

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

О. М. Кравцова

Науковий керівник: Речкіна Олена Олександрівна, доктор медичних наук

Київ-2020

АНОТАЦІЯ

Кравцова О. М. Контроль перебігу бронхіальної астми з різними фенотипами у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.27 «Пульмонологія» (222 – медицина). – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі пульмонології – покращенню контролю бронхіальної астми (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.

У дослідження було включено 107 дітей, хворих на БА, з неконтрольованим (НК) або частково контрольованим (ЧК) перебігом. 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.

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 мали 68 (63,5 %) дітей: алергічний риніт – 51,5 %, алергічний кон'юнктивіт – 4,4 %, atopічний дерматит – 19,1 %, медикаментозну алергію – 8,8 %, харчову алергію – 10 %. Коморбідні алергічні прояви спостерігалися у 46 (75,4 %) дітей при НК БА та 22 (47,8 %) при ЧК БА, що було одним із факторів, який ускладнював контроль захворювання.

Відповідно до мети та поставлених завдань, дослідження проводилось у декілька етапів. На першому етапі усувалися причини, що могли негативно вплинути на якість дослідження: коректувалася за потреби базисна терапія, здійснювалося навчання та виправлялися помилки техніки використання інгаляторів, оцінювалося та корегувалося лікування супутніх алергічних захворювань. Інгаляційні глюкокортикостероїди (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 і даних анкетування за опитувальниками АСТ (АСТ-С), 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».

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.

Було 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 коморбідні алергічні захворювання (63,5 % пацієнтів); недотримання призначених схем лікування (33,0 %), відсутність взаєморозуміння між лікарем, батьками та дітьми, особливо підліткового віку.

З метою встановлення додаткових причин неконтрольованого перебігу БА вивчали клініко-патогенетичні фенотипи БА у дітей. Визначали їх за інтегральними індексами, що характеризують харчовий статус або вгодованість дитини (індекс Кетле), соматотипову тілобудову (індекс Пушкарьова), рівень адаптаційних резервів або індекс функціональних змін (ІФЗ), стан вегетативної рівноваги (індекс Кердо), а також за рівнем Ig E сироватки крові.

Оцінюючи індекс маси тіла 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 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, що 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 перебігу не відмічалось, а ЧК – у 11,1 %. Зв'язок між факторними і результативними ознаками не знайдений ($\chi^2 = 1,7$, $p > 0,05$).

Виявлено, що повільніше за всіх досягли 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 статистично значиму залежність результату стандартної базисної терапії (досягнення або відсутність контролю БА) від ваготонії ($\chi^2 = 30,4$, 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). 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).

Таким чином, додатковими критеріями неконтрольованого перебігу БА у дітей є: ваготонія ($\chi^2 = 30,4$, $p < 0,001$) та порушення адаптаційних резервів

організму ($\chi^2 = 8,18$, $p < 0,01$). При їх виявленні запропоновано персоніфікований варіант лікування БА: на початку призначення базисної терапії, при виявленні у дитини ваготонії та/або порушень адаптації, починати на один «крок угору», ніж це передбачено уніфікованим протоколом відповідно ступеня тяжкості БА.

Згідно GINA, рівень загального Ig E не корелює зі ступенем тяжкості БА, проте за даними деяких авторів, 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 відмічаються низькі показники MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} та їх високий приріст у пробі з бронхолітиком.

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, і залишаються такими впродовж усіх візитів. Зворотність MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} також вища у пацієнтів з НК БА, що прослідковується на 3-х візитах майже без суттєвих змін, причому виражена зворотність на рівні дрібних бронхів вдвічі вища у пацієнтів з НК БА порівняно з ЧК на всіх трьох візитах. Дані кореляційного аналізу підтверджують наявність статистично значимого прямого кореляційного зв'язку середньої сили між показниками приросту FEV_1 та MEF_{75} ,

MEF₅₀, MEF₂₅ ($r = 0,57$, $r = 0,78$, $r = 0,63$ відповідно, $p < 0,01$). Отже, прирости показників MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ у пробі з сальбутамолом є діагностично значимими, а їх реєстрація раніше приросту FEV₁ ≥ 12 % може розцінюватися як маркер «прихованого» бронхоспазму у дітей з БА.

Для визначення діагностичних критеріїв зворотності бронхіальної обструкції було проаналізовано дані приросту FEV₁ (як референтної методики) та MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ методом ROC-аналізу. Отримані результати свідчать, що приріст FEV₁ в межах 6-11,9 % у поєднанні з рівнем приросту MEF₅₀ ≥ 22 % та/або рівнем приросту MEF₂₅ ≥ 25 % у пробі з бронхолітиком можна розцінювати як ознаку зворотності бронхіальної обструкції, що вказує на недостатній контроль БА. Для показника приросту MEF₅₀ точність тесту складає 73,9 %, чутливість – 76,4 %, специфічність – 72,4 %, площа під ROC-кривою 0,808, для показника приросту MEF₂₅ 76,1 %, 76,5 %, 75,9 % та 0,802 відповідно, що відповідає високій якості діагностичного тесту.

Таким чином, приріст MEF₂₅ та приріст MEF₅₀ є додатковим функціональним критерієм визначення контролю БА у дітей. При його виявленні рекомендовано 2 стратегії корекції базисної терапії: 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, що змушує шукати йому альтернативу. Для вирішення цього завдання проводилася додаткова фармакологічна проба – з формотеролом фумаратом.

Встановлено, що середні значення приросту FEV₁ між тестами з сальбутамолом та формотеролом фумаратом достовірно не відрізнялися: для сальбутамолу вони склали (226 $\pm$ 43) мл та (8,4 $\pm$ 1,6) %, для формотеролу фумарату – (264 $\pm$ 63) мл та (9,9 $\pm$ 1,8) %. Між приростом FEV₁ у пробах з

сальбутамолом і формотеролом фумаратом виявлено прямий статистично значимий кореляційний зв'язок ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Аналіз отриманих даних демонструє, що у пацієнтів, які мають сумнівний приріст FEV_1 у пробі із сальбутамолом (у межах фізіологічної варіабельності – 140-150 мл), при проведенні тесту з формотеролом фумаратом можна досягти приросту FEV_1 на 200-210 мл. Точність становить 63,9 %, чутливість – 68,8 %, специфічність – 60,0 %.

Встановлені наступні покази для проведення бронходилятаційного тесту з формотеролом фумаратом: сумнівний результат проби з сальбутамолом, негативна відповідь на сальбутамол, непереносимість препарату у хворого з FEV_1 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 (АСТ (АСТ-С), АСQ та RAQLQ). Опитувальник RAQLQ оцінювали за загальним балом, що вказує на якість життя хворого, та сумою балів домена «симптоми», що відображає контроль БА. Виявили, що поодинокі жоден з опитувальників не відповідає поточному контролю БА у хворого, адже за оцінкою їх результатів відсутність контролю мали лише 76,7 %, 77,8 %, 80 % дітей відповідно, тоді як клініко-функціонально відсутність контролю БА відмічалася у 100 % обстежених. Проте з урахуванням всіх 3-х опитувальників, відсоток встановлення неконтрольованого перебігу зростає до 97,8 %, що практично повною мірою віддзеркалювало вихідні дані.

Отже, 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 bronchial asthma with different phenotypes in children.- Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (doctor of philosophy) on a specialty 14.01.27 - "Pulmonology" (222 - medicine). - State organization "National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to the solution of the actual 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 autonomic nervous system, somatotype differences and functional features of the disease.

The study included 107 children with bronchial asthma (BA), with uncontrolled (UC) or partially controlled (PC) course. Inclusion criteria: male or female; age 6-18 years; the presence of persistent asthma according to the criteria defined in the order of the Ministry of Health of Ukraine № 868 from 08.10.2013 "On approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for bronchial asthma"; diagnosis of "bronchial asthma", established at least 6 months prior; the ability of the child or his parents to adequately cooperate in the study; written consent of the parents to the child's participation in the study, after their acquaintance with the information for the participant of the scientific clinical study in accordance with Ukrainian legislation, with the requirements of GCP IHC and the Ethics Commission of NITP NAMSU; absence of contraindications.

According to the level of control, 61 (57 %) children had uncontrolled bronchial asthma (BA) and 46 (43 %) – partially controlled; by severity - mild form was determined in 39 (37,4 %) children, moderate severity - in 49 (44,8 %), severe – in 19 (17,8 %). At the same time, there was a tendency to a higher frequency of cases of severe bronchial asthma (BA) with UC than with PC: 23 % vs. 10,9 % ($p > 0,05$). The mean age of patients was $(10,5 \pm 0,5)$ years. The following age categories were

identified: schoolchildren aged 6-11 – 69 (64,5 %); teenagers aged 12-18 - 38 (35,5 %). Among the surveyed predominated boys – 75 (70,1 %).

68 (63,5 %) children had concomitant allergic diseases: allergic rhinitis – 51,5 %, allergic conjunctivitis – 4,4 %, atopic dermatitis – 19,1 %, drug allergy – 8,8 %, food allergy – 10 %. Comorbid allergic manifestations were observed in 46 (75,4%) children with UC bronchial asthma (BA) and 22 (47,8 %) with PC bronchial asthma (BA), which was one of the factors that complicated the control of the disease.

In accordance with the purpose and objectives, the study was conducted in several stages. At the first stage were eliminated the reasons that could negatively affect the quality of the study: basic therapy was adjusted if necessary, training and errors in the technique of using inhalers were carried out, the treatment of concomitant allergic diseases was evaluated and corrected. Inhaled corticosteroids were administered in the range of low / medium doses (100-500 mcg for fluticasone) depending on the age of the child and the severity of bronchial asthma (BA).

Excluding the causes of adverse effects, the next review of bronchial asthma control was performed after 3 months (2nd visit) and after 6 months (3rd visit). At each visit, the control of the presence of clinical and anamnestic criteria, analysis of ERF indicators and survey data on the ACT (ACT-C), ACQ and PAQLQ. At each visit, the control of the presence of clinical and anamnestic criteria, analysis of external respiratory function (ERF) indicators and survey data on the ACT (ACT-C) questionnaires, verification of the correctness of inhalers, adherence to prescribed treatment regimens and dosage; in the absence of control after 3 months, the therapy was intensified on the principle of "step up".

As one of the criteria for inclusion in the study of patients was the period of diagnosis of bronchial asthma (BA) more than 6 months, all examined children have already received standard basic therapy, but did not achieve sufficient control over the disease. Short-acting bronchodilators were used as needed by 75 (70 %) of children, more often with UC bronchial asthma - 59 (84,2 %) than with PC bronchial asthma - 16 (22,8 %), which confirmed unsatisfactory control and required clarification of its causes.

It was found that the control of bronchial asthma (BA) in children is significantly influenced by the following factors: violation of the technique of inhalation (68 % of patients make some mistakes in the use of inhalers); incorrectly prescribed basic therapy (75,7 % of patients had incorrect regimens and doses of drugs); concomitant comorbid allergic diseases (63,5 % of patients); non-compliance with prescribed treatment regimens (33,0 %), lack of mutual understanding between the doctor, parents and children, especially teenagers.

Clinical and pathogenetic phenotypes of bronchial asthma in children were studied in order to establish additional causes of uncontrolled bronchial asthma. They were determined by integral indices characterizing the nutritional status or fatness of the child (Kettle index), somatotype physique (Index of Pushkareov), the level of adaptive reserves or index of functional changes (IFC), the state of autonomic balance (Index of Kerdo), and the level of Ig E serum.

Evaluating the Kettle body mass index (BMI), we obtained the following distribution of patients: there were 44 (41,1 %) children with normal body weight, 4 (3,7 %) – with excessive, 59 (55,2 %) – with insufficient body weight. Almost all children on the background of 6 months of standard basic therapy have achieved complete control of bronchial asthma (BA), regardless of body weight. Only in 4,7 % of children bronchial asthma remained uncontrolled, all of them had reduced or normal body weight. In the group of children with excessive weight at visit 3, 75 % of children achieved control of bronchial asthma, and 25 % had partial control. The obtained results do not coincide with the data of the literature on overweight as a risk factor for insufficient control of bronchial asthma. This may be due to the fact that primary school children (65 %) who has underweight or normal body weight (96 %) predominated among the patients included in the study.

It was found that 56 (52,4 %) patients had normosthenoid somatotype, pycnoid - 33 (30,8 %), asthenoid - 18 (16,8 %). At visit 2 and 3, all groups had the same number of patients who achieved control of bronchial asthma (BA). Patients with insufficient bronchial asthma (BA) control were equally distributed in the groups with pycnoid and normostenoid somatotypes (6 % and 5,4 %, and 18,2 % and 14,3 %, respectively). In

the group of asthenoid somatotype uncontrolled course was not observed, and partial control was observed in 11,1%. No relationship between factor and performance traits was found ($\chi^2 = 1,7$, $p > 0,05$).

It was found that children with vagotonia achieved the control of bronchial asthma (BA) the slowest, because at the visit 2 cases of insufficient control of bronchial asthma (BA) were more common among them (64,0 %) than with sympathicotonia (48,6 %) and with eutonia (37,5 %), $p < 0,05$. At visit 3 cases of uncontrolled bronchial asthma with eutonia (IK = 0) were not observed, and with vagotonia (IK < 1) were 3,5 times higher than with sympathicotonia (IK > 1), 60 % and 8,1 %, respectively ($p < 0,05$). It was established statistically significant dependence of the result of standard basic therapy (achievement or absence of bronchial asthma (BA)) on vagotonia ($\chi^2 = 30,4$, OR = 15,8, confidence interval 5,13 – 48,80, $p < 0,001$, Pearson's coefficient of mutual conjugation of average force – C = 0,467).

The functional state of the body of children and its possible impact on the effectiveness of standard basic therapy was assessed by an integrated indicator – the index of functional changes (IFC). By visit 3, the vast majority (94,9 %) of children with a normal level of adaptive reserves of functional systems (IFC < 2,6) on the background of standard basic therapy achieved control of bronchial asthma (BA). While among patients with unsatisfactory adaptation (IFC = 3,10-3,49), stress (IFC = 2,6-3,09) or its failure (IFC > 3,50) control of bronchial asthma (BA) reached on visit 3 – 73,7 %, 73,9 % and 33,3 % of children respectively ($p < 0,05$). It was determined that the results of bronchial asthma (BA) treatment (lack of control) have a statistically significant effect on stress, unsatisfactory adaptation potential and failure of adaptation ($\chi^2 = 6,74$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,40$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 12,24$, $p < 0,01$, respectively). The overall effect of adaptation disorders on the failure to control bronchial asthma is also reliable ($\chi^2 = 8,18$, OR = 7,2, confidence interval 1,57 – 32,74, $p < 0,01$, the Pearson mutual conjugation coefficient of medium strength – C = 0,377).

Thus, additional criteria for the uncontrolled course of bronchial asthma (BA) in children are: vagotonia ($\chi^2 = 30,4$, $p < 0,001$) and violation of the body's adaptive reserves ($\chi^2 = 8,18$, $p < 0,01$). When they are detected, a personalized version of the

treatment of bronchial asthma (BA) is proposed: at the beginning of the appointment of basic therapy, if a child is diagnosed with vagotonia and/or maladaptation, start "one step higher" than provided by the unified protocol for a certain severity of bronchial asthma (BA).

According to GINA, the level of total Ig E does not correlate with the severity of bronchial asthma, but according to some authors, the level of total Ig E above 437,5 IU/l (control 213,8 IU/l) corresponds to moderate and severe atopic bronchial asthma in children aged 3-17 years. According to the results of our study it was revealed a direct correlation of moderate strength ($r = 0,254$, $p < 0,05$) between the level of Ig E and the severity of bronchial asthma (BA), which indicates an increased chance of severe bronchial asthma (BA) in children with high levels of Ig E, but we did not detect its influence on bronchial asthma control.

Therefore, the level of total Ig E ($p > 0,05$), somatotype ($p > 0,05$) and body mass index ($p > 0,05$) do not affect the level of bronchial asthma (BA) control.

To determine the control of bronchial asthma (BA) in children, indicators of external respiratory function (ERF) were evaluated. It is noted that in 69,2 % of children in the presence of partial or complete lack of control of the disease according to clinical and anamnestic data, bronchial asthma (BA) is accompanied by normal functional parameters ($FEV_1 > 80\%$, $FEV_1/FVC > 80\%$, FEV_1 gain $< 12,0\%$). At visit 1, according to spirometry the $FEV_1 < 80,0\%$ were found only in 33 (30,8%) children, while the clinical manifestations of lack of bronchial asthma control were observed in 100 %. At the same time, in 90 % of children low MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} and their high growth in the bronchodilator test were mentioned.

Evaluating the indicators of MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} , it should be noted that in patients with uncontrolled bronchial asthma (BA) their levels are significantly lower than in patients with partially controlled and controlled bronchial asthma, and remain so throughout all visits. Reversibility of MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} is also higher in patients with uncontrolled bronchial asthma (BA), which is observed at 3 visits with almost no significant changes, and the pronounced reversibility at the level of small bronchi is twice as high in patients with uncontrolled bronchial asthma (BA) compared with

partially controlled bronchial asthma (BA) at all three visits. Correlation analysis data confirm the presence of a statistically significant direct correlation of medium strength between the gain rates of FEV₁ and MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ ($r = 0,57$, $r = 0,78$, $r = 0,63$, respectively, $p < 0,01$) Therefore, the increases in MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ indexes in the sample with salbutamol are diagnostically significant, and their registration before the increase in FEV₁ ≥ 12 % can be regarded as a marker of "hidden" bronchospasm in children with bronchial asthma (BA).

To determine the diagnostic criteria of reversibility of bronchial obstruction, the growth data of FEV₁ (as a reference method) and MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ were analyzed by ROC analysis. The results obtained show that the gain in FEV₁ in the range of 6-11,9% in combination with an increase in MEF₅₀ ≥ 22 % and/or an increase in MEF₂₅ ≥ 25 % in a sample with a bronchodilator can be regarded as a sign of reversibility of bronchial obstruction, indicating insufficient bronchial asthma (BA) control. For MEF₅₀ growth rate, the accuracy of the test is 73,9 %, sensitivity – 76,4 %, specificity – 72,4 %, area under the ROC curve 0,808, for MEF₂₅ growth rate 76,1 %, 76,5 %, 75,9 % and 0,802, respectively, which corresponds to the high quality of the diagnostic test.

Thus, the increase in MEF₂₅ and the increase in MEF₅₀ are additional functional criteria for determining the control of bronchial asthma in children. At its detection 2 strategies of correction of basic therapy are recommended: if it is one – we leave the therapy unchanged, without going "step down", if it is combined with any other criterion of insufficient control of bronchial asthma – we use the principle of "step up".

At carrying out ERF with bronchodilatory test at children quite frequent cases (about 12 %) of intolerance, the expressed side effects of salbutamol or emergence of paradoxical bronchospasm at its use are noted that forces to look for an alternative. To solve this problem, an additional pharmacological test with formoterol fumarate was performed.

It was found that the average values of the gain in FEV₁ between the tests with salbutamol and formoterol fumarate did not differ significantly: for salbutamol they were (226 ± 43) ml and $(8,4 \pm 1,6)$ %, for formoterol fumarate – (264 ± 63) ml and $(9,9$

$\pm 1,8$) %. A direct statistically significant correlation was found between the increase in FEV₁ in the samples with salbutamol and formoterol fumarate ($r = 0,54$, $p < 0,05$). The analysis of the obtained data shows that in patients who have a doubtful increase in FEV₁ in the sample with salbutamol (within physiological variability – 140-150 ml), when performing a test with formoterol fumarate, you can achieve an increase in FEV₁ by 200-210 ml. Accuracy is 63,9 %, sensitivity – 68,8 %, specificity – 60,0 %.

There were set following indications for bronchodilation test with formoterol fumarate: doubtful test result with salbutamol, negative response to salbutamol, intolerance to the drug in a patient with FEV₁ higher than 80 % of the appropriate values, regardless of the severity of the disease and the level of control over the symptoms of bronchial asthma (BA).

Three questionnaires (ACT (ACT-C), ACQ and PAQLQ) were used simultaneously to assess the control of bronchial asthma and the quality of life of patients. The PAQLQ questionnaire was evaluated on the overall score, which indicates the quality of life of the patient, and the sum of the scores of the "symptoms" domain, which reflects the control of bronchial asthma (BA). It was found that none of the questionnaires alone corresponded to the current control of bronchial asthma in the patient, because according to their results, only 76,7 %, 77,8 %, 80 % of children had no control, respectively, while clinically and functionally no control of asthma was observed in 100 % of surveyed. However, taking into account all 3 questionnaires, the percentage of uncontrolled flow increases to 97,8 %, which almost completely reflected the output data. The monitoring of bronchial asthma 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 asthma in children from 76,7 % to 97,8 % ($\chi^2 = 11.34$, $p = 0,01$).

Keywords: children, bronchial asthma, control, phenotypes, ERF, questionnaires.

Список публікацій здобувача

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 контролюваності 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. Броходилятаційний 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 персоніфікованої 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. Горovenko, 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).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. КОНТРОЛЬ БА У ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури).....	34
1.1. Контроль БА у дітей (основні діагностичні критерії, ФЗД та опитувальники).....	34
1.2. Поняття «фенотипу» бронхіальної астми, різновиди	44
1.3. Загальний адаптаційний синдром та вегетивний гомеостаз, пошук нових фенотипів.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	59
2.1. Загальна характеристика хворих.....	59
2.2. Методи дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3. ФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ.....	84
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ.....	101
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ БА....	115
5.1. Оцінка показників ФЗД у дітей з різними фенотиповими особливостями БА.....	115
5.2. Встановлення додаткових діагностичних критеріїв зворотності бронхіальної обструкції у дітей, хворих на БА, при відсутності контролю над захворюванням.....	129
5.3. Визначення можливості використання формотеролу для проведення бронходилятаційного теста.....	137
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНИТОРИНГУ КОНТРОЛЬОВАНOSTІ	

БА У ДІТЕЙ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	
ОПИТУВАЛЬНИКІВ АСТ АСQ, РАQLQ.....	144
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	156
ВИСНОВКИ.....	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	174
ДОДАТКИ.....	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АКТ – астма-контроль тест,
АЛТР – антилейкотрієновий препарат,
АФК – активні форми кисню,
АФН – астма фізичного навантаження,
БА – бронхіальна астма,
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я,
ВНС – вегетативна нервова система,
ВР – вегетативна регуляція,
ГКС – глюкокортикостероїди,
ДДШ – дрібні дихальні шляхи,
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота,
ДШ – дихальні шляхи,
ІБЗ – індекс бронхіальної зворотності,
ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди,
ІК – індекс Кердо,
ІМТ – індекс маси тіла,
ІТБФ – комбінація іпратропію броміда з фенотеролом,
ІФА – імуноферментний аналіз,
ІФЗ – індекс функціональних змін,
ЛП – лікарські препарати,
ЛТ – лейкотрієни,
ООН – Організація Об'єднаних Націй,
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція,
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,

ФЗД – функція зовнішнього дихання,

АААСІ – Американська академія алергології і клінічної імунології,

АСQ – Asthma Control Questionnaire (опитувальник по контролю за астмою),

АСТ – Asthma Control Test (астма-контроль тест),

АDRB2 – бета-2-адренергічний рецептор,

BMI – body mass index (індекс маси тіла),

САСТ – Childhood Asthma Control Test (дитячий астма-контроль тест),

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (центр контролю і профілактики захворювань)

ЕААСІ – European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Європейська академія алергології і клінічної імунології),

FEV₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду,

FEV₁/FVC – індекс Генслера,

FVC – форсована життєва ємкість легень,

GCP – Good Clinical Practicte (хороша лікарська практика) – сукупність правил щодо планування, виконання, оцінки і документування клінічних випробувань ЛП,

GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальна ініціатива по бронхіальній астмі),

Ig – імуноглобулін,

ІНС – International Conference on Harmonization (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛП для людини),

IL – інтерлейкіни,

INSPIRE – International Asthma Insight Research (Міжнародне дослідження бронхіальної астми),

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Міжнародне дослідження астми та алергії у дітей),

LABA – Long-Acting Beta Agonist (бета-2-агоніст тривалої дії),

MDI – дозований аерозольний інгалятор під тиском,

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),

NO – оксид азоту,

Th – Т-хелпери,

PAQLQ – Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (опитувальник щодо
якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму),

PEF – пікова швидкість видиху,

PRACTAL – Practical Allergology (міжнародні рекомендації по БА у дітей),

WASP – World Asthma Phenotypes (світові фенотипи астми)

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) залишається одним із найтяжчих хронічних захворювань із високим ризиком інвалідності та смертності. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень на БА хворіє біля 334 мільйонів осіб у всьому світі, її поширеність в різних країнах коливається в межах від 1,0 до 18,0 %, а серед дитячого населення – від 5,0 до 15,0 % [1-5]. Згідно з даними офіційної медичної статистики МОЗ України протягом останніх років поширеність БА серед дітей різних вікових груп та регіонів проживання сягає 0,56-0,60 % [6-7]. Проте, на думку Ю. Г. Антипкіна зі співавторами [8], оприлюднена статистика є заниженою та не віддзеркалює реальної ситуації з БА серед дитячого населення в Україні, оскільки існує проблема гіподіагностики захворювання, що значно впливає не лише на статистичні показники, але й на ефективність терапевтичних заходів.

Основу сучасного лікування БА складає протизапальна терапія, мета якої – досягнення контролю над симптомами і перебігом захворювання [9-12]. Проте навіть використання найсучасніших варіантів терапії у значної частини пацієнтів не забезпечує належного рівня контролю БА [13-16]. Тому, хоча і вдалося досягти зниження смертності від БА, порівняно з 80-ми роками минулого сторіччя, останнім часом відмічається зростання частоти випадків персистуючої БА (64,3 %), в тому числі з ускладненнями (4,1 %) та незадовільним контролем (24,4 %) [9].

Випадки недостатньої ефективності превентивної терапії БА, на думку багатьох науковців [3, 17-20], виникають за рахунок розбіжностей між фармакологічними ефектами лікарських препаратів і різними механізмами патогенезу запального процесу в бронхах (лейкотрієн-залежного чи стероїд-залежного) [21, 22], а також внаслідок модифікуючого впливу молекулярних механізмів, заподіяних різними генами схильності, змінами в генотипі [23-25], які впливають на фенотип, але можуть бути скомпенсовані зовнішніми чинниками, тобто виявлятися тільки за умов, яких не вистачає для компенсації цього впливу. Отже, БА, як мультифакторне захворювання, що формується на

основі взаємодії міжособової генетичної мінливості з факторами довкілля, клінічно проявляється різними фено-ендотипами, яким властива індивідуальна відповідь на лікування [26, 27].

Численні дослідження сприяли формуванню вчення про гетерогенність БА і виділенню фенотипів захворювання [28, 29, 30]. Фенотипові відмінності БА відображають характер і тяжкість її перебігу, ризик небажаних наслідків і відповідь на терапію. На сьогоднішній день вже можна виділити комплекс параметрів, які дозволяють охарактеризувати окремий фенотип: особливості клінічної картини, біомаркерів, фізіології легень, генетичних факторів, гістопатології, епідеміології та унікальної відповіді на лікування [23, 25, 31-35].

Вважається, що контроль БА може бути досягнутий у всіх пацієнтів, це акцентується в міжнародних погоджувальних документах, включаючи GINA 2019, однак 56 % хворих не мають належного рівня контролю [36, 37]. Однією із можливих причин цього є дефіцит патогенетично обумовлених методів моніторингу перебігу БА, який може впливати на оптимальність фармакотерапії, що призводить як до її надмірності, так і до її недостатності [38-40]. Тобто спостерігається недооцінка інших (крім запалення) ланок патогенезу, однією з яких є порушення функціонування вегетативної нервової системи (ВНС). Важливість даної ланки патогенезу БА ілюструється дослідженнями впливу ВНС на тяжкість захворювання великою кількістю вегетотропних препаратів (бета-агоністів, холінолітиків, комбінованих препаратів), що застосовуються в лікуванні даних пацієнтів [37-41]. Але при цьому оцінка вегетативної функції при веденні хворих на бронхіальну астму в рутинній клінічній практиці не передбачена. Проте стан вегетативної регуляції (ВР) у пацієнтів з БА, в тому числі з урахуванням рівня контролю хвороби, продовжує цікавити дослідників [37].

Вегетативний гомеостаз дозволяє регулювати діяльність усіх органів з метою підтримки життя і урівноваження зовнішніх впливів. У цьому беруть активну участь дві антагоністичні іннервації, які часто можуть бути задіяні в один і той же час у різних пропорціях [37, 42]. Зміна інтенсивності

окислювальних процесів означає зміну потреби в кисні, що забезпечується системою кровообігу. Цей взаємозв'язок дозволяє за характером кровообігу зробити висновок про актуальний вегетативний тонус [43]. Оцінюючи функціональний стан ВНС дитини, необхідно враховувати, що вихідний вегетативний тонус визначається фенотиповими особливостями організму [44].

Окрім того, Борисова І. С. [45] зазначає, що формування бронхіальної обструкції веде до перенапруження функціонального стану систем дихання та кровообігу, зумовлюючи прогресуюче зниження фізичної працездатності, тому виявлення ранніх змін функціонального стану системи дихання та кровообігу необхідні для своєчасної діагностики початкових ознак хронічного обструктивного захворювання легень, ступеню зниження функціональної працездатності і проведення обґрунтованих патогенетичних профілактичних заходів.

Кінцевими результатами процесу адаптації є або пристосування організму до нових умов оточуючого середовища, або зрив адаптаційних механізмів, наслідком якого є розвиток захворювання. Роль рівня адаптації у генезі розвитку БА у дітей вивчалася недостатньо, потребує уточнення спрямування та ступінь вираженості змін у рівні адаптації, залежно від тяжкості БА у дітей та її вплив на контроль перебігу захворювання.

Берсенєвою А. П. [46] для оцінки рівня функціонування системи кровообігу і визначення її адаптаційного потенціалу був запропонований індекс функціональних змін (ІФЗ), що визначається в умовних одиницях-балах. Для обчислення потрібні лише дані про частоту пульсу, артеріального тиску, зросту, маси тіла, віку. Так як складові ІФЗ є основними параметрами гемодинаміки, оцінка його, при всій своїй простоті, забезпечує системний підхід до вирішення завдання кількісного виміру рівня здоров'я, одним з яких є забезпечення балансу між симпатичним і парасимпатичних відділами вегетативної нервової системи (вегетативний гомеостаз) [47]. Таким чином, на контроль БА може впливати різний рівень у хворих адаптаційного потенціалу резервних можливостей організму, що, при однакових передумовах, в кінцевому результаті дає різні

відповіді на однакову базисну терапію. Отже, визначення ІФЗ може слугувати додатковим фактором контролю БА.

Таким чином, оцінку вегетативного статусу та рівня функціональних резервів організму можна вважати фенотиповими особливостями, оскільки вони в певній мірі генетично детерміновані та формуються під дією зовнішнього середовища, що повністю відповідає ознакам фенотипу. Якісний стан цих показників є відображенням функціональних резервів організму в боротьбі з патологічним чинником (хворобою), а отже, їх своєчасна оцінка може виявитися додатковим фактором контролю БА.

Функціональний стан внутрішніх органів тісно пов'язаний із сформованим в онтогенезі соматотипом. І в цьому дихальна система не є винятком. У літературних джерелах зустрічаються дані про взаємозв'язок соматотипу із показниками спірометрії [48, 49]. У той же час існує протилежна думка і про те, що соматотип не впливає на ріст і розвиток дихальної функції [50]. Вивчаючи взаємозв'язок конституційних типів у дітей та функції зовнішнього дихання в умовах великого промислового міста, А. Іванова [51] виявила, що в екологічно несприятливому районі діти брахіморфного і мезоморфного типів конституції мають найменші вентиляційні показники (життєву ємність легень, форсовану життєву ємність легень, резервний об'єм вдиху), а для дітей з доліхоморфним типом конституції типовими є стабільні параметри системи зовнішнього дихання, незалежно від рівня промислового забруднення.

Також залишаються недостатньо вивченими такі фенотипові особливості дитячого організму як конституційний тип, рівень загального Ig E сироватки крові, з урахуванням їх впливу на ступінь тяжкості та контроль БА у дітей.

На сьогодні залишаються актуальними дослідження у пошуках додаткових методів та показників контролю БА у дітей. В теперішній час «рутинне» моніторування перебігу БА базується переважно на оцінці клінічної

симптоматики захворювання, особливо на рівні первинної ланки надання лікарської допомоги (педіатри, сімейні лікарі).

"Золотим" стандартом контролю БА є проведення функції зовнішнього дихання (ФЗД) для оцінки FEV_1 , що є основним інструментальним критерієм [3, 53]. Проте у дітей значення показників ФЗД можуть не мати прямої кореляції з вираженістю симптомів астми [52]. Так, при рівні FEV_1 80-100 % у дітей не виключена вірогідність наявності бронхоспазму [52]. Тому в цій категорії хворих при діагностиці порушень акцент робиться не на зниженні обсягу форсованого видиху за 1-у секунду (FEV_1), а на аналізі всієї кривої, з урахуванням усіх швидкісних показників [52, 53, 54].

За даними деяких авторів [54] приріст зворотності FEV_1 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.). Також відмічено, що у дітей з низькими показниками FEF 25-75% виявлено гірші показники контролю БА і більш висока частота загострень [55]. За іншими джерелами [52, 56] зустрічається думка про особливе значення MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} у дітей саме тому, що вони не залежать від зусиль пацієнта та обумовлені фізіологічними особливостями дитячого організму. Проспективне дослідження Shi et al. [57, 58], порівнюючи FEV_1 і показники імпульсної осцилометрії у дітей з контрольованою і неконтрольованою БА, показало, що на підставі показника R5-R20 можна розрізняти хворих з контрольованим і неконтрольованим перебігом з високою чутливістю (84 %) і специфічністю (86 %), що істотно перевершує чутливість FEV_1 і бронходилятаційну відповідь. Також було показано і прогностичну значимість функціонального стану дрібних дихальних шляхів (ДДШ): діти з низькими показниками імпульсної осцилометрії були в групі ризику по втраті контролю БА [58].

Отже, зміни ФЗД за обструктивним типом у дітей та підлітків, хворих на БА, можуть мати «прихований» характер, що призводить до тактичних помилок в оцінці рівня контролю БА і подальшому призначенні базисної терапії [59],

тому що часто ці вентиляційні порушення зберігаються значно довше, ніж клінічні симптоми захворювання [60].

Основним дихальним тестом, що використовується для виявлення «прихованого» бронхоспазму та оцінки зворотності бронхіальної обструкції, є бронходилятаційна проба з β_2 -агоністом короткої дії – сальбутамолом. Позитивна бронходилятаційна проба свідчить про збереження бронхообструктивного синдрому, який є одним із факторів ризику розвитку загострення БА в майбутньому [3, 53]. Разом із тим, варіабельність відповіді дихальних шляхів на інгаляцію сальбутамолу може служити причиною недостатнього приросту FEV_1 або «парадоксальної» реакції [61, 62], що оцінюється, як негативна проба у пацієнтів із клінічно проявленим бронхоспазмом. Це можна пояснити низкою причин, у тому числі зниженням чутливості до даного препарату, блокадою бета-рецепторів, домінуванням іншого механізму обструкції. Подальша лікарська тактика при негативній бронхолітичній пробі передбачає зниження об'єму базисної терапії, що може призвести до повної втрати контролю за перебігом БА. Разом з тим, до теперішнього часу залишаються маловивченими питання, які пов'язані із застосуванням у цих випадках інших бронходилятаторів. Для даної групи дітей актуальний пошук аналогів, тому що використання сальбутамолу може спричинити оману в діагностиці через зменшення рівня FEV_1 при проведенні спірометрії. Але в літературі бракує чітких даних по використанню альтернативних препаратів та показів до цього.

Зусилля вчених усього світу спрямовані на розробку єдиних підходів до лікування БА, для чого створено сучасну концепцію терапії, яка має на меті контроль захворювання, в основу якої покладені засоби з протизапальною дією [63]. Саме виразність запального процесу обумовлює тяжкість симптомів, перебіг хвороби та прогноз для хворого. Згідно цієї концепції, сучасна стратегія лікування БА у дітей передбачає призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), як препаратів першого вибору, та визначення шляхів протидії небажаним наслідкам тривалої фармакотерапії, для чого

застосовується покроковий підхід у маневруванні схемами та дозами стандартних препаратів, який є головним у тривалому контролюючому медикаментозному лікуванні вже протягом багатьох років. Хоча, на думку більшості експертів, у межах одного «кроку» схеми базисної терапії призначаються суб'єктивно, шляхом *ex juvantibus*: у нормативних документах є уніфіковані критерії щодо складання схем базисної терапії залежно від досягнутого контролю, але відсутні індивідуальні критерії щодо певних препаратів або їх комбінацій, із яких складаються ці схеми [64]. Як результат, у 50,0-82,0 % пацієнтів БА залишається неконтрольованою, а біля 5,0 % хворих потребують терапії високими дозами ІГКС і 1,0 % – терапії системними ГКС [65-68].

Подолання труднощів при визначенні схеми та об'єму базисної терапії БА має пріоритетне значення для сучасної пульмонології, оскільки дає змогу підвищити якість контролю за перебігом хвороби та знизити ризик інвалідизації дітей, що зменшить економічні витрати сім'ї та держави. Вибір схеми лікування пацієнта, заснований на врахуванні фенотипу БА, є завжди більш виправданим, ніж емпіричне використання фармакологічних засобів. Дози, поєднання препаратів і послідовність їх застосування можуть відрізнятися при різних фенотипах БА.

Таким чином, існує нагальна потреба у всебічному вивченні ефективності та безпечності лікування дітей, хворих на БА, у встановленні причин часто недостатнього або низького контролю симптомів хвороби, у виявленні персональних фенотипових відмінностей БА, асоційованих із недостатнім контролем захворювання, для розробки цільових персоніфікованих підходів до моніторингу хворих дітей. Персоналізована медицина дозволяє індивідуалізувати застосування лікарських засобів і зробити фармакотерапію у пацієнтів максимально ефективною, безпечною та економічною [31].

Всі ці питання потребують подальшого вивчення. Все вищезазначене обґрунтовує 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 Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук 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 бронходилатаційного тесту у хворих на БА дітей та визначити показання до його проведення.
7. Вивчити ефективність моніторингу контрольованості БА на основі комплексного застосування опитувальників АСТ, ACQ, PAQLQ.

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), ACQ, RAQLQ) і статистичні дослідження (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уїлкоксона-Уїтні, χ^2 Пірсона, χ^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 RAQLQ). 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 тонуусу ВНС у бік ваготонії (ІК < 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 фумарату 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 «Спосіб лікування персистуючої 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 персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами» (м. Київ, 2018 р.).

За результатами дисертаційної роботи отримано патент України на корисну модель №125130 «Спосіб лікування персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фенотипами», опубліковано 25.04.2018. 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 персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами» (м. Київ, 2018 р.).

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність відділення дитячої пульмонології і алергології у дітей, хворих та інфікованих на туберкульоз, Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук 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 Державного закладу «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, завдання дослідження та розробити підходи до їх розв’язання. Відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, клініко-лабораторне 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 з 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. Робота ілюстрована 59 таблицею та 5 рисунками. Список використаних джерел містить 187 найменувань, із них 115 – іноземних.

РОЗДІЛ 1

КОНТРОЛЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

(Огляд літератури)

1.1 Контроль БА у дітей (основні діагностичні критерії, ФЗД та опитувальники)

Бронхіальна астма – це гетерогенне захворювання, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, наявністю респіраторних симптомів, таких як свистяче дихання, ядуха, стиснення в грудях і кашель, які варіюють по часу та інтенсивності, і проявляються разом з варіабельною обструкцією дихальних шляхів [64].

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність БА у світі коливається в межах від 1 до 18 %, а серед дитячого населення – від 5 до 10 % [69, 70, 71]. За даними Центру по контролю і профілактиці захворювань (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) на 2015 р. в США 24,6 млн. (7,8 %) людей страждали від БА. З них 6,2 млн. (8,4 %) – діти, при цьому 4,7 % – у віці від 0 до 4 років; 9,8 % – діти від 5 до 14 років; 9,8 % – від 15 до 17 років. Згідно даного звіту, показник смертності від бронхіальної астми у дітей склав 3,0 на 1 млн [72].

За даними офіційної державної статистичної інформації МОЗ України, у 2014 р. рівень поширеності БА становив 0,49 %, що менше ніж у 10 разів порівняно зі світовими показниками [73]. За результатами найбільшого епідеміологічного дослідження по вивченню алергії і БА у дітей International Study of Allergy and Asthma in Children (ISAAC) поширеність БА у дітей коливається від 5 до 22 %, із них серед дітей 6-7 років склала 11,7 %, серед дітей 13 – 14 років – 14,1 % [69, 73, 74]. Тенденція до зниження показників БА свідчить більш про проблему гіподіагностики БА у дітей [64, 73, 74], ніж про покращення ситуації.

Отже, БА у дітей на сьогоднішній день залишається актуальною проблемою. Основна мета лікування астми – досягнення контролю. У клінічній практиці його складають такі компоненти: ступінь контролю над наявними симптомами і оцінка ризиків прогресування захворювання.

Автори відмічають, що за останні роки контроль БА виріс з 5 % у 1999 р. до 55 % у 2014 р. [75]. Проте залишається значна група пацієнтів з неконтрольованим перебігом захворювання. Дані ретроспективного дослідження медичної документації дозволили припустити неефективність протизапальної терапії і відсутність контролю захворювання у 48,02 % дітей з БА [76]. Особливо актуальна дана проблема у підлітковому віці. За результатами досліджень відмічено, що у 56 % підлітків з БА, що отримують низькі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), відсутній контроль симптомів захворювання [77].

Пошук причин, що впливають на контроль БА, є предметом багатьох сучасних наукових досліджень. У теперішній час встановлено, що тактика ведення дітей з БА в практичній охороні здоров'я не завжди оптимальна [78].

Встановлено, що в 61,7 % дітей з БА має місце недостатній контроль симптомів захворювання [79]. У 88,3 % респондентів виявлені фактори, що здатні впливати на зниження комплаєнсу. Найбільш розповсюдженими були недостатня обізнаність пацієнтів про причини захворювання, механізми дії рекомендованих лікарських засобів і перспективи лікування. У 42,5 % пацієнтів виявлена низька прихильність до лікарських рекомендацій. Обробка даних показала статистично значиме зниження прихильності медичним рекомендаціям у групі пацієнтів з недостатнім контролем симптомів БА ($p = 0,038$). Таким чином, тільки у 38,3 % дітей мав місце повний контроль симптомів БА [79].

Існуючі дані наукових досліджень і практики стверджують, що головними факторами ризику неконтрольованого перебігу БА є низька якість її моніторингу і терапії [3, 78, 79]. Незважаючи на те, що золотим стандартом лікування БА, у більшості випадків, є використання ІГКС, значна частина пацієнтів такого лікування не отримує [78-81]. Цьому можуть бути різні причини: від

гіподіагностики БА до заперечення пацієнтом своєї хвороби, у зв'язку з чим виникає недостатня прихильність до лікування. З власного досвіду можна стверджувати, що в педіатричній практиці виділяться два основні фактори, які відносяться скоріше до психологічних. Перша – гормонофобія, як серед батьків, так і серед лікарів первинної ланки, друга – «негативізм» підлітків, що також утруднює комплаєнс.

