

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

*На правах рукопису*

**БУРИНЮК-ГЛОВ'ЯК ХРИСТИНА ПЕТРІВНА**

УДК 616.248-06:616.23-008-071-053.2

**ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ОБМІНУ ГЛЮКОЗИ, КАЛЬЦІЮ ТА  
КОРТИЗОЛ-ПРОДУКУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НАДНИРНИКІВ У ДІТЕЙ,  
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, НА ТЛІ СТУПЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ  
ІНГАЛЯЦІЙНИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ**

Науково-кваліфікаційна робота на здобуття наукового ступеня  
магістра медицини з педіатрії

Науковий керівник:  
Колоскова Олена Костянтинівна  
доктор медичних наук, професор

Чернівці - 2017

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ.....	5
Розділ 1. Особливості сучасної протизапальної терапії бронхіальної астми у дитячому віці (огляд літератури).....	11
1.1 Місце інгаляційних глюкокортикостероїдів у базисній терапії бронхіальної астми у дітей.....	11
1.2. Сучасний досвід щодо побічних ефектів інгаляційних глюкокортикостероїдів.....	13
Розділ 2. Матеріал і методи.....	20
2.1. Загальна характеристика хворих.....	20
2.2. Методи об'єктивного дослідження.....	22
2.3. Методи статистичного аналізу.....	25
2.4. Дотримання принципів біоетики.....	25
Розділ 3. Особливості персистування бронхіальної астми у дітей з урахуванням обсягу базисного лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами.....	27
3.1. Клініко-анамнестичні закономірності перебігу астми.....	27
3.2. Окремі параклінічні особливості персистуючої бронхіальної астми на тлі лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами..	33
3.3. Особливості обміну глюкози у хворих на персистуючу бронхіальну астму школярів залежно від обсягу базисного лікування.....	38
3.3.1. Особливості персистування бронхіальної астми у дітей із різним вмістом у сироватці автоантитіл класу IgG до інсуліну..	44
3.4. Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників у хворих на персистуючу бронхіальну астму школярів залежно від обсягу базисного лікування.....	47

3.5. Особливості перебігу бронхіальної астми залежно від функції прищитових залоз у хворих із різним обсягом базисної терапії іГКС.....	51
Розділ 4. Аналіз та узагальнення результатів досліджень.....	57
Висновки.....	68
Практичні рекомендації.....	70
Перелік використаних джерел.....	72
Додатки.....	84

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

AP	Абсолютний (атрибутивний) ризик
БА	Бронхіальна астма
ВП(+), ВП(-)	Відношення правдоподібності при позитивному та негативному результаті тесту
ВР	Відносний ризик
ВШ	Відношення шансів
ГКС	Глюкокортикостероїди
ІБД	Індекс бронходилатції
ІБС	Індекс бронхоспазму
іГКС	Інгаляційні глюкокортикостероїди
КЮ	Клінічно-інструментальна оціночна шкала контролю
ОФВ <sub>1</sub>	Об'єм форсованого видиху на 1 секундi
ПЛБ	Показник лабільності бронхів
пБА	Персистувальна бронхіальна астма
ПТГ	Паратиреоїдний гормон
СК	Кортизол сироватки крові
ФЖЄЛ	Форсована життєва ємність легень
95% ДІ	95% довірчий інтервал
IgE	Загальний імуноглобулін класу E
IgG	Імуноглобулін класу G
Pt	Критерій вірогідності за Ст'юдентом
Pφ	Критерій вірогідності за методом кутового перетворення Фішера
r	Коефіцієнт кореляції Пірсона

## ВСТУП

**Актуальність.** Попри фенотипові неоднорідність та наявність окремих ендотипів захворювання [1.], основним патофізіологічним феноменом бронхіальної астми (БА) залишається хронічне запалення дихальних шляхів, досягнення і утримання контролю над яким вважається головною метою Глобальної ініціативи з профілактики та лікування даної недуги [2] та локальних протоколів багатьох країн. Сучасні клінічні дослідження доводять, що у більшості пацієнтів астма може добре контролюватися, однак практика свідчить про те, що неконтрольований перебіг захворювання трапляється в дитячому віці, а тривале утримання повного контролю залишається недосяжною метою для більшості пацієнтів [3]. За недостатнього контролю над симптомами БА при прийомі низьких або середніх доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС) [4], оптимізація лікувальної тактики може здійснюватися декількома шляхами: додаванням модифікатору лейкотрієнів або бета-агоністів тривалої дії або ж збільшенням дози іГКС [5].

Препаратам іГКС належить провідна роль у профілактичному лікуванні БА як на етапі досягнення, так і підтримки повного контролю над клінічними симптомами захворювання. Їх застосування спочатку було спрямоване на зменшення використання системних глюкокортикостероїдів (сГКС) у хворих на БА через низку побічних ефектів останніх. Глюкокортикостероїди виявилися ефективними при лікуванні БА завдяки різнобічній протизапальній дії, що охоплює численні ефекти на транскрипцію багатьох генів, пригнічення надмірної активності ефекторних клітин [6], зменшують ангіогенез бронхіальної стінки і гіперплазію келихоподібних клітин [7]. На тлі протизапального ефекту іГКС в дихальних шляхах зменшується їх гіперреактивність на неспецифічні провокаційні чинники [8], нормалізується функція легенів, поліпшується якість життя хворих, зменшується частота і виразність симптомів БА і астматичних нападів, які призводять до госпіталізації або смерті [9].

Незважаючи на достатню безпеку, дана група лікарських засобів не позбавлена побічних ефектів, причому особливої гостроти набуває це питання

при тривалих курсах лікування у дітей дошкільного та шкільного віку. Кандидоз слизової порожнини рота, захриплість (дисфонія) є найбільш загальновизнаними побічними ефектами терапії іГКС, але ці ефекти легко усуваються.

На відміну від цього, на даний час все більше занепокоєння виникає в лікарів з приводу потенційних системних ефектів іГКС [10], оскільки високі дози препаратів і тривале їх застосування у схильних осіб можуть асоціювати з різними побічними ефектами, аналогічними тим, які спостерігаються при терапії препаратами системних ГКС [11]. Ці небажані явища можуть включати: депресію функції наднирників, втрату кісткової маси, витончення шкіри, утворення катаракти, зниження лінійного росту, метаболічні зміни та поведінкові відхилення.

Зміни в функції надниркових залоз були відзначені у пацієнтів, які отримували беклометазону дипропіонат та будесонід в дозах, що перевищували 1500 мкг / добу, а клінічну значущість цих змін ще належить з'ясувати. Проте побічні ефекти іГКС, пов'язані з довгостроковим використанням, можуть викликати стероїдофобію і страх небажаних ускладнень іГКС, особливо у специфічних груп населення, які більше схильні до розвитку побічних ефектів (фізичні, поведінкові або психологічні проблеми). Додатковим ускладненням можуть виступати порушення у дозуванні препаратів, яке важко слідкувати, що може ще більше знизити комплайєнс. Кілька короткострокових і перехресні дослідження також показали зміни в біохімічних маркерах метаболізму кісткової тканини і ретроспективних досліджень, було виявлено зниження щільності кісткової тканини у астматиків, що регулярно отримували інгаляційні стероїди. Довгострокові перспективні дослідження, що оцінюють зміни щільності кісткової тканини ще належить зробити [12].

Наразі у науковій літературі існує багато суперечок та немає однозначних доказів того, що звичайні дози іГКС здатні викликати побічні ефекти на кшталт значного уповільнення росту кісток у дітей, метаболічних змін, пригнічення функції наднирників. І хоча інгаляційні стероїди на даний час, як і раніше,

залишаються рекомендованим методом лікування БА для всіх пацієнтів, вони завжди повинні бути використані в мінімально ефективному дозуванні, сумісному з характером персистування хвороби, оскільки недостатній контроль і часті загострення БА супроводжуються збільшенням медикаментозного навантаження на дитячий організм препаратами сГКС, які володіють численними побічними ефектами.

**Мета:** для підвищення ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку вивчити особливості її персистування з урахуванням показників вуглеводного обміну, функції прищитових залоз, а також кортизол-продукувальної функції наднирників на тлі базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероидами.

#### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити клінічно-параклінічні особливості персистування бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від обсягу доз інгаляційних протизапальних препаратів у складі базисного лікування.

2. Дослідити зміни вуглеводного обміну та концентрацію антитіл до інсуліну у хворих за різного ступеня тяжкості і контрольованості захворювання.

3. Оцінити кортизол-продукувальну функцію наднирників у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тривалості приймання і застосованих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів..

4. Встановити особливості регуляції обміну кальцію шляхом вивчення вмісту паратгормону у периферичній крові дітей залежно від особливостей базисної терапії астми.

5. Виявити чинники ризику розвитку метаболічних порушень у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, залежно від тривалості та обсягу базисного протизапального лікування, для подальшої розробки індивідуалізованих профілактичних заходів.

**Об'єкт дослідження:** обмін глюкози, кальцію та кортизол-продукувальна функція наднирників, при бронхіальній астмі, у дітей.

**Предмет дослідження:** клінічні, біохімічні, спірографічні показники за персистувальної бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

**Методи дослідження:** клінічні (збір скарг та анамнестичних даних, об'єктивне обстеження), загальні клініко-лабораторні дослідження, біохімічні, інструментальні (рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, спірографія), математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0»).

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Отримані нові результати є підтвердженням того, що при бронхіальній астмі у дітей ризик потреби у високих дозах іГКС зростає при ранньому штучному вигодовуванні, дебюті захворювання у ранньому віці, вихованні у неповних родин, коморбідному перебігу, алергії на медикаменти та алергічного риніту (у 60,0% хворих).

Доведено, що за нейтрофільного запального процесу зростає потреба у високих дозах іГКС, у постприступному періоді зберігаються ознаки порушеної вентиляційної функції бронхів, а приступи астми перебігають значно тяжче.

Доповнено сучасні дані стосовно перебігу бронхіальної астми у хворих шкільного віку, що мають надлишкову масу тіла, що супроводжується розвитком інсулінорезистентності, порушеннями утилізації глюкози, які, у свою чергу, асоціюють із розвитком метаболічного синдрому.

Пріоритетними є дані стосовно того, що наявність високої концентрації антитіл класу IgG до інсуліну підвищує шанси втрати контролю над астмою та збереження обструктивно-рестриктивних змін бронхів (індекс Генслера менше 70,0%), а також гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих бронхоспазмогенних чинників.

Отримані нові свідчення стосовно зв'язку зниження кортизол-продукувальної функції нідирників із втратою контролю, і тяжкістю перебігу астми та відповідним використанням високих доз іГКС, що замикає «хибне коло» даних змін.



Новими є дані, що у дітей, які страждають на бронхіальну астму, у 52.2% випадків вміст у сироватці паратиреоїдного гормону не досягає нормальних значень, а за неконтрольованого перебігу знижується у 5 разів. Низькі показники вмісту паратгормону асоціюють (ВШ = 5,4) зі збереженням порушень вентиляційної функції бронхів у позанападному періоді.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Установлена діагностична цінність індексу Генслера у верифікації контрольованості персистувальної бронхіальної астми у дітей шкільного віку, що дозволяє оптимізувати тактику її базисного лікування.

Визначено ряд клінічних і параклінічних чинників ризику зростання потреби в інгаляційних ГКС препаратах, що дозволяє виокремити групу ризику хворих та своєчасно внести корективи у тактику їх лікування.

Як чинники ризику потреби у високих дозах іГКС досліджені результати комплексного клінічно-параклінічного обстеження хворих, які дають можливість оптимізувати контроль над бронхіальною астмою.

### **Особистий внесок здобувача**

Науково-дослідна робота є особистою працею здобувача. Автором самостійно опрацьовані дані літератури з проблеми, що вивчалася, спільно з науковим керівником обрано тему науково-дослідницької роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблений його дизайн та методологія. Здобувач самостійно аналізувала дані історії хвороб дітей, хворих на бронхіальну астму, створила клінічні групи порівняння, у яких проводила порівняльне клінічно-інструментальне обстеження та динамічне спостереження. Самостійно проведені спірографічні дослідження з визначення лабільності бронхів у відповідь на фізичне навантаження з наступною бронхомоторною пробою з сальбутамолом, а також забір біоматеріалу для визначення ацетиляторного фенотипу. Магістрант брала участь у визначенні неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну, заборі крові та мокротиння для дослідження, проведенні внутрішньо шкірних алергопроб.

Здобувачем самостійно створено комп'ютерну базу даних, проведено їх всебічний статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові праці та написані розділи дисертації. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації, забезпечене їх упровадження в практику охорони здоров'я.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації обговорювалися та доповідались на засіданні кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» №17 від 16 травня 2017 року.

**Публікації.** За темою наукової роботи опубліковано 20 робіт: 6 статей (із них 4 - у фахових виданнях, 2 – за кордоном), 14 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів різного рівня.

**Структура та обсяг роботи.** Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, розділу, присвяченому висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота викладена на 88 сторінках, основний текст займає 75 аркушів. Матеріал ілюстрований у 20 Таблицях та 5 рисунках. Показчик літератури містить 117 джерел.

**РОЗДІЛ 1**  
**ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**  
**БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДИТЯЧОМУ ВІСІ**  
**(огляд літератури)**

**1.1. Місце інгаляційних глюкокортикостероїдів у базисній терапії бронхіальної астми у дітей**

Бронхіальна астма являє собою одне з найбільш поширених хронічних та складних щодо лікування запальних захворювань, що вирізняється багатьма різноманітними клінічними фенотипами у дітей [13]. Основними характеристиками астми є оборотна обструкція бронхів, бронхіальна гіперчутливість і запалення дихальних шляхів. Хронічне запалення, пов'язане з астмою, включає в себе складну мережу, в якій різноманітні клітини і клітинні фактори відіграють важливу роль [14]. Хронічне запалення в дихальних шляхах призводить до рецидивів візинг-синдрому, задишки, кашлю, відчуття стиснення у грудях, а тривалий перебіг захворювання при поганому контролі повсякчас асоціює з інвалідністю.

Астма є одним з найбільш поширених хронічних захворювань в світі, і захворюваність збільшилася за останні 20 років, особливо серед дитячої популяції. За різними оцінками, майже 300 мільйонів осіб в усьому світі страждають наразі від епізодів свистячого дихання, і ще більше 100 млн осіб матимуть симптоми даного захворювання до 2025 року [15]. Незважаючи на гетерогенність природи бронхіальної астми у дітей, основним феноменом захворювання вважається хронічне запалення дихальних шляхів, а схеми базисної терапії, які використовуються з метою досягнення контролю над захворюванням, спрямовані на усунення цієї патофізіологічної компоненти. Досягнення і утримання контролю над хворобою - головна мета Глобальної ініціативи з профілактики та лікування астми та локальних протоколів багатьох країн.

З метою купірування загострень та для профілактики їх виникнення наразі використовується широкий діапазон фармакологічних препаратів, які поділяють на засоби швидкої допомоги та базисні медикаменти, які зменшують частоту і тяжкість загострень. Для досягнення дезобструктивного ефекту під час нападів бронхіальної астми використовують швидкодіючі бета2-агоністи короткої дії, М-холінолітичні засоби та системні глюкокортикостероїди. Для досягнення контролю над захворюванням показаними є інгаляційні глюкокортикостероїди, бета2-агоністи тривалої дії, модифікатори лейкотрієнів, кромони, метилксантини, модифікатори лейкотрієнів і антиIgE- антитіла [16].

