8 ± 15,5	98,8 ± 13,0	> 80
$FEV_1/FVC$	81,7 ± 15,4	83,2 ± 13,7	83,6 ± 13,5	85-90
PEF	77,2 ± 22	81,3 ± 24	87,6 ± 17,7	> 70
$MEF_{75}$	69,2 ± 24,4	76,1 ± 24,4	81,7 ± 23,3	> 74
$MEF_{50}$	66,3 ± 26,2	71,1 ± 24,4	74 ± 20,7	> 72
$MEF_{25}$	62,2 ± 30,9	67,9 ± 25,9	74,8 ± 27,8	> 62

Також проводилася оцінка показників ФЗД після бронходилатативної проби. Аналіз динаміки ступеня виразності бронхіальної обструкції у фармакологічній пробі з сальбутамолом на фоні лікування наведено в табл. 2.

Таблиця 2

**Розподіл обстежених дітей з БА за індексом бронхіальної зворотності  $FEV_1$  у пробі з сальбутамолом на фоні лікування, %**

Показники $FEV_1$	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 105)		Візит 3 (n = 96)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 12,0 %	64	59,8	78	74,3	81	84,4
≥ 12,0 %	43	40,2*	27	25,7	15	15,6*
Всього	107	100,0	105	100,0	96	100,0

Примітка. \* – достовірна різниця показників на 1-у і 3-му візитах ( $p = 0,04$ ).

Оцінюючи показники  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$ , слід відмітити, що у пацієнтів з НК БА їх рівні значно нижчі, ніж у хворих з ЧК та контрольованою БА на усіх візитах.

Зворотність  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  також вища у хворих з НК БА, що прослідковувалося протягом 3-х візитів майже без суттєвих змін, причому виражена зворотність на рівні дрібних бронхів вдвічі вища у пацієнтів з НК БА порівняно з ЧК на всіх 3-х візитах. Дані кореляційного аналізу підтверджують наявність статистично значимого прямого кореляційного зв'язку середньої сили між показниками зворотності  $FEV_1$  та  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  ( $r = 0,57$ ,  $r = 0,78$ ,  $r = 0,63$  відповідно,  $p < 0,01$ ). Динаміку приросту  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  на всіх візитах показано у табл. 3.

Таблиця 3

**Динаміка індексу бронхіальної зворотності за  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  у пробі з сальбутамолом на фоні лікування, ( $M \pm m$ ), %**

Показники ФЗД	Індекс бронхіальної зворотності		
	Візит 1 (n = 107)	Візит 2 (n = 105)	Візит 3 (n = 96)
$MEF_{75}$	21,5 ± 30,2	16,7 ± 21,8	14,8 ± 21,1
$MEF_{50}$	28,1 ± 35,2	21,9 ± 25,2	19,0 ± 21,9
$MEF_{25}$	31,9 ± 45,6	25,3 ± 32,9	23,7 ± 26,0

Виявлено, що при ЧК та НК БА через 6 міс стандартної базисної терапії зберігаються знижені показники бронхіальної прохідності на рівні середніх та дрібних бронхів та високий приріст їх показників після інгаляції з сальбутамолом.

Залежно від рівня приросту  $FEV_1$  у пробі з бронхолітиком, групу дітей з контрольованою БА на 3-му візиті розділили на 3 підгрупи: приріст  $FEV_1 < 6$  %, приріст  $FEV_1 6-11,9$  % та приріст  $FEV_1 \geq 12$  %. Ці підгрупи достовірно не відрізнялися за показниками FVC,  $FEV_1$ , PEF,  $MEF_{75}$ , тоді як  $MEF_{25}$ ,  $MEF_{50}$  значно нижчі при прирості  $FEV_1 \geq 12$  %. Приросту  $MEF_{50}$  та  $MEF_{75}$  при прирості  $FEV_1 < 6$  % в середньому не відмічалось, тоді як при прирості  $FEV_1 = 6-11,9$  % він складав більше 15 % (прирости:  $MEF_{75} - 17,04 \pm 15,8$ ,  $MEF_{50} - 25,6 \pm 15,17$ ,  $MEF_{25} - 31,04 \pm 23,7$ ), так як і у дітей з приростом  $FEV_1 \geq 12$  % (прирости:  $MEF_{75} - 45,11 \pm 22,98$ ,  $MEF_{50} - 47,62 \pm 24,79$ ,  $MEF_{25} - 54,64 \pm 25,42$ ), хоч і був нижчим ( $p = 0,05$ ).

