

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ВОРОТНЯК ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА**

УДК 616.248-053.2: 616.233-002.2-08

**ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА  
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАЛЕЖНО ВІД АКТИВНОСТІ  
ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ БРОНХІВ**

**14.01.10 - педіатрія**

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Одеса – 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Безруков Леонід Олексійович,**  
Буковинський державний медичний університет МОЗ України,  
професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Кравченко Лілія Григорівна,**  
Одеський державний медичний університет МОЗ України,  
професор кафедри педіатрії № 2;

доктор медичних наук, професор  
**Юрцева Алла Петрівна,**  
Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ  
України, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії

Захист дисертації відбудеться „\_25\_” \_\_\_\_\_ листопада \_\_\_ 2009 року об \_\_\_.**00** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3.

Автореферат розісланий „\_24\_” \_\_\_\_\_ жовтня \_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02,  
кандидат медичних наук, доцент

Т.В. Стоєва

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма є серйозною й актуальною проблемою сучасної педіатрії майже у всіх країнах світу та одним із найчастіших приводів до госпіталізації дітей (Беш Л.В., 2002; Охотнікова О.М., 2008; Anderson H.R., 2007). Згідно даних центру медичної статистики МОЗ України за останні 10 років поширеність бронхіальної астми серед дітей збільшилась удвічі (з 2,6 до 5,2%), а за даними закордонних досліджень розповсюдженість бронхіальної астми становить від 8 до 30% серед дитячого населення, причому захворюваність на алергічні хвороби постійно зростає, так само, як і матеріальні витрати, пов'язані з їх лікуванням (Антипкін Ю.Г., 2004; Волосовець О.П., 2008; Taylor A.J.N., 2005).

Особливості клінічної картини, діагностики, лікування та профілактики бронхіальної астми викладені у матеріалах Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (GINA), що є сучасними стандартами з основних питань бронхіальної астми у дітей, оскільки ці рекомендації постійно оновлюються і вдосконалюються, базуючись на сучасних знаннях про патогенез бронхіальної астми та обґрунтованості її лікування (Moore W.C., 2007; Gibson P., 2008). Так, якщо раніше бронхіальна астма вважалась захворюванням із зворотною обструкцією (Sherriff A., 2005), сучасні дані свідчать про ремоделювання бронхів за хронічного запального процесу (Eder W., 2007), причому окремі дослідження підтверджують, що такі зміни трапляються як у періоді загострення, так і у позанападному періоді за будь-якого ступеня тяжкості бронхіальної астми (James A.L., 2005; Fedorov I.A., 2005). Наявність запальних змін бронхів можна дослідити за допомогою бронхоскопії з біопсією, проте цей метод є досить інвазивним і часто не може проводитися, зокрема, в дітей або тяжко хворих пацієнтів (Cordier J.-F., 2007; Jenkins H.A., 2005).

Останнім часом розробляється метод дослідження конденсату видихуваного повітря, що є об'єктивним та неінвазивним способом визначення активності запалення в дихальних шляхах (Bailey D.L., 2008). Виходячи із цього, дослідження конденсату видихуваного повітря дозволить підвищити ефективність лікування бронхіальної астми в дітей (Michils A., 2008), оскільки за його показниками стає доступним визначення ступеня запального процесу дихальних шляхів (Roy K., 2007). Зважаючи на те, що основою базисної протирецидивної терапії є тривале застосування глюкокортикостероїдних препаратів з метою пригнічення запального процесу в дихальних шляхах (Kharitonov S.A., 2004; Cohen J., 2008), а питання зменшення чи продовження такої терапії після досягнення контролю і досі залишається суперечливим (Becker A., 2005; Chapman K.R., 2008), за аналізом конденсату видихуваного повітря можна здійснювати моніторинг ефективності базисної протизапальної терапії бронхіальної астми (Pijnenburg M.W., 2005; Brugiere O., 2005).

Враховуючи викладене вище, аналіз показників конденсату видихуваного повітря у поєднанні з клінічно-лабораторними даними й показниками неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів, представляється актуальною та перспективною клінічною задачею, вирішення котрої дозволить підвищити ефективність лікування хворих на бронхіальну астму, перш за все, за

рахунок індивідуалізованого призначення глюкокортикостероїдної терапії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: «Обґрунтування індивідуалізованого лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку» (№ держ. реєстрації - 0107 U004049, 2007-2011 рр.). Автор виконував фрагмент, присвячений вивченню активності запалення дихальних шляхів за показниками конденсату видихуваного повітря, клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми, стану клітинного й гуморального імунітету, показників гіперсприйнятливості бронхів у пацієнтів із різною інтенсивністю запалення бронхів та, залежно від цього, оптимізації лікувальних заходів у дітей із бронхіальною астмою шляхом застосування запропонованого алгоритму моніторингу бронхіальної астми для підтримання контролю над захворюванням.

**Мета дослідження:** вдосконалити лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, на підставі урахування показників активності хронічного запалення бронхів.

**Задачі дослідження:**

1. Встановити інформативні критерії активності запалення дихальних шляхів при бронхіальній астмі в дітей на підставі вивчення показників конденсату видихуваного повітря.

2. Запропонувати додаткові діагностичні критерії виявлення пневмонії на тлі нападу бронхіальної астми з урахуванням показників конденсату видихуваного повітря.

3. Розробити та визначити діагностичну цінність клінічних та лабораторних показників активності запалення бронхів у хворих на бронхіальну астму на підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу захворювання та результатів біохімічного й імунологічного дослідження крові.

4. Визначити спірографічні критерії оцінки активності запалення бронхів на підставі вивчення їх неспецифічної гіперсприйнятливості.

5. Розробити багатофакторну математичну модель ступеню активності запалення бронхів для виявлення її основних компонентів і формування доступної діагностичної констеляційної системи.

6. Запропонувати алгоритм моніторингу контролю бронхіальної астми та розробити диференційовані підходи до базисної терапії дітей, хворих на бронхіальну астму, на підставі урахування показників конденсату видихуваного повітря.

*Об'єкт дослідження:* особливості перебігу бронхіальної астми у дітей за різної активності запального процесу дихальних шляхів.

*Предмет дослідження:* біохімічні показники конденсату видихуваного повітря й сироватки крові, клініко-анамнестичні дані, показники імунологічного профілю, атопії та неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів за різної активності запалення дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму.

*Методи дослідження:* загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, алергологічні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше проведено

комплексну оцінку особливостей перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку за різної активності запалення дихальних шляхів із урахуванням показників конденсату видихуваного повітря, маркерів атопії, показників неспецифічної реактивності бронхів на фізичне навантаження та інгаляцію гістаміну, біохімічних та імунологічних показників крові, що дозволило виявити характерні особливості бронхіальної астми у дітей при «виразному» та «помірному» запаленні бронхів.