Глюкокортикостероїди є найбільш потужними та ефективними протизапальними засобами для ефективного управління астмою. Інгаляційні кортикостероїди (іГКС) є препаратами першої лінії вибору для лікування персистувальної бронхіальної астми, завдяки їх місцевому застосуванню вони мають суттєво кращий терапевтичний індекс, ніж оральні кортикостероїди і майже повністю замінили останні препарати у профілактиці та лікуванні астми і візінг-синдрому у дітей і дорослих. Так, рядом клінічних досліджень доведене досягнення значного зменшення гіперчутливості дихальних шляхів, ефективної профілактики загострень астми, покращення функції легень і зменшення тяжкості симптомів [17]. Протизапальна ефективність іГКС та їх роль у зниженні гіперсприйнятливості дихальних шляхів є основним фактором щодо широкого використання даних агентів як початкової терапії в лікуванні тяжкої і середньотяжкої персистувальної астми [18]. Так, національними [19] та міжнародними [20] настановами визначені керівні принципи лікування астми, якими з метою оптимального управління астмою наразі рекомендуються іГКС як препарати першої лінії терапії у низьких дозах для легкої персистувальної та середніх дозах (в комбінаціях) для досягнення контролю над симптомами середньотяжкої астми [21]. Інгаляційні кортикостероїди мають вирішальне значення для успішного довгострокового менеджменту астми та, як правило, вважаються безпечними, а системні побічні ефекти, описані у дітей, почасти

вважаються рідкістю. Їх переважно пов'язують із високими дозами препаратів, що призначаються на старті лікування для покращення контролю над захворюванням.

Таким чином, триває пошук оптимальних схем базисного лікування іГКС, які, з одного боку, дозволяли утримувати контроль над БА у режимі мінімально достатніх доз, а з іншого - мінімізували б побічні ефекти системної глюкокортикостероїдної терапії, яка наразі має обмежену галузь застосування. Зокрема, короткий курс пероральних кортикостероїдів в даний час рекомендується для лікування помірних до важких загострень астми. Так, в одному з останніх досліджень, проведених у Техасі [21] наголошується на ймовірних побічних ефектах оральних ГКС, які призначаються у 28% випадків дітям, хворим на БА, при недовикористанні іГКС. Цікаво, що діти віком до 5 років ще частіше отримували призначення оральних кортикостероїдів в порівнянні зі старшими дітьми (49,0% проти 38,8%), а найменше призначали оральні ГКС сертифіковані педіатри(до 42%), найчастіше – лікарі з внутрішньої медицини, сімейні лікарі, або лікарі загальної практики (46% - 47%).

Зараз у клінічній практиці застосовують беклометазону дипропіонат, будесонід, флутиказон і мометазону фууроат в еквіпотентних дозах, наведених у додатку А [22].

## **1.2. Сучасний досвід щодо побічних ефектів інгаляційних глюкокортикостероїдів**

У своєму огляді В. Lipworth [23] показує, дозо залежність побічних ефектів іГКС. Проте слід проявляти обережність у порівнянні побічних ефектів різних препаратів, оскільки у різних дослідженнях використовувалися різні методи їх оцінки. Але після стабілізації астми, завжди бажано титрувати глюкокортикостероїди до мінімальної ефективної дози, щоб зменшити ймовірність системних ефектів і оптимізувати співвідношення користі і ризику.

Попри все високі дози іГКС рекомендуються для пацієнтів з резистентною до лікування астмою, яка погано контролюється середніми

дозами іГКС навіть у комбінації з іншими препаратами базисного лікування. Проте, застосування високих доз іГКС може бути пов'язане з виникненням системних побічних ефектів, причому ряд дослідників вважає, що дана теза вже втратила ознаки дискусії [24].

До таких небажаних ефектів відносять виникнення, зокрема, остеопорозу [25], затримки швидкості росту дітей [26], витончення шкіри [27], задня субкапсулярна катаракти [28], глаукоми [29],[30].

На рисунку 1 наведений взаємозв'язок виникнення побічних ефектів із дозою використаних іГКС (за G Russel, 2006) [24]

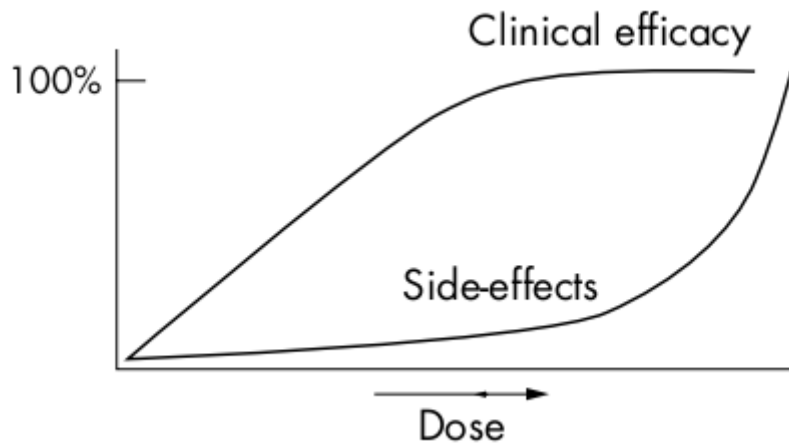


Рис.1. Взаємозв'язок дози та побічних ефектів використання іГКС

З використанням іГКС пов'язують також і місцеві побічні ефекти, у тому числі кандидоз слизової ротоглотки, дисфонію, рефлексний кашель і бронхоспазм. Інші менш часті побічні ефекти включають періоральний дерматит, фарингіт і відчуття спраги [31],[32]. У порівнянні з системними побічними ефектами, місцеві побічні ефекти іГКС, як вважається, зазвичай нечасті і становлять невеликі проблеми. Такі побічні ефекти (хрипота, дисфонія, кандидоз порожнини рота, кашель тощо) добре задокументовані у дорослих, де показано, що вони викликають швидкий клінічний дискомфорт для пацієнтів і потенційно здатні змінити комплайєнс у лікуванні [33],[34]. Дослідження і публікації про місцеві побічні ефекти іГКС у дітей трапляються у літературі зрідка [35] - [37].

Фактори, що впливають на розвиток місцевих побічних ефектів представлені: (а) залишком препарату у рото глотці, що залежить від інгаляційної техніки, типу інгалятора та інш.; (б) типу використовуваного лікарського засобу (проліки, наприклад Ciclesonide, vs активні лікарські засоби); (с) частоти використання іГКС; і (д) дози іГКС. Способами уникнення місцевих побічних ефектів слід визнати використання мінімально достатніх доз іГКС та частоти інгаляцій, полоскання роту і ротоглотки кожного разу після інгаляцій, використання спейсеру, застосування проліків, які не асоціюють з побічними ефектами з боку ротоглотки [38]

Застосування у високих дозах іГКС може супроводжуватися системними побічними ефектами, найбільш тривожним з них є пригнічення функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі [39]. Зокрема показано, що поточне використання високих доз іГКС збільшує ризик розвитку надниркової недостатності [40]. Розвиток адреналової недостатності вивчався у 10 рандомізованих, одно- або подвійних сліпих контрольованих випробуваннях у дорослих і дітей, які приймали 3 та більше доз іГКС. Наявність гіпофункції кори наднирників встановлена у 7 з 8 досліджень із використанням флутиказону (від 9% до 78%), в 1 з 5 досліджень будесоніду (від 14% до 46% залежно від тесту), у 2 з 2 трайлів по беклометазону (6% і 36%), та в 1 з 2 протоколів з триамцинолону (34%). За допомогою мета-аналізу 27 досліджень встановлено, еквівалент надниркової гіпофункції для преднізолону в дозі 10 мг і флутиказону в дозі 1 мг, а також зростання ризику надниркової недостатності за використання флутиказону в порівнянні з беклометазоном (у 1,9 рази), триамцинолону (у 3,7 рази) і будесоніду (у 4,3 рази) [41], [42].

Проте зміни вуглеводного обміну як прояв адреналової недостатності чи гіперінсулінізму при БА у дітей на тлі тривалої терапії іГКС, особливо у високих дозах, у літературі описані вкрай недостатньо.

Так, А. J. Drake та співав. [43] повідомили про чотири випадки гострої гіпоглікемії на тлі БА як клінічну ознаку ятрогенної адреналової недостатності, викликаної інгаляційним застосуванням флутиказону пропіонату. Показано,

що діти, які отримують високі дози інгаляційних стероїдів, можуть мати симптоматичну гіпоглікемію як вторинну ознаку гіпофункції надниркових залоз. Гіпоглікемія, перш за все, супроводжує перебіг метаболічного стресу, особливо під час інфекції. Виникає гіпоглікемія як результат порушення глюконеогенезу, оскільки кортизон, як відомо, є контрінсулярним гормоном, що підсилює відновлення печінкових ферментів, які контролюють глюконеогенез, і стимулюють секрецію глюкагону. Дефіцит кортизолу, таким чином, обмежує доступність глюкози у клітину під час голодування. Todd G.R. та співав. (2002) описали трьох дітей віком від 7 до 9 років, які отримували інгаляційні ГКС в дозах від 500-2000  $\mu\text{g}$  / добу протягом періоду від 5 місяців до 5 років, та які були госпіталізовані з приводу гіпоглікемічних судом (глюкоза крові коливалася в діапазоні між 23,4 і 32,4 мг/дл) [44].

Всупереч цьому, рядом досліджень, проведених у дорослій популяції пацієнтів, показано, що приймання іГКС може спровокувати розвиток цукрового діабету або прогресування вже діагностованого діабету [45].

Підвищення концентрації глюкози в крові є загально відомим ускладненням при пероральному введенні кортикостероїдів, оскільки дані препарати збільшують глюконеогенез і зменшують утилізацію глюкози печінкою і адипоцитами за рахунок зниження зв'язування з інсуліном. На думку ряду вчених [46] на відміну від дорослих, призначення іГКС у дітей не супроводжується порушенням толерантності до глюкози, про що свідчать нормальні значення глюкозо-толерантного тесту і HbA1c.

Попри думку про те, що флутиказону дипропіонат викликає менше побічних ефектів та є безпечнішим, ніж інші інгаляційні ГКС [47], завдяки обмеженій пероральній абсорбції і великому першому печінковому пасажу [48], роботи інших дослідників показали, що його високі інгаляційні дози асоціюють із затримкою росту [49] і пригніченням функції надниркових залоз [50]. Вплив іГКС на темпи зростання досліджувався у 6 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях, у яких затримку темпів росту встановлено для беклометазону у порівнянні з плацебо (у 2 РКД; середнє зниження 1,0 см/рік за



7 міс,  $p < 0,001$ ; 1,08 см/рік за 12 місяців,  $p < 0,05$ ), для сальметеролу за 12 місяців (1 РКД; 1,4 см /рік,  $P < 0,01$ ), а також для теофіліну за 12 місяців (1 РКД; 1,6 см/рік,  $p = 0,001$ ). Жодного ефекту щодо темпів росту не спостерігалось для флутиказону (1 РКД) протягом 12 місяців, або для додавання будесоніду до сальбутамолу через 22 місяці (1 РКД). У двох дослідженнях показано, що на остаточний зріст дорослих, які використовували іГКС у дитинстві, вони негативно не позначилися.

Інші системні побічні ефекти тривалого використання високих доз іГКС полягають у пригніченні росту дітей, зниженні мінеральної щільності кісткової тканини, очних побічних ефектах (глаукома і катаракта), витонченні шкіри та виникненні синців, а також у підвищеному ризику інфекційних ускладнень. Описаний зв'язок іГКС з розвитком пневмонії, ризиком перелому кісток, виникненням туберкульозу і діабету. У великому ретроспективному дослідженні оцінювалася асоціація доза - ефект між дозою іГКС і ризиком розвитку пневмонії, інфекції нижніх дихальних шляхів і туберкульозу. [51], [52].

Разом із тим, вивчення мінеральної щільності кісткової тканини у 2 лонгітудінальних дослідженнях (1 - осіб середнього віку протягом 12 міс і 1 - дітей протягом 6 місяців), які отримували беклометазон, та 1 РКД, до якого входили особи середнього віку, які лікувалися будесонидом чи беклометазоном, не показало жодного негативного ефекту даних препаратів на щільність кісток.

Небажані ефекти іГКС з боку органу зору і шкіри показали сильний зв'язок між високою дозою препаратів і задньою підкапсулярною катарактою, а також між підвищеним ризиком розвитку катаракти і дози медикаментів, віком хворих та їх етнічним походженням. В 1 РКД показана слабка кореляція високих доз іГКС із підвищеним ризиком очної гіпертензії або відкритокутової глаукоми, а у 3 дослідженнях показаний зв'язок між іГКС (особливо беклометазоном) і синцями на шкірі.

Цікаво, що в одному з досліджень частота загострень і госпіталізацій у пацієнтів з ХОЗЛ була нижче в групі пацієнтів, які отримували лікування іГКС на основі оцінки рівня еозинофілів в мокротинні (протизапальне лікування було розпочато або відбувалася його ескалація, якщо еозинофілів в мокротинні було більше 3%, і зменшувалося або відмінялося, якщо еозинофілів в мокротинні не відмічалось.

З іншого боку, з огляду на те, що пов'язана з надлишковою масою тіла захворюваність як у дорослих, такі у дітей збільшується в усьому світі [53], надмірна маса тіла, асоційована з порушенням вуглеводного і ліпідного обмінів, відноситься наразі до головних факторів ризику неспинного зростання загальної захворюваності та скорочення тривалості життя в усьому світі, що визнане нарівні ВООЗ [54]. Розвиток негативних ефектів надлишкової маси тіла пов'язують із формуванням інсулінорезистентності, тривалої окисної напруги і збільшення концентрації різних (адіпо) цитокінів і запальних маркерів, що в підсумку призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, зростання серцево-судинних захворювань та високого ризику інших захворювань [55]. Непоодинокими у літературі є дані про те, що іГКС можуть привести до формування ятрогенного синдрому Кушинга [56]. Раніше ятрогенний синдром Кушинга встановлювали лише після тривалого використання високих доз іГКС, або при їх поєднанні з антиретровірусними препаратами чи антидепресантами (рис.2)



Figure 1 Patient's facial appearance before starting inhaled fluticasone propionate and antidepressants.

За О.Celik та співав.

*Iatrogenic Cushing's syndrome with inhaled steroid plus antidepressant drugs/ Ozlem Celik, Mutlu Niyazoglu, Hikmet Soylu and Pinar Kadioglu// Multidisciplinary Respiratory Medicine2012,7:26*



Figure 2 a - Patient's facial appearance 3 months after therapy with inhaled fluticasone propionate and antidepressants. b - Hirsutism and striae were shown in the patient with iatrogenic Cushing's syndrome.

Багатоцентрове дослідження, проведене французькими вченими J.-C. Dubus та співав. (2001) показало, що понад 60% дітей і немовлят, які отримували ІКС, мали щонайменше один локальний побічний ефект в повсякденному житті [57]. Такий високий рівень іГКС-індукованих несприятливих подій суперечить результатам анкетування, згідно якого тільки 3% дорослих і підлітків мали часті місцеві ротоглоткові побічні ефекти [58].

Зважаючи на наведене вище, подальше вивчення клінічно-інструментальних маркерів, асоційованих із порушеннями вуглеводного обміну, функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі та регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, як патогенетичних особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей на тлі тривалої базисної протизапальної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами, представляється перспективним, оскільки його результати можуть стати основою для розробки нових шляхів до диференційованої базисної терапії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення мети дослідження та вирішення поставлених задач методом простої випадкової вибірки комплексно обстежено когорту зі 65 дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму (пБА). У роботі використана класифікація і менеджмент пБА за відповідним протоколом діагностики та лікування захворювання в дітей [59]. Середній вік хворих становив  $11,43 \pm 0,39$  року, хлопчиків було 81,54 %, дівчаток – відповідно 18,46 % ( $P < 0,001$ ). Середній вік, коли дебютувала пБА, становив  $2,09 \pm 0,09$  року, отже захворювання розпочалося у переважної більшості дітей у ранньому віці. Проте, розподіл за віком групи обстежених хворих свідчив про переважання частки дітей старше 12 років (43,08 %), третину становили школярі віком 10-12 років (32,31 %), а найменше було пацієнтів віком 6-10 років (3,07 %). На наш погляд, це свідчило про певну гіподіагностику пБА у молодших вікових групах і співпало з думкою провідних фахівців України у даній галузі [60].