Для визначення діагностичних критеріїв зворотності бронхіальної обструкції проаналізовано дані приросту  $FEV_1$  (як референтної методики) та  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  методом ROC-аналізу. Отримані результати свідчать, що приріст  $FEV_1$  в межах 6-11,9 % у поєднанні з рівнем приросту  $MEF_{50} \geq 22$  % та/або рівнем приросту  $MEF_{25} \geq 25$  % у пробі з бронхолітиком слід розцінювати як ознаку позитивної зворотності бронхіальної обструкції, що вказує на недостатній контроль БА. Для показника приросту  $MEF_{50}$  точність тесту складає 73,9 %, чутливість – 76,4 %, специфічність – 72,4 %, площа під ROC-кривою 0,808, для показника приросту  $MEF_{25}$  76,1 %, 76,5 %, 75,9 % та 0,802 відповідно, що відповідає високій якості діагностичного тесту.

Таким чином, приріст  $FEV_1$  в межах 6-11,9 % у поєднанні з приростом  $MEF_{25} \geq 25$  % та/або  $MEF_{50} \geq 22$  % є додатковим критерієм оцінки контролю БА у дітей. Рекомендовано 2 стратегії при перегляді базисної терапії відповідно даного критерію: якщо він один – терапію залишаємо без змін, не сходячи на «крок униз»,

якщо поєднується з будь-яким іншим критерієм недостатнього контролю БА – використовуємо принцип «крок угору».

При проведенні ФЗД з бронхолітичною пробою у дітей відмічаються досить часті випадки (близько 12 %) непереносимості, виражених побічних дій сальбутамолу або виникнення парадоксального бронхоспазму при його застосуванні (Majid Mirsadraee, 2009; Zhong G, 2014), що змушує шукати йому альтернативу. Для вирішення цього завдання 36-ти пацієнтам проведено фармакологічну пробу з формотеролом фумаратом.

Встановлено, що середні значення приросту FEV<sub>1</sub> між тестами з сальбутамолом та формотеролом достовірно не відрізнялися: для сальбутамолу вони склали (226 ± 43) мл та (8,4 ± 1,6) %, для формотеролу – (264 ± 63) мл та (9,9 ± 1,8) %. Встановлена наявність прямого статистично значущого кореляційного зв'язку ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ) між приростом FEV<sub>1</sub> у пробах з сальбутамолом і формотеролом.

Аналіз отриманих даних демонструє, що у пацієнтів, які мають сумнівний приріст FEV<sub>1</sub> у пробі із сальбутамолом (у межах фізіологічної варіабельності – 140-150 мл), при проведенні тесту з формотеролом можна досягти приросту FEV<sub>1</sub> на 200-210 мл. Точність становить 63,9 %, чутливість – 68,8 %, специфічність – 60,0 %.

Встановлені наступні показання до проведення бронходилататорного тесту з формотеролом фумаратом: сумнівний результат проби з сальбутамолом, негативна відповідь на сальбутамол, а також непереносимість сальбутамолу у хворих з FEV<sub>1</sub> вищим за 80 % від належних величин, незалежно від тяжкості захворювання і рівня контролю за симптомами БА.