Проводилося вивчення впливу недостатнього або відсутнього контролю БА на здоров'я та якість життя пацієнтів [80, 82]. Так, за результатами дослідження AIRE, 55 % пацієнтів мали денні, 37 % – нічні симптоми БА, 47 % – симптоми, що провокувалися фізичним навантаженням, 30 % – зверталися за стаціонарною допомогою. При цьому 43 % пацієнтів вважали свою хворобу «добре контрольованою», 34 % – «повністю контрольованою», 17 % – «частково контрольованою» і лише 5 % – «погано контрольованою» чи «повністю неконтрольованою». Серед них 60 % хворих користувалися лише швидкодіючими бронхолітиками для зняття нападу і тільки 23 % – ІГКС.

В іншому дослідженні INSPIRE (2005) [80, 82] виявлено, що, незважаючи на призначення всім пацієнтам ІГКС у комбінації з пролонгованими b2-агоністами чи без таких, 74 % пацієнтів використовували щоденно не менше однієї інгаляції b2-агоністів короткої дії у якості невідкладної допомоги; 51 % пацієнтів за останній рік потребували стаціонарного лікування. Оцінка свого стану пацієнтами склалася наступним чином: при частково контрольованій БА 87 % пацієнтів вважали контроль відносно добрим, 55 % пацієнтів із неконтрольованою БА оцінили рівень контролю також як відносно добрий, з них 88 % вважали, що вони можуть самостійно контролювати БА; 70 % пацієнтів самостійно змінювали дозу підтримуючої терапії.

Разом з тим, у численних дослідженнях відмічалось, що навіть адекватне застосування сучасних препаратів приводить до досягнення контролю далеко не у всіх хворих БА [83]. Проведений авторами аналіз дозволив виділити декілька причин недостатньої ефективності терапії при БА: недостатня прихильність пацієнтів; наявність супутніх захворювань, що погіршують перебіг БА;

існування фенотипів захворювання, що розрізняються типом запалення (еозинофільний/нейтрофільний), рівнем ураження дихальних шляхів (ДШ), в тому числі, переважним залученням в патологічний процес бронхів середнього і/або дрібного діаметра [83].

Контроль терапії включає: перевірку техніки інгаляції та визначення ступеня прихильності до терапії; контроль небажаних явищ; оцінку ведення щоденника загострень; визначення відношення пацієнта і його батьків до астми; спільно сформульовані цілі лікування [64].

Визначення ступеня контролю над астмою здійснюється за наступними критеріями:

- контроль симптомів за останні 4 тижні (по щоденнику контролю симптомів і показників пікової швидкості видиху (ПШВ, PEF)) та проведення АСТ-тесту;
- виявлення факторів ризику;
- визначення показників ФЗД.

Asthma Control Test TM (АСТ TM) – це опитувальник, що складається з п'яти питань, за допомогою якого вимірюють контроль над бронхіальною астмою у пацієнтів, які старші 12 років, або з 7 питань – для дітей до 12 років. Тест створений [84, 85] спеціально для виявлення хворих з неконтрольованою БА та самостійного користування пацієнтами в домашніх умовах.

Інший опитувальник, що дає змогу визначити рівень контролю над БА, – це АСQ, який розроблено на основі симптомів БА. Між добре контрольованою та неконтрольованою БА точкою розмежування у даного опитувальника вважається число балів 1,00. Проте говорити про достатній контроль БА за цією шкалою можливо лише при сумі балів 1,5, чого не можна зробити якісно, використовуючи опитувальник АСТ [86, 87]. Окрім того, за допомогою АСQ можна спрогнозувати майбутній ризик можливого загострення БА, адже частота загострень контрольованої БА достовірно вища у хворих при наявному балів > 0,75 (контрольована БА) в порівнянні з пацієнтами, у яких ступінь контролю на рівні < 0,5 балів (повністю контрольована БА) та значне збільшення ризиків

майбутніх загострень БА при неконтрольованому перебігу захворювання відзначається при сумі балів $>1,5$ у порівнянні з контрольованим перебігом БА за сумою балів $> 0,5$ [86, 87, 88]. Отже, АСQ-тест є вагомим в оцінці контролю БА, а в деяких випадках навіть більш чутливим, ніж АСТ.

Проте, АСТ- та АСQ-тести, при всіх своїх перевагах, оцінюють лише перебіг хвороби, вони нічого не скажуть нам про здоров'я, про те як хворий переносить своє захворювання, про адаптаційні резерви його організму, взаємодію з собою та навколишнім середовищем [89]. Для такої всебічної оцінки використовують тести оцінки якості життя (ЯЖ), один із яких – опитувальник БА – RAQLQ(S)-IA-Ukraine, що дає більш розгорнуті відповіді на запитання про якість життя на фоні хвороби. Його невиправдано рідко використовують для оцінки БА.

Термін «якість життя» вперше з'явився в 1920 р., але використовуватися став лише в 60-х роках, після того, як ВООЗ розширила визначення здоров'я як стану фізичного, психологічного та соціального благополуччя, а не просто відсутності захворювань [89, 90].

Результати дослідження ЯЖ широко використовуються для оцінки стану здоров'я в епідеміологічних дослідженнях, при апробації нових лікарських засобів, адже вони дозволяють порівнювати ефективність різних методів лікування, реабілітаційних програм, заходів із первинної та вторинної профілактики [91-95].

Показники ФЗД рекомендовано використовувати як для діагностики, так і для моніторингу БА [3, 64].

Сучасна спірометрія, як науково обґрунтована діагностична методика доказової медицини, має необхідний і достатній набір показників, що дозволяють об'єктивно судити про функціональний стан дихальної системи, моніторувати стан хворих і оцінювати ефективність лікування [3, 53, 64].

Для вивчення ФЗД, зокрема, визначення ступеню обструкції бронхів, використовують різні методи, але найбільш розповсюджене використання має вимір форсованого видиху за 1 секунду (FEV_1) і об'єднане з ним вимірювання

форсованої життєвої ємності легень (FVC), а також визначення форсованої (пікової) швидкості видиху (PEF).

У дітей нормальні показники ФЗД не виключають діагнозу БА, особливо в разі інтермітуючого та легкого персистуючого перебігу [52-54, 96]. Крім того, значення показників ФЗД можуть не мати прямої кореляції з вираженістю симптомів астми [52].

Так, за результатами, що отримали у 13,64 % хворих, значення FEV_1 відповідали віковим критеріям (перевищували 80 % від норми) на тлі клінічної картини БА [97]. На думку дослідників, це можливо пов'язано з фізіологічними особливостями організму даних пацієнтів або порушенням техніки проведення дихального маневру. За результатами спірографічного дослідження також зареєстровано зниження максимальної об'ємної швидкості потоку (MEF), найбільш значущі зміни відзначалися в точці 25 і 50 % ($MEF_{25} - 75,00 \pm 5,77 \%$, $MEF_{50} - 76,33 \pm 7,38 \%$, $MEF_{75} - 89,00 \pm 7,92 \%$), що вказує на обструкцію в дрібних та середніх бронхах. Було відзначено, що чим більше стаж захворювання у дитини, тим нижче значення MEF_{25} , тобто більш виражені порушення швидкісних параметрів на рівні дрібних дихальних шляхів (ДДШ). При цьому також встановлена достовірна зворотна кореляційна залежність між тривалістю використання препаратів базисної терапії і зміною швидкісних показників ($r = -0,78$), тобто чим менше часу пацієнт приймав препарати, тим менше значення максимальної об'ємної швидкості потоку у нього були зареєстровані за результатами спірометричного дослідження. Також було відзначено, що у дітей з БА, що мають супутню алергопатологію, спостерігаються більш значні зміни швидкісних показників: так, у дітей з atopічним дерматитом обсяг форсованого видиху за 1 секунду (FEV_1) дорівнює $56,14 \pm 0,12 \%$, з кропив'янкою – $54,10 \pm 0,42 \%$, з алергічним ринітом – $37,33 \pm 5,22 \%$, тоді як у пацієнтів, які страждають тільки бронхіальною астмою, FEV_1 дорівнює $64,15 \pm 5,40 \%$ [97].

Отже, в останні роки все більшу увагу приділяють вивченню ролі дрібних дихальних шляхів у респіраторних захворюваннях, і їх вклад в патофізіологію БА продовжує вивчатися. Встановлено, що дисфункція ДДШ часто зустрічається

при БА, в т. ч. при легкому перебігу [56]; дисфункція ДДШ асоціюється з більш тяжким перебігом БА, збільшенням частоти загострень, недостатнім рівнем контролю, зниженням ефективності рутинної протизапальної терапії [56].

Проведені дослідження [56, 98] показують, що у дітей з БА в періоді ремісії також спостерігаються зміни вентиляційної функції легень. Ступінь цих змін пов'язаний з тяжкістю перебігу БА. Вентиляційні обструктивні порушення в періоді ремісії переважають у дистальних відділах дихальних шляхів і клінічно носять прихований характер [56]. Тобто, можна припустити, що визначення порушень саме в дистальних відділах є більш чутливим методом контролю вентиляційної функції легень, особливо в періоді ремісії БА.

Регулярний контроль основних показників функції зовнішнього дихання у дітей є необхідним елементом спостереження за перебігом і терапією БА. Визначалися найбільш чутливі спірометричні і осцилометричні показники зовнішнього дихання у дітей [55, 57, 58]. Виявлено обструктивні порушення легеневої вентиляції в дистальних відділах дихальних шляхів, пов'язані з тяжкістю перебігу БА. Регулярне визначення показників функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою дозволяє надійно контролювати перебіг захворювання.

У дітей з низькими показниками FEF 25-75% виявлено і гірший контроль БА, і більш високу частоту загострень [55]. Порівнюючи FEV₁ і показники імпульсної осцилометрії у дітей з контрольованою і неконтрольованою БА, Shi et al. [57] показали, що на підставі показника R5-R20 можна розрізняти хворих з контрольованим і неконтрольованим перебігом БА з високою чутливістю (84 %) і специфічністю (86 %), істотно перевершуючи чутливість FEV₁ і бронходилятаційну відповідь. Проспективне дослідження цієї групи показало і прогностичну значимість функціонального стану ДДШ: діти з низькими показниками імпульсної осцилометрії були в групі ризику по втраті контролю БА [58].

Оцінка отриманих показників у дітей відрізняється від такої у дорослих [54, 96, 99, 100]. У дітей при діагностиці порушень акцент робиться не на

зниженні обсягу форсованого видиху за 1-у секунду (FEV_1), а на аналізі всієї кривої з урахуванням всіх швидкісних показників [96].

Кожні 3 міс рекомендовано проводити спірометрію хворим на бронхіальну астму для визначення рівня контролю перебігу захворювання [101].

Окрім того, деякі автори [102, 103] для діагностики контрольованого перебігу бронхіальної астми пропонують використовувати бронхопровокаційні тести у дітей. Було доведено, що індекс бронхоспазму та показник лабільності бронхів з розподільчою точкою 7,5 % та 19,0 %, відповідно, при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням мали високу чутливість та прогностичну цінність негативного результату у виявленні контрольованої бронхіальної астми відносно її неконтрольованого перебігу. Пряма бронхоконстрикторна проба з визначенням провокаційної концентрації та дози гістаміну з розподільчою точкою 0,61 мг/мл та 0,2 мг/хв, відповідно, характеризувалась високою специфічністю та прогностичною цінністю позитивного результату щодо вирізнення контрольованого перебігу бронхіальної астми відносно її неконтрольованого варіанту у дітей шкільного віку. Отже, визначення індексу бронхоспазму та показника лабільності бронхів при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією бета2-агоністом є високочутливими тестами з достатньою прогностичною цінністю негативного результату, тому можуть рекомендуватись для скринінгу контрольованого перебігу БА відносно її неконтрольованого варіанту. Бронхопровокаційна проба з гістаміном з визначенням PC20H, PD20H дозволяє покращити верифікацію контрольованого перебігу БА відносно його неконтрольованого варіанту на 32,3 %, проте низька чутливість обумовлює її використання в комплексі з іншими клініко-параклінічними показниками.

Спірометрія рекомендована для дітей віком від 4-6 років, що можуть правильно виконати дослідження (не тільки провести маневр форсованого видиху, але і повторити його) [64, 96]. Діагностично значущі показники такі, як у дорослих: FEV_1 – 80% від прогнозованого значення, приріст зворотності FEV_1 після тесту з бронхолітиком ≥ 12 % або 200 мл [48, 64, 96, 100].

Однак, у дітей є свої особливості ФЗД, що потребують урахування для адекватної її оцінки. Так, при рівні FEV_1 80-100 %, особливо якщо це нижче вікової норми, у дітей не виключена вірогідність наявності прихованого або слабкого бронхоспазму [52, 96]. Тому при нормальних показниках FEV_1 необхідне проведення проби з бронхолітиком, яка часто буває позитивною. Також, за даними деяких авторів [54, 99] приріст зворотності FEV_1 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.).

Нерідко в літературі [52, 53, 56] зустрічається думка про особливе значення MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} у дітей, а саме, що їх низькі показники та позитивний приріст після проби з бронхолітиком, більш чутливі та повніше відображають стан бронхів, ніж FEV_1 , що також зумовлено фізіологічними особливостями дітей [83, 96]. За даними І.С. Ширяєвої [53], чутливість цих показників обумовлена саме тим, що вони не залежать від зусиль пацієнта. Однак, для широкого використання їх в педіатричній практиці проведено недостатньо досліджень аби довести інформаційну значущість, а також не надані точні значення їх патологічної зміни.

Отримані результати досліджень [52, 56] дають підставу вважати, що можна виділити окремі фенотипи бронхіальної астми за функціональним станом бронхів, але в цілому це є лише особливості перебігу захворювання в конкретного пацієнта, а гіперреактивність дихальних шляхів характерна для всіх хворих на БА. За даними цієї роботи найвища лабільність бронхів характерна для дітей із астмою фізичного навантаження (індекс лабільності бронхів – 41,0 %) та тяжкою формою захворювання (індекс лабільності бронхів – 35,8 %). Гіперчутливість бронхів до гістаміну виявилася найвищою у дітей із гіперреактивною астмою (PC_{20H} – 0,24 мг/мл) та з астмою фізичного навантаження (PC_{20H} – 0,98 мг/мл). Висока гіперреактивність бронхів характерна для тяжкої форми бронхіальної астми у дітей.

Галущинська А.В. вивчала неспецифічну гіперсприйнятливість бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, за різних типів запалення дихальних шляхів [104]. Було встановлено, що показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів у досліджуваних клінічних групах суттєво не відрізнялися, проте відзначена тенденція до більш виразної чутливості бронхів до гістаміну в дітей із еозинофільним (у 1,7 рази), ніж у дітей із нееозинофільним характером запалення бронхів. Порівняльний аналіз показників лабільності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, з різними типами запалення дихальних шляхів дозволив виявити тенденцію до виразнішого бронхоспазму в пацієнтів із еозинофіл-асоційованою бронхіальною астмою (індекс бронхоспазму $> 20 \%$ у цих хворих відмічався у 2,6 рази частіше, ніж у дітей групи порівняння). Отже, досліджена гіперсприйнятливість бронхів з використанням бронхопровокаційного тесту з гістаміном та лабільність дихальних шляхів у відповідь на фізичне навантаження, виявлено тенденцію до виразнішої неспецифічної гіперреактивності бронхіального дерева в осіб із еозинофільним запальним фенотипом.

«Золотим стандартом» проби з бронхолітиком є застосування сальбутамолу [64, 96, 100, 101]. Але на сьогодні в літературі висвітлені дані, які свідчать, що у дітей буває різна реакція на використання сальбутамолу, навіть виникнення парадоксального бронхоспазму [62, 105, 106]. Це можна пояснити низкою причин, у тому числі зниженням чутливості до даного препарату, блокадою бета-рецепторів, домінуванням іншого механізму обструкції.

Так, Majid Mirsadraee та співавт. [107] пояснюють це тим, що сальбутамол містить два ізомери, R і S в співвідношенні 1:1. R ізомер відповідає за бронхолітичну дію сальбутамолу, але S ізомери викликають бронхоспазм (парадоксальний) у 8 % хворих на бронхіальну астму через збільшення припливу Са до гладких м'язів бронхів і підвищення гіперреактивності дихальних шляхів. З цього приводу використання сальбутамолу може спричинити оману в діагностиці через зменшення рівня FEV₁ під час проведення спірометрії. Інші бронхолітики короткої дії, такі як левалбутерол, який містить виключно R-ізомер, позбавлений

бронхіальної реактивності сальбутамолу і викликає більш сильне розширення бронхів, ніж сальбутамол.

За даними іншого дослідження [108] у хворих спостерігалось парадоксальне звуження бронхів та ангіоневротичний набряк після інгаляції іпратропію броміду/сальбутамолу, введенному за допомогою MDI. У випадках, коли парадоксальна бронхоконстрикція і ангіоневротичний набряк пов'язані із застосуванням іпратропію броміду/сальбутамолу при MDI, була підтверджена негайна реакція гіперчутливості на сою, яка використовується в якості добавки в MDI.

Таким чином, слід зауважити, що, незважаючи на великі здобутки знань з фармакології, лікування БА залишається складним завданням. Пацієнти з персистуючим перебігом БА все ще потребують тривалої терапії високими дозами ІГКС. Проте у 80,0 % із них необхідний рівень лікувального контролю над БА не досягається, а 10,0-20,0 % хворих мають тяжкий перебіг захворювання з ознаками терапевтичної резистентності, що складає основу інвалідизації. Відсутність відповіді на терапію часто призводить до невиправдано високих доз ІГКС і бета-2-адреноміметиків, і, як наслідок, розвитку побічних реакцій [52, 56, 109, 110].

Тому на сьогодні все більшого розвитку набуває персоналізована медицина – модель організації медичної допомоги, що ґрунтується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів з урахуванням генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей пацієнта. Персоналізована медицина дозволяє індивідуалізувати застосування лікарських засобів і зробити фармакотерапію у пацієнтів максимально ефективною, безпечною та економічною [101].

1.2 Поняття «фенотипу» бронхіальної астми, їх різновиди

Фенотип (грец. *phaino* — виявляю + *typos* — відбиток, образ) — сукупність властивостей і ознак організму, що склалися на основі взаємодії генотипу із умовами зовнішнього середовища. На розвиток і прояв ознак суттєво впливають

зовнішнє та внутрішнє середовище. Тому організми, що мають подібний генотип, можуть відрізнятися один від одного за фенотипом [111].

Згідно з дослідженнями останніх років, що проведені в Європі, незважаючи на доступність сучасних методів лікування, поширеність неконтрольованої БА залишається високою – майже 50,0 %, що пояснюють існуванням різних фенотипів та ендотипів БА [112]. Ще 15-20 років тому вважали, що бронхіальна астма – це алергічна або атопічна хвороба, викликана впливом алергенів. Але виявилось, що ця модель не пояснює глобальних етіологічних чинників БА та неоднорідну відповідь на лікування [31]. Знання клінічних і біологічних фенотипів хвороби сьогодні є необхідною умовою при розробці цільової терапії БА.

Поняття "фенотип" поширюється на будь-які ознаки організму, починаючи від первинних продуктів дії генів (молекул РНК, поліпептидів тощо) і закінчуючи особливостями зовнішньої тілобудови, фізіологічних і патологічних процесів, поведінки тощо. По суті, у кожного пацієнта може бути свій власний специфічний фенотип БА, але виділення "фенотипу БА" має на увазі наявність групи або підгрупи хворих, об'єднаних спільними клінічними та/або біологічними ознаками захворювання та здатністю відповідати на певний лікарський препарат, метод діагностики, або спосіб профілактики захворювання [113].

Визначення фенотипу БА було сформульовано відносно недавно. Перші згадування зустрічаються в міжнародному консенсусі GINA (2009 р.), у якому з'явилися терміни аспірин-індукована БА та «wheezing-фенотип». Через 2 роки в GINA вперше з'являються фенотипи нічної БА, кашльової БА, БА, що складно піддається лікуванню [114]. З метою кращого розуміння та характеристики фенотипів астми, для оцінки факторів ризику щодо кожного фенотипу у країнах із різним рівнем доходу та неоднаковою поширеністю захворювання, для поєднання детальної біомаркерної та клінічної інформації у 2016 році розпочалося дослідження "World Asthma Phenotypes" (WASP), яке охопило п'ять центрів у Великій Британії, Новій Зеландії, Бразилії, Еквадорі та Уганді. Планується з'ясувати етіологічні механізми та виявити потенційно нові причини астми, що

сприятиме більш ефективному управлінню та більш якісній профілактиці цього захворювання [115].

У дітей із різними фенотипами БА, класифікованими за співвідношенням еозинофілів/нейтрофілів, побудовані профілі експресії генів моноклеарних клітин периферійної крові [22]. Фенотипова кластеризація дає змогу виявляти контингенти підвищеного ризику розвитку неконтрольованих форм БА, особливо тяжкого нейтрофільного фенотипу зі слабкою відповіддю на кортикостероїдну терапію. Ген-експресійний профіль різних астматичних фенотипів не тільки покращує знання про дитячу астму, але також може застосовуватись для розвитку точної медицини управління астмою.

Є припущення, що ендогенна БА – це аутоімунне захворювання, опосередковане аутоантитілами до епітеліального антигену. Передбачається, що поява аутоантитіл пов'язана з генетично зумовленим дефіцитом антиоксидантної системи. У зв'язку з цим, відносно недавно виявлена субпопуляція Т-хелперів, названа Th17, яка відіграє значиму роль при аутоімунних захворюваннях. Th17-клітини продукують ефекторний цитокін IL-17 [114].

Гарас М.Н. і Марусик У.І. [32, 33] вивчили ацетиляторний фенотип БА у дітей та проаналізували ефективність лікування при її ранньому початку з урахуванням досягнутого контролю та ацетиляторного статусу – показники ефективності полегшувального лікування виявилися кращими у дітей із фенотипом БА раннього початку та повільним ацетиляторним механізмом, а результати базисного лікування – у пацієнтів із фенотипом БА раннього початку та швидким ацетиляторним статусом. При повільному ацетиляторному фенотипі БА раннього початку зростає ризик зниження вмісту інтерлейкіну-8 у сироватці крові $< 5,3$ пг/мл та збільшення концентрації ІЛ-4 понад 4,0 пг/мл, що дозволяє персоналізувати лікувальну тактику в даних пацієнтів.

Отже, діагностика фенотипів БА у дітей доцільна з метою підбору персоніфікованого лікування.

Біологічне фенотипування, засноване на виявленні домінуючого підтипу запалення та біологічних маркерів, дозволяє виділити наступні фенотипи:

еозинофільний, нейтрофільний, змішаний і агранулоцитарний (при якому виділяються тільки резидентні клітини).

Еозинофільний фенотип вважається найбільш вивченим і асоційованим переважно з atopічною формою БА [116]. Даний фенотип БА характеризується сприятливим перебігом і хорошою відповіддю на протизапальну терапію ІГКС. Нееозинофільна (нейтрофільна) БА спостерігається у 30,0-50,0 % пацієнтів [117] і асоціюється із низьким рівнем відповіді на терапію кортикостероїдами, навіть при тривалому їх застосуванні [118].

Агранулоцитарний фенотип БА також є резистентним до протизапальної терапії, що потребує вивчення альтернативних методів лікування [119].

Останніми роками активно розвивається концепція щодо БА, як молекулярно неоднорідного захворювання, та пропонується виділяти «ендотипи астми» – субтипи хвороби, що відрізняються унікальними функціональними або патофізіологічними механізмами з певним клінічним прогнозом (через приховані молекулярні механізми або особливу відповідь на фармакотерапію) [26]. Один ендотип БА може включати кілька фенотипів і специфічний фенотип може бути присутнім в декількох ендотипах [26, 27]. У недавній публікації S. E. Wenzel (2013) була представлена інтегральна характеристика ендотипів тяжкої БА [120].

Однією з основних патогенетичних ланок БА є хронічне запалення дихальних шляхів, якому притаманна вибіркова дуальність за патогенетичним механізмом, коли існують споріднені та, одночасно, різні його варіанти, фенотипи: алергічний і неалергічний, еозинофільний і нееозинофільний, Ig E-залежний або спричинений іншими імунними механізмами [34]. Формування типу запального процесу, а отже й клінічного наслідку, повною мірою детермінується генетичною компонентою, яка, зокрема, модифікує здатність дихальних шляхів захищати себе від патогенних речовин, що вдихаються з навколишнього середовища, та провокує варіабельну гіперактивність бронхів [24, 121].

Фенотипові відмінності формуються під впливом різних чинників зовнішнього та внутрішнього середовища у взаємодії зі специфічними генами та їх поліморфізмами. Тому останнім часом спостерігається підвищений інтерес до вивчення ген-генних та ген-середовищних взаємодій, які можуть впливати не лише на патофізіологію БА, але й на ефективність її лікування. Гени схильності формування характеру запального процесу бронхів визначають клінічну відповідь на ІГКС, що може бути використано для прийняття остаточного рішення щодо вибору персоніфікованих схем превентивної базисної терапії БА [25, 122].

На сьогоднішній день серед дітей сучасного промислового міста домінуючим фенотипом БА є атопічний, друге та третє місце посідають змішаний та неатопічний фенотипи захворювання [28]. Атопічний та змішаний фенотипи БА характеризуються раннім початком захворювання, переважанням неінфекційних тригерних чинників, неатопічний фенотип – пізнім початком захворювання та пов'язаний переважно з фізичним та психоемоційним навантаженням. Отримані дані під час проведених досліджень дозволяють розробити індивідуальні підходи в лікуванні та реабілітації дітей з БА.

Одним із фенотипів БА, які пропонується відокремлювати відповідно до класифікаційного критерію за тригерами захворювання, є бронхіальна астма фізичного навантаження (АФН) [5, 123]. Відомо, що в патогенезі постнавантажувального бронхоспазму при АФН суттєву роль відіграють цистеїнілові лейкотрієни (CysLT: LTC₄, LTD₄ та LTE₄) [124]. Вони чинять у тисячу разів сильнішу констрикторну дію на гладенькі м'язи дихальних шляхів, порівняно з гістаміном, та викликають ефекти, характерні для БА, що дає змогу вважати їх одними з головних медіаторів запалення при АФН [125].

Антагоністи рецепторів CysLT селективно блокують активність цистеїнових LT, зменшуючи клінічні ефекти (збільшення проникності мікросудин; формуванням гіперреактивності дихальних шляхів за еозинофільним механізмом; контрактильний ефект на гладкі м'язи дихальних

шляхів тощо) цих медіаторів, і позитивно впливають на ранню та пізню фази запальної відповіді дихальних шляхів [126].

У нормативних документах GINA, що оновлюються щорічно, наводяться також інші фенотипи БА, що доволі легко можуть бути ідентифікованими: БА з пізнім дебютом, БА з фіксованою обструкцією нижніх дихальних шляхів, БА у хворих з ожирінням [127].

Отже, численні дослідження сприяли формуванню вчення про гетерогенність БА і виділенню фенотипів захворювання. Фенотипові відмінності БА відображають характер і тяжкість її перебігу, ризик небажаних наслідків і відповідь на терапію. У той же час необхідно враховувати, що поняття фенотипу, як сукупності стабільних і чітких критеріїв, залишається сумнівним, що підтверджує неоднорідність природи БА. Це знаходить своє відображення в складнощах фенотипування БА у дітей.

Так, в посібниках з БА, існуючих в педіатрії, немає єдиної думки щодо виділення різних фенотипів БА, але одностайно визнається важливість атопічного фенотипу БА у дітей. Цей фенотип вдається ідентифікувати більш ніж у 90 % пацієнтів. Разом з тим, не виключена і комбінація фенотипів, яка часто модифікує перебіг захворювання і є складною в діагностичному плані [33].

Своєчасна діагностика та ідентифікація основних етіологічних чинників, патогенетичних механізмів і біомаркерів, що визначають фенотип БА в педіатрії, сприяють вибору ефективних, персоналізованих методів терапії БА у дітей [116].

Таким чином, на сьогоднішній день вже можна виділити комплекс параметрів, які дозволяють охарактеризувати окремий фенотип: особливості клінічної картини, біомаркерів, фізіології легень, генетичних факторів, гістопатології, епідеміології та унікальної відповіді на лікування. Вибір схеми лікування пацієнта, заснований на врахуванні фенотипу БА, є завжди більш виправданим, ніж емпіричне використання фармакологічних засобів. Дози, поєднання препаратів і послідовність їх застосування можуть відрізнятися при різних фенотипах БА.

Проводилися дослідження по вивченню впливу різних фенотипів на ступінь контролю БА. Так, були виявлені [127] наступні кореляції: у дітей із контрольованою БА превалювали вірусіндукований (40,6 %), atopічний (у 26,8 %) фенотипи і астма фізичної напруги (у 32,6 %). У пацієнтів з частково контрольованою БА частіше зустрічалися наступні фенотипи: алергеніндукований – у 20,2 %, кашльовий – у 26,8 % і еозинофільний – у 18,4 %. У дітей з неконтрольованою БА домінували atopічний (у 47,0 %), неалергічний (у 17,2 %) фенотипи і важка бронхіальна астма (у 23,8 %). Діагностика фенотипів бронхіальної астми у дітей може бути використана з метою прогнозування тяжкості перебігу, а також контролю захворювання і обумовлює необхідність проведення індивідуалізованого лікування пацієнтів.

1.3 Загальний адаптаційний синдром та вегетивний гомеостаз, пошук нових фенотипів

На початку 20-го сторіччя Ганс Сельє відкрив теорію стресу [128], в якій відмітив, що різні агенти, які не мають між собою нічого спільного, викликають неспецифічну, стереотипну реакцію, в якій бере участь весь організм. Ця реакція, точніше сума всіх неспецифічних реакцій, була названа «загальним адаптаційним синдромом», який накладається на будь-яку специфічну реакцію здорового і хворого організму, і проходить у 3 фази: «реакція тривоги» - alarm reaction, «стадія резистентності» - stage of resistance і «стадія виснаження» - stage of exhaustion. В залежності від обставин, синдром адаптації може бути або корисним, або шкідливим для організму.

Біосистема на випередження відображає не тільки можливі варіанти поведінкових реакцій, а й імовірну міру «плати» за їх реалізацію. Постійне зіставлення цих двох прогнозованих програм і визначає оптимальний вибір адаптивної поведінки. Почергово реалізуються 3 стадії стресу, в основі яких є послідовна організація життєдіяльності організму таким чином, щоб найбільш відповідальні життєві функції в неадекватних умовах середовища

підживлювалися максимально тривалий час. Таким чином, фаза виснаження, при відсутності ускладнень, по суті, є активним періодом адаптивної поведінки. Йде мова про своєрідну «норму патології» – в екстремальних умовах, що загрожують вищим структурам, настає організована мінімізація життя, частина функцій або структур активно випадають зі сфери контролю. Зовні такі реакції проявляються як якийсь патологічний процес або хвороба [129].

Реакція адаптаційної системи залежить від резервних можливостей організму, від опірності організму хвороботворним впливам, від його стійкості впливу різноманітних стресових факторів, від запасу життєвих сил (функціональних резервів організму). Тому "адаптаційні можливості організму" можуть розглядатися як міра здоров'я, як міра захисту від хвороби, яку можна кількісно оцінити [46].

Поточна діяльність організму завжди пов'язана з витрачанням резервів, але разом з тим відбувається і їх заповнення. Тому важливе значення має не тільки своєчасна мобілізація резервів, а й відповідна стимуляція процесів відновлення і захисту.

Відомо, що на загальний рівень адаптаційних можливостей організму, отже, і на ступінь функціональної напруги системи дихання, впливають вік, стать, індивідуально-типологічні та морфофункціональні особливості, фактори екологічного і соціально-економічного характеру, інтенсивність та об'єм фізичних навантажень тощо. І тому дослідження формування індивідуальних резервних можливостей та адаптаційної здатності функціональної системи дихання, виявлення ролі потенційних, генетично детермінованих можливостей організму у відповідь на будь-який вплив, вимагає лише комплексного підходу [130].

У свою чергу, в науковій роботі Борисова І. С. [45] зазначає, що формування бронхіальної обструкції веде до перенапруження функціонального стану систем дихання та кровообігу, зумовлюючи прогресуюче зниження фізичної працездатності, тому виявлення ранніх змін функціонального стану системи дихання та кровообігу необхідні для своєчасної діагностики початкових

ознак хронічного обструктивного захворювання легень, ступеню зниження функціональної працездатності і проведення обґрунтованих патогенетичних профілактичних заходів.

Кінцевими результатами процесу адаптації є або пристосування організму до нових умов оточуючого середовища, або зрив адаптаційних механізмів, наслідком якого є розвиток захворювання. Роль рівня адаптації у генезі розвитку БА вивчалася недостатньо, потребує уточнення спрямування та ступінь вираженості змін у рівні адаптації, залежно від варіанту та тяжкості БА у дітей.

Берсенєвою А. П. [47] для оцінки рівня функціонування системи кровообігу і визначення її адаптаційного потенціалу був запропонований індекс функціональних змін (ІФЗ), що визначається в умовних одиницях-балах. Для обчислення потрібні лише дані про частоту пульсу, артеріального тиску, зросту, маси тіла, віку. Так як складові ІФЗ є основними параметрами гемодинаміки, оцінка його, при всій своїй простоті, забезпечує системний підхід до вирішення завдання кількісного виміру рівня здоров'я, одним з яких є забезпечення балансу між симпатичним і парасимпатичних відділами вегетативної нервової системи (вегетативний гомеостаз) [46]. Таким чином, на контроль БА може впливати різний рівень у хворих адаптаційного потенціалу, що, при однакових передумовах, в кінцевому результаті дає різні відповіді на однакову базисну терапію. Отже, визначення ІФЗ може слугувати додатковим фактором контролю БА.

Вегетативний гомеостаз дозволяє регулювати діяльність усіх органів з метою підтримки життя і урівноваження зовнішніх впливів. У цьому беруть активну участь дві антагоністичні іннервації, які часто можуть бути задіяні в один і той же час у різних пропорціях. Зміна інтенсивності окислювальних процесів означає зміну потреби в кисні, що забезпечується системою кровообігу. Цей взаємозв'язок дозволяє за характером кровообігу зробити висновок про актуальний вегетативний тонус [43].

Оцінюючи функціональний стан ВНС дитини, необхідно враховувати, що вихідний вегетативний тонус визначається фенотиповими особливостями організму [44].

Одна з можливих причин, що не всі хворі мають належного рівня контролю – недооцінка інших, крім запалення, ланок патогенезу, однією з яких є порушення функціонування вегетативної нервової системи. Встановлено взаємозв'язок змін вегетативної регуляції і рівня контролю БА у дітей, а також неузгодженість функціонування серцево-судинної та респіраторних систем у дітей з відсутністю контролю БА [131]. З іншого боку, у дітей, хворих на бронхіальну астму, виявлені зміни ВНС з ознаками її виснаження і зниження адаптивних можливостей, порушення серцевого ритму і провідності, синдром сполучнотканинної дисплазії серця, порушення гемодинаміки і ознаки адаптивного ремоделювання серця [132]. Відсутність контролю над БА і використання бронходилататорів короткої дії сприяють розвитку або посиленню кардіоваскулярних порушень.

У теперішній час встановлено, що для БА властиві зміни ВР респіраторного тракту і вегетативного контролю в цілому, дисбаланс між гальмівними і збудливими нервовими впливами [131]. Патофізіологічні механізми, що визначають зміни ВР при БА, є комплексними, вони повністю ще не розкриті, але багато в чому пов'язані з алергічним запаленням. Для БА характерно оголення іритантних рецепторів бронхів внаслідок десквамації бронхіального епітелію, вплив прозапальних цитокінів на сенсорні закінчення аферентних нервів, формування міжклітинного набряку, що впливає на нервово-рефлекторну провідність. Активація сенсорних нервів, під впливом медіаторів запалення, провокує спазм гладкої мускулатури бронхів і гіперсекрецію слизу в респіраторному тракті, вазодилатацію та синтез оксиду азоту. Водночас і нейрогенні ефекти можуть впливати на природу запальної відповіді, редукуючи запалення або посилюючи його за рахунок прозапальних трансмітерів. Вегетативна регуляція респіраторного тракту здійснюється парасимпатичним і симпатичним відділами ВНС, їх вплив на дихальні шляхи часто (але не завжди)

буває протилежним. ВНС регулює тонус гладкої мускулатури бронхів, бронхіальну секрецію, кровотік, мікрovasкулярну проникність, міграцію і функціонування клітин запалення та інші процеси [133].

Є думка, що вегетативні зрушення доцільно визначати за допомогою вегетативного індексу, який може бути використаний для реєстрації в динаміці напрямку та величини змін вегетативного тону. У даний час в педіатрії для характеристики вегетативного тону використовуються математичні моделі оцінки вегетативних показників – індекс Кердо [134].

Дизрегуляторні зміни вегетативної нервової системи на різних етапах формування БА характеризуються поступовим наростанням ваготонії, неадекватною реакцією на навантаження і швидким виснаженням компенсаторних механізмів у процесі відновлення гомеостазу. Їх декомпенсація сприяє клінічній маніфестації захворювання. У хворих на БА виявлено взаємозв'язок між показниками активності симпатичного відділу і параметрами, котрі характеризують прохідність дрібних бронхів, що свідчить про формування на рівні периферичного контуру ВНС загальної регуляції між серцево-судинною і дихальною системами [134, 135].

Разом з тим, складність інтерпретації, відсутність узгоджених позицій, трудомісткість виконання багатьох досліджень і необхідність спеціального обладнання ускладнюють використання вегетативних параметрів в клінічній практиці при веденні пацієнтів з астмою [133]. Крім того, в даний час існують поодинокі дослідження, присвячені вивченню вегетативної функції у дітей з БА при різному рівні контролю БА [39].

Таким чином, незважаючи на зацікавленість, що зберігається до дослідження вегетативних змін у дітей з БА, дана тема залишається предметом дискусій, і в даний час практично не вивчені питання динаміки параметрів ВНС у пацієнтів з різним рівнем контролю БА, в тому числі із залученням методів, доступних в практичній охороні здоров'я на будь-якому етапі надання медичної допомоги [37].

Крім того, залишаються недостатньо вивченими такі фенотипові особливості дитячого організму як конституційний тип, соматотип, рівень загального Ig E сироватки крові, з урахуванням їх впливу на ступінь тяжкості та контроль БА у дітей. Відомо, що у дорослих ожиріння сприяє тяжкій неконтрольованій астмі, а рівень Ig E не впливає на тяжкість хвороби [127].

Функціональний стан внутрішніх органів тісно пов'язаний із сформованим в онтогенезі соматотипом. І в цьому дихальна система не є винятком. У літературних джерелах зустрічаються дані про взаємозв'язок соматотипу із показниками спірометрії [48, 49]. У той же час існує протилежна думка і про те, що соматотип не впливає на ріст і розвиток дихальної функції [50]. Вивчаючи взаємозв'язок конституційних типів у дітей та функції зовнішнього дихання в умовах великого промислового міста, А. Іванова [51] виявила, що в екологічно несприятливому районі діти брахіморфного і мезоморфного типів конституції мають найменші вентиляційні показники (життєву ємність легень, форсовану життєву ємність легень, резервний об'єм вдиху), а для дітей з доліхоморфним типом конституції типовими є стабільні параметри системи зовнішнього дихання, незалежно від рівня промислового забруднення.

Комплексний аналіз клініко-лабораторних показників, які обумовлюють визначення соматотипових характеристик, є перспективним у пошуку факторів ризику розвитку тяжких форм захворювання та в прогнозуванні контролю БА у дітей, що і зумовило виконання даної роботи.

Фізичні можливості дітей є результатом взаємодії вродженого нейрофізіологічного статусу й зовнішніх чинників, адаптація до яких формує поточний морфофункціональний стан [136]. Вивчаючи фізичний розвиток, не можна не враховувати, що він підпорядковується таким основним закономірностям, як гетерохронність, статевий диморфізм, генетична та соціально-екологічна зумовленість [137]. Відомо, що кожна зі складових частин конституції на різних етапах індивідуального розвитку перебуває під генетичним контролем, при цьому складники конституції мають хвилеподібний характер розвитку в різні вікові періоди [138, 139, 140].

На думку деяких авторів, соматотип у дитини означає не стільки тип тілобудови, скільки темпову характеристику зростання: мікросоматотип – уповільненого, макросоматотип – прискореного, мезосоматотип – середній темп зростання. При дизгармонійному розвитку соматотип не визначається [141].

Конституційні особливості індивіда – одна з найбільш інтегративних антропологічних характеристик організму. Особливо актуальним є конституційний підхід при вивченні організму дітей, що характеризується варіабельністю ростових процесів та загостреною чутливістю до антропогенних чинників [142]. Достатньо стабільним і значною мірою генетично обумовленим в онтогенезі людини виступає соматотип як зовнішнє, морфологічне відображення конституції. Це прогностичний комплекс ознак, що дозволяє передбачити особливості організму та його відповідь на вплив зовнішнього середовища. Мінливість соматотипу з віком зменшується. Таким чином, з допомогою соматотипологічного підходу можна впорядкувати знання про вікові та статеві особливості окремих систем та органів, зокрема дихальної системи.

Так, проведене дослідження виявляє суттєві конституційні відмінності здорових дітей та хворих на бронхіальну астму [143]. Прогностичні (дерматогліфіка) та констатуючі (антропометричні показники, соматотип) конституційні ознаки є специфічними гено- та фенотиповими маркерами схильності до розвитку бронхіальної астми у дітей.

Проведено спроби прослідкувати конституційну залежність перебігу БА у різних вікових групах. Встановлено вірогідне збільшення ендоморфного компонента соматотипу у хворих на бронхіальну астму, як міських, так і сільських хлопчиків або дівчаток, порівняно з групами здорових дітей. При комплексній оцінці антропометричних ознак, яка враховувала розвиток трьох компонентів маси тіла, виявлено, що грудний соматотип у 60,87 % чоловіків, хворих на бронхіальну астму, визначався істотно частіше, порівняно зі здоровими (29,17 %). При цьому у жінок з цією патологією вдвічі частіше виявлявся лептосомний тип конституції (28,57 %), порівняно зі здоровими (10,4 %). Фенотиповими предикторами легкого перебігу бронхіальної астми у

чоловіків є грудний соматотип, у жінок – лептосомний тип конституції. Поширеність грудного соматотипу (87,50 %) серед чоловіків і лептосомної конституції (52,38 %) серед жінок з легким перебігом бронхіальної астми істотно вища, порівняно з хворими, що мають тяжкий перебіг (відповідно 25,0 %; 8,33 %) [29]. Фактором схильності до розвитку бронхіальної астми є незбалансованість стенопластичного типу для жінок і астенічного для чоловіків.