За місцем проживання розподіл був наступним: 55,37 % мешкали у місті та поселеннях міського типу, а решта (44,6 %) хворих – у сільській місцевості ( $P > 0,05$ ).

У третини дітей (32,31 %) відмічено тяжкий персистувальний перебіг астми, а у 61,54 % - середньотяжкий, і лише у 6,15 % пацієнтів зареєстрована легка пБА. При цьому, частка хворих з контрольованим перебігом БА становила 15,2%, а з незадовільним контролем- 22,3% ( $P > 0,05$ ).

У 2/3 хворих (60,0 %) відмічена атопічна форма пБА, а у решти дітей – змішана форма. У вигляді монопатології астма перебігала у 11 хворих (16,92 %), ознаки атопічного дерматиту були присутніми лише в 1 дитини. Натомість у 60,0% школярів відмічений коморбідний перебіг пБА із алергічним ринітом, а

сполучення більше двох алергічних захворювань траплялося у 1,54 % обстежених дітей.

Згідно сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [61] встановлювали величину еквіпотентних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС), які у складі базисної терапії пБА, отримували обстежені пацієнти, вирізняючи тим самим режим низьких, середніх та високих доз даних препаратів (Додаток А). Так, найменша частка дітей отримувала низькі дози іГКС - 9,23 %, найбільша - середні дози препаратів – 61,54 % хворих, а високі дози – решта 29,23 % пацієнтів.

Таким чином, залежно від середньодобових доз іГКС, які у складі базисного лікування отримували обстежені хворі, створено дві клінічні групи порівняння. Першу (I) групу утворили 46 дітей, які отримували препарати іГКС у режимі еквіпотентних препаратів іГКС у низьких і середніх дозах (у середньому  $253,95 \pm 9,98$  мкг/добу), а II (другу) групу порівняння сформували 19 однолітків, які контролювали пБА за допомогою високих доз іГКС ( $494,74 \pm 5,56$  мкг/добу).

Зокрема, беклометазон у дозованому інгаляторі отримували 28,3% хворих I групи та 57,9% дітей II групи ( $P_f < 0,05$ ), будесонід – 15,2% та 15,8% хворих відповідно ( $P_f > 0,05$ ), флютиказон – 56,5% та 26,2% дітей I та II груп відповідно ( $P_f < 0,05$ ).

За основними клінічними характеристиками групи були зіставлявані. Так, частка хлопчиків становила 80,4% у I групі та 84,2% у II групі, а дівчаток відповідно 19,6% та 15,8% (в усіх випадках  $P_f > 0,05$ ). Міських мешканців серед представників I групи було 52,2%, а сільських – 47,8%. Дані показники у II групі порівняння становили відповідно 63,2% ( $P_f > 0,05$ ) та 36,8% ( $P_f > 0,05$ ). Не встановлено суттєвих розбіжностей за тяжкістю персистування астми: легке персистування траплялося у 6,5% випадків у I та у 5,3% спостережень у II групі, середньо тяжке відповідно у 63,0% та 57,9%, а тяжке – у 30,4% та 36,8% спостережень у I та II групах відповідно (в усіх випадках  $P_f > 0,05$ ). Атопічна форма пБА зареєстрована у 60,9% представників I групи та у 57,9% випадків у

II групі ( $P > 0,05$ ), а змішана відповідно у 39,1% та у 42,1% спостережень ( $P > 0,05$ ).

Особливості перебігу пБА вивчалися у хворих з урахуванням медіан результатів вивчення сироваткового вмісту паратиреоїдного гормону (ПТГ) (медіана становила 10,0 пг/мл) і кортизолу (медіана сягала 105,0 нг/мл), а також нормального вмісту антитіл до інсуліну.

Отже, клінічне значення змін у регуляції обміну глюкози досліджували у двох підгрупах, створених залежно від відхилень від нормального значення вмісту IgG у сироватці крові, що сягає 10,0 Од/мл. Таким чином, підгрупу IA сформували хворі з вмістом антитіл до інсуліну більше 10,0 Од/мл, а підгрупу ПА – їх однолітки з вмістом IgG до інсуліну 10,0 Од/мл і менше.

Формувальною для підгруп ознакою для оцінки особливостей персистування БА у дітей залежно від кортизол-продукувальної функції наднирників, виступала медіана вмісту СК - 105,0 нг/мл. Отже, IB підгрупу створили хворі зі значеннями СК менше 105,0 нг/мл, а ПБ – їх однолітки з перевищенням наведеного рівня кортизолу сироватки.

Для дослідження особливостей персистування БА у пацієнтів залежно від вмісту в сироватці паратгормону, створено ще дві підгрупи порівняння. IC підгрупу сформували хворі, рівень паратгормону в яких перевищував 10,0 пг/мл, а PC – діти з нижчими значеннями функції прищитових залоз.

Контрольну групу порівняння сформували 15 однолітків, які не хворіли на пБА і не отримували іГКС.

За основними клінічними характеристиками групи та підгрупи порівняння були зіставлявані, а встановлені незначні відмінностей не мали суттєвого впливу на результати дослідження, що свідчило про мінімальний ризик систематичної помилки.

## **2.2. Методи об'єктивного дослідження**

Дослідження проведене в паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом випадкової вибірки, методом „випадок-контроль”,

із дотриманням основних вимог до нього. Дизайн досліджень передбачав виявлення відмінностей у характеристиках перебігу пБА у хворих шкільного віку з урахуванням особливостей базисного протизапального лікування за допомогою іГКС-препаратів.

Обстеження проведене в пульмо-алергологічному відділенні КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м.Чернівці (головний лікар –Чепіль М.І.) після відміни препаратів, які могли впливати на результати дослідження.

При надходженні хворих до стаціонару під час періоду загострення захворювання тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) оцінювали за бальною шкалою (додаток Б) [62]. Зростання оцінки за бальною шкалою відображало посилення проявів БОС, а різниця між вихідною та актуальною сумою балів відображувала ступінь дезобструкції бронхів.

Бальна оцінка контролю БА здійснювалася за допомогою клінічно-інструментальної оціночної шкали (КІО) (додаток В) [63], згідно якої 10 і нижче балів відображували контрольовану БА, 11-16 балів - частково контрольоване захворювання, а вище 17 балів – неконтрольований варіант БА.

Визначення у крові загального імуноглобуліну класу Е(МО/мл) здійснювали за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу (ІФА) (реактиви виробництва ТОВ НВЛ «Гранум», м.Харків, державний реєстраційний номер №7041\2007) у сертифікованій лабораторії КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м.Чернівці.

1. Усім дітям, які не мали протипоказів, вивчали неспецифічну реактивність бронхів методом спірографії [64] з урахуванням рекомендацій [65] із застосуванням проби з непрямым (на фізичне навантаження) бронопророваційним стимулом та наступною інгаляцією 200 мкг сальбутамолу. Інгаляційний провакаційний тест із фізичним навантаженням проводили на спірографі (Microlab, Англія, серійний № 445501). При цьому лабільність дихальних шляхів за даними форсованого видиху на 1 секунді (ФОВ<sub>1</sub>) оцінювали за допомогою „показника лабільності бронхів” (ПЛБ), що є сумою величин індексу бронхоспазму (ІБС) та індексу бронходилатції (ІБД), з огляду на те, що

величина ПЛБ більше 20% зазвичай асоціює з підвищеною реактивністю бронхів.

Індекс бронхоспазму визначали за формулою:

$$\text{ІБС} = ((\text{ОФВ}_1 \text{ вих.} - \text{ОФВ}_1 \text{ після фіз. навантаж.}): \text{ОФВ}_1 \text{ вих.}) \times 100\%.$$

Індекс бронходиляції обчислювали за формулою:

$$\text{ІБД} = ((\text{ОФВ}_1 \text{ після інгаляції сальбутамолу} - \text{ОФВ}_1 \text{ вих.}): \text{ОФВ}_1 \text{ вих.}) \times 100\%.$$

Обчислювали також індекс Генслера (модифікація індексу Тіфно) як співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) з огляду на те, що у здорових хлопчиків його величина (за М.П. Дементьєвою, 1995) коливається у межах 84,2–109,6 %; у дівчаток – 85,8–108,7 % і мало залежить від віку й антропометричних даних [66].

Комплексне обстеження дітей передбачало загальноклінічні, біохімічні, алергологічні, спірографічні дослідження. Рівень глікемії визначали натщесерце до приймання будь-яких лікарських середників, а також через 2 години після сніданку, за допомогою глюкометра. Разом із тим, за допомогою імуноферментного аналізу, у сертифікованій лабораторії ОДКЛ м.Чернівці визначали вміст у сироватці крові IgG до інсуліну (ORG 520, Anti-Insulin) (реагенти виробництва ORGENTEC, GmbH, Німеччина). При цьому, негативним вважаються результати тесту, які не досягають 10 Од/мл, а позитивним є тест із результатами більше 10 Од/мл, проте у обстежених дітей він у середньому становив 40,92±17,69 (95% ДІ 5,25-76,6 Од/мл).

Визначення концентрації кортизолу сироватки (EIA-1887 ELISA) проводили натще між 8-00 та 10-00 годинами ранку за допомогою імуноферментного аналізу (реагенти виробництва DRG, Німеччина) з урахуванням того, що коридор нормальних значень, за даними виробника,



становить від 50 до 230 нг/мл (136-635 нмоль/л). Середній вміст сироваткового кортизолу (СК) у когорті обстежених хворих становив  $227,5 \pm 100,6$  (95% ДІ 24,56-430,44) нг/мл.

Дослідження вмісту в сироватці паратиреоїдного гормону (EIA-36456 PTH Intact) здійснювали за допомогою ІФА (реактиви DRG, США). Середній вміст у сироватці крові паратгормону (ПТГ) становив –  $42,06 \pm 18,38$  (95% ДІ 5,0-79,13) пг/мл при нормі 10,4-66,5 пг/мл.

### **2.3. Методи статистичного аналізу**

Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології, зокрема, за нормального розподілу величин та великих вибірок використовували параметричні методи аналізу, а в малих вибірках – непараметричні [67] - [69].

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали за допомогою пакету програм Statistica-v.6.0 (StatSoft, USA). При порівнянні середніх абсолютних значень використовували критерій Стюдента(Pt), а для порівняння двох часток(y%) – критерій кутового перетворення Фішера(Pф). Розбіжності вважали вірогідними при результатах  $Pt/Pф < 0,05$ . З метою встановлення кореляційних зв'язків використовували метод непараметричної кореляції Спірмена(R), а при проведенні популяційного аналізу оцінювали відносний ризик(BP), атрибутивний ризик (AP), а також відношення шансів(ВШ) реалізації події з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Взаємозв'язок між одержаними величинами вивчали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом.

### **2.4. Дотримання принципів біоетики**

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCHICH [70]

із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи нездатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Протокол біоетичної експертизи №8 затверджено 18.05.2017р.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідувач кафедри – проф. Колоскова О.К.) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (ректор – проф. Бойчук Т.М.).

### РОЗДІЛ 3.

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСИСТУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ОБСЯГУ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

### 3.1. Клініко-анамнестичні закономірності перебігу астми

Залежно від середньодобових доз іГКС, які у складі базисного лікування отримували обстежені хворі, когорту пацієнтів розподілили на дві клінічні групи порівняння. Першу (I) групу утворили 46 дітей, які отримували препарати іГКС у режимі еквіпотентних низьких і середніх доз (у середньому  $253,95 \pm 9,98$  мкг/добу), а II (другу) групу порівняння сформували 19 однолітків, які контролювали пБА за допомогою високих доз іГКС ( $494,74 \pm 5,56$  мкг/добу). За основними клінічними характеристиками групи вірогідних розбіжностей не мали, хоча слід зауважити, що середній вік представників II групи був вищим ( $12,68 \pm 0,65$  проти  $10,91 \pm 0,47$  року,  $P_t < 0,05$ ) відносно дітей I групи, що, можливо, свідчило про наростання тяжкості даного захворювання по мірі дорослішання пацієнтів. Проте за віком, коли дебютувала пБА (відповідно  $2,04 \pm 0,1$  та  $2,21 \pm 0,18$  року,  $P_t > 0,05$ ), а також тривалістю недуги ( $6,51 \pm 0,52$  та  $7,87 \pm 0,85$  року відповідно,  $P_t > 0,05$ ), у I та II групах відповідно вірогідних розбіжностей не траплялося. Отже, тяжка форма пБА, напевне, представляє собою окремих фенотип і не залежить від тривалості хвороби [71], а виявлена відмінність була випадковою та пояснювалася нечисленністю групи.

Із цим частково узгоджувалася й відсутність розбіжностей за тяжкістю персистування астми у представників груп порівняння, яка свідчила про те, що тяжкий перебіг пБА мала у середньому у 1/3 хворих I (30,4%) та II груп (36,8%,  $P_\phi > 0,05$ ) відповідно, хоча за дозами протизапальної терапії групи розрізнялися з високим ступенем вірогідності.

Всупереч численним даним літератури про погіршення контролю пБА за умови її коморбідності з іншими алергічними захворюваннями [72], у нашому

дослідженні відсутність коморбідності траплялася у 15,2% хворих I та у 21,1% дітей II групи ( $P_f > 0,05$ ), а частота алергічного риніту у групах практично збігалася і становила відповідно 60,9% та 57,9% спостережень ( $P_f > 0,05$ ). Проте чіткі закономірності були встановлені стосовно особливостей соціально-економічного статусу сімей, у яких виховувалися обстежені діти.

Так, працевлаштованими обидва батьки були у 26,1% випадків у I групі та лише у 15,8% спостережень у групі порівняння ( $P_f > 0,05$ ), а у неповних сім'ях або сиротами були 4,4% дітей I та 10,5% хворих II групи ( $P_f > 0,05$ ). У дітей з неповних сімей вищим виявився ризик потреби у високих дозах іГКС для контролю пБА: ВШ=2,6 (95% ДІ 0,8-8,2), ВР = 1,5 (95% ДІ 0,5-4,3), АР=0,23.

Аналіз характеру вигодовування дітей на 1 році життя дозволив дійти висновку, що штучне вигодовування, яке у II групі траплялося у четверо частіше (17,8% проти 4,4% у I групі,  $P_f < 0,05$ ), мабуть, виступало чинником додаткової алергізації дітей та запускало так званий «атопічний марш» [73], який у шкільному віці проявлявся складною для лікування пБА. Штучне вигодовування на 1 році життя асоціювало з підвищеним ризиком складної пБА, яка потребувала високих доз іГКС: ВШ=4,8 (95% ДІ 1,6-14,2), ВР = 1,7 (95% ДІ 0,6-4,8), АР=0,34.

Разом із тим, за частотою шкірних проявів атопії, які повсякчас «ховаються» за діагнозом «ексудативно-катаральний діатез» на 1 році життя, суттєвих розбіжностей у групах порівняння нами не виявлено. Так, ознаки шкірної гіперчутливості у немовлячому віці траплялися у 45,7% випадках у I групі та 47,4% спостережень у II групі ( $P_f > 0,05$ ). Отже, мабуть, ранній контакт з білками коров'ячого молока скоріше сприяв формуванню атопічного фенотипу в цілому, але не його тяжких форм у вигляді персистувальної БА.

Аналогічно, меншого значення, вочевидь, слід надавати й обтяженості сімейного анамнезу різними формам бронхіальної астми [74], оскільки у 52,2% у I групі та у 42,1% спостережень у II групі вказівок на дане захворювання у генеалогічному дереві хворих не траплялася ( $P_f > 0,05$ ).

Разом із тим, характерною особливістю власного алергологічного анамнезу представників клінічних груп порівняння було переважання частки медикаментозної алергії серед дітей, які у базисному лікуванні пБА отримували високі дози іГКС. Так, якщо у I групі гіперчутливість до медичних препаратів в анамнезі мали 6,5% хворих, то серед представників II групи таких дітей було 26,3% ( $P_f < 0,05$ ). На противагу пацієнтам, які отримували низькі та середні дози іГКС у базисній терапії пБА, у представників II групи у 4,5 разу зростав ризик наявності медикаментозної алергії: ВШ=4,5 (95% ДІ 1,82-11,2), ВР = 3,68(95% ДІ 2,9-4,6), АР=0,17.