Уперше виявлені особливості показників конденсату видихуваного повітря в дітей із різним ступенем тяжкості бронхіальної астми та різною активністю запалення бронхів. Показано, що аналіз конденсату видихуваного повітря є інформативним, неінвазивним і відтворюваним методом верифікації активності запалення дихальних шляхів за бронхіальної астми в дітей.

Доведено, що клініко-анамнестичні особливості бронхіальної астми, біохімічні та імунологічні показники периферійної крові, маркери атопії, показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів і конденсату видихуваного повітря мають різну діагностичну та прогностичну цінність у виявленні активності хронічного запалення дихальних шляхів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. В результаті комплексного обстеження встановлені чинники ризику різної активності запалення бронхів за бронхіальної астми в дітей шкільного віку. У роботі вперше створено математичну модель бронхіальної астми за різної активності запалення бронхів з метою оптимізації базисної протизапальної терапії й оцінки її ефективності для обґрунтування алгоритму диференційованого вибору протизапального лікування з урахуванням активності запалення дихальних шляхів. З позицій клінічної епідеміології вперше оцінена ефективність базисного протизапального лікування за різної активності запалення дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму школярів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропонований спосіб визначення ступеня тяжкості персистуючої бронхіальної астми на підставі вивчення біохімічних показників конденсату видихуваного повітря, зокрема, протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну та азоколу (декларційний патент на винахід (№ 35258 від 10.09.2008, бюл. № 17, 2008 р.) дозволяє покращити діагностику тяжкого ступеня захворювання. Показано, що визначення концентрації загального білку та похідних окислювальної модифікації білків основного характеру в конденсаті видихуваного повітря дозволяє підвищити діагностичну цінність тестів у виявленні неконтрольованої бронхіальної астми в дітей (декларційний патент на корисну модель № 35675 від 12.01.2009, бюл. № 1, 2009 р.).

На підставі результатів комплексного обстеження хворих на бронхіальну астму рекомендовані діагностичні констеляційні таблиці, які дозволяють виявляти різну активність хронічного запалення дихальних шляхів у дітей шкільного віку. Для підвищення ефективності базисної протизапальної терапії створено алгоритм моніторингу контролю бронхіальної астми шляхом урахування активності запалення дихальних шляхів за показниками конденсату видихуваного повітря.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Здобувачем самостійно опрацьовані дані літератури з проблеми, що

вивчалася, разом із керівником обрана тема науково-дослідницької роботи, визначені мета та задачі дослідження, розроблені програма та методологія дослідження. Автор самостійно проводила курацію обстежених дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму і негоспітальну пневмонію, визначала об'єм діагностичних обстежень. Проводила дослідження активності запального процесу дихальних шляхів за показниками конденсату видихуваного повітря, здійснювала спірографічні дослідження дітей та оцінювала імунологічні та алергологічні показники. Здобувачем створена комп'ютерна база даних, проведений їх статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові праці, написані розділи дисертації.

Дисертант особисто оцінювала діагностичну та прогностичну цінність результатів комплексного обстеження дітей, розробляла та оформила у вигляді винаходів способи діагностики тяжкої та неконтрольованої бронхіальної астми.

Здобувач самостійно аналізувала ефективність лікування дітей з бронхіальною астмою залежно від активності запалення бронхів із урахуванням чинників ризику збереження тяжкості стану для обґрунтування індивідуалізованої протизапальної терапії, розробляла алгоритм моніторингу контролю бронхіальної астми з урахуванням активності запалення дихальних шляхів за показниками конденсату видихуваного повітря.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації доповідались на 89-й, 90-й підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2008-2009); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання респіраторної патології у дітей» (Луганськ, 2008); V Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених (Чернівці, 2008); V Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь та медицина майбутнього» (Вінниця, 2008); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання патології у дітей та підлітків» (Тернопіль, 2008); 77 міжвузівській науковій конференції студентів та молодих вчених «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2008); науково-практичній конференції «Доказова медицина та удосконалення охорони здоров'я в Україні» (Тернопіль, 2008); Міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2008); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Досягнення і проблеми клінічної інфектології» (Тернопіль, 2008); науково-практичній конференції «Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків» (Чернівці, 2008); науково-практичній конференції «Актуальні питання алергології в педіатрії» (Київ, 2008); науково-практичній конференції «Проблеми діагностики та лікування соматичних захворювань у дитячому віці» (Чернівці, 2009).

**Публікації результатів дослідження.** За темою дисертації опубліковано 28 робіт (8 самостійних), з них 6 статей у фахових журналах ВАК України, 18 - у матеріалах і збірниках тез наукових форумів різного рівня. Отримано деклараційні

патенти на винахід “Спосіб діагностики тяжкої бронхіальної астми у дітей шкільного віку” (№ 35258 від 10.09.2008, бюл. № 17, 2008 р.) та «Спосіб виявлення неконтрольованої бронхіальної астми в дітей шкільного віку» (№ 35675 від 12.01.2009, бюл. № 1, 2009 р.).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 148 сторінках машинопису та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 384 джерела на 36 сторінках. Робота ілюстрована 46 таблицями та 28 рисунками, містить 6 додатків.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Зважаючи на те, що тяжкість перебігу бронхіальної астми у дітей певною мірою залежить від активності запального процесу в дихальних шляхах [Kharitonov S.A., 2005; Bateman E.D., 2008], клінічні групи сформовано залежно від активності хронічного запалення бронхів. Серед визначених показників конденсату видихуваного повітря у 112 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, групоформуючими обрано вміст метаболітів оксиду азоту й протеолітичну активність за лізисом азоказеїну, оскільки ці показники збільшувалися відповідно до ступеня тяжкості БА та спостерігалися їх вірогідні кореляційні зв'язки ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Першу клінічну групу склали 52 дитини, що страждають на БА, в яких у конденсаті видихуваного повітря вміст метаболітів оксиду азоту становив більше 40 мкмоль/л, а протеолітична активність за лізисом азоказеїну перевищувала 1,3 мл/год. Другу групу сформували 60 дітей, хворих на бронхіальну астму, в яких вказані показники конденсату видихуваного повітря були меншими. Першу групу хворих в подальшому запропоновано умовно називати як пацієнтів із «виразним» запаленням дихальних шляхів, а другу клінічну групу – як дітей із «помірним» запаленням бронхів. За основними клінічними характеристиками сформовані групи були співставимі. Слід відмітити, що серед дітей із «виразним» запаленням частіше траплялися пацієнти з тяжкою персистувальною БА (42,3%), а серед дітей з «помірним запаленням» бронхів – діти з середньо-тяжким ступенем БА (45,0%).