Отже, аналізуючи клініко-анамнестичні дані, слід враховувати вік, стать дитини та інші особливості, які мають суттєвий вплив на розвиток БА у дітей. Одним із критеріїв, який впливає на розвиток формування захворювання, є сукупність морфо-функціональних характеристик індивіда, тобто тип соматичної конституції дитини, або фенотип.

Однак, незважаючи на ряд наукових публікацій, що підтверджують зв'язок конституційних характеристик організму людини з фізіологічним станом її органів і систем, даних про взаємозв'язок морфо-функціональних параметрів дихальної системи з соматотипологічними особливостями висвітлено недостатньо та суперечливо.

Таким чином, бронхіальна астма у дітей потребує подальшого вивчення із визначенням та оцінкою факторів, пов'язаних із розвитком неконтрольованого перебігу хвороби, що модулюють природну історію бронхіальної астми і забезпечують обґрунтування стратегії управління (контролю) даним захворюванням.

Отже, аналізуючи дані літературних джерел, можна зробити наступні висновки:

1. Проблема контролю бронхіальної астми у дітей є актуальним і недостатньо вирішеним питанням на даний час.
2. Фенотипова кластеризація дає змогу виявляти контингенти підвищеного ризику розвитку неконтрольованого перебігу БА.
3. Знання клінічних і біологічних фенотипів хвороби сьогодні є необхідною умовою при розробці персоналізованої терапії та покращення контролю БА.

4. ФЗД у дітей має особливості, що потребують ретельного вивчення для більш адекватної оцінки контролю БА.
5. Проведення бронходилатаційної проби з сальбутамолом не завжди дає змогу адекватно оцінити наявність бронхоспазму, що потребує пошуку альтернативних варіантів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Критеріями включення об'єктів вивчення у дослідження були:

- 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. до включення дитини у дослідження;
- здатність дитини або її батьків (опікуна) до адекватної співпраці в ході дослідження;
- письмова згода батьків (опікунів) 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.

Критерії виключення об'єктів вивчення із дослідження:

- наявність тяжких захворювань (туберкульозу, печінкової, ниркової недостатності та ін.), які суттєво впливають на стан хворого, клінічні та імунологічні показники;
- вік до 6 років;
- відмова батьків (опікунів) або/та пацієнтів від обстеження, а також відмова пацієнта (добровольця) від участі у наукових клінічних дослідженнях.

У дослідження, відповідно до наведених критеріїв, було включено 107 дітей, хворих на БА з неконтрольованим або частково контрольованим

перебігом, які протягом 2015-2018 рр. обстежувались і лікувались у відділенні дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України (амбулаторно чи стаціонарно). Діти були розподілені на групи за рівнями контролю БА: група I (неконтрольована БА) – 61 (57,0 %) дитина, група II (частково контрольована БА) – 46 (43,0 %) дітей (табл. 2.1.1). Серед обстежених було дівчаток 32 (29,9 %), хлопчиків – 75 (70,1 %). Мешканців міст – 95 (88,8 %), сіл – 12 (11,2 %), що можна пояснити як кращим екологічним становищем довкілля, так і нижчим рівнем інфраструктури, в тому числі надання медичної допомоги. Середній вік дітей у групі I складав $(10,5 \pm 0,4)$, у групі II – $(10,0 \pm 0,5)$ роки.

Вік є одним із найвагоміших критеріїв, що визначає перебіг БА у дитини [112]. Тому серед обстежених дітей, хворих на БА, були виділені наступні вікові категорії: школярі 6-11 років – 69 (64,5 %) осіб; підлітки 12-18 років – 38 (35,5 %) осіб. Діти, віком від 3 до 5 років у ході дослідження послужили критерієм виключення у зв'язку з неможливістю проведення їм спірографії.

Таблиця 2.1.1

Розподіл дітей за віком при неконтрольованій і частково контрольованій БА на етапі включення в дослідження (візит 1)

Вік, роки	Групи за рівнем контролю БА			
	I (n = 61)		II (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
6-11	38	62,3	31	67,4
≥ 12	15	37,7	23	32,6

Примітка. Достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Було встановлено, що рівень контролю БА залежав від статі обстежених дітей, кількість хлопчиків вдвічі переважала дівчат (табл. 2.1.2), що співпадає з думкою інших науковців, які вважають чоловічу стать додатковим чинником ризику розвитку БА у дітей [146].

Таблиця 2.1.2

**Розподіл дітей за статтю при неконтрольованій і частково контрольованій
БА на етапі включення в дослідження (візит 1)**

Стать	Групи за рівнем контролю БА			
	I (n = 61)		II (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
Дівчатка	15	30,8	17	34,0
Хлопчики	46	69,2	29	66,0

Примітка. Достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

За астма-стажем розподіл хворих у групах порівняння не відрізнявся. Середня тривалість БА зростала з віком дитини й складала: в осіб 6-11 років – $31,8 \pm 3,7$ міс., у 12-річних і старше – $72,6 \pm 14,1$ міс. Всі діти мали астма-стаж більше двох років, що за даними літератури, має негативний вплив на прогноз БА [3, 4].

За ступенем тяжкості БА структура обстежених була майже однаковою: легкий персистуючий перебіг БА був у 39 дітей (37,4 %), середньотяжкий – 49 (44,8 %) дітей, тяжкий – 19 (17,8 %) дітей, хоча спостерігалася тенденція до більшої частоти випадків тяжкої БА з неконтрольованим перебігом, ніж з частково контрольованим: 23,0 % проти 10,9 %, $p > 0,05$ (табл. 2.1.3).

За етіологічним чинником відмічалася алергічна БА у 68 (63,5 %) дітей, неалергічна – 22 (63,5 %), змішана – 17 (15,9 %) дітей. Алергічну БА встановлювали на основі анамнестичних даних: загострення БА в минулому під дією алергенів, наявність супутніх алергічних захворювань, позитивних даних алергологічного обстеження (прік-тести, рівні специфічних Ig E, молекулярна алергодіагностика).

Таблиця 2.1.3

Розподіл дітей за ступенем тяжкості при неконтрольованій і частково контролюваній БА на етапі включення в дослідження (візит 1)

Ступінь тяжкості БА	Групи за рівнем контролю БА			
	I (n = 61)		II (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
Легка	18	29,5	21	45,6
Середньотяжка	29	47,5	20	43,5
Тяжка	14	23	5	10,9

Серед обстежених хворих супутні алергічні стани мали 68 (63,5 %) дітей (група I – 46 (75,4 %) дітей, група II – 22 (47,8 %) дитини, $p < 0,05$), серед яких алергічний риніт спостерігався у 51,5 %, алергічний кон'юнктивіт – 4,4 %, atopічний дерматит – 19,1 %, медикаментозна алергія – 8,8 %, харчова алергія – 10 %. Структура супутніх алергічних захворювань істотно не відрізнялася у хворих залежно від рівня контролю БА, що видно з даних табл. 2.1.4.

Таблиця 2.1.4

Структура супутніх алергічних станів у хворих на персистуючу БА дітей у залежності від рівня контролю БА при вступі в клініку (візит 1)

Супутні алергічні хвороби	Групи хворих за рівнем контролю БА			
	I (n = 61)		II (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
Алергічний риніт	26	42,6*	9	19,6*
Алергічний кон'юнктивіт	2	3,3	1	2,2
Атопічний дерматит	8	13,1	5	10,9
Медикаментозна алергія	1	1,6	5	10,9
Харчова алергія	9	14,8	2	4,3

Примітки:

1. * – достовірна різниця між групами ($p < 0,05$);
2. Загальна сума відсотків у межах групи не відповідає 100 %, оскільки у більшості дітей мало місце поєднання кількох супутніх алергічних станів.

2.2 Методи досліджень

Враховуючи практичну спрямованість технології лікування БА у дітей, яку планувалося розробити, аналізували фактори та показники, що легко можуть бути визначені практикуючим лікарем, у тому числі на амбулаторному етапі надання медичної допомоги.

Для вирішення поставлених завдань дослідження застосовувалися загально-клінічні та спеціальні методи обстеження хворих: збір скарг, вивчення анамнезу життя та хвороби; фізикальне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация); соматометрія (вимірювання маси і довжини тіла, периметра грудної клітки); функціональні – спірометрія (дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД)); лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники крові, визначення загального Ig E); рентгенографія органів грудної клітки та придаткових пазух носа (за показаннями); УЗД органів черевної порожнини (за показаннями); ЕКГ; огляд отоляринголога, алерголога.

З метою всебічної оцінки стану здоров'я дітей, особливостей перебігу БА, у першу чергу ретельно збирали анамнестичні дані шляхом опитування батьків і дітей старшого віку, що підтверджувалося відповідною медичною документацією: історія розвитку дитини (медична форма 112); медичні виписки; епікризи тощо. Вік початку захворювання встановлювали за документально підтвердженим діагнозом БА у медичній формі 112 або у виписці зі стаціонару. Тривалість захворювання розраховували на момент включення дитини в дослідження, у місяцях.

Після отримання всіх необхідних анамнестичних даних діти проходили клініко-інструментальне обстеження та тестування за допомогою спеціальних

опитувальників (ACT та ACT-C, ACQ, PAQLQ(S)) із високою валідністю, які давали змогу більш об'єктивно визначати рівень контролю астми та якість життя досліджуваних хворих. Потреба у застосуванні валідних опитувальників була спричинена тим, що більшість хворих та їх батьків, а також нерідко й лікарі, недооцінюють симптоми захворювання.

Таблиця 2.2.1

**Ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за критеріями
уніфікованого протоколу [64]**

Показники	Ступінь тяжкості БА			
	інтермітуюча (епізодична)	персистуюча		
		легка	середньотяжка	тяжка
денні симптоми	< 1 разу на тиждень	> 1 разу/тиждень, але < 1разу/добу	щоденно	щоденно
нічні симптоми	< 2 разів на місяць	> 2 разів на місяць	> 1 разу/тиждень	часті симптоми
загострення	короткотривалі (від декількох годин до декількох днів)	порушують активність і сон		часті загост- рення
FEV ₁ або PEF (від належного), %	≥ 80,0	≥ 80,0	60,0-80,0	≤ 60,0
добові коливання PEF або FEV ₁ , %	< 20,0	20,0-30,0	> 30,0	> 30,0

За результатами скринінгового обстеження у перші 1-2 дні (візит 1) уточнювали клінічний діагноз астми за етіологією, ступенем тяжкості перебігу, рівнем поточного контролю, наявністю дихальної недостатності та ускладнень. Діагноз БА, а також ступінь її тяжкості та рівень контролю встановлювали на підставі наказу МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 [64].

За тяжкістю перебігу персистуючої БА розрізняли легку, середньотяжку та тяжку. Ступінь тяжкості астми визначали за частотою, виразністю, тривалістю нападів, реакцією на терапію бронходилататорами (табл. 2.2.1).

У кожного хворого визначали рівень контролю перебігу БА: контроль – ступінь зменшення або усунення різних проявів БА на фоні базисної терапії; ремісія – повне усунення симптомів захворювання на тлі відміни базисної терапії.

Таблиця 2.2.2

Діагностичні критерії рівня контрольованості БА у дітей за уніфікованим протоколом [64]

Показники	Контрольована БА (все перераховане)	Частково контрольована (наявність будь-якого прояву впродовж тижня)	Неконтрольована БА
1	2	3	4
денні симптоми	немає (≤ 2 епізодів на тиждень)	> 2 епізодів на тиждень	наявність 3 та більше ознак частково контрольованої БА впродовж тижня
обмеження активності	Немає	є будь-якого прояву	

Продовж. табл. 2.2.2

1	2	3	4
нічні симптоми / пробудження	Немає	є будь-якого прояву	
потреба в препаратах невідкладної допомоги	немає (≤ 2 епізодів на тиждень)	> 2 епізодів на тиждень	
показники функції легень (PEF або FEV ₁)	Норма	$< 80,0$ % від належної величини (або найкращого показника даного пацієнта)	
загострення	Немає	1 або $>$ на рік*	будь-який тиждень із загостренням

Примітка. * – кожне загострення потребує негайного перегляду базисної терапії та оцінки її адекватності; за визначенням, розвиток загострення свідчить про те, що БА неконтрольована.

Ефективність терапії оцінювали у дітей за рівнем поточного контролю астми – рівень контролю БА за останні 3 місяці лікування відповідно до кроку терапії за критеріями Уніфікованого протоколу [64]. Класифікація БА за рівнем контролю наведена в табл. 2.2.2.

Загальний контроль БА складається з 2-х компонентів: поточного контролю (виразність симптомів і функціонального статусу хворого в даний момент часу) та довготривалих складових – "майбутніх ризиків" (ризик розвитку загострень, нестабільність захворювання або повторювані епізоди втрати

контролю, перманентне погіршення легеневої функції і небажані ефекти лікування).

Лікування хворих проводилося препаратами-контролерами, згідно Уніфікованого протоколу [64]. При визначенні добової дози ІГКС орієнтувались на дані табл. 2.2.3.

Засоби, які забезпечують контроль за перебігом БА, складаються з препаратів-контролерів із протизапальною дією та можуть призначатися в якості монотерапії або в поєднання з бронхолітиками тривалої дії (базисна терапія): ІГКС – препарати першого вибору при неконтрольованій астмі; системні ГКС; АЛТР, пероральні лікарські форми; LABA – тільки в комбінації з ІГКС (застосування у вигляді монотерапії неприпустиме через можливий розвиток побічних ефектів – гіпокаліємії та смерті); метилксантини тривалої дії, як препарати резерву та додаткові бронхолітики у хворих на тяжку астму; кромони – менш ефективні порівняно з ІГКС і АЛТР; таргетні препарати – анти-IgE антитіла, рекомбінантні гуманізовані моноклональні.

У дітей молодшого шкільного віку при недостатній ефективності середніх доз ІГКС, терапію посилювали шляхом додавання АЛТР і/або LABA, оскільки відповідно до сучасних міжнародних і вітчизняних керівництв остаточних даних щодо безпеки комбінованих препаратів у них поки немає [3, 64, 147].

Таблиця 2.2.3

Еквівалентні добові дози ІГКС для дітей різного віку [23]

Препарат	Вік, роки	Дози, мкг		
		низькі	Середні	високі
1	2	3	4	5
Беклометазону діпропіонат HFA	6-12	50-100	> 100-200	> 200
Будесонід DPI ^c		100-200	> 200-400	> 400
Флютиказону пропіонат DPI		100-200	> 200-400	> 400

Продовж. табл. 2.2.3

1	2	3	4	5
Флютиказону пропіонат HFA		100-200	> 200-500	> 500
Беклометазону діпропіонат CFC ^c	$\geq$ 12	200-500	> 500-1000	> 1000-2000
Беклометазону діпропіонат HFA		100-200	> 200-400	> 400
Будесонід DPI		200-400	> 400-800	> 800-1600
Флютиказону фураат DPI		100	–	200
Флютиказону пропіонат DPI or HFA		100-250	> 250-500	> 500

Примітка. HFA – гідрофторалкановий пропелент, DPI – сухопорошковий інгалятор, CFC – або хлорфторвуглецевий пропелент.

Для оцінки рівня контролю БА у дітей були використані опитувальники по контролю астми – ACQ (Asthma Control Questionnaire) і тест з контролю БА – АСТ (Asthma Control Test), які рекомендовані робочою групою експертів із лікування астми та алергії у дітей: АСТ-тест – для дітей віком від 12 років, АСТ-С-тест (Childhood Asthma Control Test) – для дітей молодших 12 років [148].

Для ACQ встановлено мінімальну клінічно значущу відмінність – 0,5 бали, що свідчить про його високу чутливість. Збільшення на 1 бал – підвищення ризику загострення БА на 50,0 %, на 0,5 бали – ризик складатиме 23,0 % [149, 150]. Загальний бал ACQ обчислюється як середнє арифметичне для 7-ми відповідей – сума балів $\leq 0,75$ – хороший контроль; 0,76-1,4 – частковий контроль, $\geq 1,5$ – поганий контроль БА [145, 151].

Астма-контроль тест (АСТ-тест) є спеціально розробленим інструментом оцінки контролю БА у дітей відповідно віку: АСТ-дитячий (АСТ-С) – для дітей від 4 до 11 років, де існують 4 запитання для дитини та 3 – для батьків (табл.

2.2.4), та АСТ-тест – для дітей старше 12 років, на запитання якого вже відповідає лише дитина.

Таблиця 2.2.4

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

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

Окремо виділені запитання для батьків:

– як часто за останні 4 тижні Ваша дитина мала будь-які симптоми БА вдень?

– як часто за останні 4 тижні у Вашої дитини було свистяче дихання внаслідок БА вдень?

– як часто за останні 4 тижні Ваша дитина прокидалася вночі внаслідок БА?

Варіанти відповідей: "5" – жодного разу, "4" – 1-3 дні, "3" – 4-10 днів, "2" – 11-18 днів, "1" – 19-24 дні, "0" – кожний день.

Якщо результат тесту ≤ 19 балів – вважається, що БА контролюється недостатньо, якщо ≥ 20 балів – БА контролюється ефективно.

Таблиця 2.2.5

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

Питання	Варіанти відповіді
1	2
Як часто протягом останніх 4-х тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)?	1 – весь час 2 – дуже часто 3 – іноді 4 – зрідка 5 – ніколи
Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання?	1 – частіше, ніж 1 раз на день 2 – 1 раз на день 3 – від 3 до 6 разів на тиждень 4 – 1-2 рази на тиждень 5 – жодного разу
Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви прокидались вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистючого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)?	1 – ≥ 4 ночей за тиждень 2 – 2-3 ночі за тиждень 3 – раз на тиждень 4 – 1-2 рази 5 – жодного разу

Продовж. табл. 2.2.5

1	2
Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор “швидкої допомоги” або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1 – ≥ 3 рази на день 2 – 1-2 рази на день 3 – 2-3 рази на день 4 – ≤ 1 рази на тиждень 5 – жодного разу
Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдавалося контролювати астму протягом останніх 4-х тижнів?	1 – зовсім не вдавалося 2 – погано 3 – в деякій мірі 4 – добре 5 – повністю вдавалось контролювати
Загальна оцінка (сума балів)	

У дітей старше 12 років АСТ - тест (табл. 2.2.5) містить 5 запитань, на які відповідають діти.

Якщо результат тесту < 20 балів – БА не контролюється, від 20 до 24 балів – БА контролюється недостатньо, 25 балів – БА ефективно контролюється.

Якість життя хворих на БА оцінювали шляхом опитувальника «Якість життя хворих на бронхіальну астму», адаптованого для дітей від 7 до 17 років – Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire або PAQLQ, що запропонувала професор МакМастерського університету Канади Elizabeth Juniper [152-153].

В цьому дослідженні для анкетування дітей використовували модифікацію опитувальника PAQLQ(S)-IA-Ukraine, який є ідеальним інструментом для оцінки впливу за останні 7 днів на якість життя різних заходів із ведення БА. Невелика кількість питань дозволяла дітям швидко проходити опитування.

Опитувальник PAQLQ(S)-IA-Ukraine складається з 2 форм: карта для самостійного заповнення хворим; лист-інтерв'ю, в яку лікарем заносяться відповіді хворого після ретельного роз'яснення питання, що робить дану форму більш точною. Форма для хворого містить 23 запитання, що класифіковані в 3

доменах – симптоми, обмеження активності, емоційна функція. Відповіді дитина обирає з карток відповідей – із зеленої чи блакитної, про що вказується в кожному питанні. У кожній картці є по 7 градацій відповідей від першого (1 бал – найгірший контроль) до сьомого (7 балів – найкращий контроль).

За результатами PAQLQ(S) обчислювали інтеграційний показник якості життя в балах (середній бал суми середніх балів 3-х розділів опитувальника) – загальну якість життя. Та окремо за доменом «симптоми» оцінювали контроль БА.

Таблиця 2.2.6

Питання та варіанти відповідей за опитувальником PAQLQ(S)

Питання	Варіанти відповідей (як турбувало або скільки часу турбувало)						
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
1	2	3	4	5	6	7	8
Фізичні навантаження	надзвичайно	сильно	достатньо	дещо	трохи	майже не турбувало	не турбувало
Перебування з тваринами	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Зайняття справами з друзями та родиною	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Кашель	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Засмучений і сердитий через астму не можеш займатися, чим хочеш	весь час	більшість часу	достатньо часу	деякий час	іноді	майже ніколи	ніколи

Продовж. табл. 2.2.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Втомлений	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Турбувався, переймався	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Напад астми	надзви- чайно	сильно	дос- татньо	дещо	трохи	майже не турбу вало	не турбу вало
Розлючений	весь час	більші сть часу	достат ньо часу	деякий часу	іноді	майже нікол и	нікол и
Свистяче дихання	Надзви чайно	сильно	достат ньо	дещо	трохи	майже не турбу вало	не тур- бувал о
Роздратований	весь час	більші сть часу	достат ньо часу	деякий часу	іноді	майже нікол и	нікол и
Відчуття стиснення в грудях	надзви- чайно	сильно	достат ньо	дещо	трохи	майже не турбу вало	не тур- бувал о
Почуваєшся не таким як усі або зайвим	весь час	більші сть часу	достат ньо часу	деякий часу	іноді	майже нікол и	нікол и

Продовж. табл. 2.2.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Задишка	надзвичайно	сильно	достатньо	дещо	трохи	майже не турбувало	не турбувало
Засмучений, не можеш виконувати справи, як інші	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Прокидаєшся вночі	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Незручно	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Не вистачає повітря	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Не можеш виконувати справи, як інші	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Труднощі з нічним сном	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Наляканий нападами астми	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -
Заважало займатися усіма справами	надзвичайно	сильно	достатньо	дещо	трохи	майже не турбувало	не турбувало
Глибоке дихання	весь час	більшість часу	достатньо часу	деякий часу	іноді	майже ніколи	ніколи

Зважували дітей на важільних терезах, зріст вимірювали у стоячому положенні вертикальним зростоміром. Вимірювання окружності грудної клітки проводили в стані спокою дитини з опущеними руками. Початок сантиметрової

стрічки знаходився в лівій руці збоку пахви, позаду стрічка проходила під кутом лопаток, а спереду – по нижньому краю ореоли. У дівчаток з розвиненими грудними залозами спереду стрічка проводилась по четвертому ребру над грудними залозами в місці переходу шкіри з грудної клітки на залозу.

Як узагальнений безпосередній показник гармонії будови тіла людини, непрямий показник правильного харчування та здоров'я, як скринінг на надмірну масу тіла та ожиріння також визначався індекс маси тіла або індекс Кетле (body mass index, BMI) [154]:

$$\text{BMI} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)} \quad (2.2.1)$$

Проводили оцінку показника за наступними критеріями: при значенні BMI $\leq 18,0$ – недостатня маса тіла, BMI від 18 до 24,9 – маса тіла нормальна, BMI від 25 до 29,9 маса тіла надлишкова, ≥ 30 – ожиріння.

Співвідношення зросту і маси тіла, а також віку і статі дитини встановлюється за допомогою так званих «кривих перцентилей».

Окрім того, для оцінки гармонійності фізичного розвитку використовували індекс Пушкарьова [155], який визначався за формулою 2.2.2:

$$I = (L - P) \cdot L / (K \cdot 2T), \quad (2.2.2)$$

де L, см – довжина тіла;

P, кг – маса тіла;

T, см – об'єм грудної клітки;

K – коефіцієнт гетерохронності (несвоєчасності) розвитку.

Для кожної групи хлопчиків і дівчаток існують розраховані сучасні значення коефіцієнта гетерохронності за антропометричними даними та середніми показниками фізичного розвитку і за перцентильними стандартами (табл. 2.2.7).

Таблиця 2.2.7

Коефіцієнти гетерохронності індексу направленості морфологічного розвитку Пушкарьова

Вік (роки)	Стать	
	Дівчата	Хлопці
6	1,029	1,009
7	1,038	1,017
8	1,061	1,046
9	1,093	1,076
10	1,117	1,094
11	1,115	1,139
12	1,145	1,138
13	1,121	1,146
14	1,091	1,158
15	1,067	1,139
16	1,036	1,134
17	1,091	1,106

Антропометричні дослідження включали: вимірювання маси і довжини тіла, периметра грудної клітки. Антропометрію проводити вранці, натще перед сніданком.

Досить об'єктивним і інформативним індексом оцінювання гармонійності розвитку дитячого організму є індекс Пушкарьова, який враховує індивідуальні особливості кожної дитини (табл. 2.2.8).

Індекс Пушкарьова характеризує ступінь гармонійності чи дизгармонійності розвитку дитини, що можна використовувати як об'єктивну оцінку для визначення індивідуальних лікувальних заходів.

Таблиця 2.2.8

Оцінка гармонійності фізичного розвитку за індексом Пушкарьова

Індекси	Соматотип				
	пікноїдний (макросомальний)		нормостеноїдний (мезосомальний)	астеноїдний (мікросомальний)	
	дизгармонійний розвиток		гармонійний розвиток	дизгармонійний розвиток	
	II ступінь відхилення	I ступінь відхилення		I ступінь відхилення	II ступінь відхилення
індекс Пушкарьова	79 і менше	80-94	95-110	111-125	126 і більше

Гетерохронність розвитку індивіда виявляється у нерівномірності дозрівання та росту різних структур, функцій і систем організму. Гетерохронність розвитку сучасних дітей характеризується прискореними темпами росту, збільшенням розмірів тіла та прискоренням статевого дозрівання при низьких показниках функціональних можливостей, що відповідають паспортному віку, або, навіть, є нижчим за їх стандарти. Отже, помилковою можна вважати характеристику фізичного розвитку тільки за лінійними та ваговими показниками. Його адекватна оцінка вимагає врахування результатів тестування функціональних можливостей організму [50].

БА прийнято вважати хворобою переважно однієї системи, а порушенням функцій інших органів приділяється недостатньо уваги, хоча її перебіг супроводжується також змінами у серцево-судинній системі, що обумовлено як тісним функціональним взаємозв'язком органів дихання і кровообігу, так і фармакокінетикою/фармакодинамікою лікарських засобів. Тому вивчали інтегральний індекс функціональних змін всіх систем (ІФЗ), що характеризує адаптаційний потенціал організму [157, 158]. ІФЗ обраховували за формулою 2.2.3:

$$\text{ІФЗ} = 0,011 \cdot \text{ЧСС} + 0,014 \cdot \text{САТ} + 0,008 \cdot \text{ДАТ} + 0,014 \cdot \text{В} + 0,009 \cdot \text{МТ} - 0,009 \cdot \text{Зр} - 0,27, \quad (2.2.3)$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень;

САТ – систолічний артеріальний тиск;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;

В – вік, кількість років;

МТ – маса тіла, кг;

Зр – зріст, см.

За отриманими показниками рівень адаптаційного потенціалу встановлювали за шкалою:

– $\text{ІФЗ} < 2,6$ – задовільна адаптація, функціональні можливості хороші, механізми адаптації стійкі, дія несприятливих факторів життя успішно компенсується мобілізацією внутрішніх резервів, профілактичними заходами;

– $\text{ІФЗ} = 2,6-3,09$ – напруга механізмів адаптації, задовільні функціональні можливості, практично здорові;

– $\text{ІФІ} = 3,10-3,49$ – незадовільна адаптація, недостатні функціональні можливості;

– $\text{ІФІ} \geq 3,50$ – зрив адаптації, рівень функціональних можливостей знижений, виразні порушення процесів адаптації.

Артеріальний тиск вимірювали традиційним методом за Н.С. Коротковим [159].

Для характеристики вегетативного тонузу використовувався індекс Кердо [160], який розраховували за формулою 2.2.4:

$$\text{ВІ} = (\text{САТ} - \text{ДАТ}) / \text{П} \cdot 100, \quad (2.2.4)$$

де САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.;

П – частота серцевих скорочень, уд/хв.

При значенні індексу "> 1" переважає симпатикотонія, при "< 1" – ваготонія, якщо "0" – стан ейтонії.

Спірометричне дослідження функції зовнішнього дихання хворим проводилося відповідно до принципів ATS/ERS (2005-2014) [161, 162]. Враховуючи, що динамічні легеневі та об'ємні потоки вимірюються при проведенні форсованого видиху, коли під час респіраторного маневру докладається максимальне зусилля, із трьох спроб форсованого видиху відбиралася та аналізувалася краща за отриманими значеннями. Потім проводилося порівняння з індивідуальною нормою. Для кожного пацієнта величина індивідуальної норми розраховувалася з урахуванням віку, статі, зросту, умов проведення дослідження: температури, вологості, атмосферного тиску.

Дослідження ФЗД проводили дітям у ранкові години (до 11 годин), до прийому ліків, на комп'ютерній спірометричній системі «MasterScreen» 'VIASYS' (Німеччина). Перед проведенням спірометрії обов'язково дотримувалися періоду вимивання ліків: за 12 год. до проведення тесту не використовувалися бета-2-агоністи пролонгованої дії, за 6 год. – бета-2-агоністи короткої дії. Перед проведенням ФЗД пацієнт залишався в приміщенні кабінету спірометрії для відпочинку протягом 10 хвилин до початку тесту.

Усі пацієнти дотримувалися вимог: за 2 години до проведення тесту виключався вплив низьких температур, пасивного куріння, запиленого приміщення чи різких запахів (парфуми, побутова хімія тощо); не вживали чаю, шоколаду, газованих напоїв та інших продуктів із кофеїном або дуже холодних. Ступінь функціональних порушень оцінювався за загальноприйнятими показниками – об'ємні та швидкісні показники форсованого видиху: життєва ємність легень (VC); форсована життєва ємність легень (FVC); абсолютний (FEV_1) та відносний (FEV_1/FVC) об'єм форсованого видиху протягом першої секунди; максимальна швидкість видиху (MEF), індекси – 75, 50, 25 відзначають точку виміру швидкості на петлі потік-об'єм (в процентах від форсованої життєвої ємності), що залишається в легенях на момент вимірювання (MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25}). Практична оцінка ступеня зниження показників проводилася на підставі градацій нормальних значень і відхилень від норми основних показників

кривої петлі «потік-об'єм». Оцінку отриманих показників проводили за даними, що наведені в табл. 2.2.9.

Таблиця 2.2.9

Стандартизована оцінка спірометричних показників

Показники	Оцінка спірометричних показників			
	норма	умовна норма	порушення помірні	порушення значні
FVC, %	88-112	80-87	65-79	< 65
FEV ₁ , %	88-112	81-87	66-80	< 66
PEF, %	82-118	71-81	47-70	< 47
MEF ₇₅ , %	87-118	74-86	51-73	< 51
MEF ₅₀ , %	84-120	72-83	48-71	< 48
MEF ₂₅ , %	79-129	62-78	27-61	< 27

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. Для дітей до 12 років використовували 2 вдихи сальбутамолу, старше 12 років – 4 вдихи. Через 15 хвилин проводилася повторно ФЗД та оцінювалася зміна всіх показників для визначення реакції бронхів на спазмолітик, передусім приріст показника об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV₁). При прирості FEV₁ > 12,0 % проба вважалася позитивною [161-163]. Наступного дня за тією самою методикою хворим проводилося визначення ФЗД з формотеролом фумарат у дозі 12 мкг (у вигляді сухого порошку в капсулі для інгаляційного застосування через циклохалер нового покоління).

Рівень сироваткового IgE оцінювали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і обліком на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant, BioTek (USA) [164].

У випадку нормального розподілу змінних в межах кожної серії, статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами параметричного аналізу з обчисленням середнього арифметичного (M) і похибки середнього арифметичного (m). Для порівняння незалежних спостережень і зв'язаних серій спостережень застосовувався t -критерій Стюдента. При аналізі тих показників і результатів, що не підпорядковувалися нормальному розподілу, були використані непараметричні критерії – двопараметричний критерій Уїлкоксона. Для визначення достовірності різниці між частотними показниками використовували метод альтернативного варіювання [165].

При попарному порівнянні впливу фенотипу на контрольованість перебігу БА (виявлення статистичного зв'язку) використовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць спряженості 2×2 (для 1-го ступеня вільності критичне значення критерія χ^2 дорівнює 3,841 при рівні значущості 0,05). За умови, коли обсяг вибірки хоча б в одній клітинці таблиці спряженості 2×2 не перевищував 10, використовували критерій χ^2 із поправкою Йетса, що давало змогу зменшити імовірність помилки першого типу (виявлення розбіжностей там, де їх немає). Для залежних змінних використовували χ^2 Мак-Немара. Асоціації фенотипів, їх зв'язок із рівнем контролю БА оцінювали за значенням співвідношення шансів (OR-odds ratio) і 95 % довірчим інтервалом (CI – confidence interval); коли $OR > 1$ асоціацію вважали значимою (позитивною), а фактор – з "підвищеним ризиком"). Для визначення сили зв'язку поміж фенотипами та рівнем контролю БА визначали нормоване значення коефіцієнту Пірсона (C'): при $C' < 0,1$ – сила взаємозв'язку несуттєва, якщо C' межує від 0,1 до $< 0,2$ – слабка; від 0,2 до $< 0,4$ – середня; від 0,4 до $< 0,6$ – відносно сильна; від 0,6 до $< 0,8$ – сильна; від 0,8 до 1,0 – дуже сильна.

Кореляційний аналіз проводився за методом параметричної кореляції Пірсона з наступною перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Ст'юдента. Регресійний аналіз проводився за допомогою статистичних можливостей MS Excel, а рівняння парної лінійної регресії мало вигляд:

$$Y = kX + b, \quad (2.2.5)$$

в якому Y – результуюча ознака, X – факторна ознака, k та b – числові параметри рівняння.

Величина b є константою, а коефіцієнт k в рівнянні регресії називається коефіцієнтом регресії та показує, як в середньому зміниться результуюча ознака (Y), якщо факторна ознака (X) збільшиться на одиницю.

Таблиця 2.2.10

Співвідношення результатів діагностичного тесту та наявності захворювання

Тест	Захворювання			
	Наявне		Відсутнє	
Позитивний	Істинно позитивний	a	b	Хибнопозитивний
Негативний	Хибнонегативний	c	d	Істинно негативний

Оцінка діагностичного тесту проводилася шляхом побудови «латинського квадрату» або чотирипільної таблиці (табл. 2.2.10) [166].

Точність тесту (accuracy, A) відображує частку істинних результатів тесту в загальній їх кількості. $A = (a+d)/(a+b+c+d)$.

Чутливість тесту (sensitivity, Se) – це частка істинних позитивних результатів у пацієнтів з певним захворюванням. $Se = a/(a+c)$.

Специфічність (specificity, Sp) – це частка істинних негативних результатів у осіб без захворювання. $Sp = d/(b+d)$.

Прогностична цінність позитивного результату (positive predictive value, +PV) – це ймовірність того, що пацієнт є хворим, якщо отримано позитивний результат діагностичного тесту: $+PV = a/(a+b)$. Прогностична цінність негативного результату (negative predictive value, -PV) – це ймовірність відсутності захворювання за нормального результату тесту: $-PV = d/(c+d)$.

Відношення правдоподібності (likelihood ratio, LR) – відношення ймовірності даного результату тесту в осіб із захворюванням до ймовірності такого самого результату в осіб без захворювання (табл. 2.2.11.). Є два варіанти параметра: для позитивного та негативного результату ($LR+ = a/(a+c)/b/(b+d)$ та $LR- = c/(a+c)/d/(b+d)$).

Для оцінки ефективності діагностичного тесту в класифікації суб'єктів на дві категорії, наприклад, з позитивним та негативним результатом, використовувався аналіз ROC-кривих (Receiver operating characteristic) [166, 167, 168].

Таблиця 2.2.11

Інтерпретація відношення правдоподібності

LR	Інтерпретація
> 10	Велике і часто переконливе збільшення ймовірності захворювання
5-10	Помірне збільшення ймовірності захворювання
2-5	Мале збільшення ймовірності захворювання
1-2	Мінімальне збільшення ймовірності захворювання
1	Ніяких змін з точки зору ймовірності захворювання
0,5-1,0	Мінімальне зниження ймовірності захворювання
0,2-0,5	Мале зниження ймовірності захворювання
0,1-0,2	Помірне зниження ймовірності захворювання
< 10	Велике і часто переконливе зниження ймовірності захворювання

Накопичення і обробку даних здійснено з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Для перевірки відповідності щільності розподілу величин серій вимірювань нормальному закону використовували функцію NORMSAMP-1, яка вбудовувалася в середовище Microsoft Excel.

РОЗДІЛ 3

ФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Сьогодні для фенотипування БА застосовується велика сукупність різноманітних характеристик: клінічних, патологічних, із урахуванням субтипу запалення та інтенсивності ремоделювання дихальних шляхів; функціональних (низький рівень FEV₁, виразне ранкове зниження легеневої функції, фіксована обструкція, швидке погіршення легеневої функції, інтенсивний колапс дихальних шляхів), відповідь на лікування; прогностичні фактори з виокремленням життєвих ризиків тощо.

Вік дитини є одним із найбільш значущих критеріїв, що визначають фенотип БА. Була проаналізована ефективність стандартної базисної терапії окремо для дітей 2-х вікових категорій (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл дітей за віком в залежності від рівня контролю астми протягом стандартної базисної терапії, %

Вік дитини, роки	Групи за рівнем контролю					
	I (неконтрольована)		II (частково контрольована)		III (контрольована)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Візит 1</i>						
6-11	38	62,3	31	67,4	—	—
≥ 12	23	37,7	15	32,6	—	—
Всіх	61	100,0	46	100,0	—	—
<i>Візит 2</i>						
6-11	6	42,9	28	68,3	35	67,3
≥ 12	8	57,1	13	31,7#	17	32,7

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Всіх	14	100,0	41	100,0	52	100,0*
<i>Візит 3</i>						
6-11	2	40,0	5	31,2	62	72,1
≥ 12	3	60,0	11	68,8	24	27,9
Всіх	5	100,0	16	100,0	86	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з групою I ($p < 0,05$);
2. # – достовірна різниця з групою I ($p < 0,05$).

За результатами даних табл. 3.1, на візиті 1 серед всіх, включених у дослідження дітей, які мали незадовільний контроль БА, розподіл за віком та рівнями контролю серед категорії молодших та старших дітей був співставним.

На візиті 2, через 3 міс. стандартної базисної терапії, високого результату від лікування досягло 52 дитини з 107 або 48,6 %. У решти 55 осіб (частково контрольована та неконтрольована, 41 та 14 відповідно) перебіг БА залишився незадовільним, причому від неконтрольованої БА, порівняно з частково контрольованою, майже вдвічі частіше страждали підлітки, 57,1 % і 31,7 % відповідно ($p < 0,05$), що співпадає з даними інших дослідників, які свідчать про схильність цієї категорії хворих до більш тяжкого й несприятливого перебігу БА [169, 170].

У переважної більшості дітей молодшого шкільного віку (6-11 р.) перебіг БА суттєво покращився, оскільки контролю захворювання досягли 35 з 52 дітей (67,3 %), що було в 1,5 рази частіше, порівняно з неконтрольованою БА, – 67,3 % проти 42,9 % відповідно ($p < 0,05$).

Після завершення 6-ти місячної стандартної базисної терапії (візит 3), яку отримували діти за покроковою стратегією Уніфікованого протоколу, серед дітей у групі III переважали особи середнього шкільного віку (62 %), а в групі II

– підлітки (68,8 %). Через 6 міс. лікування БА не набула належного контролю у 14 підлітків (66,6 %), що у 2 рази більше, ніж у дітей віком 6 – 11 р. – 7 чоловік (33,3 %) ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що підлітковий вік є найбільш ризиковим щодо несприятливого перебігу астми, навіть при скрупульозному виконанні всіх правил і технік лікування, що потребує подальшого вивчення для встановлення причин недостатньої відповіді на терапію у цієї вікової категорії, що співпадає з даними літератури [169, 170].

На сьогодні існує багато визначень астма-фенотипів, більшість із яких належить до симптомів і тяжкості перебігу, а не до механізмів їх розвитку.

Найкраще вивченим на сьогодні є атопічний фенотип БА або алергічний з IgE-залежним механізмом розвитку захворювання, який характеризується підвищеним синтезом IgE та позначається ще як IgE-залежний фенотип БА [3, 127]. Серед обстежених дітей IgE-залежна БА встановлена у 83 дітей із 107 або 77,6 %, в тому числі алергічна IgE-залежна – 62 (74,7 %) дитини (група I – 34 дитини або 54,8 %, група II – 28 або 45,2 %), неалергічна IgE-залежна – 7 або 8,4 %, змішана IgE-залежна – 14 або 16,9 %. Розподіл не-IgE-залежної БА був таким: всього випадків 24 або 22,4 %, в тому числі алергічна не-IgE-залежна – 6 або 25 % (всі з неконтрольованою астмою), неалергічна не-IgE-залежна – 15 або 62,5 %, змішана неIgE-залежна – 3 або 12,5 %.

Розподіл дітей за IgE-залежним фенотипом БА при різному рівні контролю в динаміці стандартної базисної терапії наведений в табл. 3.2.

За даними табл. 3.2, на візиті 1 у пацієнтів, що мали варіант IgE-фенотипу БА в 1,4 рази переважали випадки неконтрольованої БА, порівняно з частково контрольованою ($p < 0,05$). Через 3 місяці спостерігалася однакова тенденція ефективності стандартної базисної терапії з формуванням контрольованого перебігу БА у 49,4 % осіб при IgE-залежному механізмі фенотипу БА та у 45,8 % при неIgE-залежному фенотипі БА. На візиті 3 встановлено співставне зменшення кількості випадків неконтрольованої БА в кожному варіанті IgE-фенотипу. Достовірної різниці між візитами 2 та 3 за частотою частково

контрольованої та контрольованої БА не виявили. Таким чином, ефективність стандартних схем базисної терапії, проведеної протягом 6 міс., встановлена недостатньою – при фенотипі за IgE-залежним механізмом – у 20,5 %, за неIgE-залежним механізмом – у 16,6 % ($p > 0,05$), досягнули контролю практично однакове число дітей в обох групах.

Таблиця 3.2

Розподіл дітей за фенотипами IgE-залежної та не-IgE-залежної астми при різних рівнях її контролю протягом стандартної базисної терапії, %

Групи за рівнем контролю БА	візит 1 (n = 107)		візит 2 (n = 107)		візит 3 (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>IgE-залежна</i>						
I (неконтрольована)	47	56,6	11	13,3*	3	3,6
II (частково контрольована)	36	43,4	31	37,3	14	16,9
III (контрольована)	–	–	41	49,4	66	79,5
Всього	83	100,0	83	100,0	83	100,0
<i>неIgE-залежна</i>						
I (неконтрольована)	14	58,3	3	12,5*	2	8,3
II (частково контрольована)	10	41,7	10	41,7	2	8,3
III (контрольована)	–	–	11	45,8	20	83,4
Всього	24	100,0	24	100,0	24	100,0

Примітка. * – достовірна різниця з візитом 1 ($p < 0,05$).

Згідно даних літературних джерел, вміст загального IgE вище 437,5 МО/л (контроль 213,8 МО/л) корелює з розвитком середньотяжкої та тяжкої atopічної БА у дітей віком 3-17 років [171]. Виходячи з цього, дітей з підвищеним рівнем

IgE було розділено на 2 групи: 1 – показник вище норми, але не більше 400 МО/л та 2 – $\text{IgE} \geq 400$ МО/л, щоб прослідкувати можливий взаємозв'язок контролю БА з кількісним показником IgE при розподільчій точці 400 МО/л.