Проте, не відмічено суттєвої ролі такого важливого тригерного стимулу як пасивне паління у родинях, де виховувалися обстежені діти. Він мав місце у 30,4% хворих I групи проти 41,5% ( $P_f > 0,05$ ) представників II групи порівняння. Окрім того, у період найбільшого цвітіння рослин, коли відбувається максимальна сенсibiliзація пилковими алергенами (період з квітня по вересень) народилися 47,8% дітей I та 57,9% представників II групи ( $P_f > 0,05$ ).

Беручи до уваги важливість спільних патогенетичних механізмів пБА та ожиріння [75], нами вивчено особливості фізичного статусу та рівня вгодованості обстежених хворих. Слід зазначити, що при народженні середні показники маси тіла в обстежених дітей збігалися. У I групі середня маса тіла при народженні становила  $3370,7 \pm 61,13$  г (95% ДІ 3247,5-3493,8 г), мінімальне значення – 2400 г, максимальне – 4400 г. У II групі ці показники становили відповідно  $3400,0 \pm 84,0$  г ( $P_t > 0,05$ ) (95% ДІ 3223,5-3576,6 г), мінімальне – 2900 г, максимальне значення – 4250 г.

Не встановлено принципів відмінностей і за показником індексу маси тіла (ІМТ), який у I групі становив  $21,13 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup>, а у II –  $21,22 \pm 1,22$  кг/м<sup>2</sup> ( $P_t > 0,05$ ). Проте порівняльний аналіз середніх значень маси тіла дітей груп порівняння свідчив про вірогідно більшу масу тіла дітей, які отримували високі дози іГКС. Так, у I групі середня маса тіла пацієнтів становила  $43,5 \pm 2,62$  кг (95% ДІ 38,2-48,8 кг), мінімальне значення – 19,5 кг, максимальне – 85,0 кг, а у II групі ці показники сягали відповідно:  $53,9 \pm 4,11$  кг ( $P_t < 0,05$ ) (95% ДІ 45,2-

62,5 кг), мінімальне значення 23,0 кг, максимальне – 100 кг. Виявлені відмінності могли відображати дещо старший вік представників II клінічної групи, або бути пов'язані з дозою іГКС та способом життя хворих.

Проте характер розподілу показників маси тіла відносно нормальних для данного вікового періоду значень дозволив встановити, що частота випадків із меншою відносно норми масою тіла удвічі переважала серед хворих I групи (45,7% проти 21,1% у II групі,  $P < 0,05$ ), а частота перевищення норми незначно переважала у II клінічній групі (21,1% проти 13,0% у I групі,  $P > 0,05$ ). Отже, у пацієнтів I групи зростає ризик зниження маси тіла відносно вікової норми:  $ВШ=3,15$  (95% ДІ 1,7-5,9),  $ВР = 1,7$  (95% ДІ 1,1-2,6),  $АР=0,28$ . Натомість, у дітей, які отримували високі дози іГКС, траплявся вищий ризик надлишкової маси тіла:  $ВШ=1,8$  (95% ДІ 0,8-3,8),  $ВР = 1,3$  (95% ДІ 0,7-2,4),  $АР=0,14$ .

Показники зросту у дітей I групи у 100% відповідали віковій нормі, а у II групі лише в 1 пацієнта були нижче від нормальних значень.

Аналіз рівня контролю пБА у дітей клінічних груп порівняння не дозволив виявити принципові розбіжності та оцінка за КІО-шкалою в цілому у даних пацієнтів співпала у рамках частково контрольованого варіанту захворювання (табл.3.1.)

Таблиця 3.1

Порівняльна оцінка контролю пБА в міжприступному періоді за клінічно-інструментальною шкалою у дітей клінічних груп порівняння ( $M \pm m$ )

Показники контролю бронхіальної астми(в балах)		Клінічні групи		P
		I група (n=46)	II група (n=19)	
Клінічні симптоми захворювання	Симптоми захворювання денні	2,57±0,14	2,37±0,23	>0,05
	Симптоми захворювання нічні	1,57±0,12	1,53±0,19	>0,05
	β2-агоністи за потребою	1,74±0,13	1,63±0,21	>0,05
	Обмеження фізичної активності	2,46±0,12	2,37±0,18	>0,05

Продовження табл. 3.1

Частота госпіталізацій	1,87±0,17	2,08±0,13	>0,05
Частота загострень	2,61±0,09	2,42±0,16	>0,05
Позаплановий візит до алерголога	0,91±0,11	0,84±0,18	>0,05
Сума балів клінічної оцінки	13,72±0,62	12,95±1,06	>0,05

Не дивлячись на відсутність вірогідних відмінностей за середньою сумарною кількістю балів клінічної оцінки контролю пБА, у представників II групи випадки контрольованого перебігу захворювання траплялися майже удвічі рідше, ніж у дітей I групи порівняння (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Частота (у %) варіантів контролю бронхіальної астми у дітей клінічних груп порівняння (P±m)

Клінічні групи (кількість хворих)	Контрольована пБА	Частково контрольована пБА	Неконтрольована пБА
I група (n=46)	28,26±6,64	45,65±7,34	26,09±6,4
II група (n=19)	15,79±8,37	63,16±11,07	21,05±9,35
Pt	>0,05	>0,05	>0,05

Отже, на противагу пацієнтам, які отримували високі дози іГКС у базисній терапії пБА, у представників I групи удвічі зростав ризик її контрольованого перебігу: ВШ=2,1 (95% ДІ 0,52-8,44), ВР = 1,79 (95% ДІ 1,32-2,43). AP=0,13. Таким чином, можна було припустити наявність фенотипу «складної до лікування астми»(difficult to treat asthma) серед пацієнтів II групи [76].

Дане припущення частково підтверджували результати клінічної оцінки тяжкості перебігу нападного періоду пБА у дітей груп порівняння, які свідчили

про стійку тенденцію до важчого перебігу БОС у представників II клінічної групи (рис.3.1.)

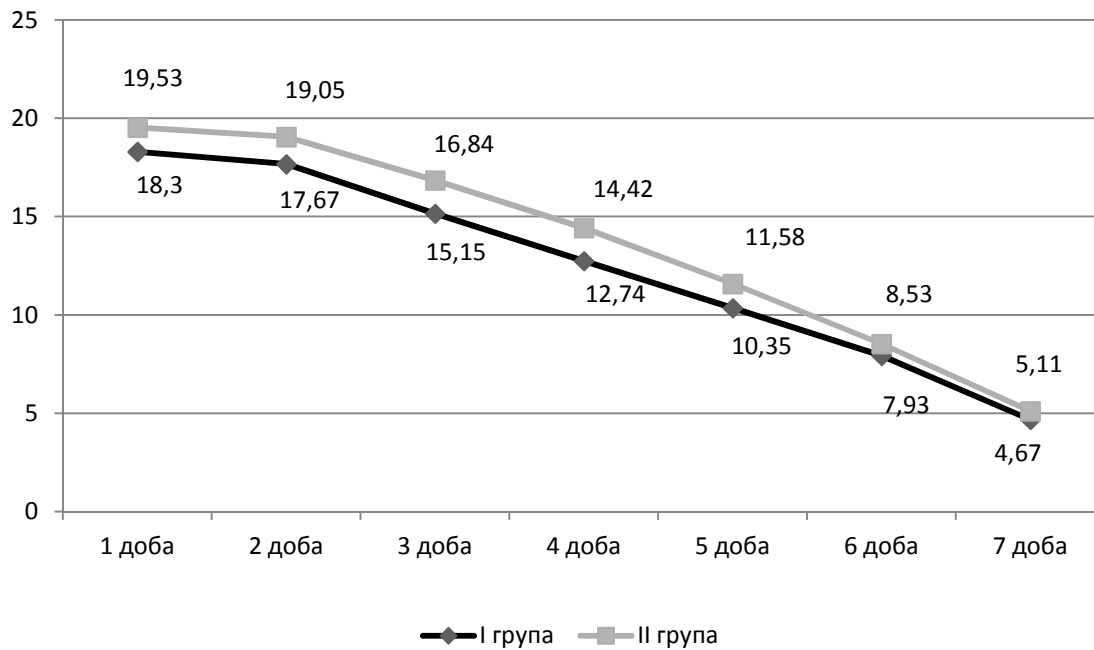


Рис. 3.1. Динаміка тяжкості бронхообструктивного синдрому (в балах) під час лікування у стаціонарі дітей груп порівняння

Ризики виразнішого бронхообструктивного синдрому під час загострення пБА у пацієнтів II клінічної групи порівняно з хворими, які у рамках регламентованої базисної протизапальної терапії отримували низькі та середні дози іГКС, представлено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Ризики збереження більш виразної обструкції дихальних шляхів на тлі високих доз іГКС відносно пацієнтів I групи

Доба лікування (точка розподілу, бали)	Атрибутивний ризик	Відносний ризик, (95% ДІ)	Відношення шансів (95% ДІ)
Перша (> 18 балів)	0,27	1,8 (1,4-2,3)	3,04 (1,7-5,5)
Третя (> 16 балів)	0,17	1,4 (1,0-1,9)	1,9 (1,1-3,3)
Четверта (> 15 балів)	0,19	1,4 (0,9-2,2)	2,1 (1,2-3,9)



Таким чином, у хворих на пБА дітей, які у складі базисної терапії отримували високі дози іГКС, зростав ризик тяжчого перебігу періоду нападу, отже швидко допоміжна терапія таким хворим повинна надаватися у максимально повному обсягу.

Відповідно до цього, у хворих I клінічної групи відносно пацієнтів II групи відмічено підвищення ризику легшого перебігу бронхообструктивного синдрому під час нападів пБА, що відображено у табл.3.4.

Таблиця 3.4

Ризики легшого перебігу синдрому обструкції бронхів на тлі низьких та середніх доз іГКС відносно пацієнтів II групи

Доба лікування (точка розподілу, бали)	Атрибутивний ризик	Відносний ризик, (95% ДІ)	Відношення шансів (95% ДІ)
Перша (< 19 балів)	0,21	1,5(1,1-2,1)	2,36(1,3-4,2)
Друга (<19 балів)	0,14	1,3 (1,0-1,7)	1,7 (1,0-3,0)
Друга (< 17 балів)	0,18	1,4 (0,8-2,4)	2,1 (1,1-4,2)
Третя (< 14 балів)	0,21	1,4 (0,7-2,9)	2,4(1,1-5,2)

На наш погляд, виявлені закономірності могли, зокрема, пояснюватися особливостями тригерних чинників, які сприяли загостренню астми, або ж переважанню нейтрофільного характеру запального процесу дихальних шляхів у представників II клінічної групи, який, як відомо, сприяє тяжчому перебігу бронхіальної астми [77].

### 3.2. Окремі параклінічні особливості персистоючої бронхіальної астми на тлі лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами

Частковим підтвердженням цього служив аналіз гемограми периферичної крові, який відображував підвищення вмісту нейтрофільних гранулоцитів як ефекторних клітин алергічного запалення (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Результати лейкограми периферичної крові в обстежених дітей (M±m)

Клінічні групи	Абсолютне число, Г/л			Відносний вміст, %		
	Лейкоцити	еозинофіли	нейтрофіли	еозинофіли	нейтрофіли	
					паличко-ядерні	сегменто-ядерні
I група (n=46)	8,3±0,46	0,33±0,0	3,75±0,2	4,0±0,82	4,2±0,64	41,1±2,4
II група (n=19)	11,22±0,8	0,47±0,007	6,49±0,27	4,2±1,82	5,6±1,63	52,2±3,21
Pt	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	=0,05

Таким чином, попри відсутність статистичних відмінностей за показниками середнього вмісту еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові дітей клінічних груп порівняння, за даними визначення абсолютного вмісту даних ефекторних клітин можна думати про наявність нейтрофіл-опосередкованого запального процесу у представників II групи. Це підтверджували особливості швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), середні

результати якого у I групі становили  $4,1 \pm 0,2$  мм/год, а у II групі –  $5,0 \pm 0,3$  мм/год ( $P_t < 0,05$ ), а також вміст С-реактивного протеїну у крові пацієнтів. Так, у представників I групі він у середньому становив 2,4 мг/л. а у II групі виявився у 3,13 разу вищим ( $P_t > 0,05$ ).

При цьому, нами не встановлено розбіжностей за середніми показниками сироваткового вмісту загального IgE, який почасти розглядають як маркер алергічного запального процесу в організмі [78]. Зокрема, у хворих, які у складі базисної терапії отримували низькі та середні дози іГКС, сироваткова концентрація загального IgE становила  $741,12 \pm 72,49$  МО/мл, а у групі порівняння сягала  $912,75 \pm 179,48$  МО/мл ( $P_t > 0,05$ ).

Окрім того, мабуть, високі дози іГКС дещо сприяли схильності пацієнтів II групи до гіпопротеїнемії, оскільки середній вміст загального білку у їх крові становив  $65,79 \pm 1,14$  г/л, а в дітей I клінічної групи –  $69,1 \pm 0,92$  г/л ( $P_t < 0,05$ ). Варто зауважити, що за використання високих доз іГКС у складі базисної протизапальної терапії у хворих зростає ризик гіпопротеїнемії та схильності до нижчого вмісту загального білку у периферичній крові (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Ризики зниження вмісту у крові загального білку на тлі високих доз іГКС відносно пацієнтів I групи

Вміст загальнго білку (точка розподілу)	Атрибу- тивний ризик	Відносний ризик, (95% ДІ)	Відношення шансів (95% ДІ)
<60.0 г/л	0,21	1,44(0,6-3,8)	2,43(0,9-6,9)
< 65.0 г/л	0,24	1,61(1,1-2,4)	2,73(1,5-5,04)
<69.0 г/л	0,18	1,45(1,1-1,9)	2,08(1,2-3,7)

При цьому слід зазначити, що статистично значущих змін в інших біохімічних показниках периферичної крові у хворих на пБА дітей залежно від

доз іГКС, які вони отримують у складі базисного протизапального лікування, нами не встановлено (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Середні показники біохімічного аналізу крові у дітей груп порівняння  
( $M \pm m$ )

Біохімічний показник	I група (n=36)	II група (n=16)	Pt
Загальний білірубін (мкмоль/л)	15,48±0,51	15,06±0,72	>0,05
Білірубін непряний (мкмоль/л)	12,8±0,39	12,22±0,53	>0,05
Білірубін прямий (кмоль/л)	2,73±0,16	2,83±0,23	>0,05
Тимолова проба (од.)	1,01±0,06	0,82±0,13	>0,05
АлАТ (Од/мкмоль сек)	0,53±0,031	0,48±0,03	>0,05
АсАТ (Од/кмоль сек)	0,32±0,03	0,29±0,03	>0,05
Креатинін (кмоль/л)	71,45±0,98	73,36±1,35	>0,05
Сечовина (ммоль/л)	5,07±0,18	5,04±0,41	>0,05
Кальцій (ммоль/л)	2,46±0,06	2,4±0,01	>0,05
Хлориди (ммоль/л)	102,88±0,26	103,4±0,29	>0,05
Глюкоза натще (ммоль/л)	4,99±0,1	4,97±0,22	>0,05
Глюкоза через 2 год після їди	5,74±0,13	5,61±0,19	>0,05

Отже, звертає на себе увагу наявність схильності до гіперглікемії у пацієнтів обох клінічних груп, що свідчить про порушення засвоєння вуглеводнів через 2 год після прийому їжі.