Для оцінки контролю БА та якості життя хворих одночасно використовували три опитувальники (ACT (ACT-C), ACQ та PAQLQ). Опитувальник PAQLQ оцінювали за загальним балом, що вказує на якість життя хворого, та сумою балів за доменом «симптоми», що визначає контроль БА. Виявили, що поодинокі жоден з опитувальників не відображає поточний стан контролю БА, адже за оцінкою їх результатів відсутність контролю мали лише 76,7 %, 77,8 %, 80 % дітей відповідно. Водночас, клініко-функціонально відсутність контролю БА відмічалася у 100 % обстежених. Проте з урахуванням всіх 3-х опитувальників, відсоток встановлення неконтрольованого перебігу виріс до 97,8 %, що практично повною мірою віддзеркалювало вихідні дані. Отже, моніторинг контролю БА у дітей за комплексним використанням опитувальників ACT, ACQ та PAQLQ підвищує виявлення неконтрольованої БА з 76,7 % до 97,8 % ( $\chi^2 = 11,34$ ,  $p = 0,01$ ).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання пульмонології – покращення контролю бронхіальної астми з різними фенотипами у дітей шляхом вивчення рівня адаптаційно-резервних можливостей організму, дизрегуляторних змін тону вегетативної нервової системи, соматотипових відмінностей та визначення функціональних особливостей захворювання.

1. Причинами, що суттєво впливають на контроль БА у дітей, є: порушення техніки виконання інгаляцій (68 % хворих допускають ті чи інші помилки у використанні інгаляторів); неправильно призначена базисна терапія (75,7 % хворих мають некоректні схеми та дози препаратів базисної терапії); супутні алергічні захворювання (63,5 % пацієнтів); недотримання призначених схем лікування (33,0 %).

2. Встановлено, що критеріями неконтрольованого перебігу БА у дітей у перспективі проведення стандартної базисної терапії є ваготонія ( $\chi^2 = 30,4$ ,  $p < 0,001$ ) та порушення адаптаційних резервів організму ( $\chi^2 = 8,18$ ,  $p < 0,01$ ). Водночас соматотип, індекс маси тіла та рівень загального Ig E не впливають на рівень контролю БА у дітей.

3. Доведено, що порушення адаптаційних резервів організму, вегетативна дисфункція, соматотип, рівень вгодованості та рівень загального Ig E не впливають на функціональні особливості (за оцінкою показників ФЗД) БА у дітей.

4. У 69,2 % дітей при наявності часткової або повної відсутності контролю захворювання за клініко-анамнестичними даними, БА супроводжується нормальними функціональними показниками ( $FEV_1 > 80$  %,  $FEV_1/FVC > 80$  %, приріст  $FEV_1 < 12,0$  %). Водночас у 90 % хворих відмічаються низькі показники  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  та їх високий приріст у пробі з бронхолітиком.

5. Додатковими критеріями контролю БА при оцінці показників ФЗД після проведення проби з бронхолітиком є приріст  $MEF_{25}$  та приріст  $MEF_{50}$ . Встановлено, що приріст  $FEV_1$  у межах 6-11,9 % при поєднанні із приростом  $MEF_{25} \geq 25$  % та/або  $MEF_{50} \geq 22$  % вказують на відсутність контролю БА. Для показників приросту  $MEF_{50}$  точність тесту складає 73,9 %, чутливість – 76,4 %, специфічність – 72,4 %, площа під ROC-кривою 0,808; для показників приросту  $MEF_{25}$  76,1 %, 76,5 %, 75,9 % та 0,802 відповідно, що відповідає високій якості діагностичного тесту.

6. Показники зворотності бронхіальної обструкції у пробах з сальбутамолом та формотеролом фумаратом достовірно не відрізняються, водночас формотерол фумарат демонструє потенційно вищу здатність до бронходилатації порівняно із сальбутамолом. Показаннями до застосування формотеролу фумарату при проведенні бронходилатаційного тесту у дітей, хворих на БА, є: сумнівний результат проби з сальбутамолом, негативна відповідь на сальбутамол, а також непереносимість сальбутамолу у хворих з  $FEV_1$  вищим за 80 % від належних величин, незалежно від тяжкості захворювання і рівня контролю за симптомами БА.