Контрольну клінічну групу склали 30 дітей, що страждають на вегетативну дисфункцію, причому у всіх дітей групи контролю були відсутні клініко-лабораторні ознаки запального процесу. З метою вивчення особливостей конденсату видихуваного повітря у пацієнтів, хворих на пневмонію, обстежено 10 дітей із верифікованою негоспітальною неускладненою пневмонією і 15 хворих із її розвитком на фоні нападів бронхіальної астми. За основними клінічними характеристиками діти підгруп порівняння суттєво не відрізнялися.

Неспецифічну гіперсприйнятливість бронхів визначали шляхом спірографічного дослідження за допомогою спірографу Microlab SN (Англія, серійний №445501) та оцінювали за показниками лабільності бронхів, провокаційної концентрації гістаміну  $PC_{20H}$ , провокаційної дози  $PD_{20H}$  і дозозалежної кривої на гістамін за Juniper E.F. (1994).

Оцінку вмісту в крові Т-лімфоцитів проводили за даними спонтанної розеткоутворювальної здатності лімфоцитів з еритроцитами барана за методикою Jondal M. (1972) у модифікації Чернушенко Е.Ф. та співав. (1978). Вміст у сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря імуноглобулінів класів А, М, G визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів (ТОВ «Гранум», Харків). Оцінку активності киснезалежного метаболізму нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів периферичної крові гістохімічним методом за даними спонтанного і стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за методом Park B.H. (1968) у модифікації Клімова В.В. (1982) з обчисленням індексу їх стимуляції. Результати тесту оцінювали за цитохімічним коефіцієнтом (ЦХК), який визначали за формулою Astaldi G., Verga L. (1957) з урахуванням вмісту в пробі формазанпозитивних клітин. Фагоцитарну активність (ФА) та фагоцитарне число (ФЧ) вказаних гранулоцитів крові визначали за Мосягіною Є.Н. (1941). Визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦК) проводилось за методикою Константинової І.Л. (1985). Визначення у сироватці крові інтерлейкінів-4,5,8 (пкг/мл) та загального імуноглобуліну класу Е (МО/мл) здійснювали шляхом імуноферментного аналізу в лабораторії “Пріма МЕД” (м. Івано-Франківськ).

Комплекс біохімічних досліджень сироватки крові включав визначення загального білку за Lowry O.H. (1951), визначення вмісту альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідразонів (АКДНФГ) основного і нейтрального характеру за методикою Дубініної О.Є. та співавт. (1995), визначення протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену за Веремеєнко К.Н. та співавт. (1988).

У конденсаті видихуваного повітря визначали вміст загального білка за методом Lowry O.H. (1951), вміст альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідразонів основного та нейтрального характеру за методикою Дубініної О.Є. та співавт. (1995), протеолітичну активність за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену за Веремеєнко К.Н. та співавт. (1988), сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність за методикою Кухарчука О.Л. (1996), активність каталази за Королюк М.А. та співавт. (1988), вміст метаболітів оксиду азоту за Ємченко Н.Л. та співавт. (1994) у модифікації Гоженко О.І. (2002).

Оцінка ступеня тяжкості і рівня контролю бронхіальної астми, а також її лікування базувалася на рекомендаціях, представлених у Глобальній ініціативі з бронхіальної астми (GINA – 2002 і наступних її версіях) та протоколах (Наказах МОЗ України №767 від 25.12.2005 р. і №128 від 19.03.2007 р.). Оцінку виразності обструкції бронхів під час нападу бронхіальної астми проводили за показниками тяжкості бронхообструктивного синдрому (Безруков Л.О., 1989), причому збільшення кількості балів свідчило про посилення обструкції дихальних шляхів, а зменшення – про послаблення.

Ефективність базисної терапії бронхіальної астми у дітей клінічних груп порівняння оцінювалася у балах за показниками контролю, рекомендованими GINA-2008, при цьому зменшення суми балів свідчило про ефективність терапії, а збільшення – про зниження рівня контролю бронхіальної астми. Лікування



впродовж спостереження надалі називали актуальним.

Отримані результати дослідження аналізували методами біостатистики та клінічної епідеміології, а також за допомогою “STATISTICA 7.0” StatSoft Inc. із використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки взаємного впливу основних чинників розвитку запалення бронхів при БА, тяжкості перебігу захворювання та його прогнозу використовували багатофакторний, кореляційний і регресійний аналіз. Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), передбачувану цінність позитивного та негативного результату (ПЦПР, ПЦНР), відношення правдоподібності (ВП). Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Ефективність лікування оцінювали за зниженням абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР) з врахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату лікування (МКХ). Окремі діагностичні тести оцінювали за претестовим (ПРШ) і посттестовим (ПТШ) шансами та пре- (ПРВ) й посттестовою вірогідністю (ПТВ) верифікації активності запального процесу бронхів.

Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH і Хельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом, що встановлено комісією з питань біоетики ОДКЛ №1 м. Чернівці (Протокол №4 від 07.04.2009 р.) і комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол №37 від 14.05.2009 р.).

### Результати досліджень та їх обговорення

Виходячи з мети дослідження та враховуючи поставлені завдання, проведено аналіз показників конденсату видихуваного повітря у обстежених дітей із бронхіальною астмою. Так, порівнюючи отримані дані конденсату видихуваного повітря в пацієнтів із бронхіальною астмою відносно дітей контрольної групи, виявлено певні особливості показників конденсату при бронхіальній астмі.

*Таблиця 1*

#### Окремі біохімічні показники конденсату видихуваного повітря дітей груп порівняння

Показники	Хворі на БА (n=112)	Контрольна група, (n=30)	p
Загальний білок конденсату, г/л	4,4±0,30	3,3±0,23	p<0,05
Протеолітична активність за лізисом азоальбуміну, мл/год	1,46±0,20	1,34±0,05	p<0,05
Протеолітична активність за лізисом азоказеїну, мл/год	1,37±0,04	1,17±0,05	p<0,05
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину / мл за 1 год	0,44±0,01	0,40±0,01	p<0,05
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину / мл за 1 год	0,50±0,01	0,46±0,01	p<0,05

Метаболіти оксиду азоту, мкмоль/л	42,8±2,50	27,3±3,14	p<0,01
-----------------------------------	-----------	-----------	--------

Поряд з приведеними показниками конденсату видихуваного повітря, які суттєво перевищували у хворих на БА контрольні величини, інші вивчені компоненти конденсату видихуваного повітря вірогідно не відрізнялися у групах порівняння: вміст продуктів окислювальної модифікації білків, протеолітична активність за лізисом азоколу, сумарна ферментативна активність, активність каталази.