У міжнападному періоді на тлі відміни препаратів, які можуть вплинути на результати, проведено спірографічне дослідження, що включало вихідну спірографію, пробу з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією 200 мкг швидкодіючого  $\beta_2$ -агоніста короткої дії (сальбутамолу) з визначенням об'єму форсованого видиху на 1 секунді (ФОВ1), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), їх співвідношення (ОФВ1/ФЖЕЛ), а також індекс

бронхоспазму (ІБС), бронходиляції (ІБД) та показник лабільності бронхів. У табл.3.8 наведені порівняльні показники спірографічного обстеження дітей клінічних груп порівняння.

Таблиця 3.8

Середні показники спірографічного обстеження у дітей груп порівняння  
( $M \pm m$ )

Спірографічний показник	I група (n=49)	II група (n=16)	Pt
ОФВ <sub>1</sub> ( %)	84,69±2,59	81,82±6,33	>0,05
ЖЄЛ (%)	90,82±2,49	97,46±4,58	>0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,93±0,03	0,82±0,02	=0,05
ІБС ОФВ <sub>1</sub> (%)	10,92±2,02	8,82±3,90	>0,05
ІБД ОФВ <sub>1</sub> (%)	14,84±2,52	14,98±4,83	>0,05
ПЛБ ОФВ <sub>1</sub> (%)	24,1±3,27	20,74±6,08	>0,05

Не дивлячись на відсутність значущих розбіжностей за показниками ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ у групах порівняння, результати обчислення показника відношення ОФВ<sub>1</sub> до ФЖЄЛ виявилися гіршими у хворих, які отримували високі дози іГКС. З огляду на те, що значення даного співвідношення, які є меншими за 70%, свідчать про виразні порушення бронхіальної прохідності [79], нами вивчено особливості його розподілу у клінічних групах порівняння. Показано, що значення індексу Генслера (модифікований індекс Тіфно), які не перевищували 0,7 (70%), у I групі траплялися з частотою 5,6%, а у групі порівняння – у 27,3% хворих ( $P < 0,01$ ). Отже, у хворих, які отримували високі дози іГКС, мав місце підвищений ризик порушення бронхіальної прохідності: ВШ=6,4 (95%ДІ 2,4-16,7), ВР = 1,9 (95%ДІ 0,8-4,6). АР=0,40. Це, мабуть, пояснювалося виразнішим запальним процесом у бронхах із можливим розвитком їх ремоделінгу, що, з клінічної точки зору, не узгоджувався з оцінкою тяжкості та контролю пБА. Зокрема, показники неспецифічної

гіперсприйнятливості дихальних шляхів до фізичного навантаження свідчили про тенденцію до зниження лабільності бронхів, можливо, за рахунок їх ремоделінгу.

Цікаво, що у дітей з неконтрольованим перебігом БА індекс Генслера менше 0,7 (70.0%) траплявся у третині випадків, а у хворих із контрольованою та частково контрольованою пБА – лише у 5,56% спостережень. Отже, хворі із незадовільним контролем пБА (за КІО шкалою більше 17 балів) мали високі шанси порушення бронхіальної прохідності навіть у періоді клінічного благополуччя: ВШ=8,5 (95% ДІ 3,3-22,0), ВР = 2,07 (95% ДІ 1,0-4,9). АР=0,44.

Слід зазначити, що результати обчислення індексу Генслера, які не досягають 70,0%, можуть використовуватися як додатковий високо специфічний тест для верифікації незадовільного контролю пБА: чутливість даного тесту становить – 33,3% (95% ДІ 24,16-43,46%), специфічність – 94,44% (95% ДІ 87,95-98,05)%, передбачувана цінність позитивного результату - 85,69% (95% ДІ 70,66-94,86%), від'ємного результату – 58,61% (95% ДІ 50,58-66,31%), точність тесту – 92,2% (95% ДІ 67,95-92,0%), За його позитивних значень посттестова вірогідність (+) зростає на 25,65%, а за негативного результату – посттестова вірогідність (-) зменшується на 8,61%.

### **3.3. Особливості обміну глюкози у хворих на персистуючу бронхіальну астму школярів залежно від обсягу базисного лікування**

Виходячи з отриманих попередніх результатів, представлялося доцільним вивчити особливості вуглеводного обміну у хворих залежно від дози іГКС, яку вони отримують у складі базисної протизапальної терапії, а також дослідити концентрацію антитіл до інсуліну (класу IgG). Так, показано, що середній вміст IgG до інсуліну в когорті обстежених дітей становив  $25,36 \pm 2,83$  Од/мл (min – 0, max – 125,3 Од/мл) при нормальних значеннях, які не досягають 10,0 Од/мл. Отримані дані дали підстави для детального вивчення особливостей

вуглеводневого обміну у дітей, хворих на пБА, залежно від обсягу іГКС, який вони отримують у складі базисного протизапального лікування.

Для дослідження особливостей обміну та регуляції обміну глюкози у дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму залежно від обсягу базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероидами, проведено дослідження особливостей глікемічної кривої у вигляді середніх показників вмісту глюкози у капілярній крові натще та через 2 години після приймання їжі (рис.3.2).

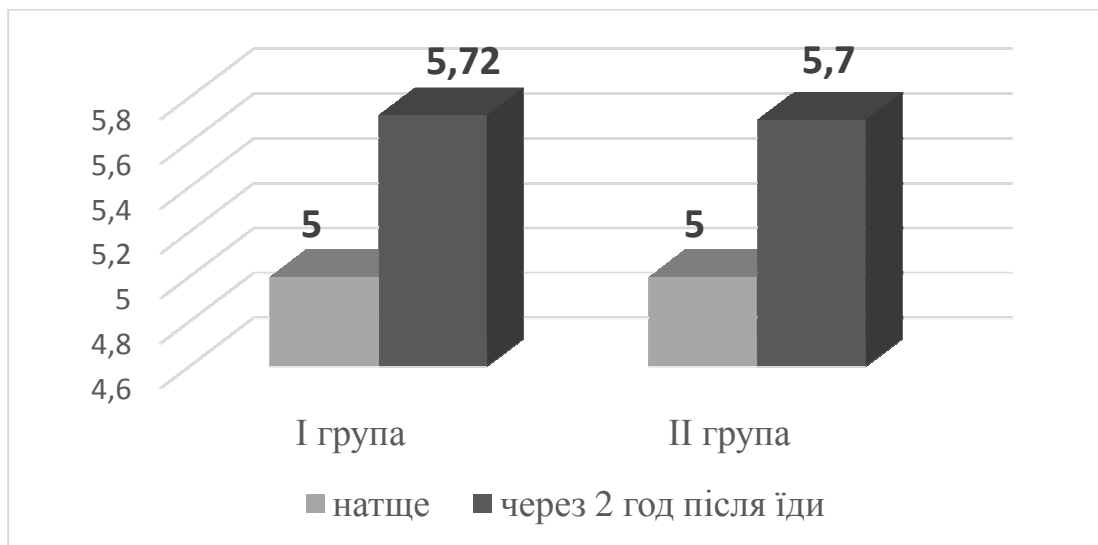


Рис. 3.2. Особливості глікемічного профілю (ммоль/л) у дітей груп порівняння.

Таким чином, результати проведеного дослідження глікемічного профілю збігалися з результатами біохімічного скринінгу та свідчили про порушення утилізації глюкози практично у кожного п'ятого представника обох клінічних груп. Так, рівень глікемії, що перевищував 5,5 ммоль/л, траплявся у I групі у 22,64% дітей і становив  $6,0 \pm 0,1$  ммоль/л та у 20,0% пацієнтів II клінічної групи, де сягав  $6,4 \pm 0,2$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ).

Обчислення показників ризику схильності до гіперглікемії у хворих II групи по відношенню до дітей, які отримували низькі та середні дози іГКС у складі базисної протизапальної терапії, становили:

► **Ризик глікемії натще більше 5,5 ммоль/л:**

Відношення шансів (ВШ) = 2,2 (95% ДІ 0,67-6,92)

Відносний ризик (ВР) = 1,73 (95% ДІ 0,82-3,67)

Атрибутивний ризик (АР) = 0,15

► **Ризик глікемії через 2 год після їди більше 5,5 ммоль/л:**

Відношення шансів (ВШ) = 1,64 (95% ДІ 0,54-5,0)

Відносний ризик (ВР) = 1,25 (95% ДІ 0,55-2,92)

Атрибутивний ризик (АР) = 0,12

Отже, статистично значущого ризику підвищення вмісту глюкози у крові у хворих на пБА дітей залежно від обсягу терапії іГКС нами не отримано.

Нами проаналізовано особливості глікемії обстежених дітей залежно від тривалості захворювання на пБА, з точки зору можливого «накопичення» метаболічних порушень на фоні тривалого та/або частого лікування за допомогою глюкокортикостероїдних препаратів. Варто зазначити, що при тому, що середня тривалість захворювання у когорті обстежених хворих становила  $6,9 \pm 0,54$  року, у I групі вона сягала  $6,51 \pm 0,52$  року, а у II групі –  $7,87 \pm 0,85$  року ( $P_t > 0,05$ ). Результати даного аналізу наведені на рис.3.3 та свідчать про те, що по мірі збільшення стажу захворювання на пБА у дітей визначається тенденція до виразнішого порушення утилізації глюкози.

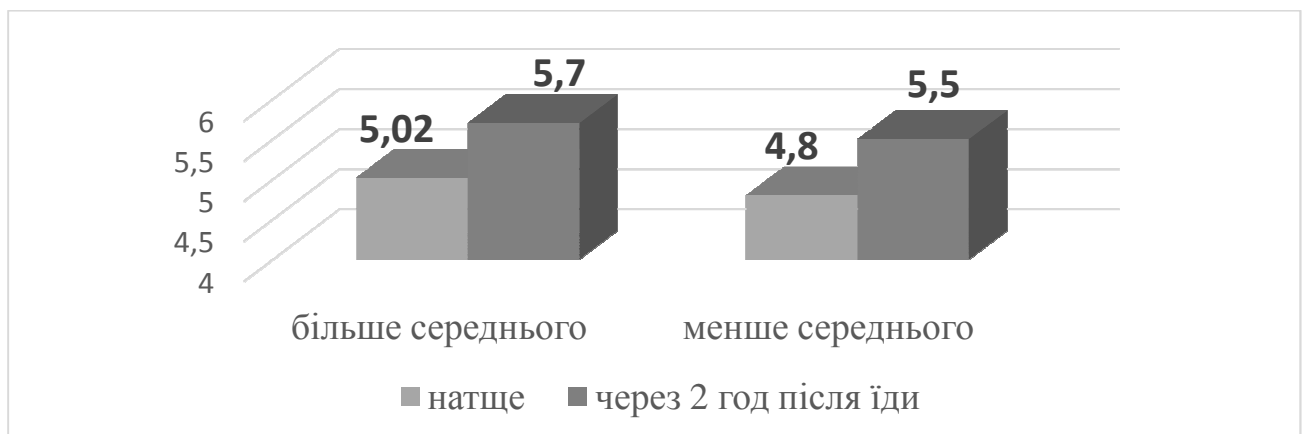


Рис. 3.3. Особливості глікемічного профілю (у ммоль/л) залежно від тривалості перебігу бронхіальної астми.

У табл.3.9 наведені результати дослідження глікемічного профілю у хворих клінічних груп порівняння залежно від тривалості перебігу в них пБА.



Таблиця 3.9

Особливості глікемічного профілю у дітей клінічних груп порівняння (ммоль/л)

Клінічні групи порівняння	Глікемія натще	Глікемія через 2 год після прийому їжі
<b>Тривалість пБА більше 7 років:</b>		
I група	5,18±0,15	5,49±0,18
II група	4,89±0,29	6,09±0,23
Pt	>0,05	<0,05
<b>Тривалість пБА менше 7 років</b>		
I група	4,81±0,11	5,42±0,09
II група	5,15±0,81	5,88±0,38
Pt	>0,05	<0,05

Спираючись на отримані дані, які свідчили про те, що найвиразніше порушення утилізації глюкози траплялося у представників II групи, тобто на тлі лікування високими дозами ГКС препаратів при тривалості захворювання на пБА більше 7 років, нами обчислені показники клініко-епідеміологічного ризику даних метаболічних порушень відносно представників I клінічної групи: відношення шансів (ВШ) = 2,3 (95% ДІ 1,64-8,29), відносний ризик (ВР) = 1,29 (95% ДІ 1,18-4,02). атрибутивний ризик (АР) = 0,28.

Для встановлення гендерних відмінностей у показниках утилізації глюкози у дітей клінічних груп порівняння нами вивчено глікемічний профіль у хлопчиків та дівчаток (табл. 3.10)

Таблиця 3.10

Гендерні особливості глікемічного профілю у дітей клінічних груп порівняння  
(ммоль/л)

Клінічні групи порівняння	Глікемія натще	Глікемія через 2 год після прийому їжі
<b>Хлопчики:</b>		
I група	5,06±0,11	5,83±0,15
II група	4,94±0,25	5,59±0,22
Pt	>0,05	>0,05
<b>Дівчатка:</b>		
I група	4,69±0,18	5,17±0,37
II група	5,38±0,16	5,7±0,32
Pt	<0,05	>0,05

Як впливає з наведених даних, патологічні рівні глікемії траплялися лише через 2 години після прийому їжі та підкреслювали проблеми в утилізації глюкози у хлопчиків обох клінічних груп та дівчаток, які отримували високі дози іГКС. У даних гендерних підгрупах основних клінічних груп нами обчислені показники клініко-епідеміологічного ризику підвищеного вмісту глюкози у периферичній крові:

- Ризик глікемії натще більше 5,5 ммоль/л у хлопчиків II групи стосовно I групи:

Відношення шансів (ВШ) = 3,4 (95% ДІ 1,0-11,87)

Відносний ризик (ВР) = 2,19 (95% ДІ 1,0-4,78)

Атрибутивний ризик (АР) = 0,27.

- Ризик глікемії більше 5,5 ммоль/л через 2 год після їди у дівчаток II групи стосовно I групи:

Відношення шансів (ВШ) = 8,0 (95% ДІ 0,3-206,4)

Відносний ризик (ВР) = 3,33 (95% ДІ 0,49-22,9)

Атрибутивний ризик (АР) = 0,47.

- **Ризик глікемії більше 5,5 ммоль/л через 2 год після їди у дівчаток II групи стосовно хлопчиків II групи:**

Відношення шансів (ВШ) = 2,0 (95% ДІ 0,14-26,7)

Відносний ризик (ВР) = 1,33 (95% ДІ 0,14-12,34)

Атрибутивний ризик (АР) = 0,17.

Таким чином, у хлопчиків, хворих на пБА, які отримували високі дози іГКС у складі базисної терапії, відмічено у 3,4 разу вищий ризик розвитку гіперглікемії натщесерце у порівнянні з однолітками, яким призначали низькі та середні дози вказаних препаратів.

Вивчення постглікемічного (гіпоглікемічного) коефіцієнта Рафальського – як відношення рівня глікемії крові через 2 години після навантаження вуглеводами до її вихідного рівня натщесерце [80] дозволило підтвердити дефіцит вироблення інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою у обстежених дітей. Так, якщо в нормі даний коефіцієнт коливається в межах 0,9-1,04, то у представників I групи він становив у середньому  $1,15 \pm 0,02$  (95% ДІ 1,11-1,19) (мінімальне значення – 0,96, максимальне – 1,63), а у хворих II групи –  $1,13 \pm 0,03$  (95% ДІ 1,06-1,21) (мінімальне – 0,82, максимальне – 1,34). При цьому розподіл результатів даного коефіцієнту у дітей груп порівняння був наступним: його значення вище норми ( $>1,04$ ) траплялися у 84,4% дітей I та у 84,2% хворих II групи ( $P > 0,05$ ), а менші за нормальні значення ( $<0,9$ ) відповідно у 6,6% та 15,8% дітей ( $P < 0,05$ ). Отже, у хворих на пБА школярів, які у складі базисної протизапальної терапії отримували високі дози іГКС, зростає ризик зниженого рівня інсулінемії у відповідь на стимуляцію глюкозою: відношення шансів = 2,6 (95% ДІ 1,01-6,8), відносний ризик = 1,5 (95% ДІ 0,6-3,5), атрибутивний ризик = 0,23.