7. Оптимізовано моніторинг контрольованості БА у дітей шляхом доповнення визначення рівня контролю перебігу захворювання за опитувальниками АСТ та АСQ оцінкою якості життя хворого за опитувальником RAQLQ, що підвищує виявлення неконтрольованої БА у дітей з 76,7 % до 97,8 % ( $\chi^2 = 11,34$ ,  $p = 0,01$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям, хворим на БА, перед призначенням базисної терапії доцільно визначати інтегральні показники здоров'я (рівень індексу Кердо та ІФЗ), оскільки вони негативно впливають на контроль БА в перспективі базисної терапії.

2. Запропоновано персоналізований варіант лікування БА у дітей: на початку призначення базисної терапії, при виявленні у пацієнта ваготонії ( $IK < 1$ ) та/або порушень адаптації ( $IFZ \geq 2,6$ ), починати на один «крок угору», ніж це передбачено уніфікованим протоколом відповідно ступеню тяжкості БА.

3. При оцінці контролю БА за допомогою визначення показників ФЗД з пробою на бронхолітик доцільно враховувати зворотність  $FEV_1$  в межах 6-11,9 % у сполученні з приростом  $MEF_{25} \geq 25$  % та/або  $MEF_{50} \geq 22$  %. При їх виявленні контроль БА рекомендовано вважати недостатнім та проводити корекцію базисної терапії. Рекомендовано 2 стратегії при перегляді базисної терапії відповідно даного критерію: якщо він один – терапію залишаємо без змін, не сходячи на «крок униз», якщо поєднується з будь-яким іншим критерієм недостатнього контролю БА – використовуємо принцип «крок угору».

4. Тест на зворотність з формотеролом фумаратом слід використовувати при сумнівному результаті проби з сальбутамолом, негативній відповіді на сальбутамол, а також при непереносимості сальбутамолу у хворих з  $FEV_1$  вищим за 80 % від належних величин, незалежно від тяжкості захворювання і рівня контролю за симптомами БА.

5. Для оцінки контролю БА і якості життя хворих при оцінці контролю БА у дітей та перегляді терапії (кожні 3 міс) доцільне комплексне застосування опитувальників АСТ, АСQ і РАQLQ.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Порушення адаптаційних можливостей організму як фактор ризику виникнення середньотяжких та тяжких форм перебігу бронхіальної астми у дітей / О. О. Речкіна, К. О. Мельник, В. П. Костроміна, В. О. Стриж, А. С. Дорошенкова, С. М. Руденко, Н. В. Промська, О. М. Кравцова // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 1. С. 17-19. (Особистий внесок – обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

2. Особливості спірометрії у дітей з різним ступенем контрольованості бронхіальної астми / О. О. Речкіна, А. С. Дорошенкова, С. М. Руденко, О. М. Кравцова // Современная педиатрия. 2017. 2(82). С. 97-101. (Особистий внесок – проведення спірометрії, аналіз даних, написання окремих фрагментів статті).

3. Броходилітативний тест у дитячій практиці ефективність використання бронхолітиків швидкої дії / О. О. Речкіна, А. С. Дорошенкова, О. М. Кравцова // Современная педиатрия. 2018. №1 (89). С. 47-51. (Особистий внесок – обстеження хворих, проведення спірометрії, аналіз даних, написання фрагментів статті).

4. Ефективність базисної терапії персистуючої бронхіальної астми і можливість її персоналізованої оптимізації при генотипових особливостях у дітей / О. О. Речкіна, Н. Г. Горовенко, В. О. Стриж, С. М. Руденко, О. М. Кравцова, З. І. Россоха, С. П. Кир'янченко // Астма та алергія. 2018. №3. С. 13-18. (Особистий внесок – обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

5. Динаміка показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму / О. О. Речкіна, В. О. Стриж, С. М. Руденко, О. М. Кравцова, Н. В. Промська // Астма та алергія. 2019. №4. С. 13-17. (Особистий внесок – обстеження хворих, збір та аналіз даних, проведення спірометрії, написання фрагментів статті). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

6. Оцінка впливу поліморфізму гену серцево-судинного тону на показники спірометрії у дітей з бронхіальною астмою / О. О. Речкіна, Н. Г. Горovenко, В. О. Стриж, С. М. Руденко, О. М. Кравцова, З. І. Россоха, С. П. Кир'янченко // Астма та алергія. 2018. №3. Додаток. С. 86-87. (Особистий внесок – обстеження хворих, збір та аналіз даних, проведення спірометрії, обробка матеріалу). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

7. Оцінка контролю бронхіальної астми у дітей з різними фенотиповими особливостями / О. О. Речкіна, О. М. Кравцова // Матеріали науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів. Харків: ХМАПО. 2019 р. С. 55-57. (Особистий внесок – обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу та написання тез).