При аналізі показників конденсату видихуваного повітря в дітей, хворих на бронхіальну астму, та пацієнтів, хворих на пневмонію на тлі загострення БА, відмічено, що у останніх вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря дещо перебільшував середній вміст цього показника у дітей із бронхіальною астмою (44,9±4,1 проти 42,8±2,5 мкмоль/л, p>0,05) та супроводжувався низькою діагностичною цінністю для його застосування як критерію наявності пневмонії при загостренні БА (ЧТ=53,0%, СТ=59,4%, ПЦНР=90,0%). В той же час, у дітей із пневмонією на фоні загострення бронхіальної астми відносно пацієнтів, що страждають лише на БА, в конденсаті видихуваного повітря відмічалось вірогідне підвищення протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну (лізис низькомолекулярних білків) [СШ=2,2 (95% ДІ: 0,46-10,4)] та азоколу (лізис колагену клітин) [СШ=5,1 (95% ДІ: 0,8-33,2)] з одночасним зниженням лізису азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) [СШ=6,9 (95% ДІ: 1,2-38,3)]. У дітей із пневмонією на фоні загострення бронхіальної астми порівняно із пацієнтами з бронхіальною астмою без пневмонії у конденсаті видихуваного повітря відмічалось зниження концентрації загального білка з одночасним підвищенням вмісту продуктів окислювальної модифікації білків та зниження ферментативної фібринолітичної активності, а також зростання активності каталази.

Аналізуючи результати конденсату видихуваного повітря в дітей, хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості, встановлено, що серед вивчених показників вірогідно підвищувалися зі збільшенням ступеня тяжкості захворювання тільки вміст метаболітів оксиду азоту (37,3±6,1 мкмоль/л за легкої БА, 42,1±3,5 мкмоль/л за середньо-тяжкої та 47,8±3,7 мкмоль/л за тяжкого ступеня БА) та протеолітична активність за лізисом азоказеїну (1,32 мл/год за легкої персистувальної БА, 1,37 мл/год за середньо-тяжкої та 1,41 мл/год за тяжкої). Вміст загального білка і продуктів окислювальної модифікації білків, протеолітична та фібринолітична активність, активність каталази вірогідно не змінювалися відповідно до ступеню тяжкості захворювання, а найвищі їх показники відмічалися у дітей за середньо-тяжкого ступеню бронхіальної астми.

Встановлено, що у пацієнтів із «виразним» запаленням бронхів порівняно з дітьми з «помірним» запальним процесом у конденсаті видихуваного повітря відмічалось значне підвищення вмісту метаболітів оксиду азоту (66,2±4,0 мкмоль/л проти 28,0±1,2 мкмоль/л, p<0,01); вмісту продуктів окислювальної модифікації білків як основного (65,6±6,17 порівняно з 44,6±3,60 Е 430 ммоль / г білка, p<0,05), так і нейтрального характеру (6,9±0,67 проти 5,4±0,33 Е 370 ммоль / г білка, p<0,05); протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну (1,58±0,05 проти

1,30±0,03 мл/год,  $p<0,05$ ), азоказеїну (1,51±0,05 проти 1,18±0,04 мл/год,  $p<0,01$ ), зниження активності каталази (66,5±8,60 та 99,6±11,65 мкмоль / хв Ч мг білка відповідно,  $p<0,05$ ).

Серед вивчених показників обстежених дітей тільки деякі володіли достатньою діагностичною цінністю у виявленні активності запального процесу бронхів (таблиця 2).

Таблиця 2

**Діагностична цінність окремих показників у виявленні «виразного» запалення бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму**

Показники	Діагностична цінність, % (95% ДІ)				ВП +	СШ (95% ДІ)
	ЧТ	СТ	ПЦПР	ПЦНР		
Індекс стимуляції еозинофілів <0,8 у.о.	<b>86,7</b> (73,2-95,0)	<b>61,8</b> (43,6-77,8)	<b>75,0</b> (61,1-86,0)	<b>77,8</b> (57,7-91,4)	2,3	<b>10,5</b> (3,5-1,6)
Інтерлейкін 5 >6 пкг/мл	<b>65,0</b> (40,8-84,6)	<b>83,3</b> (58,6-96,4)	<b>81,3</b> (54,4-95,9)	<b>68,2</b> (45,1-86,1)	3,9	<b>9,3</b> (2,0-43,4)
АКДНФГ нейтрального характеру сироватки крові <1,9 Е 370 ммоль / г білка	<b>81,0</b> (58,1-94,6)	<b>86,4</b> (65,1-97,1)	<b>85,0</b> (62,1-96,8)	<b>82,6</b> (61,2-95,1)	5,9	<b>26,9</b> (5,3-137,9)
Протеолітична активність сироватки крові за лізисом азоколу >1,2 мл/год	<b>96,0</b> (79,6-99,9)	<b>43,5</b> (23,2-65,5)	<b>64,9</b> (47,5-79,8)	<b>90,9</b> (58,7-99,8)	1,7	<b>18,5</b> (2,1-160,7)
АКДНФГ основного характеру КВП >65 Е 430 ммоль / г білка	<b>54,1</b> (36,9-70,5)	<b>80,0</b> (63,1-91,6)	<b>74,1</b> (53,7-88,9)	<b>62,2</b> (46,5-76,2)	2,7	<b>4,7</b> (1,7-13,5)
Протеолітична активність за лізисом азоальбуміну КВП >1,58 мл/год	<b>52,4</b> (36,4-68,0)	<b>94,6</b> (81,8-99,3)	<b>91,7</b> (73,0-99,9)	<b>63,6</b> (49,6-76,2)	9,7	<b>19,3</b> (4,1-90,5)
ДЗК ОФВ <sub>1</sub> > 1,5 у.о.	<b>50,0</b> (24,7-75,4)	<b>75,0</b> (42,8-94,5)	<b>72,7</b> (39,0-94,0)	<b>52,9</b> (27,8-77,0)	2,0	<b>3,0</b> (0,6-15,4)

Визначення діагностичної цінності комплексу клініко-анамнестичних і параклінічних характеристик бронхіальної астми в пацієнтів із різною активністю запалення дихальних шляхів показало, що всі вони переважно мали достатню чутливість або специфічність. Виходячи з отриманих даних, з урахуванням відношення правдоподібності, можна стверджувати, що лише вміст АКДНФГ нейтрального характеру у сироватці крові можна використовувати як самостійний додатковий діагностичний критерій для підтвердження «виразного» запалення дихальних шляхів.