З огляду на те, що перевищення нормальних значень індексу Рафальського є маркером зменшення викиду інсуліну, а виразної гіпоглікемії при обстеженні пацієнтів не відмічено (найнижчим був рівень глюкози 3,8 ммоль/л), з урахуванням ролі імунних порушень у розвитку пБА, вважали

доцільним вивчити вміст у сироватці периферичної крові антитіл класу IgG до інсуліну.

Так, середній показник вмісту IgG до інсуліну у когорті хворих становив  $25,36 \pm 2,83$  Од/мл (min – 0, max – 125,3 Од/мл), у дітей I групи він дорівнював  $23,25 \pm 2,97$  Од/мл (min – 0, max – 100,0 Од/мл), а у II групі був вірогідно вищим –  $35,43 \pm 4,85$  Од/мл (min – 0, max – 125,3 Од/мл) ( $P_t < 0,05$ ). Розподіл результатів даного дослідження у дітей груп порівняння виявився наступним: значення IgG до інсуліну, що перевищували 10,0 Од/мл, траплялися у I групі у 72,4% дітей, а у II групі – у 75,0% випадків ( $P_f > 0,05$ ), вміст IgG до інсуліну більше 25,0 Од/мл у 37,9% у I та у 25,0% у II групі ( $P_f > 0,05$ ), а IgG до інсуліну більше 35,0 Од/мл – відповідно у 20,7% та 12,5% спостережень ( $P_f > 0,05$ ).

Таким чином, у дітей I групи по відношенню до II групи траплявся певний ризик щодо підвищеного вмісту у сироватці антитіл до інсуліну: відношення шансів = 1,83 (95%ДІ 1,0-3,4), відносний ризик = 1,3 (95%ДІ 0,9-2,0). атрибутивний ризик = 0,15.

### **3.3.1. Особливості персистування бронхіальної астми у дітей із різним вмістом у сироватці автоантитіл класу IgG до інсуліну**

Нами проаналізовано окремі особливості перебігу пБА у підгрупах IA і ПА: підгрупу IA сформували 30 хворих із підвищеним вмістом антитіл до інсуліну, а підгрупу ПА – 30 їх однолітків із вмістом IgG до інсуліну  $\leq 10,0$  Од/мл. Показано, що за тяжкістю перебігу та формою суттєвих відмінностей не траплялося (табл.3.11).

Таблиця 3.11

Тяжкість і форма бронхіальної астми у дітей залежно від вмісту IgG до інсуліну ( $P \pm m$ )

Характеристика пБА	ІА підгрупа	ІІА підгрупа	$P_f$
Легка	6,7	4,9	$>0.05$
Середньотяжка	46,7	56,1	$>0.05$
Тяжка	46,7	39,0	$>0.05$
Атопічна	66,7	61,0	$>0.05$
Змішана	33,3	39,0	$>0.05$

Не виявлено суттєвих відмінностей за особливостями вигодовування на першому році життя, коморбідності, соціально-економічного статусу родин. Середня тривалість пБА у підгрупі ІА становила  $3,2 \pm 0,9$ , а у підгрупі ІІА –  $4,7 \pm 0,6$  року ( $P_t > 0,05$ ). Разом із тим, не виявлено закономірних змін вмісту антитіл до інсуліну у хворих залежно від дозованого навантаження препаратами іГКС (табл. 3.12)

Таблиця 3.12

Розподіл доз іГКС у представників підгруп порівняння ( $P \pm m$ )

Характеристика базисного лікування	ІА підгрупа	ІІА підгрупа	$P_f$
Низькі дози іГКС	66,7	63,4	$>0.05$
Середні дози іГКС	20,0	26,8	$>0.05$
Високі дози іГКС	13,3	9,8	$>0.05$

Окрім того, рівень контролюваності пБА за КІО-шкалою у ІА підгрупі становив у середньому  $16,2 \pm 1,7$  балу, а у підгрупі ІІА –  $15,15 \pm 1,07$  балу ( $P_t > 0,05$ ).

Проте слід зауважити, що у підгрупі хворих із вищим за норму вмістом у периферичній крові IgG до інсуліну частіше траплялися випадки надлишкової маси тіла при обстеженні у стаціонарі. Так, вища за вікову норма маса тіла реєструвалася у 34,6% дітей IA та у 12,5% представників ПА підгрупи ( $P < 0,05$ ). Таким чином, підвищений вміст антитіл до інсуліну асоціював у обстежених хворих із розвитком надлишкової маси тіла: ВШ = 3,7 (95%ДІ 1,8-7,5), ВР = 1,7 (95%ДІ 1,0-3,1), АР -0,30, що свідчило про порушення метаболічних процесів на тлі розвитку інсулінорезистентності та співпадало з даними досліджень останніх років [81].

Слід зазначити, що високі титри антитіл класу IgG до інсуліну ( $>20$  Од/мл) у сироватці крові асоціювали з підвищеним ризиком неконтрольованого перебігу БА: відношення шансів (ВШ) становило 1,3 (95%ДІ 0,4-4,2), а відносний ризик (ВР) – 1,14 (95%ДІ 0,7-1,8). У свою чергу вміст антитіл до інсуліну менше 32,0 Од/мл оптимізував клініко-епідеміологічні шанси досягнення контрольованого перебігу астми: ВШ-6,3 (95%ДІ 0,7-56,3), ВР-1,3 (95%ДІ 0,2-8,4).

З огляду на встановлені нами відмінності у спірографічних показниках, які асоціюють із неконтрольованим перебігом пБА, вважали за доцільне проаналізувати результати спірографічного обстеження хворих залежно від вмісту у крові антитіл до інсуліну.

У табл.3.13 наведені порівняльні показники спірографічного бстеження дітей клінічних груп порівняння.

Таблиця 3.13

Середні показники спірографічного обстеження у дітей підгруп порівняння ( $M \pm m$ )

Спірографічний показник	IA підгрупа	ПА підгрупа	Pt
ОФВ <sub>1</sub> (%)	87,73±3,90	83,12±2,98	>0,05

Продовження табл. 3.13

ЖЄЛ (%)	91,47±4,60	92,21±2,72	>0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,98±0,03	0,88±0,03	=0,05
ІБС ОФВ <sub>1</sub> (%)	7,29±2,04	10,48±2,37	>0,05
ІБД ОФВ <sub>1</sub> (%)	9,15±3,26	16,34±2,26	=0,05
ПЛБ ОФВ <sub>1</sub> (%)	18,07±4,58	23,41±3,11	>0,05

Отже, у хворих із підвищеним вмістом у сироватці крові IgG до інсуліну визначено глибші порушення бронхіальної прохідності, які не лише полягали у наявності прихованого бронхоспазму у періоді клінічного благополуччя, але й свідчили про підвищену лабільність дихальних шляхів у відповідь на бронхопровокаційні стимули. Так, у представників ІА підгрупи відносно дітей із нормальним вмістом автоантитіл до інсуліну відмічений ризик зниження індексу Генслера менше 70.0%: ВШ=2,0 (95%ДІ 0,8-4,9), ОР=1,4 (95%ДІ 0,6-3,0), АР=0,17.

Таким чином, попри відсутність за показниками тяжкості і контролю, підвищення антитіл до інсуліну свідчило про незадовільний перебіг захворювання.

Таким чином, можна дійти висновку, що наявність ожиріння та схильності до аутоімунних процесів у хворих на пБА дітей потребують ретельнішого контролю пБА з обов'язковим використанням спірографічних методів обстеження, а лікування слід переглянути з позицій «сходінка вгору».

#### **3.4. Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників у хворих на персистуючу бронхіальну астму школярів залежно від обсягу базисного лікування**

Як наведено у розділі 2, залежно від медіани показників сироваткового кортизолу (СК), визначених за допомогою імуноферментного аналізу,

обстежених пацієнтів розподіляли на дві клінічні підгрупи порівняння. ІБ підгрупу сформували 30 школярів, хворих на пБА, у яких СК не досягав значення 105,0 нг/мл, а до складу ІІБ підгрупи увійшли 30 хворих, у яких визначався більший за наведену вище розділову точку вміст кортизолу у периферичній крові. За основними клінічними показниками підгрупи порівняння були зіставлявані (таб.3.14).

Попри відсутність статистично значимих розбіжностей, тривалість захворювання на БА у дітей І групи була в середньому на 1 рік більшою і становила  $6,2 \pm 0,97$  року, а у ІІ групі –  $4,9 \pm 0,8$  року ( $P_t > 0,05$ ), що могло відзначитися на кортизол-продукувальній функції наднирників, особливо за використання високих доз іГКС.

Таблиця 3.14

## Загальна характеристика дітей підгруп порівняння

Клінічні підгрупи порівняння	Кількість хворих	Частота випадків, %			Вік (роки)
		Стать		Мешканці сільської місцевості	
		хлопчики	дівчатка		
ІБ (СК < 105,0 нг/мл)	30	61,1	38,9	50,0	$10,2 \pm 0,67$
ІІ Б (СК > 105,0 нг/мл)	30	58,8	41,2	47,1	$9,3 \pm 0,67$
P <sub>φ,t</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

За ступенем тяжкості пБА діти ІБ клінічної підгрупи розподілялися наступним чином: тяжка форма мала місце у 61,1% хворих, середньотяжка – у 38,9% дітей, легка персистувальна не траплялася. У ІІБ клінічній підгрупі частка хворих на тяжкий варіант захворювання становила 58,8%, середньотяжкий - 35,3% і легкий - 5,9% спостережень (в усіх випадках  $P_{\phi} > 0,05$ ).



У дітей із СК<105,0 нг/мл atopічна форма пБА визначалася у 60,0% випадків проти 63,3% у ПБ підгрупі,  $P_f > 0,05$ ), а змішана – у 40,0% проти 36,7% спостережень відповідно ( $P_f > 0,05$ ).

Терапію беклометазоном отримували 16,7% та 41,2% хворих ІБ та ПБ підгруп відповідно ( $P_f < 0,05$ ), будесонід – 16,7% та 29,4% ( $P_f < 0,05$ ), флютиказон – 22,2 та 17,65% хворих ( $P_f > 0,05$ ).

На першому році життя штучними замінниками грудного молока вигодовувалися 13,3% у ІБ підгрупі та 10,0% хворих підгрупи порівняння ( $P_f > 0,05$ ).

Триваліший перебіг БА у хворих ІБ підгрупи, в яких траплялася тенденція до пригнічення кортизол-продукувальної функції наднирників (СК<105,0 нг/мл) відбивався на «накопиченні» коморбідної алергічної патології. Так, у 30,0% дітей із СК<105,0 нг/мл та у 16,6% спостережень у ПБ підгрупі не траплялося коморбідних алергічних захворювань, а шанси не мати коморбідної алергії зростали саме у представників ІБ підгрупи: ВШ = 2,2 (95%ДІ 1,1-4,2), ВР = 1,4 (95%ДІ 0,8-2,4), АР = 0,19. Зокрема, алергічний риніт визначався у ІБ підгрупі у 56,7% випадків проти 76,6% у ПБ підгрупі ( $P_f > 0,05$ ), отже показники ризику коморбідного перебігу пБА із алергічним ринітом зростали у представників ПБ підгрупи: ВШ = 2,5 (95%ДІ 1,4-4,6), ВР = 1,7 (95%ДІ 1,3-2,0), АР = 0,22. Проте поєднання декількох нозологічних форм atopічних захворювань траплялося удвічі частіше серед хворих із СК<105,0 нг/мл (13,3% проти 6,6% ( $P_f > 0,05$ )). Таким чином, у представників ІБ підгрупи зростав ризик полікоморбідної алергічної патології: ВШ = 2,2 (95%ДІ 0,8-5,8), ВР = 1,4 (95%ДІ 0,6-3,4), АР = 0,19.

Слід зауважити на тому, що обтяженість сімейного алергологічного анамнезу, визначена за допомогою генеалогічного індексу, у групах порівняння практично збігалася ( $0,14 \pm 0,02$  у.о. у ІБ та  $0,13 \pm 0,02$  у.о. у ПБ підгрупі,  $P_t > 0,05$ ).

Сприятливіші показники соціально-економічного статусу визначалися серед родин представників ПБ підгрупи, в яких у 26,7% випадків (проти 23,3% у ІБ підгрупі,  $P_f > 0,05$ ) обидва батьки мали постійне місце працевлаштування, а

відсутності працевлаштування обох батьків не траплялося взагалі (проти 25,0% спостережень у ІБ клінічній підгрупі). Окрім того, кожний десятий пацієнт ІБ підгрупи був сиротою, або виховувався у неповній сім'ї (13,3%), на противагу цьому у ІІБ підгрупі таких випадків було незначно менше (10,0%,  $P_f > 0,05$ ).

Відбитком несприятливого соціального оточення хворих ІБ підгрупи було і те, що випадки відсутності тютюнопаління в родинах траплялися з частотою лише 37,5% на противагу 83,3% спостережень у ІІБ підгрупі ( $P_f < 0,05$ ).

Схильність до надмірної маси тіла була виразнішою у представників ІІБ підгрупи, хоча при обстеженні ІМТ у ІБ підгрупі у середньому становив  $19,4 \pm 1,0$  кг/м<sup>2</sup> проти  $18,7 \pm 1,0$  кг/м<sup>2</sup> у ІІБ клінічній підгрупі, ( $P_t > 0,05$ ). Показники ризику меншої за вікову норму маси тіла переважали у хворих ІБ підгрупи: ВШ = 26,4 (95% ДІ 3,5-200,5), ВР = 2,15 (95% ДІ 0,3-15,7), АР = 0,51. А шанси мати надлишкову масу тіла були вірогідно вищими у групі дітей із СК більше 105,0 нг/мл: ВШ = 3,7 (95% ДІ 1,8-7,5), ВР = 1,7 (95% ДІ 1,0-3,1), АР = 0,30.

Порівняльний аналіз показників контролю над симптомами БА за допомогою більшої КІО-шкали наведений у табл.3.15.

Наведені гірші показники контролю пБА у дітей підгруп порівняння могли пояснюватися не лише порушенням кортизол-продукувальної функції наднирників, але й низькою прихильністю хворих до призначеної терапії.

Таблиця 3.15

Порівняльна оцінка контролю пБА в міжприступному періоді у дітей клінічних підгруп порівняння ( $M \pm m$ )

Показники контролю бронхіальної астми (в балах)		Клінічні підгрупи		Pt
		ІБ (n=32)	ІІБ (n=33)	
Клінічні симптоми захворювання	Симптоми захворювання денні	2,59±0,17	2,42±0,17	>0,05
	Симптоми захворювання нічні	1,72±0,15	1,39±0,14	<0,05
	β2-агоністи за потребою	1,72±0,15	1,69±0,16	>0,05
	Обмеження фізичної активності	2,35±0,12	2,39±0,15	>0,05
	Частота госпіталізацій	2,0±0,05	1,78±0,08	<0,05

Продовження табл. 3.15

Частота загострень	1,0±0,12	0,78±0,14	>0,05
Позапланові звернення до лікаря	2,63±0,11	2,49±0,12	>0,05
Сума балів	14,25±0,24	12,84±0,69	<0,05

Таким чином, гірше пБА контролювалася у хворих із значеннями СК, що не досягали середньо групової величини, що частково можна було пояснити порушенням кортизол-продукувальної функції наднирників при тривалішому використанні іГКС-терапії за тяжкої (у 61% хворих) форми захворювання. Так, високі дози іГКС отримували 13,3% дітей ІБ та лише 9,75% пацієнтів ІБ підгрупи, середні дози відповідно 20,0 та 26,8% хворих, а низькі дози даних лікарських середників – 66,7 та 63,4% школярів відповідно ( $P_f > 0,05$ ).

Виявлені відмінності у контролі пБА могли пояснюватися також і тим, що 44,4% представників даної підгрупи не дотримувалися режиму призначеної терапії іГКС (у ІБ підгрупі таких хворих було лише 11,8%,  $P_f < 0,05$ ).