8. Оцінка рівня контролю бронхіальної астми та якості життя дітей під час проведення базисної терапії / О. О. Речкіна, О. М. Кравцова // Матеріали науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів. Харків: ХМАПО. 2019 р. С. 55-57. (Особистий внесок – збір анамнезу, тестування хворих, обробка матеріалу, написання тез).

## АНОТАЦІЯ

**Кравцова О.М. Контроль лікування бронхіальної астми з різними фенотипами у дітей.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання пульмонології – покращення контролю БА з різними фенотипами у дітей шляхом вивчення рівня адаптаційно-резервних можливостей організму, дизрегуляторних змін тону вегетативної нервової системи, соматотипових відмінностей та визначення функціональних особливостей захворювання.

Встановлено, що критеріями неконтрольованого перебігу БА у дітей в перспективі проведення стандартної базисної терапії є ваготонія ( $\chi^2 = 30,4$ ,  $p < 0,001$ ) та порушення адаптаційних резервів організму ( $\chi^2 = 8,18$ ,  $p < 0,01$ ). Водночас соматотип, індекс маси тіла та рівень загального Ig E не впливають на рівень контролю БА у дітей.

Запропоновано персоналізований варіант лікування БА у дітей: на початку призначення базисної терапії, при виявленні у пацієнта ваготонії (ІК < 1) та/або



порушень адаптації ( $IFZ \geq 2,6$ ), починати на один «крок вище», ніж це передбачено уніфікованим протоколом для певного ступеня тяжкості БА.

Встановлено, що у 69,2 % хворих відсутність контролю БА за клініко-анамнестичними даними супроводжується нормальними показниками функції зовнішнього дихання ( $FEV_1 > 80 \%$ ,  $FEV_1/FVC > 80 \%$ , приріст  $FEV_1 < 12,0 \%$ ). Водночас у 90 % хворих відмічаються низькі показники  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  та їх високий приріст у пробі з бронхолітиком. Визначено, що у пробі на зворотність бронхіальної обструкції показники приросту  $FEV_1$  6-11,9 % при поєднанні з показниками приросту  $MEF_{25} \geq 25 \%$  та/або  $MEF_{50} \geq 22 \%$  вказують на недостатній контроль БА.

Вперше доведено, що у дітей з БА в тесті на зворотність бронхіальної обструкції можна використовувати формотерол. Показаннями для застосування формотеролу при проведенні бронходилатативного тесту у дітей, хворих на БА, є: сумнівний результат проби з сальбутамолом, непереносимість його у хворих, а також негативна відповідь на сальбутамол (зворотність  $FEV_1 < 12$ ) при рівні  $FEV_1$  вище за 80 % від належних величин, незалежно від тяжкості захворювання і рівня контролю за симптомами БА.

Оптимізовано моніторинг контрольованості БА у дітей шляхом доповнення визначення рівня контролю перебігу за опитувальниками АСТ та АСQ оцінкою якості життя (опитувальник RAQLQ), що підвищує виявлення неконтрольованої БА у дітей з 76,7 % до 97,8 % ( $\chi^2 = 11,34$ ,  $p = 0,01$ ).

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, контроль, фенотипи, ФЗД, опитувальники.

## SUMMARY

**Kravtsova O.M. Control of treatment of bronchial asthma with different phenotypes in children.** - Manuscript.

Thesis on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.27 – pulmonology. – State organization “National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine”, Kyiv, 2020.