Це дало підстави припустити, що для виявлення активності запалення дихальних шляхів ці показники виправдано використовувати в комплексі у вигляді багатофакторної математичної моделі та констеляційної діагностичної таблиці. Аналіз основних факторів створеної багатофакторної математичної моделі та найбільш інформативних компонентів констеляційних діагностичних таблиць дав

підстави стверджувати, що переважне значення для визначення активності запалення дихальних шляхів у дітей із бронхіальною астмою мають: індекс обтяженості родоводу за atopічними захворюваннями; показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів; індекси стимуляції нейтрофілів і еозинофілів крові; вміст Ig E та інтерлейкінів-4, -5, -8 у сироватці крові; вміст продуктів окислювальної модифікації білків і протеолітична активність за лізисом азоальбуміну й азоказеїну сироватки крові; показники окислювальної модифікації білків конденсату видихуваного повітря.

Проведений аналіз терапії, яку отримували обстежені діти в умовах стаціонару при нападі бронхіальної астми, показав, що для досягнення ефективної дезобструкції бронхів хворі з «виразним» запаленням бронхів потребували більшого обсягу лікування, переважно за рахунок глюкокортикостероїдної терапії. Так, глюкокортикостероїдні препарати отримували 75% дітей із «виразним» запаленням бронхів та 65% дітей із «помірним» запальним процесом ( $p > 0,05$ ). Причому діти із «виразним» запаленням дихальних шляхів порівняно з пацієнтами з «помірним» запальним процесом потребували дещо тривалішого стаціонарного лікування (13,0 ліжко-днів проти 12,4 ліжко-днів,  $p > 0,05$ ).

Водночас, при призначенні базисної протизапальної терапії діти із «виразним» запаленням дихальних шляхів отримували практично аналогічні комбінації лікарських засобів, як і пацієнти з «помірним» запаленням. При цьому відмічено, що діти із «виразним» запаленням дихальних шляхів порівняно із пацієнтами з «помірним запаленням» до початку актуального спостереження вірогідно частіше відмічали денні симптоми бронхіальної астми ( $3,1 \pm 0,20$  бали проти  $2,3 \pm 0,27$  бали,  $p < 0,05$ ) і загострення захворювання ( $3,2 \pm 0,15$  бали та  $2,6 \pm 0,15$  бали,  $p < 0,05$ ), які приводили до позапланових візитів до алерголога ( $2,2 \pm 0,21$  бали порівняно з  $1,5 \pm 0,25$  бали,  $p < 0,05$ ) та госпіталізації у стаціонар ( $2,9 \pm 0,20$  бали проти  $2,2 \pm 0,19$  бали,  $p < 0,05$ ).

При аналізі ефективності базисної протизапальної терапії виявлено, що діти із «виразним» запаленням дихальних шляхів наприкінці актуального спостереження порівняно з пацієнтами із «помірним» запаленням вірогідно частіше скаржилися на наявність симптомів бронхіальної астми вдень і вночі ( $2,8 \pm 0,23$  бали проти  $1,8 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$ ), частіше позапланово зверталися до алерголога ( $2,0 \pm 0,19$  бали порівняно з  $1,1 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$ ) та госпіталізувалися у стаціонар із нападом бронхіальної астми. Тобто стандартна контролююча терапія, складена з урахуванням тяжкості перебігу захворювання, була ефективніша у дітей із помірним запаленням бронхів. Це проявлялося у зниженні як абсолютного, так і відносного ризиків виникнення денних (ЗАР=24,8%, ЗВР=54,1%) і нічних симптомів захворювання (ЗАР=15,4%, ЗВР=41,1%), частоти позапланових візитів до алерголога (ЗАР=29,6%, ЗАР=10,2%), а також покращенні вентиляційної функції бронхів (ЗАР=19,3%, ЗВР=74,0%) у дітей із «помірним» запаленням порівняно з пацієнтами з «виразним» запальним процесом.

Виходячи із наведеного вище, нами створений алгоритм моніторингу контролю бронхіальної астми з урахуванням рекомендацій GINA-2008 і показників активності запалення бронхів за даними конденсату видихуваного повітря (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм моніторингу з метою підтримки контролю над БА у дітей шкільного віку

Відмічено, що при лікуванні 30 дітей, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням запропонованого алгоритму моніторингу контролю БА порівняно з пацієнтами, яких лікували без його врахування (27 дітей), спостерігалось покращання контролю над захворюванням за такими ознаками як частота виникнення денних (ЗАР=32,8%, ЗВР=59,6%, МКХ=3,0) і нічних симптомів БА та частоти застосування швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів при потребі (ЗАР=34,4%, ЗВР=76,0%, МКХ=3,0). Це дає підстави вважати, що базисна терапія за запропонованим алгоритмом моніторингу бронхіальної астми є дієвою для підтримки контролю над захворюванням у дітей клінічних груп.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання сучасної дитячої алергології з вдосконалення лікування хворих на бронхіальну астму, залежно від активності запалення дихальних шляхів

на підставі комплексного вивчення показників конденсату видихуваного повітря, клініко-анамнестичних особливостей перебігу захворювання, імунологічних і біохімічних показників крові та неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів.

1. Встановлено, що у дітей, хворих на бронхіальну астму, вміст метаболітів оксиду азоту більше 40 мкмоль/л у поєднанні з протеолітичною активністю за лізисом азоказеїну більше 1,3 мл/год у конденсаті видихуваного повітря вказує на «виразну» активність запалення дихальних шляхів, а менші їх показники – на «помірний» запальний процес.

2. Показано, що підвищення протеолітичної активності за лізисом азоколу в конденсаті видихуваного повітря більше 0,28 мл/год при підозрі на наявність пневмонії у хворих з нападом бронхіальної астми вказує на вірогідний ризик пневмонії (СШ=5,1; 95% ДІ: 0,8-33,2) і підтверджує цей діагноз із високою специфічністю (91,1%) і прогностичною цінністю негативного результату тесту (94,7%).

3. На високий ризик «виразного» запалення дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою вказують такі клініко-анамнестичні ознаки як початок захворювання у ранньому віці (СШ=1,9; 95% ДІ: 0,8-4,3), індекс обтяженості atopічними захворюваннями в родині більше 0,2 у.о. (СШ=6,2; 95% ДІ: 2,7-14,2) та маса тіла при народженні більше 4,0 кг (СШ=5,3; 95% ДІ: 1,1-26,1), а з лабораторних показників - індекс стимуляції еозинофілів крові більше 0,8 у.о. (СШ=10,5; 95% ДІ: 3,5-31,6), вміст у сироватці крові ІЛ-5 більше 6 пкг/мл (СШ=9,3; 95% ДІ: 2,0-43,4), продуктів окислювальної модифікації білків нейтрального характеру менше 1,9 Е 370 ммоль/г білка (СШ=26,9; 95% ДІ: 5,2-138,0) і протеолітичної активності за лізисом азоколу більше 1,2 мл/год (СШ=18,5; 95% ДІ: 2,1-161,0) при негативному відношенні правдоподібності цих тестів 0,2; 0,4; 0,2 та 0,1 відповідно.