У цілому, частка хворих із незадовільним контролем пБА у ІБ підгрупі сягала 34,4% та була майже вдвічі меншою серед хворих ІБ підгрупи (18,2%,  $P_f < 0,05$ ). Отже за нижчого вмісту у крові кортизолу у дітей зростав ризик втрати контролю пБА: ВШ = 2,4 (95% ДІ 1,3-4,6), ВР = 1,5 (95% ДІ 1,0-2,4), АР = 0,21.

Установлені кореляційні статистично значимі зв'язки вмісту кортизолу у сироватці крові з дозою швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів ( $R=0,32$ ), а також застосованими пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами ( $R=-0,54$ ), якими посилювали протизапальний ефект іГКС.

У табл.3.16 наведені порівняльні показники спірографічного бстеження дітей клінічних підгруп порівняння.

Таблиця 3.16

Середні показники спірографічного обстеження у дітей підгруп порівняння ( $M \pm m$ )

Спірографічний показник	ІБ підгрупа	ІІБ підгрупа	Pt
ОФВ <sub>1</sub> (%)	81,16±3,26	87,17±3,47	>0,05
ЖЄЛ (%)	88,63±3,03	95,43±3,16	>0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,95±0,04	0,86±0,04	>0,05
ІБС ОФВ <sub>1</sub> (%)	10,24±2,71	10,80±2,40	>0,05
ІБД ОФВ <sub>1</sub> (%)	14,27±3,84	15,46±2,32	>0,05
ПЛБ ОФВ <sub>1</sub> (%)	21,94±4,74	24,91±3,43	>0,05

Отже, у хворих на пБА дітей залежно від концентрації СК вірогідних відмінностей у показниках спірографії не відмічено. Так, показники ризику зменшення індексу Генслера менше 0,7 (70,0%) у представників ІІБ підгрупи становили: ВШ = 2,1 (95% ДІ 0,9-5,0), ВР = 1,4 (95% ДІ 0,6-3,0), АР = 0,17.

### **3.5. Особливості перебігу бронхіальної астми залежно від функції прищитових залоз у хворих із різним обсягом базисної терапії іГКС**

Підставою для дослідження виступало те, що на тлі хронічних алергічних захворювань у дітей дослідники знаходять ознаки дезінтеграції в системі нейроендокринної регуляції через виснаження компенсаторних механізмів. Цьому сприяє тривалий та/або тяжкий перебіг пБА та ліберальне застосування глюкокортикоїдних препаратів, що проявляється зниженням продукції кортизолу, підвищенням синтезу паратиреоїдного гормону з наступним формуванням остеопенії та остеопорозу [82].

Середня концентрація ПТГ у сироватці крові дітей становила  $22,68 \pm 5,58$  пг/мл, що вкладається в нормальні значення (за даними виробника норма становить 10,4-66,5 пг/мл). Проте, розподіл одержаних показників дозволив встановити, що у 32,2% хворих отримані нульові значення, у 20,0% - вони не досягали нижньої межі норми, у 8,9% - були вищими за верхню межу, і лише у 38,9% потрапляли у коридор нормальних значень. Нами показано, що вірогідно відрізнялася концентрація ПТГ у сироватці крові хворих із неконтрольованою пБА ( $11,08 \pm 4,5$  пг/мл) та у хворих із контрольованим перебігом недуги –  $51,5 \pm 3,5$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), що свідчило лише про незначну тенденцію (у межах нормальних значень) до зменшення функції прищитових залоз при неконтрольованому перебігу БА. Оскільки синтез паратгормону стимулюється рівнем іонізованого кальцію сироватки, наші результати непрямо підкреслювали наявність нормокальціємії на тлі базисного застосування іГКС [83], проте дозволяли припустити наявність зрушень у системі фосфорно-кальцієвого обміну.

Зважаючи на таку тенденцію, для дослідження особливостей персистування БА у пацієнтів залежно від вмісту в сироватці паратгормону, створено дві підгрупи порівняння. ІС підгрупу сформували 30 хворих, рівень паратгормону (ПТГ) у сироватці крові яких перевищував 10,0 пг/мл, а ІС – 35 дітей, хворих на пБА, з нижчими значеннями функції прищитових залоз. Вивчення клінічно-інструментальних особливостей перебігу астми проводилося з урахуванням того, що нормою для вмісту ПТГ у сироватці є значення у межах коридору 10,4-66,5 пг/мл (за даними виробника).

За основними клінічними ознаками підгрупи були зіставлюваними. Так, середній вік представників ІС підгрупи становив  $10,54 \pm 0,52$  року, а ІС підгрупи –  $10,28 \pm 0,6$ , при цьому тривалість захворювання відповідно сягала  $4,76 \pm 0,78$  та  $3,81 \pm 0,57$  року ( $P > 0,05$ ). Хлопчиків у ІС підгрупі було незначно більше (69,2 проти 50,0%), а дівчаток відповідно дещо менше (30,7 проти 50,0%) (в усіх випадках  $P > 0,05$ ).

Удвічі більшою виявилася частка легкого перситування БА у дітей із ПТГ сироватки більше 10,0 пг/мл, але у кожного другого хворого мала місце тяжка перситувальна форма астми (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Тяжкість і форма бронхіальної астми у дітей залежно від вмісту паратиреоїдного гормону сироватки крові ( $P \pm m$ )

Характеристика пБА	ІС підгрупа (n=30)	ІІС підгрупа (n=35)	$P_{\phi}$
Легка	7,69	3,12	$>0.05$
Середньотяжка	42,3	59,4	$>0.05$
Тяжка	50,0	37,5	$>0.05$
Атопічна	65,4	56,3	$>0.05$
Змішана	34,6	43,7	$>0.05$

Отже у хворих зі значеннями ПТГ сироватки більше 10,0 пг/мл зростає ризик легкого перебігу пБА: ВШ = 2,6 (95% ДІ 0,7-9,9), ВР = 1,5 (95% ДІ 0,4-5,3), АР = 0,22, а також тяжкого її перситування: ВШ = 1,7 (95% ДІ 1,0-2,9), ВР = 1,3 (95% ДІ 1,0-1,8), АР = 0,13. А шанси середньо-тяжкого перситування БА зростали у хворих із нижчими за норму значеннями вмісту ПТГ у сироватці периферичної крові: ВШ = 2,0 (95% ДІ 1,2 - 3,5), ВР = 1,4 (95% ДІ 1,1 - 1,9), АР = 0,17.

Мабуть, цьому сприяло те, що у хворих ІІС підгрупи у 28,1% випадків не траплялося коморбідних захворювань на противагу представникам ІС підгрупи, де коморбідність була відсутньою лише у 15,4% випадках ( $P_{\phi} > 0,05$ ). Слід зазначити, що на першому році життя заміниками грудного молока вигодовувалися 15,4% дітей ІС та лише 9,4% хворих ІІС підгрупи ( $P_{\phi} > 0,05$ ), що могло сприяти меншій алергізації білками коров'ячого молока представників ІІС підгрупи. Так, алергічний риніт реєструвався у 76,9% хворих ІС та у 59,3% пацієнтів ІІС підгрупи ( $P_{\phi} > 0,05$ ), проте поєднання декількох коморбідних

алергічних захворювань траплялося у 7,7% дітей ІС та у 12,5% хворих ІС підгрупи ( $P_f > 0,05$ ).

Задовільний соціально-економічний статус родин, де виховувалися хворі діти, відмічався у третині випадків (30,8%) у ІС підгрупі проти 18,8% у ІС підгрупі ( $P_f > 0,05$ ), причому тільки у даній підгрупі відмічена наявність сирітства – 18,8% спостережень (у ІС підгрупі таких випадків не зареєстровано). Проте частота випадків відсутності працевлаштованості обох батьків у підгрупах збігалася і становила 19,2% у ІС та 15,6% у підгрупі ІС ( $P_f > 0,05$ ).

Не виявлено суттєвих розбіжностей у частоті відхилень від нормальних вікових показників маси та зросту у дітей підгруп порівняння. Так, не досягали вікової норми за показниками маси тіла 13,3% хворих ІС та 10,5% дітей ІС підгрупи ( $P_f > 0,05$ ), а за показниками зросту – 26,7% та 21,05% хворих відповідно (в усіх випадках  $P_f > 0,05$ ). Надлишкову масу тіла мали 26,7% дітей у ІС та 21,1% хворих ІС підгрупи ( $P_f > 0,05$ ), а вищий за нормативні значення зріст – 6,7 та 5,3% пацієнтів відповідно ( $P_f > 0,05$ ).

Нами не виявлено закономірних змін вмісту ПТГ у сироватці крові у хворих залежно від дозованого навантаження препаратами іГКС, за винятком діапазону високих доз (табл. 3.18)

Таблиця 3.18

Розподіл доз іГКС у представників підгруп порівняння ( $P \pm m$ )

Характеристика базисного лікування	ІС підгрупа (n=30)	ІС підгрупа (n=35)	$P_f$
Низькі дози іГКС	15,4	31,3	$>0,05$
Середні дози іГКС	34,6	46,9	$>0,05$
Високі дози іГКС	50,0	21,8	$<0,05$

Отже, за низького вмісту ПТГ у сироватці крові діти вірогідно частіше отримували терапію низькими та середніми дозами іГКС: ВШ = 3,6 (95% ДІ 1,9

- 6,6),  $BP = 2,0$  (95% ДІ 1,6 - 2,5),  $AP = 0,31$ . Мабуть, високі дози сприяли певною мірою розвитку остеопорозу і вимиванню кальцію з кісток, що у свою чергу, стимулювало синтез паратиреоїдного гормону.

Всупереч цьому, ми не отримали статистично значущих розбіжностей вмісту кальцію сироватки у хворих клінічних підгруп порівняння. Так, у дітей із вмістом ПТГ  $>10,0$  пг/мл вміст кальцію становив  $2,39 \pm 0,01$  ммоль/л (мінімальне значення 2,28, максимальне 2,44 ммоль/л). У представників ІС підгрупи ці маркери становили  $2,38 \pm 0,008$  ммоль/л (мінімальне 2,32, максимальне 2,42 ммоль/л) ( $P_t > 0,05$ ). Не впливала на рівень сироваткового кальцію і контрольованість БА: у хворих із контрольованою пБА кальцій сироватки у середньому становив  $2,38 \pm 0,04$  ммоль/л, а за неконтрольованого перебігу –  $2,41 \pm 0,01$  ммоль/л ( $P_t > 0,05$ ).

Особливості контролю пБА у дітей підгруп порівняння наведені табл.3.19.

Таблиця 3.19

Порівняльна оцінка контролю пБА в міжприступному періоді у дітей клінічних підгруп порівняння ( $M \pm m$ )

Показники контролю бронхіальної астми (в балах)		Клінічні підгрупи		Pt
		ІС (n=30)	ІІС (n=35)	
Клінічні симптоми захворювання	Симптоми захворювання денні	$2,39 \pm 0,21$	$2,57 \pm 0,14$	$>0,05$
	Симптоми захворювання нічні	$1,47 \pm 0,15$	$1,63 \pm 0,14$	$>0,05$
	β2-агоністи за потребою	$1,67 \pm 0,15$	$1,77 \pm 0,16$	$>0,05$
	Обмеження фізичної активності	$2,53 \pm 0,14$	$2,35 \pm 0,14$	$>0,05$
	Частота госпіталізацій	$1,9 \pm 0,07$	$1,85 \pm 0,07$	$>0,05$
	Частота загострень	$0,89 \pm 0,15$	$0,86 \pm 0,12$	$>0,05$
	Позапланові звернення до лікаря	$2,5 \pm 0,13$	$2,57 \pm 0,1$	$>0,05$
	Сума балів	$13,11 \pm 0,95$	$13,74 \pm 0,63$	$>0,05$



Таким чином, попри розбіжності за тяжкістю і дозованим навантаженням іГКС, пБА у дітей клінічних підгруп порівняння контролювалося з однаковою ефективністю. Установлені кореляційні статистично значимі зв'язки вмісту паратгормону в сироватці із тривалістю застосування системних ГКС під час нападів БА ( $R=0,72$ ), що підкреслювало вплив даних препаратів на фосфорно-кальцієвий обмін, що супроводжується остеопорозом і стимуляцією викиду ПТГ.

У табл.3.20 наведені порівняльні показники спірографічного бстеження дітей клінічних підгруп порівняння.

Таблиця 3.20

Середні показники спірографічного обстеження у дітей підгруп порівняння ( $M \pm m$ )

Спірографічний показник	ІС підгрупа	ПС підгрупа	Pt
ОФВ <sub>1</sub> ( %)	88,15±3,77	81,66±3,19	>0,05
ЖЄЛ (%)	93,81±3,87	90,91±2,72	>0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,97±0,03	0,86±0,04	=0,05
ІБС ОФВ <sub>1</sub> (%)	8,36±2,19	12,47±2,90	>0,05
ІБД ОФВ <sub>1</sub> (%)	14,07±2,45	14,56±3,61	>0,05
ПЛБ ОФВ <sub>1</sub> (%)	22,31±3,07	22,32±4,78	>0,05

Отже, у хворих зі зниженням функції прищитових залоз і меншим за норму вмістом у сироватці ПТГ відмічене виразніше порушення бронхіальної прохідності у періоді клінічного благополуччя, ніж в однолітків зі збереженою функціональною здатністю прищитових залоз: ВШ = 5,4 (95%ДІ 2,0 - 14,4), ВР = 1,8 (95%ДІ 0,7 - 4,5), АР = 0,37. Мабуть, у пацієнтів зі зменшеним вмістом ПТГ у сироватці крові, слід переглянути тактику базисного лікування з позицій «сходінка вгору».

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

На думку вітчизняних вчених [84] астма наразі асоціює з ризиком інвалідизації та смертності, негативним чином відбивається на психічних, фізичних та соціальних аспектах життя хворої дитини, морально і фінансово виснажує членів її сім'ї.

Оскільки в основі патогенезу перебігу БА лежить хронічний запальний процес [85], основою лікування залишаються інгаляційні глюкокортикостероїди, що є препаратами першої лінії [86], оскільки вони володіють виразною протизапальною активністю, посилюють апоптоз еозинофілів, що виступають одними з основних ефektorних клітин алергічного запалення, сприяють синтезу білку ліпокортину, який, у свою чергу, пригнічує активність фермента фосфоліпази А2 та синтез ряду біологічно активних речовин, зокрема, прозапальних цитокінів, лейкотрієнів, простагландинів [87].

За даними вітчизняних досліджень останніх десятиліть [88], застосування низьких та середніх доз іГКС не супроводжувалося клінічними та/або лабораторними ознаками їх негативного впливу на функціональний стан надниркових залоз, динаміку основних біохімічних показників білкового, вуглеводного, ліпідного та мінерального обмінів, а місцеві побічні ефекти траплялися лише у 2,7% випадків і не виступали протипоказаннями для подальшої терапії. Проте сучасні настанови та основні регламентуючі документи [89] рекомендують ліберальне призначення ГКС-терапії, а отже високодозова терапія у лікуванні тяжкої та складної щодо лікування пБА трапляється все частіше [90]. Разом із тим показано, що еозинофіли, на які спрямований протизапальний ефект іГКС, — не єдині ефektorні клітини, які корелюють астма-фенотипом, тяжкістю захворювання, а також чутливістю до кортикостероїдної терапії [91].

У той час як терапевтичні ефекти ГКС відомі і використовувалися протягом більш ніж 50 років, молекулярні механізми побічних ефектів іГКС є

складними, різними, і часто лише частково зрозумілими. Останні дані свідчать про те, що певні побічні ефекти трапляються завдяки трансактивації (наприклад, цукровий діабет, глаукома), інші переважно опосередковуються механізмами трансрепресії (наприклад, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі [92], або відбуваються за рахунок одночасної трансактивації трансрепресії (наприклад, остеопороз). Проте для значного числа побічних ефектів точні молекулярні механізми залишаються до сих пір невідомими [93].