The thesis presents a theoretical generalization and a new solution to the current scientific problem of pulmonology – improving the control of bronchial asthma (BA) with different phenotypes in children by studying the level of adaptive reserve capacity of the body, disregulatory changes in the tone of autonomic nervous system, somatotype differences and functional features of the disease.

It was found that the criteria for uncontrolled bronchial asthma (BA) in children in the future of standard basic therapy are vagotonia ( $\chi^2 = 30,4$ ,  $p < 0,001$ ) and violation of the body's adaptive reserves ( $\chi^2 = 8,18$ ,  $p < 0,01$ ). However, somatotype, body mass index, and total Ig E level do not affect the level of bronchial asthma (BA) control in children.

It is proposed a personalized version of bronchial asthma (BA) treatment in children: at the beginning of the appointment of basic therapy, if the patient is diagnosed with vagotonia ( $IK < 1$ ) and / or maladaptation ( $IFC > 2.6$ ), start "one step higher" than provided by the unified protocol for a certain severity of bronchial asthma (BA).

It was found that in 69,2% of patients the lack of control of bronchial asthma (BA) according to clinical and anamnestic data is accompanied by normal indicators of external respiratory function ( $FEV_1 > 80\%$ ,  $FEV_1/FVC > 80\%$ , increase of  $FEV_1 < 12,0\%$ ). However, 90% of patients have low rate of  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  and their high increase in the sample with a bronchodilator. It was determined that in the sample for the reversibility of bronchial obstruction, the increase rates of  $FEV_1$  6-11,9% in combination with the increase rates of  $MEF_{25} \geq 25\%$  and/or  $MEF_{50} \geq 22\%$  indicate insufficient control of bronchial asthma (BA).

It has been shown for the first time that Formoterol can be used in the test for reversibility of bronchial obstruction in children with bronchial asthma (BA). Indications for the use of Formoterol in the bronchodilation test in children with bronchial asthma are: doubtful result of the test with salbutamol, its intolerance in patients, as well as a negative response to salbutamol at  $FEV_1$  levels above 80% of the appropriate values, regardless of the severity of the disease and the level of control over bronchial asthma symptoms.

The monitoring of bronchial asthma (BA) control in children was optimized by supplementing the level of control over the course of ACT and ACQ questionnaires with quality of life assessment (PAQLQ questionnaire), which increases the detection of uncontrolled bronchial asthma in children from 76,7% to 97,8% ( $\chi^2 = 11,34$ ,  $p = 0,01$ ).

**Keywords:** children, bronchial asthma, control, phenotypes, functions of external respiration (FER), questionnaires.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА	- бронхіальна астма,
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я,
ВНС	- вегетативна нервова система,
ІК	- індекс Кердо,
ІМТ	- індекс маси тіла,
ІФЗ	- індекс функціональних змін,
МОЗ	- Міністерство Охорони Здоров'я,
НДР	- науково-дослідна робота,
НК БА	- неконтрольована бронхіальна астма,
Уніфікований протокол	- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей: наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. Київ, МОЗ України. 54 с.
ФЗД	- функція зовнішнього дихання,
ЧК БА	- частково контрольована бронхіальна астма,
АСQ	- Asthma Control Questionnaire (опитувальник по контролю за астмою),
ACT	- Asthma Control Test (астма-контроль тест),
ACT-C	- Childhood Asthma Control Test (дитячий астма-контроль тест),

BMI	- body mass index (індекс маси тіла),
GINA	- Global Initiative for Asthma (Глобальна ініціатива по бронхіальній астмі),
Ig	- імуноглобулін,
FEV <sub>1</sub>	- об'єм форсованого видиху за першу секунду,
FVC	- форсована життєва ємкість легень,
FEV <sub>1</sub> /FVC	- індекс Генслера,
MEF	- максимальна швидкість видиху; індекси 75, 50, 25 відзначають точку виміру швидкості на петлі потік – об'єм (в процентах від форсованої життєвої ємкості, що залишається в легенях на момент вимірювання),
PAQLQ	- Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (опитувальник щодо якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму),
PEF	- максимальна (пікова) швидкість форсованого видиху