Аналіз рівнів загального IgE протягом лікування наведений в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл дітей за рівнями контролю БА та вмістом загального $\text{IgE} \geq 400$ МО/л у сироватці крові протягом базисної терапії, %

Група контролю	візит 1 (n = 107)		візит 2 (n = 107)		візит 3 (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>$\text{IgE} \geq 400$ МО/л</i>						
I (неконтрольована)	38	61,3	10	16,1	3	4,8 [#]
II (частково контрольована)	24	38,7	24	38,7	12	19,4
III (контрольована)	–	–	28	45,2*	47	75,8
Всього	62	100,0	62	100,0	62	100,0
<i>$\text{IgE} < 400$ МО/л</i>						
I (неконтрольована)	9	42,9	1	4,8	–	–
II (частково контрольована)	12	57,1	7	33,3	2	9,5
III (контрольована)	–	–	13	61,9	19	90,5
Всього	21	100,0	21	100,0	21	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з візитом 1 ($p < 0,05$);
2. [#] – достовірна різниця з візитом 2 ($p < 0,05$).

З даних табл. 3.3 видно, що у пацієнтів при рівні загального $\text{IgE} \geq 400$ МО/л у сироватці крові вже на візиті 2 контрольованою БА стала серед 45,2 % дітей ($p < 0,05$) та зросла на 3 візиті на 33,3 % (75,8 %). У випадках значень показників

загального IgE < 400 МО/л спостерігалась аналогічна тенденція (61,9 % та 90,5 % на 2 та 3 візитах відповідно). Але кількість дітей з недостатнім контролем була вищою при IgE $\geq$ 400 МО/л: неконтрольованої БА – 4,3 %, частково контрольованої – 19,4 %, проте відносно загальної кількості дітей по групах ці цифри не були достовірно значимі ($p > 0,05$). Тобто, в середньому по групі дітей, при підвищених вихідних рівнях загального IgE у сироватці крові, асоціації вмісту IgE з рівнем контролю БА впродовж 6-місячного лікування ми не отримали. Проте в нашій вибірці виявлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,254$, $p < 0,05$) між рівнем IgE та тяжкістю БА, що вказує на вірогідне збільшення шансів на тяжкий перебіг БА у дітей з високим рівнем IgE, що не відповідає даним літератури [3, 127, 171].

Клініко-патогенетичні фенотипи БА у дітей визначали також за інтегральними індексами, що відносяться до категорії некерованих факторів і характеризують харчовий статус або вгодованість дитини (індекс Кетле), рівень адаптаційних резервів або функціональних потенціалів (ІФЗ), стан вегетативної рівноваги (індекс Кердо), соматотипову тілобудову (індекс Пушкарьова).

При аналізі літературних джерел щодо клініко-конституційних закономірностей розвитку БА визначено, що в межах кожного конституційного типу може бути визначений характерний профіль розвитку патологічних процесів і станів, що має важливе прогностичне значення в розвитку тяжких форм БА. Був проаналізований індекс Кетле (body mass index, BMI) [154] як узагальнений безпосередній показник гармонії будови тіла людини і непрямий показник правильного харчування і здоров'я, що є модифікованим фактором у житті дитини. У даному дослідженні ми вивчали ефективність стандартної базисної терапії БА через 3 та 6 міс. у дітей із різним рівнем вгодованості за індексом маси тіла Кетле (табл. 3.4).

За даними табл. 3.4 видно, що, незалежно від маси тіла, майже всі діти на фоні стандартної базисної терапії отримали позитивний результат. Лише у 5 із 107 дітей БА залишилась неконтрольованою – всі зі зниженою (1,7 %) або нормальною (9,1 %) масою тіла. У групі дітей з надлишковою масою тіла на 3-му

візиті 75 % дітей мали повний контроль, а 25 % – частковий контроль, неконтрольованого перебігу БА не відмічалось ($p > 0,05$), що суперечить даним літератури про надлишкову масу тіла як фактор ризику для недостатнього контролю БА [35]. За даними кореляційного аналізу виявлено слабкий зв'язок між індексом Кетле та контролем БА ($r = 0,2$ при $p > 0,05$).

Таблиця 3.4

Розподіл дітей за рівнями контролю БА при різній вгодованості (індекс маси тіла) протягом стандартної базисної терапії астми, %

ІМТ (індекс Кетле) та рівні контролю астми	візит 1 (n = 107)		візит 2 (n = 107)		візит 3 (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Недостатня маса тіла</i>						
I (неконтрольована)	35	59,3	3	5,1*	1	1,7 [#]
II (частково контрольована)	24	40,7	23	39,0	3	5,1 [#]
III (контрольована)	–	–	33	55,9*	55	93,2
Всього	59	100,0	59	100,0	59	100,0
<i>Нормальна маса тіла</i>						
I (неконтрольована)	24	54,5	10	22,8*	4	9,1 [#]
II (частково контрольована)	20	45,5	17	38,6	12	27,3
III (контрольована)	–	–	17	38,6*	28	63,6
Всього	44	100,0	44	100,0	44	100,0
<i>Надлишкова маса тіла</i>						
I (неконтрольована)	2	50,0	1	25,0*	–	–
II (частково контрольована)	2	50,0	1	25,0	1	25,0
III (контрольована)	–	–	2	50,0*	3	75,0
Всього	4	100,0	4	100,0	4	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з візитом 1 ($p < 0,05$);

2. # – достовірна різниця з візитом 2 ($p < 0,05$).

Одним із підходів до прогнозування здоров'я є оцінка психосоматичної конституції людини. Організм людини – це система, яка базується не тільки на поєднанні психічних, фізичних та ментальних взаємозв'язках. Вплив зовнішнього середовища безпосередньо змінює ці співвідношення, що впливає на стан фізичного здоров'я людини взагалі та відображається на перебігу БА, зокрема. Адаптаційні можливості та схильність до різних захворювань корелюють з приналежністю до певних конституціональних типів.

Конституційний тип – це інтегральний показник, що характеризує фізичні та функціональні можливості організму людини. Морфологічним вираженням конституції є соматотип, а зміни навколишнього середовища впливають на психосоматичні показники того чи іншого соматотипу, що позначається на перебігу існуючих захворювань та сприяє виникненню нових [155].

Соматотипи – це сукупність і взаємодія функціональних і морфологічних особливостей організму, що складаються на основі генотипових та фенотипових властивостей, визначають реакцію організму на зовнішні і внутрішні впливи, модулюючи стан реактивності нервової та дихальної системи, тону судин, відповіді на лікування тощо.

Оцінка динаміки рівня контролю астми впродовж стандартної базисної терапії, в залежності від їх соматотипової тілобудови, наведена в табл. 3.5.

За даними табл. 3.5, на візиті 2 і 3 у всіх групах було однакове число дітей, що досягли контролю БА. Недостатній контроль БА (неконтрольований та частково контрольований) відмічався і був однаково розподілений у групах з пікноїдним та нормостеноїдним соматотипами (6 % і 5,4 % та 18,2 % і 14,3 % відповідно). У групі ж астеноїдного соматотипу неконтрольованого перебігу не відмічалось, частково котрольований – у 11,1 % ($\chi^2 = 1,708$, критичне значення χ^2 при рівні $p < 0,05$ становить 9,488). Отже, зв'язок між факторними і результативними ознаками не виявлений, рівень значимості $p > 0,05$.

Таблиця 3.5

Розподіл дітей за рівнями контролю БА та соматотипами (індекс Пушкарьова) протягом стандартної базисної терапії астми, %

Соматотип та рівні контролю астми	візит 1		візит 2		візит 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Пікноїдний</i>						
I (неконтрольована)	18	54,5	7	20,6	2	6,0
II (частково контрольована)	15	45,5	11	33,3	6	18,2
III (контрольована)	—	—	15	45,5	25	75,8
Всього	33	100,0	33	100,0	33	100,0
<i>Нормостеноїдний, гармонійний</i>						
I (неконтрольована)	34	60,7	5	8,9	3	5,4
II (частково контрольована)	22	39,3	24	42,9	8	14,3
III (контрольована)	—	—	27	48,2	45	80,3
Всього	56	100,0	56	100,0	56	100,0
<i>Астеноїдний</i>						
I (неконтрольована)	9	50,0	2	11,1	—	—
II (частково контрольована)	9	50,0	6	33,3	2	11,1
III (контрольована)	—	—	10	55,6	16	88,9
Всього	18	100,0	18	100,0	18	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з візитом 1 ($p < 0,05$);
2. # – достовірна різниця з візитом 2 ($p < 0,05$).

Розвиток тяжких форм БА залежить від багатьох факторів і адаптаційні можливості організму відіграють не останню роль у цих взаємовідносинах.

Адаптаційні можливості організму – це запас функціональних резервів, які постійно використовуються на підтримку рівноваги між організмом і середовищем. Необхідність пристосування до умов зовнішнього середовища, які постійно змінюються, підтримка гомеостазу вимагають певної напруги регуляторних механізмів. Чим вищий рівень функціональних резервів, тим нижчий ступінь напруження цих механізмів, які необхідні для підтримки гомеостазу. Тому найбільш активно в сучасних умовах розвивається напрямок, який базується на оцінці рівня здоров'я з точки зору теорії адаптації.

Функціональний стан організму дітей і його можливий вплив на ефективність стандартної базисної терапії оцінювали за інтегральним показником адаптаційного потенціалу – індексом функціональних змін (ІФЗ) – системи кровообігу [157, 158], результати наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Розподіл дітей за рівнями контролю БА в залежності від виразності адаптаційного потенціалу (ІФЗ) протягом стандартної базисної терапії астми, %

Адаптаційний потенціал (ІФЗ) та рівні контролю астми	візит 1		візит 2		візит 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Нормальний</i>						
I (неконтрольована)	24	61,5	5	12,8	–	–
II (частково контрольована)	15	38,5	12	30,8	2	5,1*#
III (контрольована)	–	–	22	56,4	37	94,9*#
Всього	39	100,0	39	100,0	39	100,0

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7
<i>Функціональна напруга</i>						
I (неконтрольована)	23	50,0	2	4,4	3	6,5*
II (частково контрольована)	23	50,0	19	41,3	9	19,6*
III (контрольована)	—	—	25	54,3	34	73,9*
Всього	46	100,0	46	100,0	46	100,0
<i>Незадовільний</i>						
I (неконтрольована)	12	63,2	7	36,8	1	5,3*
II (частково контрольована)	7	36,8	7	36,8	4	21,0*
III (контрольована)	—	—	5	26,4	14	73,7*
Всього	19	100,0	19	100,0	19	100,0
<i>Зрив</i>						
I (неконтрольована)	2	66,7	—	—	1	33,3* [#]
II (частково контрольована)	1	33,3	3	100,0	1	33,3* [#]
III (контрольована)	—	—	—	—	1	33,3* [#]
Всього	3	100,0	3	100,0	3	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця на візиті 3 між показниками ІФЗ ($p < 0,05$);
2. [#] – достовірна різниця на візиті 3 між зривом та нормальною адаптацією ($p < 0,001$).

За даними табл. 3.6, найбільша частота випадків неконтрольованої астми зберігалась впродовж всього курсу 6-місячної стандартної базисної терапії у дітей із незадовільним рівнем адаптаційних резервів або при їх зриві. Так, переважна більшість (94,9 %) дітей з нормальним рівнем адаптаційних резервів

функціональних систем ($ІФЗ < 2,6$) на фоні стандартної базисної терапії досягли контролю. Серед хворих із незадовільною адаптацією ($ІФІ = 3,10-3,49$), напругою ($ІФЗ = 2,6-3,09$) або її зривом ($ІФІ \geq 3,50$) контролю БА досягли через 6 міс. лікування – 73,7 %, 73,9 % та 33, 3 % відповідно ($p < 0,05$).

За допомогою побудови таблиць спряження та розрахунку критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона було проаналізовано залежність результату стандартної базисної терапії (досягнення або відсутність контролю БА) від виразності адаптаційного потенціалу. Встановлено, що функціональна напруга статистично достовірно впливає на результати лікування (відсутність повного контролю астми) з критерієм $\chi^2 = 6,74$, $p < 0,01$. Аналогічно незадовільний адаптаційний потенціал та зрив адаптації негативно впливають на результати лікування з критерієм $\chi^2 = 5,40$, $p < 0,05$ та $\chi^2 = 12,24$, $p < 0,01$ відповідно.

Отже, функціональну напругу, незадовільний рівень адаптаційних резервів та зрив адаптації можна віднести до факторів ризику недостатнього контролю БА на фоні базисної терапії. Загальний вплив порушень адаптації на недостатнє досягнення контролю астми також є достовірним з $\chi^2 = 8,18$, $p < 0,01$.

Вегетативна дисфункція є одним з найбільш поширених станів серед дітей. У фізіологічних умовах посилення впливів одного з відділів вегетативної нервової системи призводить до компенсаторного навантаження регуляторних механізмів іншого, що переводить систему на новий рівень функціонування. У стані перенапруги, зриву адаптації, що, за нашими спостереженнями, має місце у дітей з БА [172, 173], порушується регуляторна функція і, відповідно, посилення активності одного відділу не приводить до відповідних змін з боку іншого, що клінічно проявляється симптомами вегетативної дисфункції. За даними літератури [135, 142, 143] дизрегуляційні зміни вегетативної нервової системи на різних етапах формування БА характеризуються поступовим наростанням ваготонії, неадекватною реакцією на навантаження і швидким виснаженням компенсаторних механізмів в процесі відновлення гомеостазу. Їх декомпенсація сприяє клінічній маніфестації захворювання. Враховуючи вищевикладене, наступним завданням нашої роботи було оцінити стан

вегетативної нервової системи у дітей з БА та визначити її вплив на ступінь тяжкості та контроль БА у дітей.

За допомогою визначення вегетативного індексу Кердо (ІК) було встановлено, що для дітей з легким перебігом БА вірогідно частіше притаманна ейтонія (62,5 %), тобто рівновага між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами. Кількість дітей, які мали середньотяжкий перебіг БА, вірогідно більша була з вегетативною дисфункцією у вигляді симпатикотонії (64,5 %). Для дітей з тяжким перебігом астми, за результатами дослідження, притаманні дизрегуляційні зміни вегетативної нервової системи по типу ваготонії, що перевищує цей показник у 2,8 рази порівняно з легкою БА (56 % проти 12 %, $p < 0,05$) [173].

Таблиця 3.7

Розподіл дітей за рівнями контролю БА та станом вегетативної регуляції (індекс Кердо) протягом стандартної базисної терапії астми, %

Вегетативний статус (індекс Кердо) та рівні контролю астми	візит 1 (n = 107)		візит 2 (n = 107)		візит 3 (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Ваготонія</i>						
I (неконтрольована)	15	60,0	4	16,0	4	16,0*
II (частково контрольована)	10	40,0	12	48,0	11	44,0*
III (контрольована)	—	—	9	36,0	10	40,0*
Всього	25	100,0	25	100,0	25	100,0
<i>Ейтонія</i>						
I (неконтрольована)	5	62,5	—	—	—	—

Продовж. табл. 3.7

1	2	3	4	5	6	7
II (частково контрольована)	3	37,5	3	37,5	—	—
III (контрольована)	—	—	5	62,5	8	100,0
Всього	8	100,0	8	100,0	8	100,0
<i>Симпатикотонія</i>						
I (неконтрольована)	41	55,4	10	13,5	1	1,4*
II (частково контрольована)	33	44,6	26	35,1	5	6,7*
III (контрольована)	—	—	38	51,4	68	91,9*
Всього	74	100,0	74	100,0	74	100,0

Примітка. * – достовірна різниця між показниками на візиті 3 ($p < 0,001$).

За даними табл. 3.7 видно, що повільніше за всіх досягли контролю БА діти з ваготонічною регуляцією, оскільки на візиті 2 випадки недостатнього контролю (частково контрольованої та неконтрольованої) БА зустрічалися серед них частіше (64,0 %), ніж при симпатикотонії (48,6 %) та при ейтонії (37,5 %) при $p > 0,05$. На візиті 3 випадки неконтрольованого перебігу БА при ейтонії (ІК = 0) не відмічалися, а при ваготонії (ІК < 1) були у 3,5 разів вищі ніж при симпатикотонії (ІК > 1), 60 % і 8,1 % відповідно ($p < 0,05$). Випадків контрольованої БА на візиті 3 серед дітей із ваготонією було найменше – 40 % проти 100 % при ейтонії та 91,9 % при симпатикотонії ($p < 0,05$).

На 3-му візиті прослідковується вплив ваготонії на ступінь тяжкості – кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,532$, $p < 0,01$).

За допомогою побудови таблиць спряження та розрахунку критерію χ^2 -квадрат Пірсона було проаналізовано залежність контролю БА від ваготонії ($\chi^2 = 30,4$, OR = 15,8, довірчий інтервал 5,13-48,80, $p < 0,001$, коефіцієнт взаємної

спряженості Пірсона середньої сили – $C = 0,467$), отже, встановлено, що ваготонія статистично значимо впливає на контроль БА у дітей.

Таким чином, аналіз стану вегетативної дисфункції, яку оцінювали за допомогою визначення вегетативного індексу Кердо (ІК), показав, що дизрегуляційні зміни вегетативної нервової системи по типу ваготонії є фактором ризику щодо розвитку неконтрольованого перебігу БА у дітей. Отже, індекс Кердо, як інтегральний показник, може бути застосований при скринінгу щодо визначення ризику незадовільної відповіді на лікування, що допоможе вчасно обирати персоніфіковані схеми для базисної терапії.

Результати даних табл. 3.8 свідчать, що факторами ризику недосягнення повного контролю БА є: ваготонія ($\chi^2 = 30,4$, OR = 15,8, довірчий інтервал 5,13-48,80, $p < 0,001$, коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона середньої сили – $C = 0,467$) та порушення адаптації (зрив, незадовільний рівень, функціональна напруга) – ($\chi^2 = 8,18$, OR = 7,2, довірчий інтервал 1,57-32,74, $p < 0,01$, коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона середньої сили – $C = 0,377$).

Таблиця 3.8

Фактори ризику недостатнього контролю БА у дітей під час стандартної базисної терапії

Фактори ризику	Статистичні параметри*				
	χ^2	OR	95 % CI	P	C
Ваготонія	30,4	15,8	5,13-48,80	< 0,001	0,467
Порушення адаптації (зрив, напруження, незадовільний)	8,18	7,2	1,57-32,74	< 0,01	0,377

Примітка. * – χ^2 – Хі-квадрат Пірсона, OR – співвідношення шансів, 95 % CI – довірчий інтервал, p – рівень значущості, C – коефіцієнт спряженості Пірсона.

Отже, при порушенні адаптаційних резервів організму у вигляді напруги (ІФЗ = 2,6-3,09), незадовільного рівня (ІФІ = 3,10-3,49), зриву (ІФІ $\geq$ 3,50) та при зсуві тону вегетативної нервової системи в бік ваготонії (ІК < 1) визначають підвищений ризик розвитку тяжкої неконтрольованої форми БА у дітей. Оцінка інтегральних індексів здоров'я (ІФЗ та ІК) при всій своїй простоті забезпечує системний підхід до вирішення завдання кількісного виміру рівня здоров'я через складну систему взаємозв'язків, що характеризують рівень функціонування всіх систем, та дає можливість на первинному етапі спрогнозувати можливий рівень контролю БА і відповідно скоректувати терапію, таким чином персоніфікувавши її [173].

Висновки до розділу 3:

1) При визначенні індексу функціональних змін (ІФЗ) встановлено, що функціональна напруга статистично достовірно впливає на результати лікування (відсутність повного контролю астми) з критерієм $\chi^2 = 6,74$, $p < 0,01$. Аналогічно незадовільний адаптаційний потенціал та зрив адаптації негативно впливають на результати лікування з критерієм $\chi^2 = 5,40$, $p < 0,05$ та $\chi^2 = 12,24$, $p < 0,01$ відповідно. Отже, функціональну напругу, незадовільний рівень адаптаційних резервів та зрив адаптації можна віднести до факторів ризику недостатнього контролю БА на фоні базисної терапії. Загальний вплив порушень адаптації на недостатнє досягнення контролю БА також є 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).

2) Встановлено, що ваготонія статистично значимо впливає на перебіг БА, сприяючи її недостатньому контролю ($\chi^2 = 30,4$, OR = 15,8, довірчий інтервал

5,13-48,80, $p < 0,001$, коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона середньої сили – $C = 0,467$).

3) Між рівнем IgE та тяжкістю БА виявлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,254$, $p < 0,05$), що може вказувати на вірогідне збільшення шансів на тяжкий перебіг БА у дітей з високим рівнем IgE.

4) Встановлено, що рівень загального Ig E, конституція та соматотип хворого не впливають на контроль перебігу БА.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

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. пульмонолог. журн.* 2017. № 1. С. 17-19. (Особистий внесок – обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу).

2. 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).

3. «Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу» / О. О. Речкіна, В. О. Стриж, В. П. Костроміна, С. М. Руденко, К. О. Мельник, О. М. Кравцова, Н. В. Промська. Інформаційний лист. Київ. 2018 р.

4. «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації» / О. О. Речкіна, В. П. Костроміна, В. О. Стриж, Л. Б. Ярошук, А. С. Дорошенкова, Н. В. Промська, О. М. Кравцова. Інформаційний лист. Київ, 2015 р.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ БА

Ефективність терапії оцінювали за критеріями досягнутого рівня поточного контролю, аналізували обсяг і дози препаратів, що входили до складу схем лікування, оцінювали техніку інгаляцій і прихильність пацієнта до лікування, виключали додаткові фактори, що впливають на контроль БА, складали план подальшого спостереження та лікування БА для досягнення повного контролю. Моніторинг і підтримку рівня контролю з переоцінкою схем базисної терапії здійснювали двічі протягом дослідження – через 3 місяці (візит 2) та 6 місяців (візит 3) від початку лікування.

На етапі скринінгу (візит 1) при включенні пацієнтів у дослідження проаналізували ефективність стандартної базисної терапії БА серед 107 дітей. Всі обстежені до включення у дослідження отримували схеми стандартної базисної терапії, проте не досягли контролю над хворобою. Бронхолітиками короткої дії за потребою користувалось 75 (70 %) дітей, в тому числі в 2,9 разів ($p < 0,05\%$) частіше при неконтрольованій БА (І група) – 59 (84,2 %), ніж при частково контрольованій (ІІ група) – 16 (22,8 %), що підтверджувало незадовільний контроль БА та потребувало з'ясування причин негативної відповіді на лікування.

Незадовільний контроль БА, як відомо, є ознакою недостатньої відповіді на лікування, що потребує перегляду обсягу медикаментозної терапії. Проте на рівень контролю БА впливає не лише лікування, але й багато інших факторів, тому насамперед була проведена перевірка техніки інгаляцій, дотримання призначень, уточнення діагнозу, виключення факторів ризику несприятливого перебігу астми, в тому числі, оцінка супутніх захворювань (алергічний риніт, ожиріння, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, тривожні стани) тощо [174].

Аналіз поширеності та варіантів похибок при виконанні інгаляцій показав, що переважна більшість обстежених (68 %) недосконало користувалися

інгалаційними пристроями: не струшували інгальатор, робили не максимальний вдих, нещільно охоплювали губами мундштук, забували натиснути на каністру; зарано й метушливо починали вдих; не продовжували вдих після експозиції дози; не затримували дихання на висоті вдиху; швидко, а не повільно видихали; вдихали не ротом, а носом; вдихали повітря, а не аерозоль з пристрою, стискаючи зубами мундштук; видихали ротом. Аналогічні помилки порушення техніки використання інгальаторів описані й іншими науковцями [175]. Низька прихильність до лікування виявлена у третини хворих (33 %). Під впливом таких тригерів, як низька прихильність до лікування і порушення техніки інгалацій, неконтрольований перебіг астми формувався вдвічі частіше, ніж частково контрольований.

Як відомо, перебіг БА погіршується при наявності супутніх захворювань, особливо неконтрольованих алергічних, що негативно впливає на досягнення контролю над БА. Тому призначення протизапальної базисної терапії повинно не тільки відповідати рівню контролю та тяжкості БА у дітей, але й поєднуватись із корекцією супутніх захворювань. У результаті такої комплексної терапії досягається клініко-функціональна ремісія серед 86,1 % дітей, порівняно з 60,0 % у випадках, коли діти отримують тільки протизапальну терапію [180]. Серед 107 обстежених хворих супутні алергічні стани мали 68 (63,5 %) дітей (група I – 46 дітей (75,4 %), група II – 22 особи (47,8 %), $p < 0,05$), серед яких алергічний риніт спостерігався у 51,5 %, алергічний кон'юнктивіт – 4,4 %, атопічний дерматит – 19,1 %, медикаментозна алергія – 8,8 %, харчова алергія – 10 %.

Пошук причин низької ефективності базисної терапії далі спонукав до оцінки інших тригерних факторів. За отриманими даними на ефективності лікування негативно віддзеркалювалися: прихильність до лікування, техніка інгалацій, гострі респіраторні вірусні інфекції, фізичне навантаження. Вплив даних факторів виявлений при неконтрольованій БА (I група) у 32 випадках (52,5 %), при частково контрольованій (II група) – у 11 (23,9 %).

Такі тригери, як гострі респіраторні вірусні інфекції та фізичне навантаження, суттєво погіршували рівень контролю БА, оскільки вдвічі частіше

спостерігалися серед дітей з неконтрольованою БА (І група) – 52,5 %, ніж з частково контрольованою (ІІ група) – 23,9 %, $p < 0,05$. Гострі респіраторні вірусні інфекції у 42,6 % хворих групи І та у 23,9 % хворих групи ІІ або в 2,3 рази частіше провокували відсутність контролю, ніж частковий контроль БА ($p < 0,05$). Вплив фізичного навантаження спостерігався лише в групі неконтрольованої БА – у 6 осіб (9,8 %), що підвищувало імовірність неконтрольованого перебігу, порівняно з частково контрольованим.

Структура розподілу дітей з БА, за якими встановлювали рівень контролю БА під час включення у дослідження, представлена в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл дітей за критеріями оцінки рівня контролю астми при вступі в клініку (візит 1), %

Критерії рівня контролю БА	Групи хворих за рівнем контролю БА			
	І (n = 61)		ІІ (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
Денні симптоми, > 2 епізодів на тиждень	48	78,7	33	71,7
Обмеження активності будь-якого прояву	46	75,4*	9	19,6*
Нічні симптоми / пробудження будь-якого прояву	44	72,1 ^{##}	17	36,9 ^{##}
Потреба в препаратах невідкладної допомоги > 2 разів за тиждень	41	67,2 [#]	2	4,3 [#]
FEV ₁ < 80,0 % від належної величини	23	37,7	10	21,7
Загострення ≥ 1 на рік	58	95,1	24	52,2

Примітки:

1. * – вірогідно з показниками групи І ($p > 0,001$);

2. [#] – вірогідно з показниками групи I ($p = 0,003$);
3. ^{##} – вірогідно з показниками групи I ($p = 0,05$);
4. Загальна сума показників в межах групи не відповідає кількості спостережень, оскільки у більшості дітей мало місце поєднання кількох критеріїв.

З даних табл. 4.1 видно, що при неконтрольованій БА, порівняно з частково контрольованою, суттєво зменшувалася активність дітей ($p < 0,001$) і значно зростала частота використання препаратів невідкладної допомоги ($p = 0,003$), що найбільш імовірно було наслідком неадекватних схем лікування або похибок при виконанні лікарських призначень. Відсутність контролю проявлялась однаково часто, як денними, так і нічними симптомами, хоча кількість нападів ядухи вночі при неконтрольованій БА в 1,9 разів перевищувала такі при частковому контролі ($p = 0,05$).

Після виключення імовірних тригерів загострення симптомів бронхіальної астми та корекції порушень техніки інгаляцій вирішували питання щодо адекватності призначених схем базисної терапії. Тому далі наведено результати ретельного аналізу схем базисної терапії, яку отримували діти на момент вступу в клініку.

На етапі скринінгу при вступі в клініку (візит 1) розподіл схем стандартної базисної терапії був наступним: монотерапію отримувало 41 (38,3 %) дітей (АЛТР – 5,6 %, ІГКС – 32,7 %), комбіновані схеми – 66 (61,7 %) дітей (ІГКС/LABA – 16,8 %, ІГКС + АЛТР – 29,9 %, ІГКС/LABA + АЛТР – 14,0 %), решта 0,9 % (1 дитина) застосовували тільки SABA за потребою. Результати порівняння розподілу дітей, що отримували різні схеми базисної терапії на момент включення у дослідження, відповідно рівнів контролю та ступенів тяжкості БА, наведені в табл. 4.2.

За даними табл. 4.2 видно, що монотерапія АЛТР чи ІГКС однаково часто зустрічалась при лікуванні як неконтрольованої, так і при частково контрольованій БА. Для схем ІГКС/LABA достовірної різниці у групах не

відмічено, схема ІГКС/АЛТР також зустрічалася однаково часто в обох групах, а ІГКС/LABA + АЛТР значно частіше в групі неконтрольованої БА – 21,3 %, ніж у групі частково контрольованої – 4,3 %, що викликає питання щодо недосягнутого контролю. Лікування виключно шляхом застосування SABA за потребою відмічалось лише у 1 дитини (6,6 %) із легким ступенем БА, що також входила до групи неконтрольованої БА.

Таблиця 4.2

Розподіл дітей за схемами базисної терапії при неконтрольованій і частково контрольованій БА на етапі включення в дослідження (візит 1), %

Схеми базисної терапії	Групи за рівнем контролю БА			
	I (n = 61)		II (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Монотерапія:</i>	20	32,8	21	45,7
– АЛТР	4	6,6	2	4,3
– ІГКС	16	26,2	19	41,4
<i>Комбінована терапія:</i>	41	67,2	25	54,3
– ІГКС/LABA	8	13,1	10	21,7
– ІГКС/LABA + АЛТР	13	21,3	2	4,3
– ІГКС + АЛТР	19	31,4	13	28,3
<i>SABA за потребою</i>	1	6,6	-	-

Примітка. Достовірної різниці між групами не відмічено ($p > 0,05$).

Аналіз схем стандартної базисної терапії при різних рівнях досягнутого контролю провели серед випадків різної тяжкості БА (табл. 4.3).

За даними табл. 4.3, серед дітей, які отримували АЛТР, неконтрольований перебіг виникав частіше при тяжкій БА та у 2 рази рідше при легкій та середньотяжкій БА ($p < 0,05$), що є очікуваним, оскільки згідно з міжнародними

рекомендаціями застосовувати АЛТР-монотерапію дозволяється лише при легкій БА.

При тяжкому перебігу було у 2 рази більше неконтрольованої БА на фоні ІГКС-монотерапії, ніж частково контрольованої ($p < 0,05$). Всього випадків лікування тяжкої БА монотерапією (АЛТР або ІГКС) виявлено 8 із 19 (42 %), що не відповідає стандартам Уніфікованого протоколу.

Таблиця 4.3

Розподіл дітей за ступенем тяжкості БА в залежності від рівня досягнутого контролю при різних схемах базисної терапії на етапі скринінгу (візит 1), %

Схеми базисної терапії та тяжкість БА	Групи за рівнем контролю БА			
	I (n = 61)		II (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
<i>Монотерапія АЛТР</i>				
Легка	1	25,0	2	100,0
Середньотяжка	1	25,0	0	-
Тяжка	2	50,0*	0	-
Всіх	4	100,0	2	100,0
<i>Монотерапія ІГКС</i>				
Легка	5	31,2	11	57,9
Середньотяжка	7	43,8	6	31,6
Тяжка	4	25,0	2	10,5#
Всіх	16	100,0	19	100,0
<i>Комбінована терапія:</i>				
<i>ІГКС/LABA</i>				
Легка	3	37,5	3	30,0
Середньотяжка	1	12,5	4	40,0

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4	5
Тяжка	4	50,0	3	30,0
Всіх	8	100,0	10	100,0
<i>ІГКС/LABA + АЛТР</i>				
Легка	3	23,1	0	-
Середньотяжка	8	61,5	2	100,0
Тяжка	2	15,4	0	-
Всіх	13	100,0	2	100,0
<i>ІГКС + АЛТР</i>				
Легка	6	31,6	5	38,5
Середньотяжка	10	52,6	8	61,5
Тяжка	3	15,8	0	-
Всіх	19	100,0	13	100,0

Примітки:

1. * – вірогідно з показниками групи легкої та середньотяжкої БА ($p < 0,05$);
2. # – достовірна різниця з показниками І групи ($p < 0,05$).

Таким чином, встановлено серйозні недоліки в роботі лікарів. Схеми базисної терапії, які отримували діти на амбулаторному етапі, у 36 із 107 обстежених, що склало 33,6 %, не відповідали ступеню тяжкості та рівню контролю захворювання, в тому числі при неконтрольованому перебігу таких випадків виявлено 28 (45,9 %), при частково контрольованому – 16 (34,7 %). Для базисної терапії тяжкої БА у 42 % випадків (8 дітей із 19) призначались монокомпонентні схеми, які включали один із препаратів-контролерів, що є некоректним і не відповідає стандартним протоколам лікування БА.

На відповідність алгоритмам Уніфікованого протоколу та міжнародним консенсусам перевіряли також дози ІГКС, які входили до складу схем стандартної базисної терапії у дітей на момент вступу в клініку (візит 1). Виявилося, що адекватні дози ІГКС отримували лише чверть усіх обстежених

(24,3 %), занижені дози – 67,3 %, завищені – 8,4 % дітей. Отже, на доклінічному етапі у 75,7 % хворих на БА дітей схеми та дози препаратів базисної терапії призначалися некоректно, що суттєво впливало на досягнення контролю за симптомами хвороби, підвищуючи імовірність незадовільної відповіді на лікування, як серед дітей із неконтрольованим, так і з частково контрольованим перебігом захворювання. Таким чином, неправильне дозування ІГКС могло бути однією з причин відсутності належного контролю БА, що призвело до зниження комплайєнсу серед хворих дітей, особливо підлітків, та їх батьків.

Отже, схеми базисної терапії, за якими лікувалися діти на момент вступу в клініку, та дози інгаляційних глюкокортикостероїдів у більшості випадків були такими, що не відповідали ступеню тяжкості захворювання, а отже й виявилися неадекватними (з різних причин), щоб забезпечити повний контроль БА, як при застосуванні монотерапії, так і при використанні комбінованих препаратів.

У випадках неефективності базисної терапії БА, згідно міжнародних і вітчизняних стандартів, зазвичай береться рішення про посилення об'єму лікування – або збільшення дози ІГКС, або додавання препаратів-контролерів, або бета-2-агоністів пролонгованої дії (LABA) тощо. Але попередньо протягом перших днів перебування дітей у клініці уточнювали діагноз БА за формою (персистуюча, алергічна, змішана тощо), ступенем тяжкості, рівнем досягнутого контролю, періодом перебігу хвороби (загострення, ремісія), наявністю дихальної недостатності та ускладнень, як наведено в Уніфікованому протоколі. Оцінювали зміни у клінічних і лабораторних показниках, у параметрах функції зовнішнього дихання; аналізували адекватність схем і доз препаратів базисної терапії та дотримання пацієнтами рекомендацій лікаря.

Після нівелювання різних порушень та навчання техніки інгаляції хворих дітей і їх батьків, призначали повторний стандартний курс базисної терапії, але проводили його під систематичним моніторингом (оцінка клінічних симптомів, об'єктивних ознак). Отже, врахувавши всі виявлені недоліки в базисній терапії БА, яку отримували діти при вступі в клініку (візит 1), та виправивши всі помилки, була проведена корекція лікування та призначені адаптовані схеми,

посиливши об'єм терапії на «крок вгору», як зазначено в алгоритмах Уніфікованого протоколу, на термін у 3 міс. Для мінімізації ймовірних небажаних реакцій ІГКС призначали в межах низьких/середніх доз – 100–500 мкг за флютиказоном у залежності від віку дитини та тяжкості перебігу БА. За динамікою клінічних та інструментальних (ФЗД) показників спостерігали через 3 місяці (2-й візит) та через 6 місяців (3-й візит).

Динаміка частоти розподілу дітей за ступенями тяжкості БА в залежності від рівня контролю, якого пацієнти досягали протягом 6-місячної стандартної базисної терапії, представлена в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Розподіл дітей за тяжкістю перебігу БА при різних рівнях контролю в динаміці 6-місячної стандартної базисної терапії, %

Групи за рівнем контролю та тяжкість перебігу БА	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 107)		Візит 3 (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Легка</i>						
I (неконтрольована)	18	46,2	2	5,1	–	–
II (частково контрольована)	21	53,8	9	23,1	5	12,8
III (контрольована)	–	–	28	71,8	34	87,2
Всіх	39	100,0	39	100,0	39	100,0
<i>Середньотяжка</i>						
I (неконтрольована)	29	59,2	3	6,1	3	6,1
II (частково контрольована)	20	40,8	27	55,1	4	8,2
III (контрольована)	–	–	19*	38,8	42*	85,7
Всіх	49	100,0	49	100,0	49	100,0

Продовж. табл. 4.4

1	2	3	4	5	6	7
<i>Тяжка</i>						
I (неконтрольована)	14	73,7	9	47,4	2	10,5
II (частково контрольована)	5	26,3	5	26,3	7	36,8
III (контрольована)	—	—	5 [#]	26,3	10 [#]	52,6
Всіх	19	100,0	19	100,0	19	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з візитом 1 ($p < 0,05$);
2. # – достовірна різниця з візитом 2 ($p < 0,05$).

За отриманими даними (табл. 4.4), за допомогою стандартних протоколів лікування у дітей із легкою БА контролю досягло через 3 місяці 71,8 % (28 осіб), які утримали його в подальшому і через 6 місяців – 87,2 % (34 особи), $p > 0,05$. Лікування середньотяжкої БА виявилось більш повільним на 2-му візиті, оскільки контролю досягли 38,8 %, тоді як при легкій БА 71,8 % хворих мали контрольований перебіг. При тяжкій БА достатнього рівня контролю на візиті 2 досягло лише 26,3 % пацієнтів, кількість яких через 6 місяців стандартної базисної терапії зросла до 52,6 %, що достовірно відрізнялося від показників легкої та середньотяжкої БА (100 % і 85,7 % відповідно), $p < 0,001$.

Отже, ефективність стандартної базисної терапії, проведеної згідно з рекомендаціями Уніфікованого протоколу, у дітей із різною тяжкістю БА залежала від тривалості курсу лікування та дозволяла досягти контролю над БА у частини із них із легкими перебігом вже через 3 міс., при середньотяжкому – через 6 міс, а при тяжкому перебігу лише 52,6 % дітей досягли контролю БА.

У 21 дітей (19,7 %) через 6 міс. лікування захворювання залишилось неконтрольованим (4,7 %) або частково контрольованим (15 %), хоча всі

пацієнти перебували під щомісячним моніторингом на базі клініки та дотримувались рекомендацій лікаря впродовж всього терміну спостереження.

У таблиці 4.5 наведені результати порівняння динаміки критеріїв оцінки рівня контролю БА у обстежених дітей згідно Уніфікованого протоколу. Як видно з даних табл. 4.5, протягом стандартної базисної терапії на візиті 2 та 3 в обох групах дітей зменшувалася частота за всіма критеріями рівня контролю БА. У когорті неконтрольованої БА (61 дитина) на візиті 3, порівняно з візитом 2, встановлено достовірне зменшення проявів БА лише за 1 позицією – за наявністю денних симптомів (від 42,6 % до 6,6 %), $p < 0,05$.

Таким чином, отримані результати свідчать, що неконтрольований перебіг БА через 6 місяців стандартної базисної терапії зберігався переважно за рахунок персистенції нічних та денних симптомів, обмеження активності вдень, виникнення загострень та потреби в бронхолітиках швидкої дії, а частково контрольований – в основному за рахунок денних симптомів, рідше – нічних, незначно – обмеженої активності хворих та застосування сальбутамолу.

Таблиця 4.5

Динаміка критеріїв рівня контролю БА серед дітей із неконтрольованою та частково контрольованою астмою протягом стандартної базисної терапії, %

Критерії рівня контролю БА та групи хворих за рівнем контролю	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 107)		Візит 3 (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Група I (неконтрольована)</i>						
Денні симптоми	48	78,7	26	42,6	4	6,6
Обмеження активності	46	75,4	11	18,0	5	8,2
Нічні симптоми / пробудження	44	72,1	13	21,3	6	9,8

Продовж. табл. 4.5

1	2	3	4	5	6	7
Застосування сальбутамолу	41	67,2	5	8,2	2	3,3
Загострення	58	95,0	13	21,3	3	4,9
FEV ₁ < 80,0 %	23	37,7	11	18,0	3	4,9
<i>Група II (частково контрольована)</i>						
Денні симптоми	33	71,7	10	21,7	1	2,2
Обмеження активності	9	19,6	2	4,3	2	4,3
Нічні симптоми / пробудження	17	36,9	5	10,9	1	2,2
Застосування сальбутамолу	2	4,3	3	6,5	1	2,2
FEV ₁ < 80,0 %	10	21,7	7	15,2	1	2,2
Загострення	24	52,2	1	2,2	—	—

Примітки:

1. * – достовірна різниця з візитом 1 ($p < 0,05$);
2. # – достовірна різниця з візитом 2 ($p < 0,05$);
3. – загальна сума відсотків критеріїв контролю перевищує 100,0 %, оскільки у дітей мало місце поєднання декількох ознак.

Крім всіх вищеперелічених, нами були виявлені додаткові фактори негативного впливу на контроль БА. Відмічено, що не досягли повного контролю діти з ваготонією та порушенням адаптації, які були виявлені у них на початку терапії. Так, серед ваготоніків 44 % мали частково контрольовану БА, 16 % – неконтрольовану через 6 місяців базисної терапії; серед них 26,6 % мали легкий ступінь тяжкості, 26,6 % – середньотяжкий, 46,7 % – тяжкий перебіг. При порушеннях адаптації спостерігалася наступна картина: при функціональній напрузі – 6,5 % мали неконтрольовану БА, 19 % – частково контрольовану; при незадовільній адаптації – 5,3 % з неконтрольованою астмою, 21 % – з частково контрольованою; при зриві адаптації – 33,3 % з неконтрольованою та 33,3 % з

частково контрольованою. Розподіл за ступенем тяжкості серед дітей з порушенням адаптації був такий: з легким перебігом 26,3 %, з середньотяжким – 31,6 %, з тяжким – 42,1 % дітей.

Таким чином, ваготонія та порушення адаптаційних резервів організму, як то: незадовільний рівень, функціональна напруга та зрив адаптації є додатковими факторами впливу на контроль БА при проведенні базисної терапії. Усім цим хворим, згідно протоколу та рекомендації GINA [3, 127], рекомендовано підсилити і продовжити базисну терапію за «покроковим» принципом. Тобто, при легкому перебігу до низьких доз ІГКС додати монтелукаст, якщо ж дитина отримувала монотерапію монтелукастом – навпаки, додати ІГКС в низьких дозах, при середньотяжкому – або до низьких доз ІГКС додати монтелукаст, або ДБА. Це, в свою чергу, залежить від етіології БА та супутніх захворювань, наприклад, якщо у дитини БА фізичного навантаження або вірусіндукована БА, відмічається АР – перевагу надавали монтелукасту. При тяжкому перебігу, тим, хто отримував комбінацію ІГКС в низьких дозах + ДБА + монтелукаст, рекомендовано підвищити дозу ІГКС до середньої, при використанні середніх доз ІГКС + ДБА, додати монтелукаст.