4. Бронхопровокаційний тест РС<sub>20</sub>Н, який відображає гіперчутливість бронхів до гістаміну, менше 4,4 мг/мл має достатню чутливість (83,3%; 95% ДІ: 51,6-97,9), проте низьку специфічність (37,5%; 95% ДІ: 15,2-64,6) по виявленню «виразного» запалення дихальних шляхів. Значення дозозалежної кривої, яка відображає гіперреактивність бронхів, більше 1,5 у.о., навпаки, має помірну специфічність (75,0%; 95% ДІ: 42,8-94,5), але низьку чутливість (50,0%; 95% ДІ: 24,2-75,4).

5. Основними компонентами багатофакторної математичної моделі активності запалення бронхів у обстежених дітей виступали показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну та дозованого фізичного навантаження, високий вміст у сироватці крові загального Іg Е та ІЛ-4,5,8, а також індекс стимуляції еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів крові та показники окисної модифікації білків у конденсаті видихуваного повітря.

6. Застосування запропонованого алгоритму моніторингу контролю бронхіальної астми з урахуванням активності запалення за показниками конденсату видихуваного повітря дозволяє підвищити ефективність базисної терапії у пацієнтів із «виразним» запаленням бронхів за такими ознаками контролю як частота виникнення денних (ЗАР=32,8%, ЗВР=59,6%, МКХ=3,0) і нічних

симптомів БА та частоти застосування швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів при потребі (ЗАР=34,4%, ЗВР=76,0%, МКХ=3,0).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для верифікації активності запалення дихальних шляхів доцільно користуватися запропонованими діагностичними таблицями, які складаються з окремих клініко-параклінічних характеристик бронхіальної астми та показників конденсату видихуваного повітря з урахуванням величин їх діагностичних та інформаційних коефіцієнтів. Робота з таблицею полягає в поступовому додаванні діагностичних коефіцієнтів: при досягненні порогу зі значенням (+) 13 виноситься рішення про наявність «виразного» запалення дихальних шляхів, а при досягненні порогу (-) 13 – про «помірний» запальний процес бронхів.

2. Для покращення діагностики тяжкої персистувальної бронхіальної астми у дітей шкільного віку доцільно визначати протеолітичну активність конденсату видихуваного повітря та за показників протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну більше 1,48 мл/год та азоколу більше 0,12 мл/год діагностується тяжкий ступінь персистувальної бронхіальної астми (чутливість теста 81,3%, специфічність 65,2%, передбачувана цінність негативного результату 83,3%, співвідношення шансів 8,1, відносний ризик 3,7, атрибутивний ризик 0,45).

3. За наявності концентрації загального білка менше 3,2 г/л і вмісті 2,4-динітрофенілгідрозонів основного характеру більше 53,0 Е 430 ммоль/г білка в конденсаті видихуваного повітря діагностується неконтрольована бронхіальна астма в дітей шкільного віку (чутливість 68,4%, специфічність 91,3%, передбачувана цінність позитивного результату 86,7% і негативного результату 77,8%, співвідношення шансів 22,8, відносний ризик 3,9, атрибутивний ризик 0,65, відношення правдоподібності 7,9).

4. Для підвищення ефективності базисної протизапальної терапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку рекомендовано застосовувати запропонований алгоритм моніторингу з метою підтримки контролю над бронхіальною астмою з урахуванням активності запалення дихальних шляхів за показниками конденсату видихуваного повітря.

### **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Безруков Л. О. Показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів за різного ступеню тяжкості бронхіальної астми в дітей шкільного віку / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк, М.Н. Гарас // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 6-9. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка даних.*
2. Воротняк Т. М. Діагностична цінність показників окисної модифікації білків конденсату видихуваного повітря в дітей із тяжкою бронхіальною астмою / Т. М. Воротняк // Буковинський медичний вісник. – 2008 - № 2. – С. 58-60. *Робота написана самостійно.*
3. Безруков Л. О. Показники гіперчутливості та гіперреактивності бронхів у

- верифікації тяжкої бронхіальної астми у дітей / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк // Український медичний альманах. – 2008. - Т. 11, № 2. - С. 201-202. *Збір матеріалу, аналіз і узагальнення даних.*
4. Безруков Л. О. Вміст оксиду азоту в конденсаті та імунологічні показники крові за різного ступеня тяжкості бронхіальної астми в школярів / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 11-14. *Збір матеріалу, аналіз і узагальнення даних.*
  5. Колоскова О. К. Показники окисної модифікації білків у конденсаті видихуваного повітря під час різних патологічних станів у школярів / О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк, В. В. Білоус, І. М. Руснак // Галицький лікарський вісник. - 2008. - Т. 15, № 3. – С. 46-48. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  6. Воротняк Т. М. Особливості бронхіальної астми у дітей залежно від активності запалення бронхів (клініка, лікування) / Т. М. Воротняк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. - № 1. – С. 14-17. *Робота написана самостійно.*
  7. Воротняк Т. М. Спосіб діагностики тяжкої бронхіальної астми у дітей шкільного віку / Т. М. Воротняк, Л. О. Безруков, О. К. Колоскова // Патент № 35258 UA МПК А61В 5/0205 / БДМУ. - № u200804399; заявл. 07.04.2008; опубл. 10.09.2008, Бюл. №17. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  8. Воротняк Т. М. Спосіб виявлення неконтрольованої бронхіальної астми в дітей шкільного віку / Т. М. Воротняк, Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, В. В. Білоус // Патент № 35675 UA МПК А61В 1/267 / БДМУ. - № u200808393; заявл. 23.06.2008; опубл. 12.01.2009, Бюл. №1. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  9. Воротняк Т. М. Протеоліз та фібриноліз білків конденсату видихуваного повітря у верифікації ступеню тяжкості бронхіальної астми в дітей / Т. М. Воротняк // Педиатрия третьего тысячелетия. Сб. научных трудов, посв. 85-летию проф. Е.М. Витебского. – Донецк : Норд-Пресс. – 2008. - С. 59-63. *Робота написана самостійно.*
  10. Воротняк Т. М. Діагностична цінність показників лабільності бронхів у дітей із різним ступенем контролю бронхіальної астми / Т. М. Воротняк, Т. Л. Безрукова, О. К. Колоскова // Матеріали I-го національного Астма Конгресу (Київ, 2007). - Астма та алергія. – 2007. - № 1-2. – С. 76-77. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  11. Воротняк Т. М. Особливості показників конденсату видихуваного повітря та гіперреактивності бронхів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму / Т. М. Воротняк // Матеріали IV конгресу педіатрів України [„Сучасні проблеми клінічної педіатрії”], (Київ, 2007). – ПАГ. – 2007. - № 4. - С. 45. *Робота написана самостійно.*
  12. Воротняк Т. М. Показники протеолізу та фібринолізу білків конденсату видихуваного повітря в дітей шкільного віку у верифікації тяжкої бронхіальної астми / Т. М. Воротняк // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю



- [«Проблемні питання патології у дітей та підлітків»], (Тернопіль, 2008). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 52-54. *Робота написана самостійно.*
13. Воротняк Т. М. Протеолиз белков и оксид азота конденсата выдыхаемого воздуха в диагностике тяжелой бронхиальной астмы у детей / Т. М. Воротняк // Матеріали української наук.-практ. конф. [«Проблемні питання діагностики лікування дітей з соматичною патологією»], (Харків, 2008). – С. 27-28. *Робота написана самостійно.*
  14. Воротняк Т. М. Взаємозв'язок показників інтенсивності запалення дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму / Т. М. Воротняк, Х. І. Бойко // Матеріали наук.-практ. конф. [«Молодь та медицина майбутнього»], (Вінниця, 2008) / Вінниця, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2008. – С. 178-179. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу.*
  15. Воротняк Т. М. Роль показників конденсату видихуваного повітря у верифікації тяжкої БА в дітей / Т. М. Воротняк, О. В. Пухка // Матеріали 69-ї Студентської наукової конференції [«Досягнення сучасної медицини»], (Львів, 2008) / ЛНМУ ім. Д. Галицького, 2008. - С. 69. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  16. Воротняк Т. М. Особливості показників перекисного окиснення білків конденсату видихуваного повітря в дітей, хворих на бронхіальну астму / Т. М. Воротняк // Матеріали V міжнародної медико-фармацевтичної конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2008) / БДМУ. - Хист, випуск 10. – С. 47. *Робота написана самостійно.*
  17. Воротняк Т. М. Критичний аналіз клініко-епідеміологічної оцінки інформативності діагностичних тестів у педіатрії / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк // Матеріали наук.-практ. конф. [«Доказова медицина та удосконалення охорони здоров'я в Україні»], (Тернопіль, 2008). – Медична освіта. – 2008. - № 3. – С. 26. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  18. Воротняк Т. М. Показники лізису колагену та азофібрину в конденсаті у виявленні тяжкого ступеню бронхіальної астми в дітей / Т. М. Воротняк // Матеріали 77 міжвузівської конференції студентів та молодих вчених [«Працюємо, творимо, презентуємо»], (Івано-Франківськ, 2008). – С. 151. *Робота написана самостійно.*
  19. Воротняк Т. М. Чи доцільним є використання показників лабільності бронхів у виявленні легкого перебігу бронхіальної астми в дітей? / Т. М. Воротняк, М. Н. Гарас // Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів [«Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини»], (Суми, 2008). – С. 142-143. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  20. Колоскова О. К. Роль і місце антигістамінних препаратів у лікуванні дітей з інфекційною патологією / О. К. Колоскова, Л. О. Безруков, Т. М. Воротняк // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – [«Досягнення і проблеми клінічної інфектології»], (Тернопіль, 2008) – С. 296-297. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
  21. Колоскова О. К. Показники каталітичної активності й оксиду азоту в конденсаті

видихуваного повітря у школярів з бронхіальною астмою / О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк, В. В. Білоус, І. М. Руснак // Матеріали II Національного Астма-Конгресу (Київ, 2008). – Астма та алергія. – 2008. - № 1-2. – С. 89. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка даних.*

22. Безруков Л. О. Інформативність окремих функціональних показників у верифікації неконтрольованої бронхіальної астми в дітей / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк, Є. П. Ортеменка // Матеріали 9-ої наук.-практ. конф. [«Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтотерапії в педіатрії»], (Дніпропетровськ, 2008). – ПАГ. – 2008. - № 3 (427). – С. 58-59. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
23. Воротняк Т. М. Показники протеолізу білків та оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря в дітей, хворих на бронхіальну астму / Т. М. Воротняк, Т. В. Донська, Н. М. Ремовська // Матеріали V конгресу педіатрів України (Київ, 2008). - ПАГ. – 2008. - № 4 (428). – С. 52. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
24. Воротняк Т. М. Показники активності запалення в конденсаті видихуваного повітря в дітей з тяжкою бронхіальною астмою залежно від місця проживання / Т. М. Воротняк, В. В. Білоус, В. І. Білоус, Т. В. Донська // Матеріали наук.-практ. конф. [«Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків»], (Чернівці, 2008). – С. 17-18. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*
25. Безруков Л. О. Особливості вмісту оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря в дітей, хворих на бронхіальну астму / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Т. М. Воротняк, Н. М. Ремовська // Матеріали наук.-практ. конф. [«Актуальні питання алергології в педіатрії»], (Київ, 2008). – С. 13-15. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка.*
26. Гарас Н. Н. Особенности иммунного статуса у детей с тяжелым персистирующим течением бронхиальной астмы / Н. Н. Гарас, Т. М. Воротняк, С. И. Сажин // Материалы Всероссийской конф. с международным участием. – [«Актуальные вопросы медицинской науки»], (Ярославль, 2009). – С. 184. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка.*
27. Воротняк Т. М. Оцінка контролю бронхіальної астми у дітей залежно від активності запалення бронхів / Т. М. Воротняк, М. Н. Гарас, О. О. Шахова // Материалы I конгресса федерации педиатров стран СНГ [«Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»], (Киев, 2009). - ПАГ. – 2009. – № 3 (додаток). - С. 35. *Літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, висновки.*
28. Максимова К. Ефективність базової протизапальної терапії у дітей за різної активності запалення в дихальних шляхах / К. Максимова, Т. Воротняк, В. Дідух, А. Урсатій // Матеріали 13 Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2009). – С. 114. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*

## АНОТАЦІЯ

**Воротняк Тетяна Михайлівна. Вдосконалення лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від активності хронічного запалення бронхів. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. Одеський державний медичний університет МОЗ України. - Одеса, 2009.

Вивчення у 112 хворих на бронхіальну астму показників конденсату видихуваного повітря, маркерів атопії, неспецифічної гіпесприйнятливості бронхів, біохімічних та імунологічних показників крові дозволило виявити характерні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей за різної активності хронічного запалення бронхів. На підставі цього визначена діагностична цінність та показники ризику проведених обстежень для верифікації «виразного» та «помірного» запалення дихальних шляхів у дітей, що страждають на бронхіальну астму. Базуючись на результатах багатофакторного та регресійного аналізу розроблена математична модель активності запалення бронхів та констеляційні діагностичні таблиці для верифікації «виразного» чи «помірного» запального процесу бронхів. З позицій клінічної епідеміології вперше оцінена ефективність базисного протизапального лікування за різної активності запалення дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму школярів. Для підвищення ефективності базисної протизапальної терапії створено алгоритм моніторингу бронхіальної астми шляхом урахування активності запалення дихальних шляхів за показниками конденсату видихуваного повітря.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, конденсат видихуваного повітря, активність запалення бронхів, лікування.