З урахуванням цього, запропоновано наступний варіант персоніфікованого лікування для даних хворих: на початку призначення базисної терапії, при виявленні ваготонії та порушення адаптації, відразу починати на один крок вище, ніж це передбачено для певного ступеня тяжкості, оскільки у віддаленій перспективі стандартної базисної терапії ця група дітей показує недостатній контроль БА.

Висновки до розділу 4:

1 Встановлені причини, що суттєво впливають на контроль БА у дітей: 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 %), гострі респіраторні вірусні інфекції, фізичне навантаження.

2. Ефективність стандартної базисної терапії у дітей із різною тяжкістю астми залежить від тривалості курсу лікування. Так, при легкому перебігу досягли контролю над БА 71,8 % вже через 3 міс., тоді як при середньотяжкому – через 3 міс. відмічався контроль у 38,8 %, при тяжкому – лише 26,3%, хоча всі пацієнти перебували під щомісячним моніторингом на базі клініки та дотримувались рекомендацій лікаря впродовж всього терміну спостереження.

3. До додаткових факторів недостатнього контролю БА відноситься порушення адаптації у дітей та переважання ваготонічного тону, що дає змогу запропонувати персоніфікований підхід до терапії.

4. Запропоновано наступний варіант персоніфікованого лікування для даних хворих: на початку призначення базисної терапії, при виявленні ваготонії та порушення адаптації, відразу починати на один крок вище, ніж це передбачено для певного ступеня тяжкості, оскільки у віддаленій перспективі стандартної базисної терапії ця група дітей показує недостатній контроль БА.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Ефективність базисної терапії персистуючої бронхіальної астми і можливість її персоніфікованої 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 – відбір хворих, проведення спірометрії, обробка матеріалу).

2. «Спосіб лікування персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами» / О. О. Речкіна, В. О. Стриж, В. П. Костроміна, С. М. Руденко, О. М. Кравцова, Н. В. Промська, Н. Г. Горовенко, З. І. Россоха, С. П. Кир'янченко. Інформаційний лист. Київ, 2018 р.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ БА

5.1 Оцінка показників ФЗД у дітей з різними фенотиповими особливостями БА

Визначення ступеня обструкції дихальних шляхів, її зворотність і варіабельність, дозволяє оцінити рівень контролю та тяжкість захворювання, скорегувати схеми лікування та скласти план моніторингу за хворим.

Для об'єктивної оцінки ефективності базисної терапії БА застосували функціональний метод спірометричного дослідження: на 1-у візиті у 107 тематичних хворих, на 2-у візиті у 105 дітей, на 3-у - 96 дітей.

Розподіл показників ФЗД серед обстежених дітей із БА в динаміці базисної терапії наведений в табл. 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

Порівняльна характеристика показників ФЗД у дітей з БА на фоні лікування, ($M \pm m$) %

Показники ФЗД	Візит 1 (n = 107)	Візит 2 (n = 105)	Візит 3 (n = 96)
FVC	94,7 ± 13,3	98,6 ± 16,8	102,5 ± 10,3
FEV ₁	87,2 ± 17,3	93,8 ± 15,5	98,8 ± 13,0
FEV ₁ /FVC	91,7 ± 15,4	93,2 ± 13,7	93,6 ± 13,5
PEF	77,2 ± 22	81,3 ± 24	87,6 ± 17,7
MEF ₇₅	69,2 ± 24,4	76,1 ± 24,4	81,7 ± 23,3
MEF ₅₀	66,3 ± 26,2	71,1 ± 24,4	74 ± 20,7
MEF ₂₅	62,2 ± 30,9	67,9 ± 25,9	74,8 ± 27,8

Примітка. Достовірної різниці між показниками не виявлено.

Як видно з даних таблиці 5.1.1, всі показники (FVC та FEV_1 , PEF, MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25}) на фоні лікування мали тенденцію до зростання на 2 і 3 візитах ($p > 0,05$).

Згідно Уніфікованого протоколу, одним із запропонованих критеріїв рівня контролю є показник FEV_1 , що в нормі має складати більше 80 % від належного.

Виходячи з отриманих результатів, до проведення проби з бронхолітиком, за даними спірографії виявили бронхіальну обструкцію лише у 33 (30,8 %) з обстежених дітей, тоді як за клінічними проявами недостатній контроль БА відмічався у 100 %. Отримані результати можуть свідчити про невисоку чутливість критерію $FEV_1 < 80$ % при оцінці ступеня контролю БА у дітей [181]. Дані представлені у табл. 5.1.2.

Таблиця 5.1.2

Порівняльна характеристика показників FEV_1 у дітей на фоні лікування

Показники FEV_1	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 105)		Візит 3 (n = 96)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 80,0 %	33	30,8	21	20,0	4	4,2*
≥ 80,0 %	74	69,2	84	80,0	92	95,8
Всього	107	100,0	105	100,0	96	100,0

Примітка. * – достовірна різниця з показниками на 1 візиті ($p < 0,01$).

На 2 візиті показник $FEV_1 < 80$ % виявлений у 21 (20 %) дітей, на 3 візиті $FEV_1 < 80,0$ % виявлений лише у 4 (4,2 %) дітей ($p < 0,05$), що свідчило про нормалізацію функції дихання у більшості хворих і ефективність отриманого ними лікування.

Також оцінювався приріст FEV_1 на всіх 3-х візитах – аналіз динаміки ступеня виразності бронхіальної обструкції та співставлення результатів індексу

зворотності бронходилятаційної відповіді у фармакологічній пробі з сальбутамолом протягом лікування, наведено в табл. 5.1.3.

Таблиця 5.1.3

Динаміка індексу зворотності бронхіальної обструкції у пробі з сальбутамолом на фоні лікування на 3-х візитах, %

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 з показниками на 1 візиті ($p = 0,04$).

Як видно з даних табл. 5.1.3, позитивний тест на зворотність бронхіальної обструкції мали лише 43 (40,2 %) дитини, що також не відповідало ступеню контролю БА. На візиті 2 їх кількість зменшилася лише на 16,0 % ($p > 0,05$), а вже на 3-у візиті у 2,8 рази ($p = 0,04$).

Зазвичай, приріст FEV₁ на 12,0 % та більше, у порівнянні з початковим значенням, у дітей оцінюється як позитивний тест з бронхолітиком. Але приріст на 12,0 % у дітей і підлітків може коливатися в залежності від початкового значення FEV₁ від 120 до 600 мл та більше, так як розкид його вікових значень дуже великий. Тому, на думку деяких авторів [54], оцінку приросту FEV₁ слід проводити по абсолютному приросту величини FEV₁ більш ніж на 180 мл, що складає 1,96 σ відтворюваності. Таким чином, при оцінці приросту FEV₁ більш, ніж на 7 % (1,96 σ відтворюваності показника), кількість позитивних відповідей виросте, особливо у дітей молодшого віку. Аналогічні результати були отримані і в нашому дослідженні, коли, при частковому контролі БА та повній його

відсутності, лише у половини дітей приріст FEV_1 складає $\geq 12,0$ %, що інструментально не відповідає клінічній картині захворювання.

Також відомо, що обструкція на рівні ДДШ має суттєвий негативний вплив на перебіг БА у дітей, збільшуючи частоту і виразність нападів, гіперреактивність бронхів до фізичного навантаження та метеофакторів, підвищує частоту загострень, що призводить до неефективного контролю БА, навіть у хворих, що отримують стандартну базисну терапію [56-58].

У табл. 5.1.4 представлена динаміка індексу бронхіальної зворотності за MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} у пробі з сальбутамолом на протязі базисної терапії.

Таблиця 5.1.4

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

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

Як видно з даних табл. 5.1.4, гіперреактивність бронхів у хворих залишалася на всіх 3-х візитах, змінюючись в бік лише незначного покращення та маючи тенденцією до більш вираженого бронхоспазму на рівні дрібних бронхів, що також простежувалося на всіх 3-х візитах. Як це відбивалося на ступені контролю астми розглянемо, відповідно розподіливши хворих (табл. А.1).

За даними табл. А.1, у групі хворих з неконтрольованою БА на кожному візиті приріст показника FEV_1 після проби з сальбутамолом залишався $> 12,0$ %, тоді як у хворих з частково контрольованою БА приріст $FEV_1 > 12$ % відмічався

лише на 1-му візиті, а на 2-у та 3-у був у межах норми. У групі контрольованої астми приріст FEV_1 був також у межах норми на 2-у і 3-у візитах. Оцінюючи MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} , можна відмітити, що у групі неконтрольованої астми показники були значно нижчими, ніж у двох інших групах, та залишалися такими впродовж усіх візитів. Найбільш вираженим було зниження показників на рівні дрібних бронхів. Приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} , приріст MEF_{25} при проведенні проби з бронхолітиком також були вищими у групі неконтрольованої астми, що прослідковувалося протягом 3-х візитів майже без суттєвих змін, причому виражений приріст на рівні дрібних бронхів був вдвічі вищим у групі неконтрольованої астми, порівняно з частково контрольованою та контрольованою, на всіх трьох візитах. Результати кореляційного аналізу демонструють наявність прямого сильного кореляційного зв'язку між власне FEV_1 та MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} ($r = 0,693 - 0,806 - 0,766$, $p < 0,01$), а також середнього між приростом FEV_1 та приростом MEF_{75} , приростом MEF_{50} , приростом MEF_{25} після проби з бронхолітиком ($r = 0,444 - 0,647 - 0,501$, $p < 0,01$). Отримані дані дозволяють зробити висновок, що рівні приросту MEF_{75} , приросту MEF_{50} , приросту MEF_{25} можуть бути діагностично значущими як і рівень приросту FEV_1 , а їх поява раніше позитивних показників приросту FEV_1 може розцінюватися як предиктор бронхоспазму. При проведенні ФЗД у хворих на візиті 1 відмічався слабкий кореляційний зв'язок між контролем та ступенем тяжкості БА ($r = 0,195$, $p < 0,05$), на другому він був середньої сили ($r = 0,429$, $p < 0,01$), на третьому – помірний ($r = 0,271$, $p < 0,05$), що вказує на те, що більш тяжкий перебіг БА сприяє недостатньому її контролю. Звертає на себе увагу той факт, що астма-стаж при контрольованій БА був удвічі меншим, ніж такий при неконтрольованій астмі, ця залежність спостерігалася на 2-му і 3-му візитах.

Як видно з даних табл. 5.1.6, всі показники ФЗД у хворих групи неконтрольованої та частково контрольованої БА достовірно відрізнялися від таких у групі дітей з контрольованою БА при прирості $FEV_1 < 12\%$ на 3-му візиті ($p < 0,01$ та $p < 0,03$ відповідно), проте приріст MEF_{50} та приріст MEF_{25} в останній групі залишався позитивним, що може вказувати на збереження недостатнього

контролю БА. А група дітей з контрольованою БА і приростом $FEV_1 > 12\%$ на 3-му візиті достовірно відрізнялася від групи частково контрольованої БА: при більших значеннях FVC та FEV_1 зберігався позитивний приріст FEV_1 , приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} , приріст MEF_{25} , причому показники приросту MEF_{75} , приросту MEF_{50} , приросту MEF_{25} були в 1,5 рази вищими, тоді як приріст FEV_1 незначно переважав в групі частково контрольованої БА на 1-му візиті ($p < 0,05$), що також вказує на недостатній контроль БА та приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} , приріст MEF_{25} як більш чутливі показники лабільності бронхів.

Таблиця 5.1.6

Порівняльна характеристика показників ФЗД у дітей на 1-му візиті у групах неповного контролю БА та на 3-му візиті у групі контрольованої БА, ($M \pm m$) %

Показники ФЗД	Візит 1 НК БА (n = 61)	Візит 1 ЧК БА (n = 46)	Візит 3 К БА приріст $FEV_1 \geq 12\%$, (n = 13)	Візит 3 К БА приріст $FEV_1 < 12\%$, (n = 63)
1	2	3	4	5
FVC (%)	$94,51 \pm 1,55^*$	$94,16 \pm 2,23^\#$	$105,45 \pm 3,49^{\square^\circ}$	$103,22 \pm 1,50$
FEV_1 (%)	$86,23 \pm 2,39^*$	$88,97 \pm 2,14^\#$	$101,21 \pm 5,34^{\square^\circ}$	$104,31 \pm 1,92$
FEV_1/FVC	$82,83 \pm 1,80^*$	$83,64 \pm 1,57^\#$	$89,66 \pm 3,32$	$88,16 \pm 1,27$
PEF (%)	$77,99 \pm 2,44^*$	$79,62 \pm 3,59^\#$	$89,71 \pm 4,76$	$91,02 \pm 3,22$
MEF_{75} (%)	$70,49 \pm 3,32^*$	$73,34 \pm 4,10^\#$	$85,83 \pm 6,45$	$91,95 \pm 2,87$
MEF_{50} (%)	$64,72 \pm 3,70^*$	$71,03 \pm 3,30^\#$	$76,32 \pm 7,74$	$91,06 \pm 3,11$

Продовж. табл. 5.1.6

1	2	3	4	5
MEF ₂₅ (%)	57,98 ± 3,70*	67,83 ± 5,42#	67,60 ± 9,75	85,92 ± 3,81
Приріст FEV ₁	12,50 ± 2,12*	12,38 ± 1,70#	17,70 ± 1,60 [□]	3,71 ± 0,47
Приріст MEF ₇₅ (%)	20,82 ± 4,18*	22,62 ± 4,62#	40,50 ± 6,86 [□]	6,83 ± 2,06
Приріст MEF ₅₀ (%)	28,07 ± 5,28*	25,79 ± 4,52#	41,16 ± 5,55 [□]	12,27 ± 2,15
Приріст MEF ₂₅ (%)	36,98 ± 6,81*	29,23 ± 5,14#	49,03 ± 7,00 [□]	15,93 ± 3,51

Примітки:

1. * – достовірна різниця з показниками на візиті 3 контроль FEV₁ < 12% (p < 0,01);

2. # – достовірна різниця з показниками на візиті 3 контроль FEV₁ < 12% (p < 0,03);

3. [□] – достовірна різниця з показниками на візиті 1 частковий контроль (p < 0,05);

4. ° – достовірна різниця з показниками на візиті 1 частковий контроль (p < 0,05).

З метою з'ясування зміни показників ФЗД залежно від рівня приросту FEV₁, групу дітей з контрольованою БА на візиті 3 розділили за показником зворотності FEV₁ на 3 підгрупи: 1-а – приріст FEV₁ < 6 %, 2-а – приріст FEV₁ 6-11,9 % та 3-а – приріст FEV₁ ≥ 12 % (табл. 5.1.7). Ці підгрупи достовірно не відрізнялися за показниками FVC, FEV₁, PEF, MEF₇₅, тоді як MEF₅₀ і MEF₂₅ були нижчими при прирості FEV₁ ≥ 12 %. Приросту зворотності бронхіальної обструкції після проби з сальбутамолом за MEF₇₅ та MEF₅₀ при прирості FEV₁ < 6 % в середньому не відмічалось, тоді як при прирості FEV₁ = 6-11,9 % він складав більше 15 % (приріст MEF₇₅ – 17,04 ± 15,8, приріст MEF₅₀ – 25,6 ± 15,17, приріст MEF₂₅ – 31,04 ± 23,7), так як і у дітей з приростом FEV₁ ≥ 12 % (приріст

MEF₇₅ – 45,11 ± 22,98, приріст MEF₅₀ – 47,62 ± 24,79, приріст MEF₂₅ – 54,64 ± 25,42), хоч і був нижчим ($p = 0,05$). Отже, показник приросту FEV₁ на рівні 6-11,9 % при поєднанні з високими показниками приросту MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ може вказувати на недостатній контроль БА та бути додатковим критерієм для виявлення гіперреактивності бронхів.

Таблиця 5.1.7

Порівняння показників ФЗД на 3-му візиті у групі контрольованої БА в залежності від рівня приросту FEV₁, %

Показники ФЗД (%)	FEV ₁ = 6-11,9 % (n = 19)	FEV ₁ ≥ 12 % (n = 13)	FEV ₁ < 6 % (n = 44)
FVC	107,97 ± 10,7	106,56 ± 11,33	100,47 ± 9,7
FEV ₁	108,06 ± 9,4	100,77 ± 16,02	101,87 ± 14,27
FEV ₁ /FVC	90,5 ± 7,1	89,53 ± 8,76	91,08 ± 9,7
PEF	97,7 ± 19,2	89,14 ± 14,28	88,79 ± 22,81
MEF ₇₅	93,8 ± 17,09	85,86 ± 20,44	90,52 ± 20,5
MEF ₅₀	91,6 ± 13,7	66,89 ± 27,27	88,93 ± 25,29
MEF ₂₅	86,8 ± 21,2	45,11 ± 22,98	84,7 ± 28,09
Приріст FEV ₁	8,3 ± 1,6	19,49 ± 6,77	2,1 ± 2,6 *
Приріст MEF ₇₅	17,04 ± 5,8	45,11 ± 2,98	5,3 ± 2,99 *
Приріст MEF ₅₀	25,6 ± 5,17	47,62 ± 4,79	8,3 ± 3,97 *
Приріст MEF ₂₅	31,04 ± 3,7	54,64 ± 5,42	10,05 ± 2,1 *

Примітка. * – достовірна різниця з показниками ФЗД при прирості FEV₁ < 6% та ≥ 12% ($p < 0,05$).

Для оцінки впливу фенотипових факторів на рівень контролю БА проведено оцінку взаємозв'язку між ними та показниками ФЗД.

З представлених даних в табл. 5.1.8 видно, що на фоні стандартної базисної терапії частка дітей з показником FEV₁ < 80,0 % зменшувалася практично однаково в групі із IgE < 400 МО/л та IgE ≥ 400 МО/л, тобто за цим показником

групи не відрізнялися. Також не відрізнялися вони за іншими показниками (табл. А.2). Відмічається тенденція до підвищення рівня показників FEV_1 і MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} , а при зниженні показників приросту FEV_1 (з 12-13 % до 6-7 %) на візитах 2 і 3 має місце дуже незначне зниження приросту MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} , показники яких дещо вище 12,0 % на рівні крупних та середніх бронхів та вдвічі перевищують цей поріг на рівні дрібних бронхів. Цей факт свідчить про наявність прихованого бронхоспазму, що зберігається навіть на фоні лікування протягом 6-ти місяців, та який не відображає приріст FEV_1 , що склав у даному випадку на 3-у візиті 6-7 %.

Таблиця 5.1.8

Порівняльна характеристика показників FEV_1 у дітей з БА в залежності від рівня загального IgE, %

Показники FEV_1	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 105)		Візит 3 (n = 96)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>IgE < 400 МО/л</i>						
≥ 80,0 %	30	66,7	33	75,0	38	95,0
< 80,0 %	15	33,3	11	25,0	2	5,0* [#]
Всього	45	100,0	44	100,0	40	100,0
<i>IgE ≥ 400 МО/л</i>						
≥ 80,0 %	44	71,0	51	83,6	54	96,4
< 80,0 %	18	29,0	10	16,4	2	3,6* [#]
Всього	62	100,0	61	100,0	56	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з показниками на візиті 1 ($p < 0,05$);
2. [#] – достовірна різниця з показниками на візиті 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1.10

Порівняльна характеристика показників FEV₁ у дітей з БА в залежності від рівня їх вгодованості (індекс маси тіла – Кетле), %

ІМТ (індекс Кетле) та рівні контролю БА	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 105)		Візит 3 (n = 96)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Недостатня маса тіла</i>						
≥ 80,0 %	38	64,4	49	84,5	53	96,4
< 80,0 %	21	35,6	9	15,5	2	3,6* [#]
Всього	59	100,0	58	100,0	55	100,0
<i>Нормальна маса тіла</i>						
≥ 80,0 %	33	75,0	33	75,0	35	94,6
< 80,0 %	11	25,0	11	25,0	2	5,4* [#]
Всього	44	100,0	44	100,0	37	100,0
<i>Надлишкова маса тіла</i>						
≥ 80,0 %	3	75,0	2	66,7	4	100,0
< 80,0 %	1	25,0	1	33,3	0	0
Всього	4	100,0	3	100,0	4	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з показниками на 1 візиті ($p < 0,05$);
2. [#] – достовірна різниця з показниками на 2 візиті ($p < 0,05$).

Встановлено (табл. 5.1.10), що на 1-у візиті у всіх хворих з груп порівняння кількість дітей з FEV₁ ≥ 80,0 % більша ніж з FEV₁ < 80,0 %, хоча при цьому у всіх дітей був відсутній контроль БА (частково або повністю). На 2-у візиті краще відреагували на терапію діти з недостатньою масою тіла, виходячи із рівня FEV₁ (при $p > 0,05$), на 3-у – лише 4 дитини мали низький рівень FEV₁ при недостатній та нормальній масі тіла, що не відповідає числу неконтрольованої астми на

візиті 3 (21 дитина). Отже, рівень FEV_1 не може бути єдиним значущим критерієм контролю БА у дітей при оцінці ФЗД.

У табл. А.3 представлено динаміку показників ФЗД на 3-х візитах, залежно від індексу Кетле. Між ІМТ та приростом FEV_1 , приростом MEF_{75} , приростом MEF_{50} , приростом MEF_{25} встановлено слабкий негативний кореляційний зв'язок ($p > 0,05$). Проте помітна та ж сама тенденція: при нормальних середніх значеннях FEV_1 на 3-у візиті зберігається зниження середніх значень MEF_{50} , MEF_{25} , а приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} та приріст MEF_{25} залишаються високими на всіх візитах. При цьому приріст FEV_1 складає 12 % лише на візиті 1 у всіх групах, а приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} , приріст MEF_{25} вище 12 % на всіх візитах, кореляційна залежність цих показників має сильний позитивний зв'язок ($p < 0,01$).

У табл. 5.1.12 наведена порівняльна характеристика показників FEV_1 у дітей з БА в залежності від соматотипів за індексом Пушкарьова.

Таблиця 5.1.12

Порівняльна характеристика показників FEV_1 у дітей з БА в залежності від соматотипів (індекс Пушкарьова), %

Соматотип та рівні контролю БА	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 105)		Візит 3 (n = 96)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	1	2	3	4	5	6
<i>Пікноїдний</i>						
$\geq 80,0$ %	24	72,7	26	81,3	30	96,8
$< 80,0$ %	9	27,3	6	18,7	1	3,2* [#]
Всього	33	100,0	32	100,0	31	100,0
<i>Нормостеноїдний, гармонійний</i>						
$\geq 80,0$ %	41	73,2	46	83,6	45	93,8

Продовж. табл. 5.1.12

1	2	3	4	5	6	7
< 80,0 %	15	26,8	9	16,4	3	6,2* [#]
Всього	56	100,0	55	100,0	48	100,0
<i>Астеноїдний</i>						
≥ 80,0 %	9	50,0	12	66,7	17	100,0
< 80,0 %	9	50,0	6	33,3	0	0
Всього	18	100,0	18	100,0	17	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з показниками на візиті 1 ($p < 0,05$);
2. [#] – достовірна різниця з показниками на візиті 2 ($p < 0,05$).

Отримані результати (табл. 5.1.12) свідчать, що показник FEV_1 нижче 80 % у дітей з пікноїдним та гармонійним соматотипами на 1-му візиті складав четверту частину від загального числа дітей по групах, тоді як при астеноїдному – половину. На 2 візиті FEV_1 незначно змінився у бік покращення серед дітей у всіх групах, а на 3-му візиті FEV_1 складав $\geq 80,0$ при астеноїдному соматотипі у 100 % дітей, при пікноїдному – 96,8 %, при гармонійному – 93,8 % ($p < 0,05$). Проведена оцінка динаміки інших показників ФЗД (табл. А.4) показала, що при нормальних середніх значеннях FEV_1 (вище 80 %) та зменшенні приросту FEV_1 на 2-у та 3-у візитах до рівня 6–9 %, зберігається приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} , приріст MEF_{25} вище 12 % у всіх групах на 3-х візитах, незалежно від соматотипу. Між соматотипом та приростом FEV_1 і приростом MEF_{75} , приростом MEF_{50} , приростом MEF_{25} встановлено слабкий негативний кореляційний зв'язок ($p > 0,05$).

За даними табл. 5.1.14 встановлено, що на першому візиті число дітей з $FEV_1 < 80$ % складало 50 % при ейтонії, 28,4 % при симпатикотонії та 32,0 % при ваготонії. На 2-му та 3-му візиті цей показник при ейтонії не відмічався, у 100 % дітей FEV_1 було ≥ 80 %. При ваготонії на 2-му візиті FEV_1 нормалізувався у

незначного числа дітей, а на 3-му FEV_1 досягав 80 % у всіх дітей. При симпатикотонії на 2-му візиті також у незначної кількості дітей збільшився показник FEV_1 , а на 3-му візиті був у межах норми у 94,4 %. Це свідчить про задовільний контроль захворювання у всіх трьох групах. За даними табл. А.5 при високих середніх значеннях FEV_1 , приріст FEV_1 при ейтонії та симпатикотонії на 2-му та 3-му візитах складає 6-7 %, а при ваготонії зберігається на рівні 10 % на 2-му візиті, та 12 % на 3-му ($p > 0,05$). Приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} , приріст MEF_{25} так само зберігаються у всіх трьох групах на рівні вище 20 %. На 3-му візиті прослідковується вплив ваготонії на ступінь тяжкості – кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,532$, $p < 0,01$).

Таблиця 5.1.14

Порівняльна характеристика показників FEV_1 у дітей з БА в залежності від стану вегетативної регуляції (індекс Кердо), %

Вегетативний статус (індекс Кердо) та рівні контролю БА	Візит 1 (n = 107)		Візит 2 (n = 105)		Візит 3 (n = 96)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Ваготонія</i>						
$\geq 80,0$ %	17	68,0	20	80,0	19	100,0
$< 80,0$ %	8	32,0	5	20,0	0	0
Всього	25	100,0	25	100,0	19	100,0
<i>Ейтонія</i>						
$\geq 80,0$ %	4	50,0	7	100,0	6	100,0
$< 80,0$ %	4	50,0	0	0	0	0
Всього	8	100,0	7	100,0	6	100,0
<i>Симпатикотонія</i>						
$\geq 80,0$ %	53	71,6	57	78,1	67	94,4
$< 80,0$ %	21	28,4	16	21,9	4	5,6*#
Всього	74	100,0	73	100,0	71	100,0

Продовж. табл. 5.1.16

1	2	3	4	5	6	7
$\geq 80,0 \%$	0	0	0	0	3	100,0
$< 80,0 \%$	3	100,0	3	100,0	0	0
Всього	3	100,0	3	100,0	0	100,0

Примітки:

1. * – достовірна різниця з показниками на візиті 1 ($p < 0,05$);
2. # – достовірна різниця з показниками на візиті 2 ($p < 0,05$).

З даних табл. А.6 видно, що середні показники FEV_1 та MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} на першому та другому візитах були найнижчими у дітей зі зливом адаптаційного резерву, а при функціональній напрузі та незадовільному рівні адаптації більш високий приріст MEF_{75} , приріст MEF_{50} , приріст MEF_{25} ($p > 0,05$).

Отже, нами було підтверджено літературні дані, що рівень FEV_1 у дітей з недостатнім контролем БА може бути вище порогової норми 80 %, а приріст FEV_1 в тесті з бронхолітиком може складати менше 12 %. Також підтверджено, що приріст MEF_{25} у дітей є чутливим показником для виявлення прихованої гіперреактивності бронхів. Підтверджено, що приріст FEV_1 в межах 6-11,9 % є діагностично значущим при оцінці контролю БА. Впливу порушення адаптації (ІФЗ), вегетативної дисфункції (ІК), соматотипу (індекс Пушкарьова), рівня вгодованості (індекс Кетле) та рівня Ig E на функціональні особливості (за оцінкою ФЗД) бронхіальної астми у дітей не виявлено.

5.2 Встановлення додаткових діагностичних критеріїв зворотності бронхіальної обструкції у дітей, хворих на БА, при відсутності контролю над захворюванням

Для пошуку зв'язку між результатами тесту на зворотність бронхіальної обструкції за показниками FEV_1 та MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} проведено кореляційний аналіз, що демонструє наявність статистично значимого прямого

кореляційного зв'язку середньої сили між вказаними параметрами з коефіцієнтом кореляції $r = 0,57$, $r = 0,78$, $r = 0,63$, $p < 0,01$ відповідно (рис. 5.2.1).

Проведений регресійний аналіз дозволяє представити зв'язок між показниками зворотності бронхіальної обструкції як:

- зворотність $MEF_{75} = ((1,6 \times \text{зворотність } FEV_1) + 5,0) \%$;
- зворотність $MEF_{50} = ((2,5 \times \text{зворотність } FEV_1) + 1,0) \%$;
- зворотність $MEF_{25} = ((2,6 \times \text{зворотність } FEV_1) + 4,6) \%$.

Рівняння виведені з використанням статистичних функцій MS Excel.

Показники зворотності бронхіальної обструкції, що вивчаються, прямо взаємопов'язані. Таким чином за рівнем зворотності MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} можна спрогнозувати рівень зворотності FEV_1 . Залежність між показниками FEV_1 та MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} така, що при проведенні проби з бронхолітиком MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} збільшуються до значного рівня не тільки у хворих з приростом FEV_1 на 12,0 і більше %, але й у пацієнтів, в яких збільшення FEV_1 відбувається в межах від 6,0 до 11,9 %. Можна припустити, що приріст MEF_{75} , MEF_{50} та MEF_{25} в пробі з бронхолітиком дає змогу підтвердити наявність зворотності бронхіальної обструкції у тих хворих на астму дітей, що не досягають приросту FEV_1 на 12,0 і більше %.

Для обґрунтування діагностичних критеріїв зворотності бронхіальної обструкції було проаналізовано дані приросту FEV_1 (як референтної методики) та MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} у 96 хворих, що приймали участь у дослідженні. Серед показників приросту MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} було проаналізовано такі точки відліку: 10,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0; 20,0; 22,0; 24,0; 25,0; 26,0 та 28,0 % від рівня до прийому бронхолітика як міру зворотності бронхіальної обструкції.

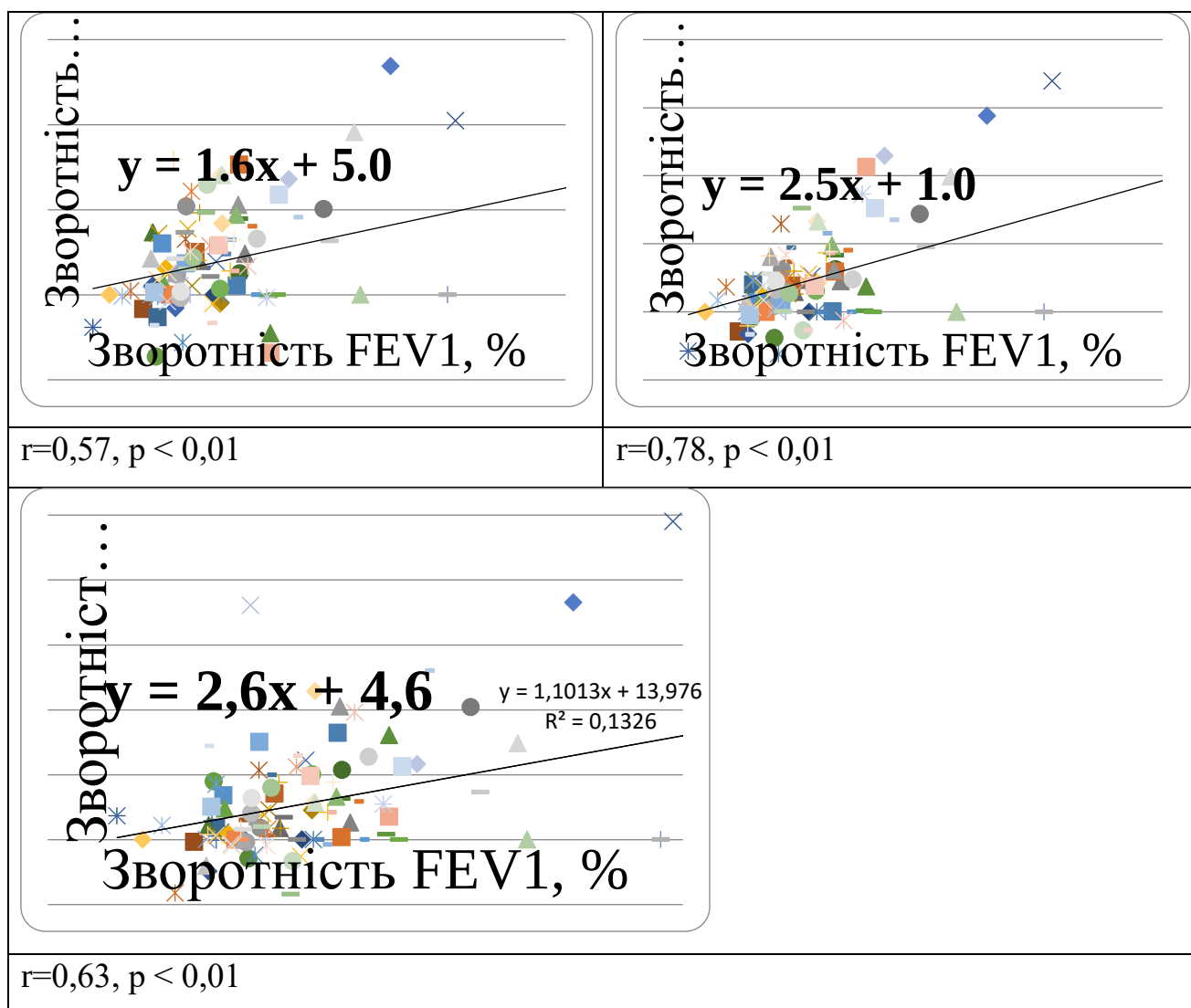


Рис. 5.2.1. Кореляційний зв'язок між результатами тесту на зворотність бронхіальної обструкції за показниками FEV₁ і MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ та рівняння парної лінійної регресії.

В результаті встановлено, що при рівні приросту MEF₇₅ на 12,0 і вище % від рівня до прийому бронхолітика чутливість методики складатиме 76,5, а специфічність – 50,0 %. При рівні приросту MEF₇₅ на 14,0 і вище % від рівня до прийому бронхолітика параметри чутливості та специфічності приймають значення 67,6 та 53,4 % відповідно. Для приросту MEF₇₅ на 16,0 і на 18,0 вище % від рівня до прийому бронхолітика чутливість складає 67,6 та 64,7 %, а специфічність – 58,6 та 60,3 % відповідно. Таким чином, при зростанні специфічності методики втрачається її чутливість. При обранні рівню приросту MEF₇₅ на 28,0 і вище % від рівня до прийому бронхолітика чутливість

знижується до 58,8 % без росту специфічності (75,9 %) (табл. 5.2.1). Аналогічним чином при розгляді властивостей приросту MEF_{50} та MEF_{25} максимальні рівні чутливості супроводжуються мінімальними значеннями специфічності та навпаки.

Таблиця 5.2.1

Чутливість та специфічність тесту на зворотність бронхіальної обструкції за показниками MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} , %

Значення приросту %	Показник MEF_{75}		Показник MEF_{50}		Показник MEF_{25}	
	чутливість %	специфічність %	чутливість %	специфічність %	чутливість %	специфічність %
10,0	76,5	48,3	91,2	44,8	91,2	53,4
12,0	76,5	50,0	91,2	46,6	91,2	56,9
14,0	67,6	53,4	91,2	53,4	88,2	58,6
16,0	67,6	58,6	88,2	56,9	88,2	62,1
18,0	64,7	60,3	88,2	58,6	85,3	63,8
20,0	61,8	62,1	82,4	65,5	85,3	67,2
22,0	61,8	72,4	76,5	72,4	79,4	70,7
24,0	58,8	72,4	70,6	76,8	76,5	74,1
25,0	58,8	74,1	70,6	81,0	76,5	75,9
26,0	58,8	75,9	70,6	81,0	76,5	75,9
28,0	58,8	75,9	67,6	84,5	70,6	75,9

Для визначення найкращої точки діагностично значимого рівню приросту MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} у сенсі визначення зворотності бронхіальної обструкції у хворих на астму дітей нами проведено ROC-аналіз.

Як продемонстровано на діаграмі (рис. 5.2.2) точка найкращого розподілу значення приросту MEF_{75} в пробі з бронхолітиком з чутливістю 61,8 % та специфічністю 72,4 % відповідає 22 % приросту.

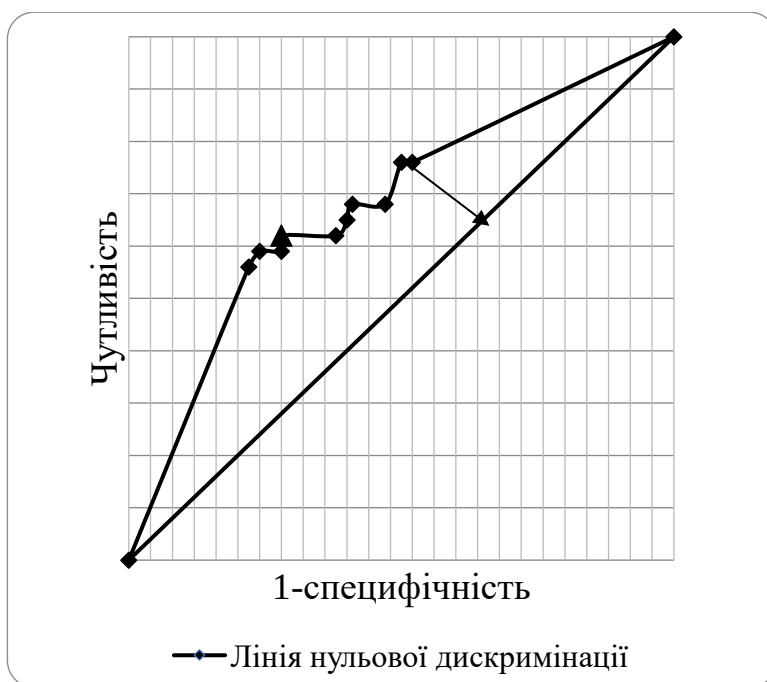


Рис. 5.2.2. ROC-крива для показників приросту MEF_{75} як методу діагностики зворотності бронхіальної обструкції у хворих на астму дітей

При схожому розрахунку для показника MEF_{50} точка найкращого розподілу значення приросту в пробі з бронхолітиком також відповідає 22 % з чутливістю 76,5 % та специфічністю 72,4 % (рис. 5.2.3).

Площа під ROC-кривою (AUC – area under ROC curve) відображує якість діагностичного тесту, при цьому значення 0,9-1,0 відповідає відмінній якості, 0,8-0,9 – хорошій, 0,7-0,8 – середній, 0,6-0,7 – незадовільній якості [166]. В нашій роботі для показників приросту MEF_{75} AUC складає 0,680, для MEF_{50} AUC складає 0,808, а для MEF_{25} – 0,802. Таким чином визначення приросту MEF_{50} та MEF_{25} як метод діагностики зворотності бронхіальної обструкції за показником AUC відповідає високій якості тесту, а приріст MEF_{75} не може розглядатися в клінічній практиці через незадовільну якість тесту.

У випадку MEF_{25} значення приросту в пробі з бронхолітиком на 25,0 % від величини до прийому бронхолітика є ознакою зворотності бронхіальної обструкції з чутливістю методики 76,5 % та специфічністю 75,9 % (рис. 5.2.4).

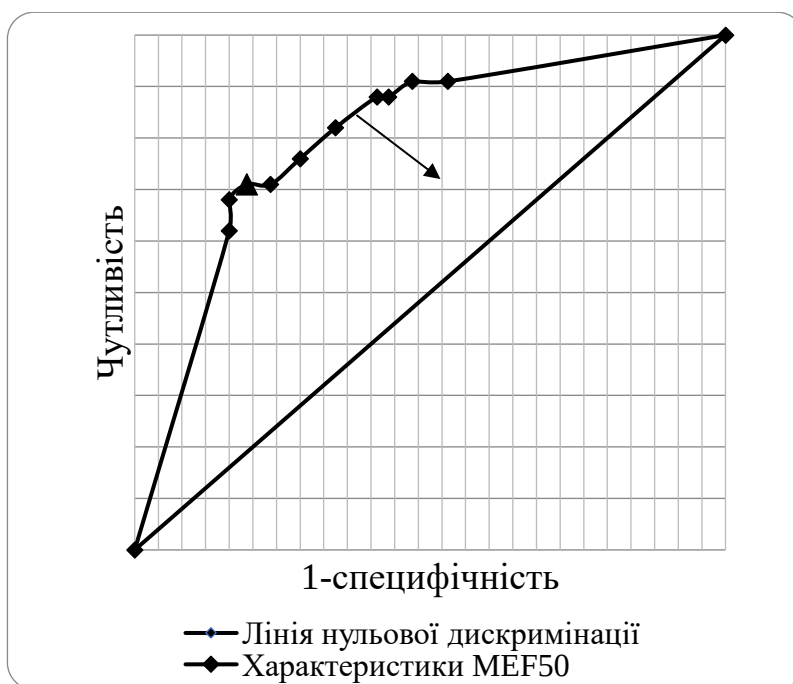


Рис. 5.2.3. ROC-крива для показників приросту MEF_{50} як методу діагностики зворотності бронхіальної обструкції у хворих на астму дітей

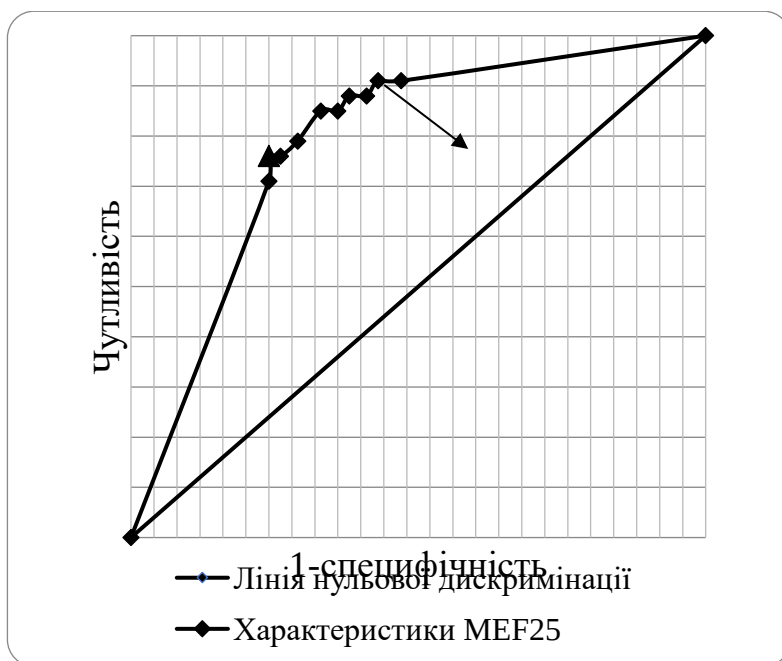


Рис. 5.2.4. ROC-крива для показників приросту MEF_{25} як методу діагностики зворотності бронхіальної обструкції у хворих на астму дітей

Таблиця 5.2.2

**Чотирипільна таблиця діагностики зворотності бронхіальної
обструкції за даними ОФВ₁ та MEF₅₀ (n, кількість хворих)**

Приріст за FEV ₁	Приріст за MEF ₅₀			
	наявний		відсутній	
Позитивний	26	a	b	16
Негативний	8	c	d	42

Далі було проведено оцінку діагностичного тесту для виявлення зворотності бронхіальної обструкції за показником MEF₅₀ та MEF₂₅ шляхом побудови «латинського квадрату» (табл. 5.2.2 та 5.2.3 відповідно) [168]. Для цього хворих, яким було проведено спірометрію, було поділено на таких, що мали або не мали зворотності бронхіальної обструкції.

Таблиця 5.2.3

**Чотирипільна таблиця діагностики зворотності бронхіальної
обструкції за даними FEV₁ та MEF₂₅ (n, кількість хворих)**

Приріст за FEV ₁	Приріст за MEF ₂₅			
	наявний		відсутній	
Позитивний	26	a	b	14
Негативний	8	c	d	44

В результаті було встановлено, що при оцінці MEF₅₀ точність тесту складає 73,9 %, чутливість – 76,4 %, специфічність – 72,4 %. Прогностична цінність є високою як для позитивного результату – 61,9 %, так і для негативного – 84,0 % (табл. 5.2.4). Для діагностичних тестів не існує мінімально необхідної величини чутливості або специфічності [167]. Але тести, чутливість і специфічність яких не досягають 50 %, є неприйнятними в клінічній практиці, за висловом A. G. Lalkhen в такому разі цінність тесту не краща, ніж при підкиданні монети [176].

В нашому випадку чутливість та специфічність є високими – 76,4 та 72,4 % відповідно.

При оцінці MEF_{25} точність тесту виявилася 76,1 %, чутливість – 76,5 %, специфічність – 75,9 %, прогностична цінність позитивного результату – 65,0 %, а негативного – 84,6 % (табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Характеристика діагностичного тесту зворотності бронхіальної обструкції за даними показника спірометрії MEF_{50} та MEF_{25} , % (95% ДІ)

Показники	MEF_{50}	MEF_{25}
Точність тесту	73,9 (63,7-82,5)	76,1 (66,1-84,4)
Чутливість тесту	76,4 (58,8-89,3)	76,5 (58,8-89,3)
Специфічність тесту	72,4 (59,1-83,3)	75,9 (62,8-86,1)
Прогностична цінність позитивного результату	61,9 (50,7-72,0)	65,0 (53,2-75,3)
Прогностична цінність негативного результату	84,0 (73,7-90,8)	84,6 (74,7-91,1)

Для діагностики зворотності бронхіальної обструкції за даними показника спірометрії MEF_{25} прогностична цінність тесту складає 65,0 % для позитивного результату та 84,6 % для негативного. Високі значення +PV високо специфічного тесту підтверджують попередній діагноз, нормальні результати високочутливого тесту спростовують наявність захворювання [166, 167]. Довірчі інтервали обрахованих характеристик діагностичного тесту підтверджують високу його якість, адже в жодному разі межа довірчого інтервалу не зменшується до рівня нижче 50 %.

Будь-який діагностичний тест максимально корисний в умовах невизначеного діагнозу [177]. При необхідності виявити зворотність бронхіальної обструкції в дитини урахування критеріїв MEF_{50} та MEF_{25} є

особливо привабливим, адже проводиться в межах рутинного спірометричного дослідження без потреби залучати інші діагностичні втручання.

На основі вищевикладеного можна зробити наступні висновки:

1. при інтерпретації результатів спірометрії у хворих на бронхіальну астму дітей рівень приросту MEF_{50} в пробі з бронхолітиком, що дорівнює або перевищує 22 % від значення до прийому бронхолітика (або рівень приросту MEF_{25} , що дорівнює або перевищує 25 %), пропонується розцінювати як ознаку зворотності бронхіальної обструкції у пацієнтів з приростом FEV_1 в пробі з бронхолітиком від 6,0 до 11,9 %;

2. для показника MEF_{50} точність тесту складає 73,9 %, чутливість – 76,4 %, специфічність – 72,4 %, площа під ROC-кривою 0,808, для показника MEF_{25} 76,1 %, 76,5 %, 75,9 % та 0,802 відповідно, що відповідає високій якості діагностичного тесту для визначення зворотності бронхіальної обструкції.

5.3 Визначення можливості використання формотеролу для проведення бронходилятаційного тесту

Із 107 досліджуваних дітей 36-ти пацієнтам віком від 6 до 17 років проведено фармакологічну пробу з формотеролом. Серед них було 26 хлопчиків та 10 дівчаток. З легкою БА – 11 (частковий контроль – у 8 дітей, відсутність контролю – у 3), середньоважкою – 29 (частковий контроль – у 8 дітей, відсутність контролю – у 11), з важкою – 6 дітей (у 3 дітей частковий контроль, у 3 – відсутній контроль).

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 200 мкг сальбутамолу, наступного дня – проба з формотеролом у дозі 12 мкг (у вигляді сухого порошку в капсулі для інгаляційного застосування через циклохалер нового покоління).

При проведенні проби з сальбутамолом встановлено, що в середньому статистично достовірно зростають всі показники спірограми, окрім FVC, PEF. Середня зворотність бронхіальної обструкції перевищила 200 мл і становила (226 ± 43) мл (табл. 5.3.1).

На відміну від сальбутамолу, результати проби з формотеролом продемонстрували статистично достовірне збільшення всіх показників спірограми із середньою зворотністю бронхіальної обструкції (264 ± 63) мл, що може свідчити про потенційну вищу здатність формотеролу до бронходилятації, порівняно із сальбутамолом.

Незважаючи на те, що в окремих спостереженнях формотерол сприяв більш виразній зворотності бронхіальної обструкції (максимально до 1780 мл) порівняно з сальбутамолом (максимально до 810 мл), середні значення приросту FEV₁ між двома тестами достовірно не відрізнялися (табл. 5.3.1).

Таблиця 5.3.1

Порівняння зворотності бронхіальної обструкції у пробах із сальбутамолом та формотеролом ($M \pm m$, $n = 36$), %

Показник	Проба з сальбутамолом	Проба з формотеролом	P
Зворотність, мл	226 ± 43	264 ± 63	0,62
Зворотність, %	$8,41 \pm 1,60$	$9,88 \pm 1,8$	0,54

Результати кореляційного аналізу демонструють наявність прямого статистично значущого кореляційного зв'язку середньої сили ($r = 0,54$, $p < 0,05$) між приростом FEV₁ у пробах з сальбутамолом і з формотеролом. Проведений регресійний аналіз дозволяє представити цю залежність як: $Y = 0,67X + 111$, а саме: приріст FEV₁ при застосуванні формотеролу (мл) – $0,67 \times$ приріст FEV₁ при застосуванні сальбутамолу (мл) + 111 (рівняння виведене з використанням статистичних функцій MS Excel).

Таким чином, аналіз отриманих даних демонструє, що у пацієнтів, які мають сумнівний приріст FEV_1 у пробі із сальбутамолом (у межах фізіологічної варіабельності – 140-150 мл), при проведенні тесту з формотеролом можна досягти приросту FEV_1 на 200-210 мл.

Для обчислення характеристик проби з формотеролом як діагностичного тесту зворотності бронхіальної обструкції стандартною методикою виступала проба з сальбутамолом. Для побудови «латинського квадрату» хворих на БА, яким було проведено пробу із сальбутамолом, було поділено на таких, що мали або не мали зворотності бронхіальної обструкції (приросту FEV_1 більше 12 %, або більше 200 мл). Так само хворих було поділено на тих, що мали або не мали відповіді на формотерол (табл. 5.3.2).

Таблиця 5.3.2

**Чотирипільна таблиця зворотності бронхіальної обструкції
(n, кількість хворих)**

Тест з формотеролом	Зворотність у пробі із сальбутамолом			
	Наявна		Відсутня	
Позитивний	11	A	B	8
Негативний	5	C	D	12

У результаті було встановлено, що точність тесту становить 63,9 %, чутливість – 68,8 %, специфічність – 60,0 %. Прогностична цінність є задовільною як для позитивного результату – 57,9 %, так і негативного – 70,6 % (табл. 5.3.3.).

Для діагностичних тестів не існує мінімально необхідної величини чутливості або специфічності. Але впровадження нових тестів, чутливість і специфічність яких не досягають 50 %, є недоцільним у клінічній практиці. У нашому випадку чутливість та специфічність є задовільними – 68,8 % та 60,0 % відповідно, що може давати підстави для застосування формотеролу у якості бронходилататора у пробі на зворотність бронхообструкції.

Таблиця 5.3.3

**Характеристика проби з формотеролом як діагностичного тесту
зворотності бронхіальної обструкції**

Показник	% (95 % ДІ)
Точність тесту	63,9 (45,0-79,1)
Чутливість тесту	68,8 (47,5-85,8)
Специфічність тесту	60,0 (43,0-73,7)
Прогностична цінність позитивного результату	57,9 (40,0-72,3)
Прогностична цінність негативного результату	70,6 (50,5-86,7)
Відношення правдоподібності позитивного результату	1,72 (0,83-3,26)
Відношення правдоподібності правдоподібного негативного результату	0,52 (0,192-1,22)

Уся діагностична діяльність спрямована на отримання прогностичної цінності тесту 80 %. Для діагностики зворотності бронхіальної обструкції за допомогою тесту з формотеролом вона становить 57,9 % та 70,6 % для позитивного та негативного результату відповідно і не досягає «ідеального» рівня. Але в комплексі з показником відношення правдоподібності позитивного результату (1,72) дані результати означають, що позитивна проба з формотеролом збільшує ймовірність підтвердити зворотність обструкції при БА [178].

За даними літератури, чутливість тесту із сальбутамолом у встановленні діагнозу БА є невисокою, а у дітей віком до 6 років становить всього 12 % [179]. Отримані в нашій роботі результати відповідають літературним даним, адже третина хворих (12 дітей) взагалі не продемонструвала зворотності бронхіальної

обструкції. Розрахована чутливість тесту на формотерол є більшою, ніж тесту з сальбутамолом, що може свідчити про доцільність впровадження саме тесту з формотеролом в план обстеження дітей з БА.

Водночас, серед дітей, що взяли участь у дослідженні, було 8 осіб, що мали зворотність бронхіальної обструкції у пробі з формотеролом за відсутності відповіді на сальбутамол. Тому одним із завдань проведеного дослідження став пошук критеріїв відбору дітей з БА для проведення тесту з формотеролом. Пацієнти даної підгрупи повторювали загальну характеристику всіх 36 включених у дослідження хворих щодо віку (від 6 до 17) років, статевих ознак (6 хлопчиків та 2 дівчинки), важкості та контролю БА. Єдиною помітною відмінністю цих 8 хворих є більш високий вихідний рівень FEV_1 – $(97,56 \pm 3,23)$ % від належних величин. Досить часто спірометрію при даному рівні FEV_1 розцінюють як норму, і таким пацієнтам взагалі не проводять пробу на зворотність бронхіальної обструкції або ж отримують негативний результат у пробі із сальбутамолом.

За даними отриманих досліджень тест з формотеролом слід використовувати при сумнівному результаті проби з сальбутамолом, непереносимості його у хворих, а також при негативній відповіді на сальбутамол з вищим за 80 % від належних величин FEV_1 , незалежно від тяжкості захворювання і рівня контролю за симптомами БА [180].

Висновки до розділу 5:

1. Рівень FEV_1 у дітей з недостатнім контролем БА може бути вище порогової норми 80 %, а приріст зворотності FEV_1 в тесті з бронхолітиком може складати менше 12 %.

2. Приріст MEF_{25} та приріст MEF_{50} у дітей є чутливими показниками для виявлення гіперреактивності бронхів.

3. При інтерпретації результатів спірометрії у хворих на бронхіальну астму дітей рівень приросту MEF_{50} , в пробі з бронхолітиком, що дорівнює або перевищує 22 % від значення до прийому бронхолітика (або рівень приросту MEF_{25} , що дорівнює або перевищує 25 %), пропонується розцінювати як ознаку

зворотності бронхіальної обструкції у пацієнтів з приростом FEV_1 в пробі з бронхолітиком від 6,0 до 11,9 %.

4. Для показника MEF_{50} точність тесту складає 73,9 %, чутливість – 76,4 %, специфічність – 72,4 %, площа під ROC-кривою 0,808, для показника MEF_{25} 76,1 %, 76,5 %, 75,9 % та 0,802 відповідно, що відповідає високій якості діагностичного тесту для визначення зворотності бронхіальної обструкції⁵. Між ступенем тяжкості та контролем БА є позитивний помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,429$, $p < 0,01$), тобто, чим тяжчий перебіг БА, тим більш вірогіднішим буде недостатній її контроль в димаміці, навіть на фоні базисної терапії.

5. Показники зворотності бронхіальної обструкції у пробах з сальбутамолом та формотеролом достовірно не відрізнялися, хоча формотерол продемонстрував потенційно вищу здатність до бронходилятації порівняно із сальбутамолом.

6. Чутливість та специфічність (68,8 % та 60,0 %) тесту з формотеролом, а також його прогностична цінність є задовільними для діагностики зворотності бронхіальної обструкції у хворих на БА дітей.

7. Встановлені наступні покази до тесту із формотеролом: сумнівний результат проби з сальбутамолом, непереносимість його у хворих, а також при негативній відповіді на сальбутамолом з вищим за 80 % від належних величин FEV_1 , незалежно від тяжкості захворювання і рівня контролю за симптомами БА.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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).

2. Бронходилятаційний 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).

3. 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).

4. Оцінка впливу поліморфізму гену серцево-судинного тону на показники спірометрії у дітей з бронхіальною астмою / 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. Додаток. С. 86-87. (Особистий внесок – обстеження хворих, збір та аналіз даних, проведення спірометрії, обробка матеріалу).

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).

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНІТОРИНГУ КОНТРОЛЬОВАНOSTІ БА У ДІТЕЙ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОПИТУВАЛЬНИКІВ АСТ, АСQ, РАQLQ

Важливим інструментом оцінки ефективності базисної терапії є анкетування пацієнтів, яке дозволяє виявляти неконтрольований перебіг БА і своєчасно корегувати об'єм базисної терапії [84, 85].

Для вивчення ефективності моніторингу контрольованості БА у дітей на основі комплексного застосування опитувальників АСТ, АСQ, РАQLQ було проведено анкетування за астма-контроль тестом (АКТ) у 107 дітей, хворих на БА: з неконтрольованим перебігом – 61 (57 %) дитина, із частково контрольованим – 46 (43 %) дітей.

Asthma Control Test (АСТ), створений [84, 85] спеціально для виявлення хворих з неконтрольованою БА та самостійного користування пацієнтами в домашніх умовах, рекомендований GINA у якості «золотого стандарту» для оцінки контролю БА. Для пацієнтів віком < 12 років використовували АСТ-С-тест (69 осіб), для ≥ 12 років – АСТ-тест (38 осіб).

Динаміку рівня контролю БА у дітей віком до 12 років за оцінкою АСТ-С-тесту на 3-х візитах показано в табл. 6.1.

За даними табл. 6.1, на візиті 1 у 46 (66,7 %) дітей віком до 12 років за опитувальником АСТ-С встановлена сума балів ≤ 19 , що свідчило про недостатній контроль БА серед них і співпадало з клінічним діагнозом. Ці діти коректно оцінювали стан свого здоров'я, проте мали низку помилок при виконанні інгаляцій. Тому, після нівелювання виявлених порушень у лікуванні, їм призначили повторний курс базисної терапії за стандартними схемами, адаптованими до рекомендацій Уніфікованого протоколу. Через 3 міс. застосування адаптованих схем базисної терапії контрольований перебіг БА встановлено у 50,7 % обстежених дітей, а через 6 міс лікування – у 89,8 %.

Інша частина дітей цієї вікової категорії – 23 (33,3 %) дитини – за опитувальником АСТ-С мали суму балів ≥ 20 , що не співпадало з клінічним діагнозом, оскільки БА у всіх була неконтрольованою (18,8 %) або частково контрольованою (14,5 %). Ці хворі та їх батьки некоректно оцінювали власне самопочуття і вважали себе здоровими, а тому не звертали уваги на наявні симптоми захворювання, що відобразилося на результаті стандартної базисної терапії, оскільки на час візиту 3 серед них залишилося 2,9 % випадків неконтрольованої та 5,8 % частково контрольованої астми.

Таблиця 6.1

Динаміка рівня контролю БА протягом базисної терапії серед дітей віком до 12 років в залежності від суми балів за опитувальником АСТ-С, %

Групи за рівнем контролю БА та бали АСТ-С	Візит 1 (n = 69)		Візит 2 (n = 69)		Візит 3 (n = 69)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤ 19						
I (неконтрольована)	25	36,3	1	1,4	–	–
II (частково контрольована)	21	30,4*	8	11,6	1	1,4*
III (контрольована)	–	–	11	15,9	2	2,9
Всіх	46	66,7 [#]	20	29,0 [#]	3	4,3
≥ 20						
I (неконтрольована)	13	18,8	5	7,2	2	2,9
II (частково контрольована)	10	14,5	20	29,0	4	5,8
III (контрольована)	–	–	24	34,8	60	86,9
Всіх	23	33,3	49	71,0	66	95,7

Примітки:

1. * – різниця достовірна з візитом 1 ($p < 0,05$);

2. [#] – різниця достовірна з візитом 2 в групі ($p < 0,05$)

У табл. 6.2 показана динаміка рівня контролю БА у дітей віком ≥ 12 років за результатами опрацювання опитувальника АСТ на 3-х візитах. На візиті 1 сума балів АСТ < 20 відмічалася у 31 (86,8 %) дитини, що відповідало ступеню контролю БА. Лише 18,4 % дітей оцінювали свій стан, як задовільний, із сумою балів 20-24 – 10,5 %, 25 балів – 7,9 %, що не відповідало реальності.

Таблиця 6.2

Динаміка рівня контролю БА протягом базисної терапії серед дітей 12 років і старше в залежності від суми балів за опитувальником АСТ, %

Групи за рівнем контролю БА та бали АСТ	Візит 1 (n = 38)		Візит 2 (n = 38)		Візит 3 (n = 38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
< 20						
I (неконтрольована)	20	52,6*	4	10,5	2	5,3*
II (частково контрольована)	11	28,9	6	15,8	2	5,3
III (контрольована)	—	—	4	10,5	1	2,6
Всіх	31	86,8 [#]	14	36,8 [#]	5	13,2
20–24						
I (неконтрольована)	3	7,9	4	10,5	1	2,6
II (частково контрольована)	1	2,6	7	18,4	8	21,0
III (контрольована)	—	—	11	28,9	16	42,1
Всіх	4	10,5	22	57,9	25	65,8
25						
I (неконтрольована)	—	—	—	—	—	—

Продовж. табл. 6.2

1	2	3	4	5	6	7
II (частково контрольована)	3	7,9	–	–	1	2,6
III (контрольована)	–	–	2	5,3	7	18,4
Всіх	3	7,9	2	5,3	8	21,0

Примітки:

1. * – різниця достовірна з візитом 1 ($p < 0,05$);
2. # – різниця достовірна з візитом 2 в групі ($p < 0,05$).

При оцінці отриманих даних (табл. 6.2) визначено, що на візиті 1 некоректно оцінювали свій стан 18,4 % підлітків, а 7,9 % із них вважали себе повністю здоровими при наявності симптомів захворювання. На візиті 3 лише 2,6 % дітей оцінювали свій стан гірше, ніж це було в наявності, що пояснюється тривожною акцентуацією їх характеру. Така ж кількість дітей (2,6 %) свій стан розцінювали як задовільний при наявності симптомів БА, що можна пояснити особливостями психіки дітей даного віку (нігелізм, недооцінка проявів хвороби, переоцінка власних сил).

Інший опитувальник – ACQ-тест – є вагомим в оцінці контролю БА, а в деяких випадках навіть більш чутливим, ніж АСТ, так як дає змогу визначити рівень контролю БА (розмежовує частково контрольовану та неконтрольовану) та спрогнозувати майбутній ризик можливого загострення БА [86, 87, 88].

Проте, АСТ- та ACQ-тести, при всіх своїх перевагах, оцінюють лише перебіг хвороби, вони ні надають інформації про те, як хворий переносить своє захворювання, про адаптаційні резерви його організму, взаємодію з собою та навколишнім середовищем [89, 181]. Для такої всебічної оцінки використовують тести оцінки якості життя (ЯЖ), один із яких опитувальник БА – RAQLQ(S)-IA-Ukraine, що дає більш розгорнуті відповіді на запитання про якість життя на фоні хвороби. Його невинуватно рідко використовують для оцінки БА.

АСТ-тест збирає дані за 4 останні тижні, тоді як АСQ- та RAQLQ(S)-тести – за 7 останніх днів.

Для моніторингу контролю БА та для оцінки якості життя хворих дітей ми проводили тестування одночасно за опитувальниками АСТ, АСQ та RAQLQ у 90 із 107 дітей. На всі питання діти відповідали самостійно, у спокійній обстановці, в присутності лікаря. Питання RAQLQ вважали легкими для розуміння.

Структура хворих була наступною: неконтрольовану БА мали 65 (72,2 %) дітей, частково контрольовану – 25 (27,8 %) дітей. Переважали діти віком від 6 до 11 років: НК БА – 58,5 %, ЧК БА – 64,0 %. Середній вік обстежених складав $(10,1 \pm 0,5)$ років. Переважали випадки середньотяжкої астми: серед НК БА їх було 69,2 %, серед ЧК БА – 56,0 %.

За опитувальником АСТ (АСТ-С) серед даних 90 дітей перебіг БА оцінили як неконтрольований лише 69 (76,7 %) дітей, переважна більшість – діти молодшого віку (до 12 років), які проходили тестування разом з батьками, але навіть це не сприяло адекватній оцінці свого стану.

Таблиця 6.3

**Оцінка рівня контролю БА у дітей за критеріями опитувальника
АСQ при проведенні базисної терапії, ($M \pm m$) бали**

Рівень контролю БА за АСQ	Візит 1 (n = 90)	Візит 2 (n = 90)	Візит 3 (n = 90)
1	2	3	4
Як часто прокидалися вночі через астму	$1,5 \pm 0,17$	$0,7 \pm 0,09^*$	$0,3 \pm 0,6$
Наскільки сильні були симптоми астми, коли прокидалися вранці	$1,8 \pm 0,16$	$0,8 \pm 0,11^*$	$0,5 \pm 0,9$
Наскільки сильні були обмеження в повсякденних заняттях через астму	$1,5 \pm 0,15$	$0,7 \pm 0,09^*$	$0,3 \pm 0,6$
Чи була задишка через астму	$1,6 \pm 0,16$	$0,8 \pm 0,12^*$	$0,5 \pm 0,8$

Продовж. табл. 6.3

1	2	3	4
Яку частину часу були хрипи в грудях	$2,2 \pm 0,19$	$0,9 \pm 0,12^*$	$0,4 \pm 0,8$
Скільки доз/упорскувань бронходилататора короткої дії було кожного дня	$1,1 \pm 0,12$	$0,5 \pm 0,08^*$	$0,3 \pm 0,6$
АСQ-загальний бал	$1,6 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,09^*$	$0,4 \pm 0,5$

Примітка 1. * – різниця достовірна з візитом 1 ($p < 0,05$).

Результати аналізу рівня контролю БА у дітей за критеріями опитувальника АСQ наведені в табл. 6.3. На фоні базисної терапії відбулося суттєве зниження суми балів за позиціями порушення нічного сну через астму (на 0,8-1,2 бали), випадків задишки через астму (на 0,8-1,1 бал) та загального середнього по групі АСQ-балу (на 0,9-1,2 балів). Зменшення суми балів по всіх позиціях опитувальника АСQ свідчить про зростання рівня контролю БА внаслідок лікування [182].

Таблиця 6.4

**Розподіл дітей, хворих на БА, за критеріями опитувальника АСQ
протягом базисної терапії, %**

Критерії рівня контролю БА за АСQ	Візит 1 (n = 90)		Візит 2 (n = 90)		Візит 3 (n = 90)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
$\geq 1,5$ балів	48	53,3	13*	14,4	7	7,7
0,76-1,4 бали	22	24,5	22	24,4	9	10
$\leq 0,75$ балів	20	22,2	55	61,1	74 [#]	82,2

Примітки:

1. * – різниця достовірна з візитом 1 ($p < 0,05$).
2. [#] – різниця достовірна з візитом 1 ($p < 0,05$).

Згідно даних табл. 6.4, з неконтрольованою астмою на візиті 3 залишились лише 7,7 % дітей, що підтверджує чітку динаміку щодо поліпшення клінічного перебігу БА і ефективність проведеного лікування. Проте, якщо оцінювати відповідність дійсного рівня контролю БА до оцінки його самими пацієнтами, дані суперечливі. Адже на візиті 1 (беремо його як самий показовий, адже відомо, що 100 % дітей не мали повного контролю БА) коректно оцінили свій стан лише 70 дітей (77,8 %) (табл. 6.4).

Контроль БА та якість життя дітей, хворих на БА, вивчали шляхом оцінки опитувальника RAQLQ, який містить 23 питання, що стосуються самопочуття за останні 7 діб. За результатами відповідей обчислювали інтегральний показник загальної якості життя (далі – RAQLQ), середню бальну оцінку по кожному питанню окремо та показник загальної якості життя по 3-м групам запитань (доменам): симптоми (ступінь виразності основних ознак БА); обмеження активності (обсяг повсякденної активності хворого); емоційна сфера (ступінь впливу БА на психоемоційний стан пацієнта). Результати оцінки якості життя у дітей, хворих на БА, за критеріями опитувальника RAQLQ в динаміці 6-місячного курсу базисної терапії наведений в табл. 6.5.

Таблиця 6.5

Динаміка оцінки якості життя у дітей, хворих на БА, за критеріями опитувальника RAQLQ протягом базисної терапії, ($M \pm m$) бали

Параметри якості життя за RAQLQ	Візит 1 (n = 90)	Візит 2 (n = 90)	Візит 3 (n = 90)
1	2	3	4
Фізичні навантаження	$4,8 \pm 0,19$	$5,6 \pm 0,14^*$	$6,2 \pm 1,1^{\#}$
Знаходження з тваринами	$6,3 \pm 0,15$	$6,3 \pm 0,13$	$6,6 \pm 0,9^{\#}$
Зайняття справами з друзями	$5,7 \pm 0,16$	$6,3 \pm 0,10^*$	$6,4 \pm 0,8^{\#}$
Кашель	$4,5 \pm 0,18$	$5,7 \pm 0,13^*$	$6,1 \pm 1,3^{\#}$

Продовж. табл. 6.5

1	2	3	4
Засмучений і сердитий, бо через астму не можеш робити, що хочеш	$5,1 \pm 0,18$	$5,9 \pm 0,13^*$	$6,3 \pm 1,1^{\#}$
Втомлений	$5,3 \pm 0,16$	$6,0 \pm 0,12^*$	$6,3 \pm 0,9^{\#}$
Турбувався, переймався	$5,4 \pm 0,17$	$6,0 \pm 0,13^*$	$6,3 \pm 0,9^{\#}$
Приступи астми	$4,9 \pm 0,19$	$5,8 \pm 0,14^*$	$6,3 \pm 1,2^{\#}$
Розлючений	$5,7 \pm 0,16$	$6,4 \pm 0,10^*$	$6,6 \pm 0,7^{\#}$
Свистяче дихання	$4,7 \pm 0,19$	$5,9 \pm 0,13^*$	$6,4 \pm 1,0^{\#}$
Роздратований	$5,4 \pm 0,17$	$6,1 \pm 0,11^*$	$6,4 \pm 0,8^{\#}$
Відчуття стиснення у грудях	$5,3 \pm 0,18$	$6,0 \pm 0,15^*$	$6,5 \pm 0,9^{\#}$
Почуваєшся не таким як усі	$5,7 \pm 0,19$	$6,2 \pm 0,12^*$	$6,5 \pm 0,9^{\#}$
Задишка	$5,0 \pm 0,19$	$6,0 \pm 0,15^*$	$6,4 \pm 0,9^{\#}$
Засмучений і сердитий, що не можеш виконувати справи як інші	$5,4 \pm 0,17$	$6,1 \pm 0,12^*$	$6,4 \pm 0,8$
Прокидаєшся уночі	$5,6 \pm 0,16$	$6,3 \pm 0,10^*$	$6,6 \pm 0,9$
Незручно	$5,3 \pm 0,16$	$6,1 \pm 0,12^*$	$6,5 \pm 0,8$
Не вистачає повітря	$5,2 \pm 0,16$	$6,1 \pm 0,12^*$	$6,5 \pm 0,9$
Не можеш робити справи як інші	$5,5 \pm 0,17$	$6,2 \pm 0,11^*$	$6,5 \pm 0,9$
Труднощі з нічним сном	$5,6 \pm 0,17$	$6,4 \pm 0,11^*$	$6,7 \pm 0,5$
Наляканий приступом астми	$6,1 \pm 0,12$	$6,5 \pm 0,10^*$	$6,7 \pm 0,6$
Заважало займатись усіма справами	$5,5 \pm 0,16$	$6,2 \pm 0,10^*$	$6,4 \pm 0,8$
Глибоке дихання	$5,1 \pm 0,16$	$6,1 \pm 0,11^*$	$6,4 \pm 0,9$

Примітки:

1. * – різниця достовірна з візитом 1 ($p < 0,05$).
2. # – різниця достовірна з візитом 1 ($p < 0,05$).

Адаптація схем базисної терапії до вимог Уніфікованого протоколу (візит 2) сприяла поліпшенню якості життя хворих за всіма критеріями. На візиті 3 діти менше потерпали від втомлюваності ($5,3 \pm 0,16$ балів проти $6,3 \pm 0,9$ балів

відповідно, $p < 0,05$) та свистячого дихання ($4,7 \pm 0,19$ балів проти $6,4 \pm 1,0$ балів відповідно, $p < 0,05$), в більшій кількості пацієнтів зростала глибина дихання ($5,1 \pm 0,16$ балів проти $6,4 \pm 0,9$ балів відповідно, $p < 0,05$), зменшився кашель ($4,5 \pm 0,18$ проти $6,2 \pm 1,1$, $p < 0,05$). Також за даним опитувальника RAQLQ можна оцінити вплив БА на якість життя та емоційний стан кожного пацієнта в динаміці. Так, ми бачимо, що загострення симптомів БА на візиті 1 погіршували фізичну активність хворих ($4,8 \pm 0,19$), зменшували об'єм справ, які зазвичай виконувалися ($5,5 \pm 0,16$), викликали роздратування ($5,4 \pm 0,17$), відчуття незручності ($5,3 \pm 0,16$) та відчуженості ($5,7 \pm 0,19$), викликали психологічний неспокій ($5,4 \pm 0,17$). Погіршення якості життя, як це не дивно, може негативно відбиватися на прихильності до лікування, особливо у підлітків. Адже відчуття себе не таким як усі, порівняння себе зі здоровими дітьми не на свою користь, неможливість займатися звичними справами з друзями можуть призводити до заперечення проблеми, бравати і недооцінки власного стану.

Відповіді в опитувальнику RAQLQ розподіляються на 3 домени: «симптоми» – ступінь виразності основних ознак БА; «обмеження активності» – обсяг повсякденної активності хворого БА; «емоційна сфера» – ступінь впливу захворювання на психоемоційний стан пацієнта.

Узагальнені результати відповідей дітей у межах кожного з 3-х доменів опитувальника RAQLQ представлені в табл. 6.6.

Таблиця 6.6

**Показники ЯЖ за окремими доменами опитувальника RAQLQ,
($M \pm m$) бали**

Домени RAQLQ	1-й візит	2-й візит	3-й візит
Симптоми	$5,2 \pm 1,2$	$6,0 \pm 1,1$	$6,4 \pm 0,7$
Обмеження активності	$5,3 \pm 1,3$	$5,9 \pm 1,1$	$6,4 \pm 0,8$
Емоційна сфера	$5,5 \pm 1,3$	$6,1 \pm 1,0$	$6,4 \pm 0,7$

За доменом «симптоми» на візиті 1 спостерігався найнижчий середній бал ($5,2 \pm 1,2$), що вказувало на неконтрольовану БА (табл. 6.6). Проте за доменом «симптоми» неконтрольована БА була визначена лише у 72 дітей (80,0 %) із 90 (100 %), що також вказувало на недооцінку свого стану хворими.

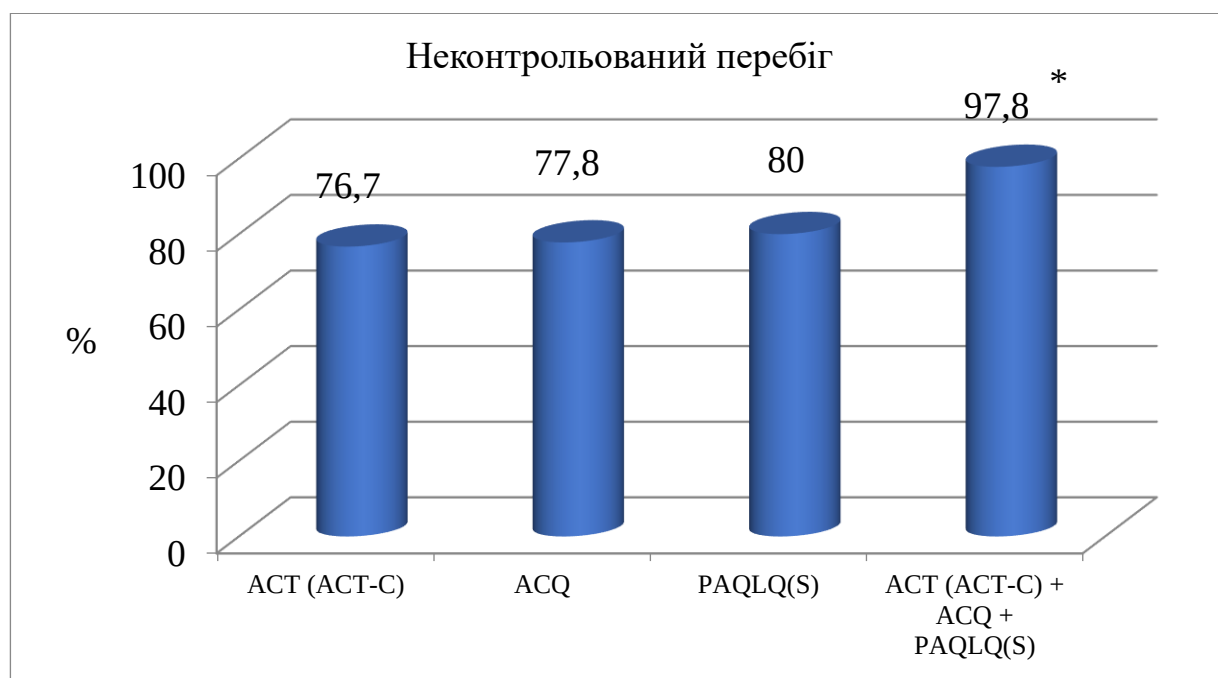


Рисунок 6.1 Відсоток дітей з неконтрольованим перебігом захворювання, що був виявлений у залежності від використаних опитувальників

Примітка. * статистично достовірна різниця показників між результатом використання трьох опитувальників разом та кожного опитувальника окремо, $p < 0,01$.

Таким чином, оцінюючи контроль БА на візиті 1, встановлено, що за АСТ-опитувальником відсутність контролю захворювання виявлена лише у 69 дітей (76,7 %), за АСQ-тестом недостатній контроль мали 70 дітей (77,8 %), а за доменом «симптоми» PAQLQ – 72 дитини (80,0 %), що не співпадало з клінічними проявами БА. Співпадіння оцінок контролю БА за результатами 3-х тестів (АСТ, АСQ та PAQLQ «симптоми») відмічалось лише у 60 дітей (66,7 %). Тобто, жоден з опитувальників не відображав стан контролю БА у повній мірі,

адже всі 90 дітей (100 %) на візиті 1 мали неконтрольований перебіг за критеріями GINA. Проте випадки, коли хоча б один опитувальник вказував на недостатній контроль БА, відмічалися у 88 дітей (97,8 %) (див. рис. 1), що більш точно відповідало контролю, який був встановлений лікарем за клініко-анамнестичними даними.

Отримані результати вказують, що жоден з опитувальників не виконав максимально своєї задачі по виявленню дітей з неконтрольованою БА, а результати оцінки декількох опитувальників (у нашому випадку 3-х) дозволили підвищити частоту виявлення дітей, що мають недостатній контроль БА.

Таблиця 6.7

**Оцінка результатів опитувальників АСТ, АСQ, RAQLQ по
виявленню неконтрольованої БА**

Опитувальники	Кількість хворих, n = 90		Статистичні параметри*	
	абс.	%	χ^2	p
АСТ	69	76,7	19,0	< 0,01
АСТ + АСQ + RAQLQ «симптоми»	88	97,8		
АСQ	70	77,8	18,0	< 0,01
АСТ + АСQ + RAQLQ «симптоми»	88	97,8		
RAQLQ «симптоми»	72	80,0	16,0	< 0,01
АСТ + АСQ + RAQLQ «симптоми»	88	97,8		

Примітка. * – χ^2 – Хі-квадрат Мак-Немара, p – рівень значущості

Згідно отриманих даних (табл. 6.7), при використанні 3-х опитувальників (АСТ + АСQ + RAQLQ за доменом «симптоми») неконтрольовану БА виявили у 88 дітей (97,8 %), що вище у 1,3 рази при порівнянні з АСТ-тестом (69 дітей

(76,7 %), $\chi^2 = 19,0$, $p < 0,01$); у 1,25 рази – при порівнянні з АСQ-тестом (70 дітей (77,8 %), $\chi^2 = 18,0$, $p < 0,01$); у 1,1 рази – при порівнянні з доменом «симптоми» RAQLQ-тесту (72 дитини (80,0 %), $\chi^2 = 16,0$, $p < 0,01$).

Отже, оцінка контролю БА та якості життя дітей за додатковими опитувальниками більш повно відображає клінічну картину даного захворювання, що, в свою чергу, позитивно впливає на контроль перебігу хвороби та адекватність призначеної базисної терапії, а також надає більш повну інформацію про психоемоційний стан та рівень фізичної активності. Одночасна оцінка контролю захворювання та якості життя за опитувальниками АСТ, АСQ та RAQLQ є незамінною у спрямуванні рішень лікаря щодо тактики ведення пацієнта, враховуючи краще уявлення про тягар захворювання для хворого.

Висновки до розділу 6:

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

Матеріали розділу висвітлені у публікаціях:

1. 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).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Бронхіальна астма (БА) залишається глобальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, яка охоплює всі вікові популяційні групи та характеризується зростанням поширеності й смертності, в тому числі й в Україні [183, 184].

БА є хронічним захворюванням, яке неможливо вилікувати, проте можливо та необхідно контролювати, адже незадовільний контроль симптомів є фактором ризику розвитку загострень в майбутньому, що значно погіршує якість життя хворих, знижуючи суспільну активність, підвищуючи ризик інвалідизації та летального наслідку. Це викликає стурбованість не тільки лікарів, а й суспільства в цілому. Тому за результатами чисельних міжнародних та 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 [64, 127, 184].

Під контролем захворювання розуміють ступінь виразності симптомів астми, який спостерігається у пацієнта та який може бути зменшений або нівельований при лікуванні. Проте, згідно даних літератури довгостроково контроль над БА досягається та утримується лише у половини хворих [169, 184].

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 [23-25, 28, 30, 35, 185]. Обізнаність у клінічних та біологічних фенотипах БА на сьогодні є необхідною умовою при виборі цільової персоніфікованої терапії. Дослідження, направлені на вивчення фенотипових особливостей бронхіальної астми, є актуальними.

З огляду на вищезазначене, метою дисертаційного дослідження було покращити контроль перебігу бронхіальної астми з різними фенотипами у дітей

шляхом вивчення рівня адаптаційно-резервних можливостей організму, дизрегуляторних змін тонуусу вегетативної нервової системи та соматотипових особливостей, визначення функціональних особливостей БА при різних ступенях контролю захворювання.

У дослідження включили 107 дітей, хворих на БА, з неконтрольованим або частково контрольованим перебігом. Дітей було розподілено на групи за рівнями контролю астми: група I (неконтрольована БА) – 61 (57 %) дитина, група II (частково контрольована БА) – 46 (43 %) дітей. Дівчаток було 32 (29,9 %), хлопчиків – 75 (70,1 %). Мешканців міст – 95 (88,8 %), сіл – 12 (11,2 %). За ступенем тяжкості БА структура обстежених була майже однаковою: із легкою формою БА виявлено 39 (37,4 %) дітей, із середньотяжкою – 49 (44,8 %) дітей, із тяжкою – 19 (17,8 %) дітей. Спостерігалася тенденція до більшої частоти випадків тяжкої астми з неконтрольованим перебігом, ніж з частково контрольованим: 23 % проти 10,9 %, при $p > 0,05$. Середній вік дітей у групі I складав ($10,5 \pm 0,4$), у групі II – ($10,0 \pm 0,5$) роки. Серед обстежених дітей, хворих на БА, були виділені наступні вікові категорії: школярі (6-11 років) – 69 (64,5 %); підлітки (12 – 18 років) – 38 (35,5 %). За астма-стажем розподіл хворих у групах порівняння не відрізнявся. Середня тривалість астми зростала з віком дитини й складала: у осіб 6-11 років – $31,8 \pm 3,7$ міс., у 12-річних і старше – $72,6 \pm 14,1$ міс. Всі діти мали астма-стаж більше двох років, що за даними літератури, має негативний вплив на прогноз БА.

За етіологічним чинником відмічалася: алергічна БА у 68 (63,5 %) дітей, неалергічна – 22 (20,6 %) дитини, змішана – 17 (15,9 %) дітей. Алергічну БА встановлювали на основі анамнестичних даних: загострення БА в минулому під дією алергенів, наявність супутніх алергічних захворювань, позитивних даних алергологічного обстеження (прік-тести, специфічні Ig E, молекулярна діагностика). Вірусіндукована БА спостерігалася у 37 (34,6 %) дітей, БА фізичного навантаження у 6 (5,6 %) дітей. Діагноз «вірусіндукована БА» встановлювався дітям на основі анамнестичних даних, якщо тригером загострень

БА були ГРЗ, а діагноз «БА фізичного навантаження», якщо тригером загострень БА виступали, в тому числі, фізичні навантаження.

Супутні алергічні стани мали 68 (63,5 %) дітей: алергічний риніт – 51,5 %, алергічний кон'юнктивіт – 4,4 %, atopічний дерматит – 19,1 %, медикаментозна алергія – 8,8 %, харчова алергія – 10 %. У групі I коморбідні алергічні прояви спостерігалися у 46 (75,4 %) дітей, у групі II – 22 (47,8 %) особи ($p < 0,05$), що можливо було одним із факторів, який ускладнював контроль БА.