## АННОТАЦИЯ

**Воротняк Татьяна Михайловна. Усовершенствование лечения детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от активности хронического воспаления бронхов. – Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины. - Одесса, 2009.

Проведено комплексное обследование 112 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой. В зависимости от содержания метаболитов оксида азота и протеолитической активности по лизису азоказеина в конденсате выдыхаемого воздуха сформированы группы с «выраженным» и «умеренным» воспалением бронхов. Изучали показатели конденсата выдыхаемого воздуха, маркеры атопии, биохимические и иммунологические показатели крови,

неспецифической гипервосприимчивости бронхов, что позволило определить клиничко-параклинические особенности бронхиальной астмы у детей школьного возраста с разной активностью воспалительного процесса бронхов.

Установлено, что у пациентов с «выраженным» воспалением бронхов сравнительно с детьми с «умеренным» воспалительным процессом в конденсате выдыхаемого воздуха отмечалось значительное повышение содержания метаболитов оксида азота ( $66,2 \pm 4,0$  мкмоль/л против  $28,0 \pm 1,2$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) и продуктов окислительной модификации белков как основного ( $65,6 \pm 6,17$  сравнительно с  $44,6 \pm 3,60$  Е 430 ммоль/г белка,  $p < 0,05$ ), так и нейтрального характера ( $6,9 \pm 0,67$  против  $5,4 \pm 0,33$  Е 370 ммоль/г белка,  $p < 0,05$ ); протеолитической активности по лизису азоальбумина ( $1,58 \pm 0,05$  против  $1,30 \pm 0,03$  мл/час,  $p < 0,05$ ), азоказеина ( $1,51 \pm 0,05$  против  $1,18 \pm 0,04$  мл/час,  $p < 0,01$ ), снижение активности каталазы ( $66,5 \pm 8,60$  та  $99,6 \pm 11,65$  мкмоль/мин Ч мг белка соответственно,  $p < 0,05$ ).

Определение диагностической ценности комплекса клиничко-анамнестических и параклинических характеристик бронхиальной астмы у пациентов с разной активностью воспаления бронхов показало, что все они обладали достаточной чувствительностью или специфичностью. Только содержание АКДНФГ нейтрального характера сыворотки крови  $< 1,9$  Е 370 ммоль/г белка имело достаточную диагностическую ценность в выявлении «выраженного» воспаления бронхов (чувствительность теста 81,0%, специфичность 86,4%, позитивная ценность предсказуемого результата 85,0% и негативного 82,6% при отношении правдоподобия 5,9 и соотношении шансов 26,9 (95% ДИ: 5,3-137,9).

Учитывая результаты многофакторного и регрессионного анализа, разработана математическая модель активности воспаления бронхов и констеляционные диагностические таблицы для верификации «выраженного» или «умеренного» воспалительного процесса бронхов.

С позиций клинической эпидемиологии впервые оценена эффективность базисной противовоспалительной терапии при разной активности воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой. Для повышения эффективности базисной противовоспалительной терапии создано алгоритм мониторинга контроля бронхиальной астмы путем учета активности воспаления бронхов по показателям конденсата выдыхаемого воздуха. При этом у больных с «выраженным» воспалением бронхов алгоритм предусматривает сохранение объема базисной терапии при контролируемой бронхиальной астме и её повышение – при частично-контролируемой.

Отмечено, что при лечении детей, больных бронхиальной астмой, при использовании предложенного алгоритма мониторинга контроля БА в сравнении с пациентами, которых лечили без учета показателей конденсата выдыхаемого воздуха, отмечалось улучшение контроля над заболеванием по таким признакам контроля как частота возникновения дневных (снижение абсолютного риска 32,8%; снижение относительного риска 59,6% при минимальном количестве больных, которых следует пролечить для получения позитивного эффекта, равном 3), ночных симптомов БА и частоты использования быстродействующих в<sub>2</sub>-агонистов

при необходимости (снижение абсолютного 34,4% и относительного риска 76,0% при минимальном количестве больных, которых необходимо пролечить для получения позитивного эффекта, 3).

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, конденсат выдыхаемого воздуха, активность воспаления бронхов, лечение.

#### **SUMMARY**

**Vorotniak Tetiana Myhailivna. Improvement of treatment of the children with bronchial asthma according to activity of the chronic bronchial inflammation. – Manuscript.**

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical science in the specialization 14.01.10 – Pediatrics. Odessa State Medical University of Ministry of Health Care of Ukraine. – Odessa, 2009.

The studying in 112 patients with bronchial asthma of the indices of condensate of exhaled air the markers of atopy, nonspecific bronchial hyperreactivity, blood biochemical and immunological indices gave the possibility to evaluate specific peculiarities of the bronchial asthma in children with the different activity of the chronic bronchial inflammation. At the background of the diagnostic value and risk indices of these investigations were established for the verification of the “endemic” and “moderate” respiratory tract inflammation in children with bronchial asthma. At the basis of the results of the multifactor and regression analysis the mathematic model of activity of the bronchial inflammation were established. According to clinical epidemiology the effectivity of the basic antiinflammatory treatment in use of different inflammatory activity of the respiratory tract in schoolchildren with bronchial asthma was estimated for the first time. For increasing of the effectiveness of the basic antiinflammatory therapy the algorithm of the monitoring of the bronchial asthma control was done taking into account the respiratory tract inflammation due to indices of the exhaled air condensate.

**Key words:** children, bronchial asthma, exhaled air condensate, activity of bronchial inflammation, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКДНФГ	Альдегід- і кетопохідні динітрофенілгідразонів
АР	Атрибутивний ризик
БА	Бронхіальна астма
ВП+	Відношення правдоподібності позитивне
ВР	Відносний ризик
ГКС	Глюкокортикостероїди
ЗАР	Зниження абсолютного ризику
ЗВР	Зниження відносного ризику
ІІ	Інтерлейкіни
КВП	Конденсат видихуваного повітря
МКХ	Мінімальна кількість хворих, яких слід пролікувати для отримання позитивного ефекту
НСТ-тест	Тест з нітросинім тетразолієм
ОФВ <sub>1</sub>	Об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПЦНР	Передбачувана цінність негативного результату
ПЦПР	Передбачувана цінність позитивного результату
СТ	Специфічність тесту
СШ	Співвідношення шансів
ЧТ	Чутливість тесту
95% ДІ	95% довірчий інтервал
Ig M, G, A, E	Імуноглобуліни сироватки крові
PC <sub>20</sub> H	Провокаційна концентрація гістаміну
PD <sub>20</sub> H	Провокаційна доза гістаміну