Було проведено 3 візити пацієнтів, де на кожному проводили оцінку поточного контролю астми з оцінкою майбутніх ризиків (загострень або прогресування захворювання тощо) та інформацію про клініко-анамнестичні ознаки астми за попередні 4 тижні.

Оцінка рівня контролю проводилася кожні 3 місяці за наступним алгоритмом:

– Контрольована БА:

а) клініко-анамнестичні ознаки:

- 1) денні симптоми відсутні або ≤ 2 -х епізодів на тиждень;
- 2) нічні симптоми відсутні;
- 3) обмеження будь-якої активності відсутні;
- 4) потреба в препаратах невідкладної допомоги ≤ 2 -х епізодів на тиждень;
- 5) загострення відсутні протягом останнього року.

б) показник $FEV_1 \geq 80,0$ % від належної величини (ФЗД);

– Частково контрольована БА – наявність впродовж тижня будь-якої 1–2-х ознак із нищевказаних:

а) клініко-анамнестичні ознаки:

- 1) денні симптоми відсутні або > 2 -х епізодів на тиждень;
- 2) нічні симптоми є будь-якого прояву;
- 3) обмеження будь-якої активності є будь-якого прояву через симптоми астми;

4) потреба в препаратах невідкладної допомоги > 2-х епізодів на тиждень;

5) загострення – наявність 1-го або більше випадків за останній рік;

б) показник $FEV_1 < 80,0 \%$ від належної величини;

– неконтрольована БА – наявність 3-х і більше ознак частково контрольованої БА.

Оскільки одним із критеріїв включення у дослідження хворих був термін встановлення діагнозу БА більше 6 міс, всі обстежені до включення у дослідження отримували різні схеми стандартної базисної терапії, проте достатнього контролю за хворобою не досягли. Бронхолітиками короткої дії за потребою користувалось 75 (70 %) дітей, в тому числі в 2,9 разів ($p < 0,05\%$) частіше при неконтрольованій БА – 59 (84,2 %), ніж при частково контрольованій – 16 (22,8 %), що підтверджувало незадовільний контроль БА та потребувало з'ясування цього причин.

Відомо [64, 186], що ефективність базисної терапії, одним із критеріїв якої є рівень контролю астми, значно зростає за умови чіткого виконання таких заходів, як елімінація факторів, що провокують напади БА, дотримання правил лікування та техніки процедур. Тому на візиті 1 ретельно аналізували та виключали всі можливі тригери, порушення техніки інгаляцій, про що інформували пацієнтів і їх батьків, а також систематично моніторували дотримання ними рекомендацій, що були дані дослідником (лікарем), і працювали над формуванням високої прихильності хворої дитини та її батьків до призначеного лікування.

Аналіз поширеності та варіантів похибок при виконанні інгаляцій показав, що переважна більшість обстежених (68 %) недосконало користувалися інгаляційними пристроями: не струшували інгалятор, робили не максимальний вдих, нещільно охоплювали губами мундштук, забували натиснути на каністру; зарано й метушливо починали вдих; не продовжували вдих після експозиції дози; не затримували дихання на висоті вдиху; швидко, а не повільно видихали; вдихали не ротом, а носом; вдихали повітря, а не аерозоль з пристроєм, стискаючи

зубами мундштук; видихали ротом. Отримані дані співпадають с даними інших науковців [169].

Також при включенні у дослідження уточнювали діагноз БА за формою (персистуюча, алергічна, змішана тощо), ступенем тяжкості, рівнем досягнутого контролю, наявністю дихальної недостатності та ускладнень, як наведено в Уніфікованому протоколі. Оцінювали зміни у клінічних і лабораторних показниках, у параметрах функції зовнішнього дихання; аналізували адекватність схем і доз препаратів базисної терапії та дотримання пацієнтами рекомендацій лікаря. У випадках неефективності базисної терапії БА, згідно міжнародних і вітчизняних стандартів, зазвичай береться рішення про посилення об'єму лікування – або збільшення дози ІГКС, або додавання препаратів-контролерів, або бета-2-агоністів пролонгованої дії (LABA) тощо.

На відповідність алгоритмам Уніфікованого протоколу та міжнародним консенсусам перевіряли також дози ІГКС, які входили до складу схем стандартної базисної терапії у дітей на момент включення у дослідження (візит 1). Було встановлено, що адекватні дози ІГКС отримували лише чверть усіх обстежених (24,3 %), занижені дози – 67,3 %, завищені – 8,4 % пацієнтів. Таким чином, на доклінічному етапі у 75,7 % хворих на БА дітей схеми та дози препаратів базисної терапії призначалися некоректно, що суттєво впливало на досягнення контролю за симптомами хвороби, підвищуючи імовірність незадовільної відповіді на лікування. Також був встановлений у 33 % випадках низький комплайєнс серед хворих дітей, особливо підлітків та їх батьків.

Після нівелювання різних порушень та навчання техніки інгаляції хворих дітей і їх батьків, призначали повторний стандартний курс базисної терапії, але проводили його під систематичним моніторингом (оцінка клінічних симптомів, об'єктивних ознак). Отже, врахувавши всі виявлені недоліки в базисній терапії БА, яку отримували діти при вступі в клініку (візит 1), та виправивши всі помилки, була проведена корекція лікування та призначені адаптовані схеми, посиливши об'єм терапії на «крок вгору», як зазначено в алгоритмах Уніфікованого протоколу, на термін у 3 міс. Для мінімізації ймовірних

небажаних реакцій ІГКС призначали в межах низьких/середніх доз – 100-500 мкг за флютиказоном у залежності від віку дитини та тяжкості перебігу БА.

За отриманими даними на контроль БА негативно впливали такі чинники: прихильність до лікування, техніка інгаляцій, гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), фізичне навантаження. Так, ГРВІ суттєво погіршували рівень контролю БА, оскільки вдвічі частіше спостерігалися серед дітей групи І – 52,5 %, ніж групи ІІ – 23,9 %, $p < 0,05$. Вплив фізичного навантаження спостерігався лише в групі неконтрольованої БА (6 осіб або 9,8 %), що підвищувало імовірність неконтрольованого перебігу, порівняно з частково контрольованим.

Виключивши всі причини негативного впливу, наступний перегляд контролю проводився через 3 міс (2-й візит) та через 6 міс (3-й візит). На кожному візиті проводили оцінку контролю БА за наявністю клініко-анамнестичних критеріїв контролю, оцінкою показників ФЗД і анкетуванням за опитувальниками АСТ, АСQ та RAQLQ.

Однією із задач дослідження було виявити можливі додаткові фактори впливу на контроль БА, а саме – фенотипові особливості. Сьогодні для фенотипування БА застосовується велика сукупність різноманітних характеристик: клінічних, патологічних, із урахуванням субтипу запалення та інтенсивності ремоделювання дихальних шляхів; фізіологічних (низький рівень $ОФВ_1$, виразне ранкове зниження легеневої функції, фіксована обструкція, швидке погіршення легеневої функції, інтенсивний колапс дихальних шляхів), відповідь на лікування; прогностичні фактори з виокремленням життєвих ризиків тощо [23, 25, 31-35]. Завданнями нашої роботи було дослідити вплив на контроль БА у дітей наступних чинників: рівень загального Ig E сироватки крові, соматотип, індекс маси тіла, тип вегетативної регуляції, індекс функціональних змін.

Вегетативна дисфункція є одним з найбільш поширених станів серед дітей. У фізіологічних умовах посилення впливів одного з відділів вегетативної нервової системи призводить до компенсаторного навантаження в регуляторних механізмах іншого, що переводить систему на новий рівень функціонування [39,

133]. У стані перенапруги, зриву адаптації, що, за нашими спостереженнями, має місце у дітей з БА, порушується регуляторна функція і, відповідно, посилення активності одного відділу не приводить до відповідних змін з боку іншого, що клінічно проявляється симптомами вегетативної дисфункції [37, 39, 41, 42, 187]. Враховуючи вищевикладене, одним із завдань нашого дослідження було оцінити стан вегетативної нервової системи у дітей з БА та визначити чи впливає вегетативна дисфункція на контроль БА у дітей.

Оцінюючи вегетативний тонус пацієнтів (за індексом Кердо), виявлено, що повільніше за всіх досягли контролю БА діти з ваготонічною регуляцією, оскільки на візиті 2 випадки недостатнього контролю (частково контрольованої та неконтрольованої) БА зустрічалися серед них частіше (64,0 %), ніж при симпатикотонії (48,6 %) та при ейтонії (37,5%), $p > 0,05$. На візиті 3 випадки неконтрольованого перебігу БА при ейтонії (ІК = 0) не відмічалися, а при ваготонії (ІК < 1) були у 3,5 разів вищі ніж при симпатикотонії (ІК > 1), 60 % і 8,1 % відповідно ($p < 0,05$).

За допомогою побудови таблиць спряження та розрахунку критерію χ^2 -квадрат Пірсона було встановлено статистично значиму залежність результату стандартної базисної терапії (досягнення або відсутність контролю астми) від ваготонії ($\chi^2 = 30,4$, OR = 15,8, довірчий інтервал 5,13-48,80, $p < 0,001$, коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона середньої сили – C = 0,467).

Таким чином, індекс Кердо, як інтегральний показник, може бути застосований при скринінгу щодо визначення ризику незадовільної відповіді на лікування, що допоможе вчасно обирати адекватні схеми для індивідуальної базисної терапії.

За індексом маси тіла (індекс Кетле) отримали наступний розподіл пацієнтів: з нормальною масою тіла (BMI = 18-24,9) було 44 (41,1 %) дитини, з надлишковою масою тіла (BMI $\geq$ 30) – 4 (3,7 %), з недостатньою масою тіла (BMI $\leq$ 18,0) – 59 (55,2 %). Отже, серед обстежених дітей переважали пацієнти з недостатньою масою тіла. Майже всі хворі на фоні проведення стандартної базисної терапії отримали позитивний результат, незалежно від маси тіла. Лише у

5 із 107 дітей БА залишилась неконтрольованою – всі зі зниженою (1,7 %) або нормальною (9,1 %) масою тіла. У групі дітей з надлишковою масою тіла на 3-му візиті досягли контролю БА 75 % дітей, а 25 % мали частковий контроль, що достовірно не відрізнялося між групами та суперечить даним літератури про надлишкову масу тіла, як фактор ризику для недостатнього контролю БА [35]. За даними кореляційного аналізу виявлено слабкий зв'язок між індексом Кетле та контролем БА ($r = 0,2$, $p > 0,05$). Отримані дані можна пояснити тим, що серед обстежених хворих переважали діти молодшого віку (65 %) з нормальною або недостатньою масою тіла (96 %), а ожиріння, як фактор ризику неконтрольованої БА, притаманний найчастіше підліткам та дорослим [35].

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 дітей, що досягли контролю БА. Пацієнти, що 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 неконтрольованого перебігу не відмічалось, частково контрольований – у 11,1 % ($\chi^2 = 1,708$, $p > 0,05$).

Розвиток тяжких форм БА залежить від багатьох факторів, адаптаційні можливості організму відіграють не останню роль у цих взаємовідносинах [46]. Адаптаційні можливості організму – це запас функціональних резервів, які постійно використовуються на підтримку рівноваги між організмом і навколишнім середовищем. Необхідність пристосування до умов зовнішнього середовища, які постійно змінюються, підтримка гомеостазу вимагає певної напруги регуляторних механізмів [45-47]. Чим вищий рівень функціональних резервів, тим нижчий ступінь напруження цих механізмів, які необхідні для підтримки гомеостазу. Тому найбільш активно в сучасних умовах розвивається напрямок, який базується на оцінці рівня здоров'я з точки зору теорії адаптації [45, 129].

Функціональний стан організму дітей і його можливий вплив на ефективність стандартної базисної терапії оцінювали за інтегральним показником

адаптаційного потенціалу системи кровообігу – індексом функціональних змін (ІФЗ). Було виявлено, що найбільша частота випадків неконтрольованої астми зберігалась впродовж всього курсу 6-місячної стандартної базисної терапії у дітей із незадовільним рівнем адаптаційних резервів або при їх зриві. Так, на 3-му візиті переважна більшість (94,9 %) дітей з нормальним рівнем адаптаційних резервів функціональних систем ($\text{ІФЗ} < 2,6$) на фоні стандартної базисної терапії досягли контролю. Тоді як серед хворих із незадовільною адаптацією ($\text{ІФІ} = 3,10 - 3,49$), напругою ($\text{ІФЗ} = 2,6-3,09$) або її зривом ($\text{ІФІ} \geq 3,50$) контролю БА досягли на 3-му візиті – 73,7 %, 73,9 % та 33, 3 % відповідно ($p < 0,05$).

За допомогою побудови таблиць спряження та розрахунку критерію χ^2 -квадрат Пірсона було проаналізовано залежність результату стандартної базисної терапії від виразності адаптаційного потенціалу. Встановлено, що функціональна напруга статистично достовірно впливає на результати лікування (відсутність повного контролю БА) з критерієм $\chi^2 = 6,74$, $p < 0,01$. Аналогічно незадовільний адаптаційний потенціал та зрив адаптації негативно впливають на результати лікування з критерієм $\chi^2 = 5,40$, $p < 0,05$ та $\chi^2 = 12,24$, $p < 0,01$ відповідно. Отже, функціональну напругу, незадовільний рівень адаптаційних резервів та зрив адаптації можна віднести до факторів ризику недостатнього контролю БА на фоні базисної терапії. Загальний вплив порушень адаптації на недостатнє досягнення контролю БА також є достовірним з $\chi^2 = 8,18$, $p < 0,01$.

Впливу рівня загального Ig E сироватки крові, соматотипу та індексу маси тіла на контроль БА у дітей нами не було встановлено. Також відомо, що згідно GINA рівень загального IgE не корелює зі ступенем тяжкості, проте за даними деяких авторів [171], рівень загального IgE вище 437,5 МО/л (контроль 213,8 МО/л) відповідає середньотяжкій та тяжкій atopічної 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 IgE та тяжкістю БА, що вказує на вірогідне збільшення шансів на тяжкий перебіг БА у дітей з високим рівнем IgE, проте впливу його на контроль БА ми не виявили.

На 1-му візиті відмічався слабкий кореляційний зв'язок між контролем та ступенем тяжкості БА ($r = 0,195$, $p < 0,05$), на другому він був середньої сили ($r = 0,429$, $p < 0,01$), на третьому – помірний ($r = 0,271$, $p < 0,05$), що вказує на те, що більш важкий перебіг БА є прогностично сприятливішим для недостатнього її контролю.

Для об'єктивної оцінки ефективності базисної терапії БА застосували функціональний метод спірометричного дослідження: на 1-у візиті у 107 тематичних хворих, на 2-у візиті у 105 дітей, на 3-у – 96 дітей.

В оцінці ефективності лікування БА завжди використовуються об'єктивні критерії, засновані на динаміці показників функції зовнішнього дихання. Згідно Уніфікованого протоколу, одним із запропонованих критеріїв рівня контролю є показник FEV_1 , що в нормі має складати більше 80 % від належного.

Виходячи з отриманих результатів, до проведення проби з бронхолітиком, за даними спірографії виявили бронхіальну обструкцію лише у 33 (30,8 %) з обстежених дітей, що не співпадало з клінічними проявами хвороби у них. Отримані результати можуть свідчити про невисоку чутливість критерію $FEV_1 < 80$ % при оцінці ступеня контролю БА у дітей.

Позитивний тест на зворотність бронхіальної обструкції мали лише 43 (40,2 %) дитини, що не відповідало ступеню контролю БА. На візиті 2 їх кількість зменшилася лише на 16 % ($p > 0,05$), а вже на 3-у візиті у 2,8 рази ($p = 0,04$).

Зазвичай, збільшення FEV_1 на 12% та більше, у порівнянні з початковим значенням, у дітей оцінюється як позитивний тест з бронхолітиком. Але приріст зворотності на 12% у дітей і підлітків може коливатися в залежності від початкового значення FEV_1 від 120 до 600 мл та більше, так як розкид його вікових значень дуже великий. Тому, на думку деяких авторів [54, 96], оцінку приросту FEV_1 слід проводити по абсолютному приросту величини FEV_1 більш ніж на 180 мл, що складає 1,96 σ відтворюваності. Таким чином, при оцінці збільшення FEV_1 більш ніж на 7 % (1,96 σ відтворюваності показника), кількість позитивних відповідей виросте, особливо у дітей молодшого віку [54]. Підтвердження цієї думки видно і в нашому дослідженні, коли, при частковому

контролі БА та повній його відсутності, лише у половини дітей зворотність FEV_1 складає $\geq 12,0 \%$, що інструментально відповідає клінічній картині захворювання.

Також із літературних джерел [52, 53, 56-58] відомо, що обструкція на рівні дрібних бронхів у дітей має суттєвий негативний вплив на перебіг БА, збільшуючи частоту і виразність нападів, гіперреактивність бронхів до фізичного навантаження та метеофакторів, підвищує частоту загострень, що призводить до неефективного контролю БА, навіть у хворих, що отримують стандартну базисну терапію.

У групі неконтрольованої астми на всіх 3-х візитах середній показник приросту FEV_1 залишався $> 12 \%$, тоді як у частково контрольованої БА приріст $FEV_1 > 12 \%$ відмічався лише на 1-му візиті, а на 2-у та 3-у – у межах норми. У групі контрольованої БА приріст FEV_1 був також у межах норми на 2-у і 3-у візитах. Оцінюючи MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} , можна відмітити, що у групі неконтрольованої БА показники були значно нижчими, ніж у двох інших групах, та залишалися такими впродовж всіх візитів. Найбільш вираженим було зниження показників на рівні дрібних бронхів. Зворотність обструкції після проби з бронхолітиком на рівні MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} також була вищою у групі неконтрольованої БА, що прослідковувалося протягом 3-х візитів майже без суттєвих змін, причому виражена зворотність на рівні дрібних бронхів була вдвічі вищою у групі неконтрольованої БА, порівняно з частково контрольованою та контрольованою, на всіх трьох візитах. Результати кореляційного аналізу демонструють наявність прямого сильного кореляційного зв'язку між власне FEV_1 та MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} ($r = 0,693 - 0,806 - 0,766$, $p < 0,01$), а також середнього – між приростом FEV_1 та приростом MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} після проби з бронхолітиком ($r = 0,444 - 0,647 - 0,501$, $p < 0,01$). Цей факт вказує на те, що приріст MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} може бути діагностично значущим на рівні з приростом FEV_1 , а його поява раніше позитивних показників зворотності бронхіальної обструкції FEV_1 може розцінюватися як предиктор бронхоспазму.

З метою з'ясування зміни показників ФЗД залежно від рівня приросту FEV_1 , групу дітей з контрольованою БА на 3-му візиті розділили за показником зворотності FEV_1 на 3 підгрупи: приріст $FEV_1 < 6 \%$, $6-11,9 \%$ та $\geq 12 \%$. Ці підгрупи достовірно не відрізнялися за показниками FVC, FEV_1 , PEF, MEF_{75} , тоді як MEF_{50} , MEF_{25} були нижчими при прирості $FEV_1 \geq 12 \%$. Зворотність обструкції після проби з сальбутамолом за MEF_{75} , MEF_{50} при прирості $FEV_1 < 6 \%$ в середньому не відмічалася, тоді як при прирості $FEV_1 = 6-11,9 \%$ вона складала більше 15% (приріст $MEF_{75} - (17,04 \pm 15,8) \%$, $MEF_{50} - (25,6 \pm 15,2) \%$, $MEF_{25} - (31,04 \pm 23,7) \%$, так як і у дітей з приростом $FEV_1 \geq 12 \%$ (приріст $MEF_{75} - 45,11 \pm 22,98$, приріст $MEF_{50} - 47,62 \pm 24,79$, приріст $MEF_{25} - (54,64 \pm 25,42) \%$, хоч і був достовірно нижчою ($p = 0,05$).

Було встановлено, що при інтерпретації результатів спірометрії показники приросту FEV_1 від 6% до $11,9 \%$ у поєднанні з показниками приросту MEF_{25} вище 25% та/або MEF_{50} вище 22% можуть вказувати 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 $МОШ_{25}$ $76,1 \%$, $76,5 \%$, $75,9 \%$ та $0,802$ відповідно, що відповідає високій якості діагностичного тесту для визначення зворотності бронхіальної обструкції.

Показники зворотності бронхіальної обструкції у пробах з сальбутамолом та формотеролом достовірно не відрізняються, хоча формотерол демонструє потенційно вищу здатність до бронходилатації порівняно із сальбутамолом. Визначенні показання для застосування формотеролу при проведенні бронходилатаційного тесту у дітей, хворих на БА: при сумнівному результаті проби з сальбутамолом, непереносимості його у хворих, а також при негативній відповіді на сальбутамол з вищим за 80% від належних величин FEV_1 , незалежно від тяжкості захворювання і рівня контролю за симптомами астми.

Проба з сальбутамолом [3, 64, 123, 184] є беззаперечним «золотим» стандартом при проведенні ФЗД. Але, у дітей відмічаються досить часті випадки (близько 12%) непереносимості або виражених побічних дій сальбутамолу, що змушує шукати йому альтернативу [179].

Із 107 досліджуваних дітей 36-ти пацієнтам віком від 6 до 17 років проведено фармакологічну пробу з формотеролом. Серед них було 26 хлопчиків та 10 дівчаток. З легкою БА – 11 (частковий контроль – у 8 дітей, відсутність контролю – у 3), середньоважкою – 29 (частковий контроль – у 8 дітей, відсутність контролю – у 11), з важкою – 6 дітей (у 3 дітей частковий контроль, у 3 – відсутній контроль).

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 200 мкг сальбутамолу, наступного дня – проба з формотеролом фумаратом у дозі 12 мкг (у вигляді сухого порошку в капсулі для інгаляційного застосування через циклохалер нового покоління).

Результати кореляційного аналізу демонструють наявність прямого статистично значущого кореляційного зв'язку середньої сили ($r = 0,54$, $p < 0,05$) між приростом FEV_1 у пробах з сальбутамолом і формотеролом. Проведений регресійний аналіз дозволяє представити цю залежність як: $Y = 0,67X + 111$, а саме: приріст FEV_1 при застосуванні формотеролу (мл) – $0,67 \times$ приріст FEV_1 при застосуванні сальбутамолу (мл) + 111 (рівняння виведене з використанням статистичних функцій MS Excel). Точність тесту становить 63,9 %, чутливість – 68,8 %, специфічність – 60,0 %. Прогностична цінність є задовільною як для позитивного результату – 57,9 %, так і негативного – 70,6 %.

Таким чином, аналіз отриманих даних демонструє, що у пацієнтів, які мають сумнівний приріст FEV_1 у пробі із сальбутамолом (у межах фізіологічної варіабельності – 140-150 мл), при проведенні тесту з формотеролом можна досягти приросту FEV_1 на 200-210 мл. Це може свідчити про доцільність впровадження тесту з формотеролом в план обстеження дітей з БА.

Встановлені наступні критерії проведення проби з формотеролом: діти із сумнівним результатом проби з сальбутамолом, при побічних реакціях на сальбутамол, а також при негативній відповіді на сальбутамол у хворих з FEV_1 вищим за 80 % від належних величин.

Для оцінки контролю БА та якості життя хворих одночасно використовували три опитувальники (АСТ (АСТ-С), АСQ та RAQLQ). Опитувальник RAQLQ 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.

Згідно отриманих даних, при використанні 3-х опитувальників (АСТ + АСQ + RAQLQ домен «симптоми») неконтрольовану БА виявили у 88 дітей (97,8 %), що вище у 1,3 рази при порівнянні з АСТ-тестом (69 дітей (76,7 %), $\chi^2 = 19,0$, $p < 0,01$); у 1,25 рази – при порівнянні з АСQ-тестом (70 дітей (77,8 %), $\chi^2 = 18,0$, $p < 0,01$); у 1,1 рази – при порівнянні з доменом «симптоми» RAQLQ-тесту (72 дитини (80,0 %), $\chi^2 = 16,0$, $p < 0,01$).

Отже, моніторинг контролю БА у дітей за комплексним використанням опитувальників АСТ, АСQ та RAQLQ підвищує виявлення неконтрольованої БА з 76,7 % до 97,8 % ($\chi^2 = 11,34$, $p = 0,01$).

У підсумку до проведеної роботи можна сказати, що виявлено додаткові шляхи покращення контролю БА: 1) визначення рівня адаптаційного потенціалу (рівень ІФЗ) та вегетативної дисфункції (рівень індексу Кердо) у дітей, хворих на БА дозволяє передбачити недостатній контроль в ході проведення стандартної базисної терапії та персоналізувати її, 2) введення додаткових критеріїв контролю БА – приросту MEF_{25} (при його значенні ≥ 25 %) та приросту MEF_{50} (при його значенні ≥ 22 %), які у дітей є більш чутливим, ніж приріст FEV_1 , особливо у період клінічної ремісії та часткового контролю БА, 3) при виконанні ФЗД з пробою на бронхолітик формотерол фумарат є статистично значущою альтернативою сальбутамолу у дітей, що мають парадоксальну реакцію на сальбутамол чи його непереносимість, 4) включення опитувальників RAQLQ і

АСQ в рутинну практику дає змогу виявити більшу кількість дітей з неконтрольованою БА.

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 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.

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 PAQLQ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. Vol. 18. № 11. P. 1269–1278.
2. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2010 / T.Vos et al. *Lancet* 2012. Vol. 380. P. 2163–2196.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 Update). URL : <http://www.ginasthma.org> (дата звернення : 11.07.2018).
4. Asthma and allergies in childhood (ISAAC) symptoms: phase III of the International Study of Worldwide trends in the prevalence of asthma / N. Pearce et al. *Thorax*. 2007. № 62. P. 757–765.
5. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos et al. *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 8. P. 976–997.
6. Бронхіальна астма у дітей: навчальний посібник / В. Г. Майданник та ін.; за ред. проф. В. Г. Майданника та проф. О. І. Сміяна; С.: Сумський державний університет. 2017. 243 с.
7. Тяжка О. В., Савенко Ю. О. Прогнозування особливостей клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 2014. № 7. С. 120–123.
8. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України / Ю. Г. Антипкин та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 1. С. 95–99.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015). URL: <http://www.ginasthma.org> (дата звернення: 14.07.2018).
10. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". / Волков И. К. и др. М.: Оригинал - макет, 2012. С. 184.
11. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T., Götz M., Helms P. J., Hunt J., Liu A., Papadopoulos N., Platts-Mills T., Pohunek P., Simons F.

- E., Valovirta E., Wahn U., Wildhaber J. H. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008. V. 63. № 1. P. 5–34
12. Зайцева О. В., Муртазаева О. А. Астма у детей: современные аспекты терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011. № 6. С. 148–156.
 13. Чепурная М. М. Клиническая характеристика эволюции атопической бронхиальной астмы средней степени тяжести. *Аллергология*. 2004. № 1. С. 40–43.
 14. Чучалин А. Г., Белевский А. С., Смоленов И. В., и соавт. Факторы, влияющие на качество жизни больных с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2004. № 1. С. 69–83.
 15. Bateman E. D., Boushey H. A., Bousquet J., Busse W. W., Clark T. J. H., Pauwels R. A., Pedersen S. E. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?: The Gaining Optimal Asthma Control Study. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. № 170. P. 836–844.
 16. Holgate S., Bisgaard H., Bjermer L., Haahtela T., Haughney J., Horne R., McIvor A., Palkonen S., Price D. B., Thomas M., Valovirta E., Wahn U. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J*. 2008. V. 32. P. 1433–1442.
 17. Дудник В. М., Хромих К. В. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей. *Актуальні проблеми педіатрії*. 2014. Т. 6. № 1. С. 26–27.
 18. Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma / Ian Pavord et al. *Respiratory Research*. 2007. № 8. P. 67–72.
 19. Fatal asthma; is it still an epidemic? / A. Vianello et al. *World Allergy Organ J*. 2016. Vol. 9. № 1. P. 42. P. 5866–5898.
 20. Bierbaum S., Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children. *Respiratory Medicine*. 2007. Vol. 101, № 7. P. 1369–1375.

21. Haeggström J. Z., Funk. C. D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. *Chem. Rev.* 2011. Vol. 111. № 10. P. 5866–5898.
22. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression / M. W. Su et al. *Allergy*. 2018. P. 1–9.
23. Adenylyl cyclase type 9 gene polymorphisms are associated with asthma and allergy in Brazilian children / Teixeira H. M. et al. *Mol. Immunol.* 2017. Vol. 82. № 2. P. 137–145.
24. Асанов А. Ю и др. Генетические основы бронхиальной астмы. *Педиатрическая фармакология*. 2008. Том 5. № 4. С. 31–37.
25. Банадига Н. В., Волошин С. Б. Роль фенотипових та генотипових ознак у перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 4. С. 62–65.
26. A Systemic Inflammatory Endotype of Asthma With More Severe Disease Identified by Unbiased Clustering of the Serum Cytokine Profile / Z. Liang et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 25. P. e3774.
27. Anderson G. P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008. Vol. 6. № 20. P. 1107–1119.
28. Фенотипові особливості бронхіальної астми у дітей, що мешкають в сучасних умовах промислового міста / А. О. Фіалковська та ін. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015. Т. 8. № 1. С. 99.
29. Фенотипическая характеристика больных с бронхиальной астмой [Текст] / Е. Д. Либердовская, И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, М. А. Комарова. Сибирский медицинский журнал. 2008. № 1. С. 38–40.
30. Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми. *Здоров'я України*. 2014. Лютий. Тематичний номер. С. 51–54.
31. Курбачева О. М., Павлова К. С., Козулина И. Е. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам. *РМЖ*. 2013. № 29. С. 1452.

32. Гарас М. Н. Ефективність лікування дітей, хворих на бронхіальну астму фенотипу раннього початку залежно від ацетиляторного статусу. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20. № 3. С. 45–48.
33. Марусик У. І. Особливості гуморальної ланки імунної відповіді школярів, хворих на бронхіальну астму раннього початку, залежно від ацетиляторного поліморфізму. *Здоров'я ребенка*. 2015. № 3. С. 27–30.
34. Хайтович М. В. Фармакогенетика бронхіальної астми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 3. С. 17–27.
35. Радченко О. М., Слаба О. Р. Фенотип астми з ожирінням. *Астма та алергія*. 2014. №2. С. 19–21.
36. Braid F., Brusselle G., Guastalla D., Ingrassia E., Nicolini G. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSSSECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respir Res*. 2016. № 17 (1). P. 51; <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0374-z>.
37. К.С. Попов, А.В. Бурлуцкая, Р.Н. Бикушева, М.Г. Балюра, И.А. Ализаде, Е.В. Туш, Т.И. Елисеева, В.А. Булгакова, О.В. Халецкая, С.В. Кузнецова, Т.Е. Потемина, Л.В. Ошевенский, А.В. Прахов. Ассоциация вегетативных параметров и уровня контроля бронхиальной астмы у детей. *Медицинский альманах*. 2018. №3 (54). С. 60–64.
38. Lodrup Carlsen K. C., Pijnenburg M. W. Monitoring asthma in childhood. *Eur Respir Rev*. 2015. V. 24. № 136. P. 178–186.
39. Lutfi M.F. Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. 2015. № 15. 119 p. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0118-8>.
40. Scichilone N., Deykin A., Pizzichini E., Bellia V., Polosa R. Monitoring response to treatment in asthma management: food for thought. *Clin Exp Allergy*. 2004. V. 34. № 8. P. 1168–1177.

41. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma / de Freitas Dantas Gomes E. L., Costa D. *World J Clin Cases*. 2015. № 3 (3). P. 301–309; <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.301>.
42. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой: монография. / Елисеева и др. / Н. Н.: Изд-во Нижегородского университета, 2009. 151 с.
43. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetative*. 1966. Bd.29. №2. S. 250–268.
44. Апанасенко Г. Л. Валеология в практике семейной медицины. *Медицина Украины*. 1996. №3. С. 33–34.
45. Борисова І.С. Функціональний стан системи дихання, кровообігу та фізична працездатність хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27/Дніпр. держ. мед. акад. Д., 2007. 24 с.
46. Баевский Р.М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. Москва: Медицина. 1997. 236 с.
47. Оценка уровня здоровья при исследовании практически здоровых людей: метод. руков. / Р. М. Баевский и др. / М.: «Слово», 2009. 28 с.
48. Методы исследований физического статуса в педиатрии [Текст] / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов. *Рос. педиатр. журнал*. 2002. № 6. С. 26–30.
49. Е. Н. Шарайкина, В. В. Гребенникова. Соматотипологическая оценка параметров функции внешнего дыхания [Текст] / Актуальные вопросы интегр. антропологии: материалы Всерос. научн.-практ. конф. (29-30 ноября, 2001г.). г. Красноярск, 2001. Т. 2. С. 188–191.
50. Показники функції зовнішнього дихання у здорових дітей різних вікових груп з урахуванням статі, фізичного розвитку та соматотипологічних особливостей організму / Л. В. Квашніна, Л. Г. Кузюк, Ю. А. Маковкіна. *Современная педиатрия*. 2011. Т. 2 (36). С. 58–67.
51. Иванова, О. Ю. Конституциональные типы и система внешнего дыхания детей в условиях крупного промышленного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02; 03.00.13 / Красн. держ. мед. акад. Красноярск, 2004. 23 с.

52. Kana Ram Jat Spirometry in children *Prim Care Respir. J* 2013. Vol. 22(2). P. 221–229.
53. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: руководство для врачей. М. Медицина. 2001. 232 с.
54. Лукина О. Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков. *Практическая пульмонология*. 2017. № 4. С. 39–44.
55. Rao DR et al. The utility of forced expiratory flow between 25 % and 75 % of vitalcapacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012. (49). P. 586–592.
56. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2017. №18. С. 56–60.
57. Shi Y et al. Relating small airways to asthma control by using impulseoscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129. P. 671–678.
58. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. / Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. P. 718–723.
59. Особливості спірометрії у дітей з різним ступенем контролюваності бронхіальної астми / О. О. Речкіна, А. С. Дорошенкова, С. М. Руденко, О. М. Кравцова. *Современная педиатрия*. 2017. 2(82). С. 97–101.
60. Колоскова Е. К., Шахова О. А. Особенности сохранения контроля бронхиальной астмы у подростков в периоде клинического благополучия. *Современная педиатрия*. 2015. Том 7. № 71. С. 76–79; doi 10.15574/SP.2015.71.76.
61. Zhong G, Shen NY, Sammut J. Paradoxical asthma hazard of short-acting beta-2-agonists. *Allergy*. 2008. Feb. 63(2). P. 241.
62. Nebulised salbutamol challenge confirming life-threatening paradoxical bronchospasm. *Emerg Med Australas*. 2014 № 26(2). P. 202–203; doi: 10.1111/1742–6723.12170.
63. Levy M. L. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe*. 2015. Vol. 11. № 1. P. 14–24.

64. 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.
65. Achieving and maintaining asthma control in inner-city children / L. Skott et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 1. P. 56–63.
66. Randomized trial of once-daily fluticasone furoate in children with Inadequately Controlled Asthma / Aj. Oliver et al. *Journal of Pediatrics.* 2016. Vol. 178. P. 246–253.
67. Ильина Е. В., Курбачева О. М., Ильина Н. И. Способы оценки контроля бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал.* 2009. № 2. С. 6–17.
68. Rees J., Kanabar D., Pattani Sh. ABC of Asthma (ABC Series). London: Willey-Blackwell, 2013. 104 p.
69. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей / Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин. *Здоров'я України.* 2013. Листопад. Тематичний номер. С. 12–13.
70. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Electronic resource]. Access mode :http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2015.pdf. Title from screen.
71. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen. *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 8. P. 976–997.
72. Most recent asthma date. URL: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
73. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України / Ю. Г. Антипкін, Н. Г. Чумаченко, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин. *Перинатологія і педіатрія.* 2016. №1(65). С 95–99.
74. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин та ін. *Астма і алергія.* 2014. № 4. С. 60–65.
75. Rabe K.F. et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000 Vol. 16. P. 802.
76. Фармакоэпидемиологический анализ у детей с бронхиальной астмой в амбулаторно-поликлинической практике: ретроспективное исследование. /

- Застрожина А.К., Сычев Д.А., Зайцева С.В., Архипов В.В., Панферова О.О., Каленов С.Е., Соболева О.И. *Consilium Medicum*. 2018. №4. С. 72–78.
77. Ненашева Н.М. Контроль бронхиальной астмы у подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2008. №5(3). С. 98–103.
78. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в Москве в 2003 г. / Цой А.Н., Архипов В.В. *Consilium Medicum*. 2004. 04. С. 248–254.
79. Влияние приверженности медицинским рекомендациям на контроль симптомов бронхиальной астмы у детей. / Застрожина А.К. Захарова И.Н., Сычев Д.А. *Медицинский совет*. 2019. № 11. С. 160–165.
80. Приверженность к лечению больных бронхиальной астмой: современное состояние вопроса / Солдатченко С.С., Дониц С.Г., Игнатонис И.П. *Укр. пульмонологічний журнал*. 2008. № 2. С. 35–38.
81. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, пересмотр 2002 г.): пер. с англ. М.: Атмосфера, 2002. С. 160.
82. Беш Л. В., Бондарчук В. О. Вивчення ефективності застосування покрокового алгоритм лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою. *Здоров'я дитини*. 2010. №3 (24). С. 8–12.
83. Antó J. M. Recent advances in the epidemiologic investigation of risk factors for asthma: a review of the 2011 literature. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012. Vol. 12. № 3. P. 192–200.
84. Nathan R.A. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. № 113. P. 59–65.
85. Kupczyk M., Kuna P. Test kontroli astmy – Asthma Control Test (АСТТМ) – na tle zalecen GINA 2006 *Terapia*. 2007. № 4. S. 17–19.
86. Бронхіальна астма на Волині: реальна статистика та якісний показник контролю над хворобою. / О.К. Яковенко, Т.Л. Яковенко. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015. № 9–10. С. 88–89.
87. Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire / Juniper E.F. et al. *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. P. 616-621.

88. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation / Meltzer E.O. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 167–172.
89. Ткаченко О. Я. Актуальність визначення показника якості життя у дітей з алергічними захворюваннями. *Здоров'я ребенка.* 2013. №8(51). С.151–155.
90. Роль медикаментозного лечения в обеспечении качества жизни больных с обструктивными заболеваниями легких: учеб. пособие. / Т.В. Барановская и др. Мн.: БелМАПО, 2006. 41 с.
91. Дидятковская Е.М. Роль кромонов в лечении аллергического ринита. *Новости медицины и фармации.* 2008. № 246.
92. Місце антилейкотрієнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми у дітей / Крючко Т.О., Ткаченко О.Я., Вовк Ю.О. *Дитячий лікар.* 2013. №5. С. 35–38.
93. Эффективность микродисперсного порошка целлюлозы в комплексной терапии больных интермиттирующим аллергическим ринитом / Пенечко Е.М., Сизязкина Л.П. *Практическая медицина.* 2011. № 3(09).
94. Petersen K.D., Kronborg C., Gyrd-Hansen D., Dahl R., Larsen J.N., Linneberg A. Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic factors play a role? *Eur. J. Public Health.* 2011 Vol. 21(3). P. 323–328.
95. Petersen K.D., Kronborg C., Gyrd-Hansen D., Dahl R., Larsen J.N., Løwenstein H. Quality of life in rhinoconjunctivitis assessed with generic and disease-specific questionnaires. *Allergy.* 2008 Vol. 63(3). P. 284–291.
96. Анохин М. И. Спирография у детей. М.: Медицина, 2003. 120 с.
97. Диагностические возможности современных методов исследования функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой. / А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник, Е.Б. Тюрина. *Сеченовский вестник.* 2017. № 2(28). С. 42–46.
98. Функциональная оценка легочной вентиляции у детей в период ремиссии. / Полякова В.В. Сенаторова А.С. *Клінічна педіатрія.* 2010. № 2(23). С. 73–75.
99. Interpretative strategies for lung functional tests. / Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P,

- Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. *European Respiratory Journal*. 2005. Vol. 26(5). P. 948–68.
100. Клемент Р. Ф., Зильбер Н. А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: метод. рекомендации. СПб, 1993. 150 с.
101. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), Updated 2016. URL: www.ginasthma.org. Accessed July, 8, 2016.
102. Чи доцільно використовувати бронхопровокаційні тести у дітей для діагностики контрольованого перебігу бронхіальної астми? / С .І. Сажин. *Галицький лікарський вісник*. 2010. Т. 17. № 3. С. 96–98.
103. Клинические нагрузочные тесты. Под ред. О. Ф. Колодкиной. Секреты пульмонологии : пер. с англ. М. : МЕДпресс-информ, 2004. С. 71–78.
- Pulmonary/respiratory therapy secrets / Polly E. Parsons, John E. Heffner. 2006.
104. Галущинська А.В. Неспецифічна гіперсприйнятливість бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму за різних типів запалення дихальних шляхів. *Буковинський медичний вісник*. Том 15. № 2 (58). 2011. С. 3–5.
105. Seed MJ, Agius RM. Paradoxical asthma hazard of short-acting beta-2-agonists. *Allergy*. 2008. Vol. 63(2). P 241.
106. Raghunathan K, Nagajothi N. Paradoxical bronchospasm: a potentially life threatening adverse effect of albuterol. *South Med J*. 2006. Vol. 99(3). P. 288–289.
107. Best Drugs for Avoiding Paradoxical Bronchospasm During Spirometry. / Majid Mirsadraee , Masoumeh Kabolie, Mohammad Hosein Boskabady. *Tanaffos*. 2009. Vol. 8(3). P. 58–64.
108. Angioedema and paradoxical bronchoconstriction secondary to ipratropium bromide/salbutamol administered by metered dose inhaler in patients with soy allergy / Morfin-Maciel B. M, Castillo-Morfin B. M. *Rev Alerg Mex*. 2011. Vol. 58(4). P. 219–223.
109. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk / E.D. Bateman et al. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 125. P. 600–608.
110. Long-term control medication use and asthma control status among children and adults with asthma / Zahran H. S. et al. *J. Asthma*. 2017. Vol. 54. № 10. P. 1065–1072.

111. Генетика / А.А. Жученко, Ю.Л. Гужов, В.А. Пухальский и др.; под ред. А.А. Жученко. М., 2003; Глазко В.И., Глазко Г.В. Русско-англо-украинский толковый словарь по прикладной генетике, ДНК-технологии и биоинформатике. К., 2001; Жегунов Г.Ф., Боянович Ю.В. Словарь-справочник по генетике. Х., 2001.
112. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting / Westerik J. et. al. *J. Asthma*. 2016. Vol. 53. № 3. P. 321–329.
113. Ненашева Н. М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014. № 2. С. 2–11.
114. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2010. № 5–6. С. 56–63.
115. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration / Pembrey L. et al. *ERJ Open Research*. 2018. Vol. 4, № 3. P. 1–11.
116. Колоскова О. К., Лобанова Т. О. Інфламатометричні особливості перебігу бронхіальної астми за різного ступеня активності еозинофільного запалення дихальних шляхів. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Том 20, № 2. С. 39–42.
117. Обґрунтування диференційованого лікування бронхіальної астми у дітей залежно від типу запалення дихальних шляхів / Ортеменка Євгенія Павлівна. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2009. 22 с.
118. Serum sST2 levels predict severe exacerbation of asthma / M. Watanabe et al. *Respiratory Research*. 2018. Vol. 19. № 1. P. 169–179.
119. Tliba O., Panettieri R. A. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. URL: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)30861-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)30861-3/fulltext) (дата звернення: 24.08.2018).
120. Wenzel S. E. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. № 6. P. 710–715.

121. Ненашева Н. М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014. № 2. С. 2–11.
122. Литвинець Л. Я. Бронхіальна астма у дітей: аспекти перебігу та профілактики. *Современная педиатрия*. 2016. № 3. С. 90–93.
123. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012. Vol. 18. № 5. P. 716–725.
124. Awopeju O. F., Erhabor G. E. Exercise and asthma: a review *African Journal of Respiratory Medicine*. 2011. № 3. P. 10–17.
125. Exercise-induced bronchospasm in children with asthma in the United States: Results from the Exercise-Induced Bronchospasm Landmark Survey / N. K. Ostrom et al. *Allergy Asthma Proc*. 2011. Vol. 32. № 6. P. 425–430.
126. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения / В. А. Клименко и др. *Астма и аллергия*. 2011. № 4. С. 50–57.
127. GINA Report, Global Strategy for Asthma. Management and Prevention. Updated 2016. URL : <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf> (дата звернення 14.02.17).
128. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: МЕДГИЗ. 1960. 253 с.
129. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. [Текст] – Новосибирск: Наука, 1980. – 192 с.
130. Показатели корреляции структур бронхиального дерева с компонентным составом массы тела у мужчин различных соматотипов: материалы IV Междун. конгресса по интегративн. Антропологии / Касимцев, А. А.; под. ред. Л.А. Алексиной. СПб.: Из-во СПбГМУ, 2002. С. 160–162.
131. Ассоциация вегетативных параметров и уровня контроля бронхиальной астмы у детей. / Попов К. С. и соавт. *Медицинский альманах*. 2018. № 3 (54). С. 60–66.
132. Влияние контроля над бронхиальной астмой на кардиоваскулярные нарушения у детей раннего школьного возраста. / Лещенко И.В., Баженова Ю.Л., Царькова С.А. *Пульмонология*. 2020. 30(1). С. 23–30.

133. Спектральный анализ variability сердечного ритма – новый взгляд на проблему вегетативной дисфункции у детей с бронхиальной астмой. / Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Касьян М.С., Носова Е.В. и др. *Медицинский вестник Юга России*. 2013. № 1. С. 37–41.
134. Минвалеев, Р. С. Вегетативный индекс Кердо: Индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения. *Спортивная медицина*. 2009. № 1–2. С. 33–44.
135. Бронхиальная астма у детей г. Читы: распространенность и роль вегетативной дисрегуляции в ее формировании [Текст] : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. Ахметгалеева Ирина Раисовна. Чита. 2006. 118 с.
136. Берзінь В. І. Проблема вивчення фізичного розвитку дітей та підлітків у гігієнічних дослідженнях [Текст] / В. І. Берзінь, В. П. Стельмахівська. *Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2007. – № 4. – С. 81–85.
137. Зайцева В. В. Биологические основы индивидуального подхода к охране и укреплению здоровья [Текст] / В. В. Зайцева. *Новые исследования: альманах*. М.: Вердана, 2003. № 1 (4). С. 36–52.
138. Основы и перспективы возрастного соматотипирования [Текст] / Р. Н. Дорохов. *Теория и практика физической культуры*. 2000. № 9. С. 10–12.
139. Дорохов Р. Н. Результаты полувекового изучения соматических и физических качеств детей и подростков [Текст] / Р. Н. Дорохов. *Теория и практика физической культуры*. – 2005. – № 7. – С. 55–57.
140. Інформативність існуючих методів оцінки фізичного розвитку та його гармонічності у дітей [Текст] / Ю. А. Маковкіна, Л. В. Квашніна. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2004. № 1. С. 30–33.
141. Миклашевская Н.Н. Ростовые процессы у детей и подростков / Миклашевская Н.Н. Соловьева В.С., Година Е.З. М. // Изд-во МГУ. - 1988. – С. 184.
142. Квашніна, Л. В. Поняття адаптації і адаптованість як інтегральний показник здоров'я. *Перинатологія та педіатрія*. 2000. № 1. С. 33–36.

143. Процюк, Л. Г. Прогностичні та констатуючі критерії виникнення бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2009. №5 (20). С. 61–64.
144. Авдеев С. Н. Опросник АСQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2011. № 2. С. 93–99.
145. Хузина Е. А. Сравнительный анализ применения методов анкетирования АСQ-5 и АСТ для оценки контроля бронхиальной астмы у детей. *Здоровье семьи – 21 век*. 2012. № 1. С. 25.
146. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study / N. M. Vink et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 498–504.
147. Ласица О. И., Ласица Т. С. Бронхиальная астма в практике семейного врача. Киев: ЗАО «Атлант UMS», 2001. 264 с.
148. Childhood Asthma Control Test. The American Lung Association. Режим доступа: <http://www.asthmacontrol.com/child> (дата звернення 12.03.16).
149. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation / E. O. Meltzer et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 1. P. 167–172.
150. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E. F. Juniper et al. *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14. № 4. P. 902–907.
151. Validation, measurement properties and interpretation of the Asthma Control Questionnaire in children / Juniper E. F. et al. *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. № 6. P. 1410–1416.
152. The standardized and mini versions of the PAQLQ are valid, reliable, and responsive measurement tools / Wing A. te al. *J. Clin. Epidemiol.* 2012. Vol. 65. № 6. P. 643–650.
153. Measuring quality of life in asthma / E. F. Juniper et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol. 147. № 4. P. 832–838.
154. Childhood asthma and extreme values of body mass index: the Harlem children's zone asthma initiative / H. L. Kwon et al. *J. Urban. Health.* 2006. Vol. 83. № 3. P. 421–433.

155. Пушкарев С. А. Критерии оценки гармонического морфологического развития детей школьного возраста. *Теория и практика физической культуры*. 1983. № 1. С. 18–21.
157. Маковкіна Ю. А. Оцінка стану здоров'я та адаптаційних можливостей у дітей молодшого шкільного віку з урахуванням індивідуально-типологічних характеристик організму : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – педіатрія / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Київ, 2006. 26 с.
158. Курзанов А. Н., Заболотских Н. В., Ковалев Д. В. Функциональные резервы организма в ракурсе клинической физиологии. М.: Академия естествознания, 2016. 102 с.
159. Коротков Н. С. К вопросу о методах исследования кровяного давления. *Известия Императорской Военно-медицинской академии*. 1905. Т. 11. С. 365–367.
160. Минвалеев Р. С. Вегетативный индекс Кердо: Индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения. *Спортивна медицина*. 2009. № 1–2. С. 33–44.
161. Основи функціональної діагностики внутрішніх хвороб / За ред. І. І. Сахарчука. К.: Здоров'я, 2000. 336 с.
162. ATS/ERS Task Force. Standartization of spirometry / M. R. Miller et al. *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. № 2. P. 319–318.
163. Оцінка показників функції зовнішнього дихання у дітей з бронхо-легеневими захворюваннями / Н. Івасик, В. Бергтравм. *Спортивний вісник Придніпров'я*. 2016. № 2. С. 183–187.
164. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л. В. Ковальчук и др. М.: Изд-во Российского гос. мед. ун-та, 2001. 81 с.
165. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Марион, 2000. 320 с.

166. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013. Vol. 4(2). P. 627–635.
167. Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval And ROC Analysis With Practical SAS Implementations [Text] / N. Wang, N. N. Zeng, W. Zhu. *Health Care and Life Sciences*. 2010. Vol. 14. P. 32–39.
168. Москаленко, В. Ф. Методологія діагностики та доказовий підхід, або доказова діагностика. *Український медичний вісник*. 2011. № 6. С. 20–26.
169. Беш Л. В. Бронхіальна астма у дітей: клінічна тактика та доказова медицина. *Педіатрія*. 2020. №4 (55). С. 39–41.
170. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии / Н. Г. Астафьева. *Лечащий врач*. 2015. № 6. С. 12–16.
- 171 Султанова Н.Г. Прогностическое значение определения нейропептидов и показателей иммунной системы при atopической бронхиальной астме у детей. *Медицинские новости*. 2014. № 8. С. 71–73.
172. 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. пульмонолог. журн*. 2017. № 1. С. 17–19
173. Речкіна О. О., Кравцова О. М. Оцінка контролю бронхіальної астми у дітей з різними фенотиповими особливостями. Матеріали науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів. Харків: ХМАПО. 2019 р. С. 55–57.
174. Бронхіальна астма у дітей: нові клінічні рекомендації / В. Г. Майданник та ін. *Міжнародний журнал ПАГ*. 2018. Том 12. № 1. С. 28–42.
- 175 Охотникова Е. Н. Проблемные вопросы «step down» терапии бронхиальной астмы у детей. *Астма та алергія*. 2014. № 1. С. 42–51.

176. Lalkhen, A. G. McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity [Text]. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008. Vol. 8(6). P. 221–223.
177. Hayden, S. R. Likelihood ratio: a powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decision making [Text] / S. R. Hayden, M. D. Brown. *Ann. Emerg. Med.* 1999. Vol. 33. P. 575–80.
178. Власов, В. В. Изучение методов диагностики. *Международный журнал медицинской практики*. 2006. № 4. С. 7–17.
179. Asthma mortality in Australia in the 21st century: a case series analysis / D. P. Goeman et al. *BMJ Open*. 2013. Vol 3. № 5. P. 1–8.
180. Броходиятаційний 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.
181. Друмова Н. С., Питлик-Ященко М. О., Сажин С. І. Диференційний вибір опитувальника з визначення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 3. С. 24–26.
182. Речкіна О. О., Кравцова О. М. Оцінка рівня контролю бронхіальної астми та якості життя дітей під час проведення базисної терапії. Матеріали науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів. Харків: ХМАПО. 2019 р. С. 55–57.
183. Фещенко Ю. І. Нові підходи покращення лікування бронхіальної астми у світовій практиці *Астма та алергія*. 2019. № 4. С. 56–57.
184. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020) [Electronic resource]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf.
185. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению. / С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, О. В. Зайцева, С.Ю. Снитко. *Практична пульмонологія*. 2018. № 3. С. 76–84.

186. Зайцева С. В., Зайцева О. В. Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии. *Леч. врач.* 2001. № 8. С. 3642–3650.
187. Ercan, H. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma [Text] / H. Ercan, E. Birben, E.A. Dizdar. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. P. 1097–1104.

ДОДАТКИ

Додаток А

Таблиці

Таблиця А.1

Динаміка показників ФЗД на фоні лікування залежно від ступеня контролю, (М ± m) %

Показники ФЗД	Неконтрольована			Частково контрольована			Контрольована		
	Візит 1 (n = 61)	Візит 2 (n = 14)	Візит 3 (n = 5)	Візит 1 (n = 46)	Візит 2 (n = 40)	Візит 3 (n = 14)	Візит 1 (n = 0)	Візит 2 (n = 51)	Візит 3 (n = 77)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FVC	94,5 ± 12,0	101,7 ± 9,2	104,1 ± 8,9	94,1 ± 15,1	93,0 ± 22,0	102,3 ± 10,4	-	101,7 ± 10,0	102,4 ± 10,6
FEV ₁	86,2 ± 18,5	92,9 ± 11,5	86,8 ± 12,4	88,9 ± 14,5	89,0 ± 17,1	95,9 ± 9,3	-	97,4 ± 13,6	98,6 ± 14,1
FEV ₁ /FVC	80,8 ± 13,9	81,4 ± 10,7	80,4 ± 9,4	85,6 ± 10,7	82,9 ± 10,9	84,4 ± 10,0	-	85,9 ± 9,3	84,5 ± 13,8
PEF	77,9 ± 18,9	80,6 ± 17,6	74,8 ± 21,1	79,6 ± 24,4	77,5 ± 24,5	91,2 ± 11,6	-	87,0 ± 21,4	88,9 ± 19,3
MEF ₇₅	70,4 ± 25,3	72,9 ± 18,3	60,4 ± 17,9	74,3 ± 25,9	71,3 ± 22,0	76,5 ± 15,3	-	81,7 ± 25,1	83,6 ± 23,1

Продовж. табл. А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MEF ₅₀	64,7 ± 28,0	66,3 ± 15,6	52,9 ± 14,8	71,0 ± 19,8	67,6 ± 24,0	69,4 ± 15,8	-	77,5 ± 23,7	77,7 ± 21,6
MEF ₂₅	57,9 ± 29,9	62,9 ± 22,0	48,6 ± 12,2	67,8 ± 33,4	58,7 ± 23,7	74,3 ± 21,2	-	73,0 ± 24,7	71,8 ± 27,3
Приріст FEV ₁	12,5 ± 16,4	14,4 ± 11,4	14,4 ± 15,0*	12,2 ± 11,5	8,0 ± 7,2	8,9 ± 7,4	-	6,6 ± 6,9	5,8 ± 6,3*
Приріст MEF ₇₅	20,8 ± 31,5	21,3 ± 29,7	37,0 ± 35,4	22,6 ± 28,1	18,1 ± 20,9	22,1 ± 15,6	-	13,7 ± 20,3	12,1 ± 20,1
Приріст MEF ₅₀	28,0 ± 39,8	34,8 ± 34,6	46,0 ± 44,9 [□]	25,7 ± 26,7	22,1 ± 22,6	23,2 ± 22,1	-	18,3 ± 24,4	16, 5± 19,0 [□]
Приріст MEF ₂₅	36,9 ± 51,4	34,5 ± 36,1	48,2 ± 34,5 [#]	23,8 ± 33,1	25,8 ± 33,1	22,2 ± 25,7	-	22,2 ± 32,2	21,0 ± 27,3 [#]

Примітки:

1. * – приріст FEV₁ у групі НК БА на візиті 3 вищий, ніж в групі контрольованої БА (p < 0,05);
2. # – приріст MEF₂₅ у групі НК БА на візиті 3 вищий, ніж в групі контрольованої БА (p < 0,05);
3. [□] – приріст MEF₅₀ у групі НК БА на візиті 3 вищий, ніж в групі контрольованої БА (p < 0,05).

Таблиця А.2

Динаміка показників ФЗД на фоні лікування залежно від рівня загального IgE, (M ± m) %

Показники ФЗД	Ig E < 400			Ig E ≥ 400		
	Візит 1 (n = 21)	Візит 2 (n = 21)	Візит 3 (n = 21)	Візит 1 (n = 62)	Візит 2 (n = 62)	Візит 3 (n = 62)
FVC	93,9 ± 13,1	99,1 ± 9,3	97,9 ± 9,0	94,4 ± 14,2	97,8 ± 20,3	104,8 ± 10,8
FEV ₁	86,8 ± 15,3	92,2 ± 12,4	96,0 ± 9,8	86,4 ± 17,8	94,0 ± 15,8	99,5 ± 12,4
FEV ₁ /FVC	85,3 ± 12,8	83,4 ± 9,5	87,7 ± 9,8	82,5 ± 13,8	84,8 ± 10,0	88,5 ± 14,8
PEF	70,0 ± 12,4	71,0 ± 24,9	81,2 ± 16,6	80,9 ± 24,7	86,8 ± 21,5	93,8 ± 17,3
MEF ₇₅	68,3 ± 17,0	70,1 ± 15,1	78,6 ± 18,0	68,6 ± 27,0	78,0 ± 26,4	83,3 ± 23,3
MEF ₅₀	78,1 ± 24,4	72,3 ± 23,3	74,1 ± 22,6	82,0 ± 25,0	72,8 ± 22,1	78,1 ± 19,9
MEF ₂₅	63,2 ± 20,5	66,0 ± 20,6	74,5 ± 25,3	62,5 ± 35,8	68,1 ± 27,2	76,1 ± 28,9
Приріст FEV ₁	13,9 ± 12,9	7,8 ± 7,5	6,6 ± 5,6	11,8 ± 12,4	8,7 ± 8,0	7,7 ± 7,2
Приріст MEF ₇₅	17,8 ± 33,3	17,5 ± 22,1	14,2 ± 22,7	25,5 ± 30,2	19,8 ± 22,5	14,4 ± 19,7
Приріст MEF ₅₀	27,8 ± 44,7	17,1 ± 21,5	15,2 ± 19,1	30,9 ± 33,8	27,3 ± 25,7	19,5 ± 20,8
Приріст MEF ₂₅	35,3 ± 61,1	26,2 ± 37,2	20,6 ± 32,2	32,7 ± 41,1	30,5 ± 32,4	26,0 ± 28,0

Примітка: статистично значимої різниці показників ФЗД між групами не виявлено

(p > 0,05).

Таблиця А.3

Динаміка показників ФЗД на фоні лікування залежно від індексу Кетле, (М ± m) %

Показники ФЗД	Надлишкова маса			Недостатня маса			Нормальна маса		
	Візит 1 (n = 4)	Візит 2 (n = 4)	Візит 3 (n = 3)	Візит 1 (n = 59)	Візит 2 (n = 58)	Візит 3 (n = 51)	Візит 1 (n = 44)	Візит 2 (n = 43)	Візит 3 (n = 42)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FVC	93,7 ± 10,1	100,7 ± 22,1	101,8 ± 1,0	91,8 ± 12,5	96,6 ± 18,3	101,5 ± 11,0	98,6 ± 13,8	101,0 ± 14,1	103,8 ± 9,8
FEV ₁	93,4 ± 32,6	101,1 ± 28,9	109,1 ± 18,7	86,6 ± 16,6	95,2 ± 13,9	98,9 ± 12,5	87,2 ± 16,9	91,4 ± 16,4	97,3 ± 12,9
FEV ₁ /FVC	81,4 ± 13,5	87,3 ± 2,3	85,1 ± 1,7	84,9 ± 11,4	86,9 ± 7,8	89,2 ± 14,5	81,2 ± 14,0	80,7 ± 12,2	85,8 ± 11,5
PEF	71,8 ± 20,8	76,1 ± 10,1	104,6 ± 22,5	78,1 ± 20,2	83,7 ± 21,0	87,7 ± 19,8	80,1 ± 23,1	80,9 ± 25,4	87,6 ± 15,5
MEF ₇₅	84,6 ± 42,7	100,6 ± 32,9	95,1 ± 33,9	68,6 ± 23,7	77,1 ± 23,8	80,2 ± 23,8	68,6 ± 23,5	73,1 ± 24,2	82,2 ± 21,5
MEF ₅₀	57,7 ± 15,9	61,0 ± 7,4	82,8 ± 22,3	80,5 ± 25,4	75,1 ± 23,1	77,3 ± 21,5	82,8 ± 25,9	68,2 ± 23,9	71,2 ± 20,7

Продовж. табл. А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MEF ₂₅	55,8 ± 29,0	77,4 ± 40,0	85,7 ± 32,1	59,3 ± 24,8	68,1 ± 21,0	74,2 ± 23,0	66,3 ± 37,7	67,0 ± 30,7	75,4 ± 33,9
Приріст FEV ₁	11,0 ± 13,7	1,0 ± 2,1	2,4 ± 8,9	11,8 ± 12,2	6,5 ± 5,7	6,8 ± 8,0	11,8 ± 13,6	10,1 ± 9,1	8,4 ± 5,5
Приріст MEF ₇₅	44,4 ± 38,2	28,1 ± 16,9	4,4 ± 10,4	17,8 ± 28,8	14,9 ± 21,0	10,3 ± 22,9	23,9 ± 30,5	18,3 ± 23,4	22,2 ± 16,8
Приріст MEF ₅₀	37,7 ± 54,6	35,9 ± 13,0	12,0 ± 19,8	24,1 ± 32,5	18,9 ± 21,7	16,4 ± 22,8	30,1 ± 37,2	26,0 ± 30,5	23,4 ± 20,5
Приріст MEF ₂₅	43,1 ± 54,7	28,6 ± 1,1	21,3 ± 31,6	32,8 ± 45,4	21,6 ± 31,0	21,3 ± 30,9	29,6 ± 46,0	30,8 ± 36,4	24,5 ± 23,2

Примітка: статистично значимої різниці показників ФЗД між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Динаміка показників ФЗД на фоні лікування залежно від індексу Пушкарьова, (М ± m)

Показники ФЗД	Пікноїдний			Астеноїдний			Нормостеноїдний		
	Візит 1 (n = 33)	Візит 2 (n = 33)	Візит 3 (n = 29)	Візит 1 (n = 18)	Візит 2 (n = 18)	Візит 3 (n = 15)	Візит 1 (n = 56)	Візит 2 (n = 54)	Візит 3 (n = 52)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FVC	97,2 ± 13,5	99,7 ± 16,6	104,5 ± 8,0	90,0 ± 13,2	95,2 ± 9,7	98,7 ± 13,3	94,7 ± 12,9	99,0 ± 18,8	102,6 ± 10,1
FEV ₁	90,7 ± 20,7	94,7 ± 18,3	103,7 ± 14,2	83,4 ± 11,9	91,7 ± 12,1	96,1 ± 8,9	86,2 ± 16,5	93,9 ± 14,7	96,5 ± 12,6
FEV ₁ /FVC	82,0 ± 13,5	83,7 ± 11,3	87,0 ± 12,9	86,0 ± 8,0	87,4 ± 6,9	90,7 ± 5,7	82,4 ± 13,6	83,3 ± 10,3	87,3 ± 15,3
PEF	80,2 ± 22,2	80,8 ± 25,6	94,1 ± 21,8	76,7 ± 22,1	82,4 ± 14,0	87,1 ± 17,0	78,4 ± 20,9	83,3 ± 23,2	85,5 ± 16,4
MEF ₇₅	72,7 ± 25,8	77,5 ± 25,3	89,0 ± 25,6	64,5 ± 14,7	72,0 ± 18,0	74,8 ± 15,9	68,5 ± 25,9	76,6 ± 25,8	79,3 ± 23,1
MEF ₅₀	80,8 ± 30,3	67,8 ± 23,9	79,7 ± 18,1	78,2 ± 18,1	78,7 ± 20,2	77,8 ± 12,8	81,2 ± 25,1	72,1 ± 23,8	71,2 ± 18,4
MEF ₂₅	69,7 ± 35,9	70,8 ± 26,3	81,8 ± 28,9	59,8 ± 21,3	64,6 ± 22,4	69,4 ± 24,5	58,3 ± 29,8	67,2 ± 26,8	72,9 ± 28,0
Приріст FEV ₁	7,6 ± 8,5	5,6 ± 6,4	6,4 ± 7,6	11,1 ± 8,8	7,7 ± 6,3	9,2 ± 8,4	14,4 ± 15,1	9,2 ± 8,3	7,3 ± 6,3
Приріст MEF ₇₅	15,8 ± 28,6	19,8 ± 22,7	14,0 ± 24,4	16,3 ± 20,1	15,3 ± 19,0	10,9 ± 17,6	34,6 ± 39,1	15,1 ± 22,4	16,9 ± 20,4

Продовж. табл. А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Приріст MEF ₅₀	21,3 ± 34,0	22,6 ± 24,9	19,3 ± 24,7	16,6 ± 19,3	16,3 ± 18,7	11,8 ± 15,6	34,6 ± 39,1	23,6 ± 27,8	21,8 ± 22,1
Приріст MEF ₂₅	19,1 ± 32,0	19,3 ± 33,9	16,0 ± 32,8	38,3 ± 49,9	18,0 ± 29,7	16,1 ± 16,3	38,1 ± 50,4	31,0 ± 33,0	29,4 ± 27,0

Примітка: статистично значимої різниці показників ФЗД між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Динаміка показників ФЗД на фоні лікування залежно від індексу Кердо, (М ± m) %

Показники ФЗД	Ваготонія			Симпатикотонія			Ейтонія		
	Візит 1 (n = 25)	Візит 2 (n = 25)	Візит 3 (n = 23)	Візит 1 (n = 74)	Візит 2 (n = 72)	Візит 3 (n = 66)	Візит 1 (n = 8)	Візит 2 (n = 8)	Візит 3 (n = 7)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FVC	98,5 ± 12,2	103,4 ± 11,4	104,3 ± 11,5	93,0 ± 13,4	96,1 ± 18,3	101,1 ± 9,8	98,5 ± 13,4	107,7 ± 7,0	111,6 ± 6,2
FEV ₁	85,2 ± 16,6	93,6 ± 14,2	98,4 ± 11,0	88,3 ± 17,7	93,3 ± 15,9	98,7 ± 13,7	82,1 ± 16,0	99,4 ± 14,7	99,7 ± 11,8
FEV ₁ /FVC	85,6 ± 14,1	90,6 ± 12,7	86,2 ± 13,9	85,9 ± 11,4	82,2 ± 9,1	87,9 ± 13,6	85,0 ± 11,3	86,3 ± 8,8	90,9 ± 7,2
PEF	77,7 ± 21,8	87,3 ± 21,3	91,9 ± 16,0	79,8 ± 21,2	80,1 ± 23,3	87,6 ± 19,9	71,3 ± 22,5	88,4 ± 16,4	85,2 ± 3,5
MEF ₇₅	68,8 ± 24,7	74,0 ± 23,8	80,5 ± 16,4	70,9 ± 24,3	76,6 ± 24,4	82,8 ± 25,3	54,9 ± 21,1	78,2 ± 29,1	70,8 ± 14,3
MEF ₅₀	76,5 ± 25,9	70,5 ± 21,1	67,6 ± 15,9	82,9 ± 25,1	71,8 ± 23,0	77,9 ± 22,7	71,1 ± 2,9	78,5 ± 35,2	73,6 ± 14,4
MEF ₂₅	54,7 ± 27,7	65,2 ± 24,1	71,7 ± 25,7	65,3 ± 31,6	68,6 ± 25,8	76,2 ± 28,8	55,9 ± 31,6	70,6 ± 34,7	73,6 ± 26,1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Приріст FEV ₁	10,4 ± 9,9	9,3 ± 10,1	11,8 ± 15,5	11,6 ± 13,9	7,4 ± 6,6	6,7 ± 7,6	17,1 ± 7,8	7,4 ± 6,1	7,9 ± 6,5
Приріст MEF ₇₅	21,4 ± 31,5	18,7 ± 24,7	20,2 ± 11,7	18,3 ± 29,1	15,6 ± 21,2	12,2 ± 22,7	51,1 ± 18,4	18,8 ± 21,8	27,2 ± 26,7
Приріст MEF ₅₀	32,2 ± 33,4	25,4 ± 32,9	27,5 ± 20,5	23,2 ± 36,8	20,6 ± 23,6	15,8 ± 21,9	45,8 ± 19,1	26,4 ± 20,7	24,8 ± 21,0
Приріст MEF ₂₅	33,0 ± 33,9	23,5 ± 28,6	23,3 ± 22,6	29,7 ± 48,9	25,3 ± 35,5	22,0 ± 30,1	48,3 ± 50,5	30,8 ± 13,6	26,8 ± 15,0

Примітка: статистично значимої різниці показників ФЗД між групами не виявлено ($p > 0,05$).

**Динаміка показників ФЗД на фоні лікування залежно від індексу функціональних змін,
(M ± m) %**

Показники ФЗД	Нормальний			Функціональна напруга			Незадовільний			Зрив		
	Візит 1 (n = 39)	Візит2 (n = 38)	Візит3 (n = 33)	Візит 1 (n = 46)	Візит2 (n = 45)	Візит 3 (n = 42)	Візит 1 (n = 19)	Візит 2 (n = 19)	Візит3 (n = 18)	Візит 1 (n = 3)	Візит2 (n = 3)	Візит 3 (n = 3)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
FVC	94,6 ± 13,0	96,6 ± 19,4	100,4 ± 10,9	95,6 ± 13,7	100,0 ± 16,8	102,9 ± 10,4	93,9 ± 13,5	100,9 ± 10,1	106,2 ± 9,5	86,5 ± 9,9	88,8 ± 8,1	99,6± 13,3
FEV ₁	87,4 ± 13,3	94,4 ± 11,6	96,9 ± 11,3	89,0 ± 18,0	94,8 ± 17,7	98,0 ± 13,9	85,0 ± 22,0	92,7 ± 16,7	103,3 ± 12,4	68,7 ± 13,6	75,9 ± 2,9	108,3± 18,8
FEV ₁ / FVC	84,7 ± 11,4	86,3 ± 9,8	84,8 ± 18,4	83,1 ± 12,5	84,3 ± 9,5	90,7 ± 9,0	80,9 ± 15,1	80,5 ± 11,8	87,4 ± 8,3	78,3 ± 12,8	79,0 ± 9,3	82,8± 12,9
PEF	78,5 ± 21,6	85,5 ± 18,9	84,8 ± 16,2	79,4 ± 21,4	83,0 ± 21,8	88,7 ± 17,5	79,5 ± 22,5	75,1 ± 30,8	97,0 ± 24,1	64,5 ± 10,8	75,8 ± 23,4	92,4± 26,7
MEF ₇₅	67,2 ± 20,1	78,5 ± 23,2	77,7 ± 21,3	72,6 ± 25,2	76,6 ± 24,4	83,0 ± 23,2	68,4 ± 30,2	72,3 ± 28,1	83,9 ± 29,4	50,1 ± 15,9	59,2 ± 15,0	98,1± 3,8
MEF ₅₀	82,5 ± 20,2	76,2 ± 24,8	73,8 ± 21,6	79,8 ± 26,3	72,9 ± 23,1	74,4 ± 22,1	83,8 ± 31,3	63,8 ± 19,4	80,7 ± 19,5	48,7 ± 22,0	51,6 ± 7,2	77,3± 19,9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
MEF ₂₅	65,4 ± 33,3	68,2 ± 25,9	72,8 ± 29,8	62,6 ± 27,4	69,1 ± 25,1	74,0 ± 26,2	58,2 ± 34,3	67,5 ± 29,2	80,7 ± 28,9	36,6 ± 18,3	47,9 ± 13,0	92,2 ± 22,8
Приріст FEV ₁	13,1 ± 12,0	5,1 ± 6,0	8,2 ± 8,1	10,4 ± 12,8	8,3 ± 6,5	7,4 ± 6,7	12,7 ± 13,8	12,2 ± 10,6	4,9 ± 5,0	10,4 ± 19,5	9,3 ± 7,2	4,5 ± 11,6
Приріст MEF ₇₅	20,0 ± 23,5	5,7 ± 16,2	18,7 ± 22,1	20,9 ± 34,3	21,5 ± 19,2	12,1 ± 19,9	24,6 ± 29,7	25,9 ± 30,6	14,7 ± 23,8	26,9 ± 43,7	24,0 ± 19,8	4,6 ± 12,4
Приріст MEF ₅₀	19,8 ± 23,6	13,8 ± 23,5	19,5 ± 21,3	27,1 ± 36,2	25,0 ± 25,3	20,2 ± 24,1	36,8 ± 42,3	32,6 ± 27,9	18,6 ± 18,4	43,2 ± 7,7	21,6 ± 15,3	2,8 ± 15,3
Приріст MEF ₂₅	32,1 ± 43,6	12,3 ± 26,9	18,3 ± 20,0	28,2 ± 41,3	33,2 ± 34,9	28,9 ± 33,8	38,9 ± 60,9	34,7 ± 34,6	20,5 ± 26,2	40,2 ± 20,1	19,1 ± 20,6	4,8 ± 21,2

Примітка: статистично значимої різниці показників ФЗД між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Додаток Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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 контролюваності 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. Броходилятаційний 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. Горovenko, 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).

Продовж. дод. Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. І Національному конгресі пульмонологів України (м. Київ, 2018 р.). Форма участі – публікація тез у збірнику конференції.
2. Науково-практичній конференції «Проблеми туберкульозу та легеневих хвороб» (м. Харків, 2019 р.). Форма участі – публікація 2 тез у збірнику конференції.

Додаток В КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ



 (Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження) _____ 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Алгоритм прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми за клініко-анамнестичними маркерами у дітей».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С., Кравцова О. М., Промська Н. В., Горовенко Н. Г., Россоха З. І., Кир'яченко С. П.

3. Джерело інформації: Алгоритм прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми за клініко-анамнестичними маркерами у дітей : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2016. 4 с.

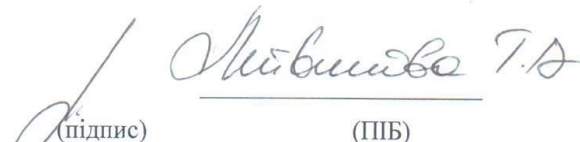
4. Де і коли впроваджено: КЗ 8 міської клінічної лікарні
Дніпропетровської області, пульмонологічного відділу
 (найменування лікувального закладу)
 за період з 02.01.2018 р. по 28.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Дата 22.10. 2018 р.


 (підпис) _____ (ПІБ)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Київської міської дитячої клінічної лікарні №2
к.м.н. О.Л. Дзюба

“ 02 ” 10 20 15 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України".

Укладачі: Речкіна О. О., Костроміна В. П., Стриж В. О., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С., Промська Н.В., Кравцова О.М.

3. Джерело інформації: Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації [Текст] : інформаційний лист / В. П. Костроміна та [ін.] // ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України». – К., 2015. – 4 с.

4. Де і коли впроваджено:

відділення дитячої алергології

Київської міської дитячої клінічної лікарні №2

за період з 29 січня 2015 р. по 30 вересня 2015 р.

5. Ефективність впровадження: підвищення точності діагностики ступеня тяжкості бронхіальної астми у дітей на 15 %.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділенням М.Т. Макуха

“ 02 ” 10 20 15 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

М.О.С. М.О.С.

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)

“_____” _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Руденко С. М., Мельник К. О., Кравцова О. М., Промська Н. В.

3. Джерело інформації: Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2018. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: *КЗ „Дніпровська міська лікарня”*
клінічна лікарня №2 „ДП” „Сімейний кардіологічний
моніторинг”
(найменування лікувального закладу)
за період з 09.06.2018 р. по 25.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження: *впровадження ефектне*

6. Зауваження *немає*

Відповідальний за впровадження

(підпис)



(НІБ)

Дата *15.09* 2018 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Руденко С. М., Мельник К. О., Кравцова О. М., Промська Н. В.

3. Джерело інформації: Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2018. 4 с.

4. Де і коли впроваджено:

З 30.09.2018
Док. Мельник В.О.

(найменування лікувального закладу)

за період з 01.06.2018 р. по 28.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(ПІБ)

Дата 22.10.11 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)



2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Руденко С. М., Мельник К. О., Кравцова О. М., Промська Н. В.

3. Джерело інформації: Визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями функціональних резервів організму та вегетативного індексу : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2018. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: р.ч. Зеленської обласної лікарні
р.ч. міської лікарні - зов. пульмонологічного
(найменування лікувального закладу) Відділення
за період з 04.06.2018 р. по 28.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження немає

Відповідальний за впровадження

[підпис]
(підпис)



(ПІБ)

Дата 16.10. 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)

“_____” _____ 2018 р.

Місто Дніпро

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С., Кравцова О. М., Промська Н. В., Горovenko Н. Г., Россоха З. І., Кир'яченко С. П.

3. Джерело інформації: Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації : інформаційний лист / Речкіна О. О. та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2016. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: КЗ „АМЯКА ОЗ „АВР” підприємства
(найменування лікувального закладу) кардіотуралого-
за період з 04.01.2018 р. по 27.09.2018 р. нології

5. Ефективність впровадження: впровадження ефективне

6. Зауваження ну немає

Відповідальний за впровадження

(підпис)

Дата 22.09 2018 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С., Кравцова О. М., Промська Н. В., Горовенко Н. Г., Россоха З. І., Кир'яченко С. П.

3. Джерело інформації: Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації : інформаційний лист / Речкіна О. О. та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2016. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: *в клінічній лікарні - ЗОР, м. Запоріжжя*
(найменування лікувального закладу)
за період з 03.01.2018 р. по 28.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження *немає*

Відповідальний за впровадження

[Підпис] *[ПІБ]*
(підпис) (ПІБ)

Дата *16.10* 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора з науково-лікувальної роботи
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України",
д.м.н., професор _____ В.Ф. Лапшин



“ ____ ” ____ 20 ____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації».

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України".

Укладачі: Речкіна О. О., Костроміна В. П., Стриж В. О., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С., Промська Н.В., Кравцова О.М.

3. **Джерело інформації:** Спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей за рівнями резервів адаптації [Текст] : інформаційний лист / В. П. Костроміна та [ін.] // ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України». – К., 2015. – 4 с.

4. **Де і коли впроваджено:** відділення пульмонології та алергології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"

за період з 23 лютого 2015 р. по 01 жовтня 2015 р.

5. **Ефективність впровадження:** підвищення точності діагностики ступеня тяжкості бронхіальної астми у дітей на 15 %.

6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділенням

пульмонології та алергології

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства

і гінекології НАМН України"

С. Г. Бартенев

_____ 20 ____ р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)

“ 2018 р.”

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Алгоритм прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми за клініко-анамнестичними маркерами у дітей».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С., Кравцова О. М., Промська Н. В., Горовенко Н. Г., Россоха З. І., Кир'яченко С. П.

3. Джерело інформації: Алгоритм прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми за клініко-анамнестичними маркерами у дітей : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2016. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: КЗ "Янівська міська лікарня
клінічна лікарня ім. Ф. Г. Яновського "ДП" територіальної кардіопульмонології"
(найменування лікувального закладу)
за період з 10.01.2018 р. по 07.10.2018 р.

5. Ефективність впровадження: впроваджені ефективно

6. Зауваження немає

Відповідальний за впровадження

(підпис)



(ПІБ)

Дата 10.10 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)

Борзенко Н.В.
05498737
2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Алгоритм прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми за клініко-анамнестичними маркерами у дітей».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С., Кравцова О. М., Промська Н. В., Горovenko Н. Г., Россоха З. І., Кир'яченко С. П.

3. Джерело інформації Алгоритм прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми за клініко-анамнестичними маркерами у дітей : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМН, 2016. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: См. замітку, якою об'єктовано дитяче
сирітське міське загальноосвітнє навчально-виховне закладу
(найменування лікувального закладу)
за період з 02.01.2018 р. по 28.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження немає

Відповідальний за впровадження

Осипчук
(підпис) (ПІБ)

Дата 16.10. 2018 р.

2018 p

4. Де і коли впроваджено: КЗ, Янінровська міська громада

за період з 09.06.2018 р. по 25.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження: *впровадження ефективного*

6. Зауваження *не має*

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(ПИБ)

Дата 25.09 2018 г.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження) _____ 2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Руденко С. М., Кравцова О. М., Промська Н. В., Горovenko Н. Г., Россиха З. І., Кир'яченко С. П.

3. Джерело інформації: Спосіб лікування персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2018. 4 с.

4. Де і коли впроваджено:

Із 8 жовтня 2018 року
Петро Григорійович Бірюк
(найменування лікувального закладу)
за період з 30.05.2018 р. по 04.10.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Дата 22.10. 2018 р.

(підпис)

(ПІБ)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

(Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)

2018 р

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Руденко С. М., Кравцова О. М., Промська Н. В., Горовенко Н. Г., Россоха З. І., Кир'яченко С. П.

3. Джерело інформації: Спосіб лікування персистуючої бронхіальної астми у дітей із різними фено-генотипами : інформаційний лист / О. О. Речкіна та ін. Київ : НІФП НАМНУ, 2018. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: *КУ Закарпатської області, ретельно контролюючи мікрофлору, пульмонологічне відділення*
(найменування лікувального закладу)
за період з 04.06.2018 р. по 28.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження *немає*

Відповідальний за впровадження

[Підпис]
(підпис)

[Підпис]
(ПІБ)

Дата *16.10.* 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

 Ворзунко Ю.В.
(Підстава керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)
“ІНСТІТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ”
05498737 16.10.2018 р

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Технологія визначення ризику розвитку тяжких неконтрольованих форм бронхіальної астми у дітей».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. А., Стриж В. О., Мельник К. О., Костроміна В. П., Дорошенкова А. С., Руденко С. М., Промська Н. В., Кравцова О. М.

3. Джерело інформації: Порушення адаптаційних можливостей організму як фактор ризику виникнення середньотяжких та тяжких форм перебігу бронхіальної астми у дітей / Речкіна О. О. та ін. // Укр. пульмонолог. журн. 2017. № 1. С. 17–19.

4. Де і коли впроваджено: р.ч. Закарпатська обласна лікарня
лікарняне мікрорішення - ЗОЛ, пульмонологічне відділення
(найменування лікувального закладу)

за період з 03.01.2018 р. по 26.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження німає

Відповідальний за впровадження

 Окут. Г.
(підпис)

(ПІБ)

Дата 16.10 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 (Посада керівника та найменування закладу, у якому проведено впровадження)
 “_____” _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Технологія визначення ризику розвитку тяжких неконтрольованих форм бронхіальної астми у дітей».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Речкіна О. А., Стриж В. О., Мельник К. О., Костроміна В. П., Дорошенкова А. С., Руденко С. М., Промська Н. В., Кравцова О. М.

3. Джерело інформації: Порушення адаптаційних можливостей організму як фактор ризику виникнення середньотяжких та тяжких форм перебігу бронхіальної астми у дітей / Речкіна О. О. та ін. // Укр. пульмонолог. журн. 2017. № 1. С. 17–19.

4. Де і коли впроваджено: ВЗ, АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА
 (найменування лікувального закладу) пульмонології

за період з 10.01.2018 р. по 28.09.2018 р.

5. Ефективність впровадження: впровадження ефективне

6. Зауваження немає

Відповідальний за впровадження _____

Дата 28.09 2018 р.



(ПІБ)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Метод моніторингу рівня контролю бронхіальної астми у дітей і підлітків шляхом інгаляційної проби з бронхолітиком короткої дії.

2. Установа-розробник: Державна установа "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", 10, вулиця Миколи Амосова, м. Київ, 03038, тел. (044) 275-04-02.

Укладачі: О. О. Речкіна, В. О. Стриж, С. М. Руденко, О. М. Кравцова, Н. В. Промська.

3. Джерело інформації: Динаміка показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму / О. О. Речкіна та ін. // Астма та алергія. 2019. № 4. С.

4. Де і коли впроваджено: УЗ "Дніпровська міська дитяча клінічна лікарня №2 ДМР" м. Дніпро
за період з 19.06.2019 р. по 27.12.2019 р.

5. Ефективність впровадження: інгаляційна проба з бронхолітиком короткої дії дозволяє підвищити виявлення недостатнього контролю астми в дітей та підлітків з 9,7 % до 14,5 %, що може бути додатковим об'єктивним критерієм при визначенні тривалості базисної терапії.

6. Зауваження: _____

Відповідальний за впровадження: р. Яновський

Дата _____ 2019 р.



У К Р А І Н А



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПЕРСИСТУЮЧОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ
ТЕЙ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
делЗаступник міністра економічного
розвитку і торгівлі України

ар