При цьому недовраховання реалізації ризику розвитку системних побічних ефектів іГКС [94], зумовлених, зокрема високою ліпофільністю нових препаратів, великим обсягом розподілу, кумуляцією у тканинах, низькими сироватковими концентраціями, може призводити до погіршення стану пацієнтів, їх якості життя та ефективності базисного лікування, що негативним чином відбиватиметься на показниках контролю захворювання.

Виходячи з наведеного вище, дослідження особливостей персистування бронхіальної астми у хворих шкільного віку з урахуванням особливостей вуглеводного обміну, функції прищитових залоз, а також кортизол-продукувальної функції наднирників, представлялося актуальним і перспективним в плані розробки лікувально-профілактичних рекомендацій, розроблених на підставі виявлених змін.

Метою дослідження було підвищення ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку шляхом вивчення особливостей її персистування з урахуванням показників вуглеводного обміну, функції прищитових залоз, а також кортизол-продукувальної функції наднирників на тлі базисної терапії інгаляційними глюкокортикостеродами.

Для досягнення поставленої мети сформульовані завдання дослідження, які полягали у дослідженні клінічно-параклінічних особливостей пБА у дітей шкільного віку залежно від обсягу призначених інгаляційних глюкокортикостероїдів у складі базисної терапії, вивченні показників клініко-епідеміологічного ризику несприятливих подій у зв'язку з використанням високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС), встановленні

особливостей вуглеводного обміну та концентрацію антитіл до інсуліну у хворих залежно від обсягу доз іГКС та рівня контрольованості персистувальної бронхіальної астми (пБА), а також встановленні діагностичної цінності індексу Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) для верифікації ступеня контролю астми у дітей.

Комплексно обстежено когорту зі 65 дітей шкільного віку, хворих на (пБА). Середній вік хворих становив  $11,43 \pm 0,39$  року, дітей старше 12 років (43,08%), третину становили школярі віком від 10 до 12 років (32,31%), а найменше було пацієнтів віком 6-10 років (3,07 %).

Частка хлопчиків (81,54%) вірогідно переважала над дівчатками (18,46%,  $P < 0,001$ ), що узгоджувалося з даними літератури [95].

Тяжке перситування астма мала у третини дітей (32,31%), а дебютувала у ранньому віці ( $2,09 \pm 0,09$  року), що підкреслювало значення шкільного віку як фактору ризику розвитку тяжкої астми [96], яка розпочалася упродовж перших трьох років життя [97].

Дослідження проведене в паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом випадкової вибірки, методом „випадок-контроль”, із дотриманням основних вимог до нього. Дизайн досліджень передбачав виявлення відмінностей у характеристиках перебігу пБА у хворих шкільного віку з урахуванням особливостей базисного протизапального лікування за допомогою іГКС-препаратів. Встановлювали величину еквіпотентних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС), які у складі базисної терапії пБА, отримували обстежені пацієнти, вирізняючи тим самим режим низьких, середніх та високих доз даних препаратів. Так, найменша частка дітей отримувала низькі дози іГКС - 9,23 %, найбільша - середні дози препаратів – 61,54% хворих, а високі дози – решта 29,23% пацієнтів. При цьому, частка хворих з контрольованим перебігом БА становила 15,2%, а з незадовільним контролем- 22,3% ( $P_f > 0,05$ ).

Залежно від середньодобових еквіпотентних доз іГКС, які у складі базисного лікування отримували обстежені хворі, створено дві клінічні групи порівняння. Першу (I) групу утворили 46 дітей, які отримували препарати іГКС

у низьких і середніх дозах (у середньому  $253,95 \pm 9,98$  мкг/добу), а II (другу) групу порівняння сформували 19 однолітків, які контролювали пБА за допомогою високих доз іГКС ( $494,74 \pm 5,56$  мкг/добу). Так, беклометазон у дозованому інгаляторі отримували 28,3% хворих I групи та 57,9% дітей II групи ( $P < 0,05$ ), будесонід – 15,2% та 15,8% хворих відповідно ( $P > 0,05$ ), флютиказон – 56,5% та 26,2% дітей I та II груп відповідно ( $P < 0,05$ ).

Окрім того, проведене дослідження особливостей персистенції БА у підгрупах хворих, які створені з урахуванням медіани показників ПТГ крові та СК, а також у підгрупах, сформованих із дітей із вмістом IgG до інсуліну більше і менше 10,0 Од/мл. Вивчення клінічно-інструментальних особливостей перебігу астми проводилося з урахуванням того, що нормою для ПТГ є значення у межах коридору 10,4-66,5 пг/мл, граничне значення вмісту антитіл до інсуліну - 10 Од/мл, а вміст кортизолу в сироватці чи плазмі крові у нормі коливається в межах від 50 до 230 нг/мл (за даними виробника).

За основними клінічними показниками групи та підгрупи пацієнтів суттєво не відрізнялися.

Показано, що пБА дебютувала у дітей груп порівняння ще у ранньому віці, однак середній вік хворих, які отримували високі дози іГКС виявився більшим, що могло свідчити про наростання тяжкості запального процесу по мірі дорослішання дітей та відсутність досягнення оптимального контролю від моменту дебюту, що узгоджувалося з даними літератури [98].

Слід зауважити, що нами отримані результати, які узгоджувалися з літературними [99] щодо ролі несприятливих соціально-економічних чинників у тяжкості перебігу пБА. Зокрема, у хворих, які виховувалися у неповних сім'ях у 2,6 разу був вищим ризик використання високих доз іГКС. Показано також, що ранній контакт із білками коров'ячого молока на першому році життя у вигляді штучного вигодовування дітей вірогідно підвищував ризик потреби у високих дозах іГКС у базисному лікуванні пБА ( $V_{SH}=4,8$ ). Наші результати узгоджуються з даними літератури [100] та підкреслюють вагомість заходів по первинній профілактиці захворювання.

Значення коморбідної патології у розвитку та персистуванні БА вивчено наразі на прикладі багатьох алергічних захворювань [101]. Зокрема розглядається декілька теорій алергічного риніту при пБА, які би могли пояснити високу частоту даного захворювання з позицій теорії атопічного маршу, «єдності респіраторної системи», переважання дихання через рот, а також «систої імунної відповіді» [102]. Установлене переважання частоти алергічних реакцій на медикаменти серед хворих, які отримували високі дози іГКС, причому ризик даної події у даної групи хворих зростав у 4.5 разів, напевне, пояснювався низкою чинників ризику, які наводяться у роботах вчених [103].

Відомо, що надлишкова маса тіла значно ускладнює перебіг пБА, поглиблюючи імунологічні зсуви та сприяючи втраті контролю над захворюванням [104], [105], а ожиріння розглядають наразі як один з ендогенних чинників астми, з одного боку, а з іншого – як коморбідний стан [106], [107]. Отримане нове підтвердження ролі надмірної маси тіла в обтяженому перебігу пБА, про що свідчать численні дослідники. Установлені відмінності, які полягали у вірогідному переважанні середніх показників маси тіла у дітей II групи, удвічі більшій частці хворих із низькою відносно норми масою тіла серед представників I групи, а також підвищенні ризику потреби у високих дозах іГКС у хворих на пБА дітей, які мають надлишкову масу тіла (ВШ=1,8).

Усі наведені чинники, мабуть, сприяли тому, що частка хворих із контрольованим перебігом пБА майже удвічі переважала серед хворих I групи, що асоціювало з підвищеним ризиком даної події за використання низьких або середніх доз іГКС (ВШ=2,1). Узгоджувалося це із тяжчим клінічним перебігом пБА під час загострення у дітей, які отримували високі дози іГКС (ВШ 1,9-3,04) та могло свідчити про наявність окремого фенотипу тяжкої астми у представників II групи [108] з його чинниками ризику та особливостями клінічного перебігу. Патофізіологічним підґрунтям для тяжкого перебігу та резистентності до низьких або середніх доз іГКС міг виступати нейтрофільний

характер алергічного запалення [109], що переважав у хворих II групи. Вірогідні відмінності у середніх показниках швидкості зсідання еритроцитів та вмісту загального білку у крові у представників груп порівняння додатково підкреслювали виразність запального процесу у дітей II групи із тенденцією до перевищення вмісту загального імуноглобуліну E у сироватці крові.

Проведене вивчення спірографічних особливостей перебігу БА у дітей груп порівняння дозволило встановити ознаки порушення бронхіальної прохідності (у вигляді змін співвідношення  $ОФВ_1$  до ФЖЄЛ – індекс Генслера) у представників II групи у періоді клінічного благополуччя. Показано, що лікування за допомогою високих доз іГКС асоціювало зі зниженням показників індексу Генслера ( $<70,0\%$ ), які свідчать про обструктивний тип вентиляційних порушень [110] ( $ВШ=6,4$ ). За неконтрольованого перебігу пБА зростає ризик наведених вище результатів даного спірографічного тесту ( $ВШ=8,5$ ), який, у свою чергу, міг вважатися високо специфічним тестом щодо верифікації незадовільного контролю пБА: специфічність –  $94,44\%$  ( $95\% ДІ 87,95-98,05\%$ ), передбачувана цінність позитивного результату –  $85,69\%$  ( $95\% ДІ 70,66-94,86\%$ ), від'ємного результату –  $58,61\%$  ( $95\% ДІ 50,58-66,31\%$ ), точність тесту –  $92,2\%$  ( $95\% ДІ 67,95-92,0\%$ ), За його позитивних значень посттестова вірогідність (+) зростає на  $25,65\%$ , а за негативного результату – посттестова вірогідність (-) зменшується на  $8,61\%$ .

На противагу результатам отриманим іншими дослідниками [110], [111], чутливість даного тесту виявилася низькою ( $33,3\%$ ), можливо, через те, що індекс Генслера рядом дослідників розглядається як маркер обструктивно-рестриктивних порушень [112]. У нашому дослідженні його низькі значення супроводжувалися чіткою тенденцією до зниження лабільності бронхів у відповідь на вплив бронхопровокаційних чинників та інгаляцію швидкодіючого  $\beta_2$ -агоніста, що розглядали як прояв ймовірної ремоделювання дихальних шляхів.

Результати вивчення особливостей обміну глюкози у хворих на пБА дітей шкільного віку залежно від обсягу доз іГКС-препаратів, які вони отримують у складі базисного лікування, дозволив встановити наявні порушення утилізації

глюкози у кожного п'ятого представника обох клінічних груп порівняння. Разом із тим, у хворих II клінічної групи у 2,2 разу підвищувався ризик глікемії натще більше 5,5 ммоль/л, та глікемії через 2 год після приймання їжі більше 5,5 ммоль/л – у 1,64 разу.

Показано, що по мірі збільшення стажу захворювання на пБА виразність порушень утилізації глюкози має тенденцію до зростання як у діапазоні тощаків показників, так і у вигляді післяпрадіарної гіперглікемії, причому у представників II групи шанси таких метаболічних порушень були вищими (ВШ=2,3). Ризик гіперглікемії натще більше 5,5 ммоль/л виявився вищим серед хлопчиків у представників II групи (ВШ=3,4), післяпрадіарної гіперглікемії серед дівчаток у представниць II групи (ВШ=8,0), а також у дівчаток II групи відносно хлопчиків даної групи (ВШ=2,0).

Водночас із виявленими змінами, нами встановлені між групові розбіжності за гіпоглікемічним показником Рафальського, який непрямо відображує зменшення викиду інсуліну. Так, значення даного маркера, які не досягали 0,9 траплялися у 6,6% хворих I групи та у 15,8% представників II групи. Отже, за використання високих доз іГКС зростав ризик зниження викиду інсуліну (ВШ=2,6), що, зокрема, могло пояснюватися підвищенням антитіло утворення та аутоімунною агресією.

Відомо, що у нормі в організмі щохвилини виробляються по 20-30 тисяч молекул природних автоантитіл [113], функція яких до кінця не вивчена. З одного боку, зв'язуючись з багатьма гормонами (зокрема, інсуліном), вони запобігають їх передчасній деградації, а з іншого, свідчити про декомпенсацію вуглеводного обміну за умови перевищення фізіологічного діапазону [114]. У нашій роботі показано, що середній показник вмісту IgG до інсуліну у загальній когорті хворих становив  $25,36 \pm 2,83$  Од/мл (min – 0, max – 125,3 Од/мл), у дітей I групи він дорівнював  $23,25 \pm 2,97$  Од/мл (min – 0, max – 100,0 Од/мл), а у II групі був вірогідно вищим –  $35,43 \pm 4,85$  Од/мл (min – 0, max – 125,3 Од/мл) ( $P_t < 0,05$ ) при нормальних значеннях, які не досягають 10,0 Од/мл.



Отже, наступним етапом роботи було вивчення особливостей персистування БА у дітей за різного вмісту у сироватці крові антитіл до інсуліну. Попри відсутність вірогідних відмінностей за даними анамнезу. А також дозами препаратів іГКС у підгрупах порівняння, нами показано, що у підгрупі хворих із вищим за норму вмістом IgG до інсуліну частіше траплялися випадки надлишкової маси тіла при обстеженні у стаціонарі, а отже, підвищений вміст антитіл до інсуліну асоціював у обстежених хворих із розвитком надлишкової маси тіла (ВШ = 3,7).

Таким чином, використання високих доз іГКС асоціює з ризиком надмірної маси тіла, гіперглікемії, а також у даних хворих є вищим вміст антитіл до інсуліну. Водночас, у хворих із високими значеннями останнього імунологічного маркера автоагресії встановлений ризик надлишкової маси тіла, що, в цілому, підкреслювало наявність глибоких порушень метаболічних процесів на тлі розвитку інсулінорезистентності. Не можна впевнено виключити, що виявлені зміни є маніфестацією компонентів метаболічного синдрому на його ранніх етапах [115] і можуть бути, з патогенетичної точки зору, пояснені наступним чином. Володіючи мембранотропністю, окислювальний стрес здатен спричиняти інсулінорезистентність, яка викликає компенсаторну гіперінсулінемію, активацію симпат-адреналової системи, що, врешті, посилює подальше надлишкове утворення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів [116]. Надлишкова пероксидація ліпідів на тлі гіперсимпатикотонії неминуче призводить до зниження кровопостачання та резистентності слизової оболонки різних внутрішніх органів, у т.ч. бронхів. У ході реалізації наведених адаптивних ефектів стрес-реакції через збільшення концентрації в цитоплазмі універсального клітинного трансміттеру  $Ca^{2+}$ , активації ліпаз, фосфоліпаз і збільшення вільнорадикального окиснення ліпідів, а також мобілізації енергетичних і структурних резервів, перерозподілу кровотоку, й активації синтезу нуклеїнових кислот і білку, в організмі формуються пошкоджувальні механізми стресу, зокрема, надлишкова активація катехоламінової ланки, гіперсекреція глюкагону, кортизолу і паратгормону, які

призводять до прогресуючих порушень метаболізму та погіршення перебігу БА.

Дійсно, високі титри антитіл класу IgG до інсуліну ( $>20$  Од/мл) у сироватці крові асоціювали з підвищеним ризиком неконтрольованого перебігу БА (ВШ=1,3), низький вміст, натомість, оптимізував клініко-епідеміологічні шанси досягнення контрольованого перебігу астми (ВШ=6,3), а зниження індексу Генслера у хворих із високим вмістом антитіл до інсуліну підкреслювало виразність обструктивних змін бронхів на тлі їх підвищеної лабільності

З огляду на наведене вище, наступним етапом роботи було вивчення особливостей перебігу пБА у хворих залежно від вмісту кортизолу в сироватці крові. Показано, що вміст СК нижче від медіанного значення (105,0 нг/мл) асоціював полікоморбідністю (ВШ=2,2), а коморбідний алергічний риніт частіше траплявся при вищих за медіану значеннях СК (ВШ=2,5). Тільки 37,5% представників ІБ підгрупи не знаходилися в умовах згубного впливу тютюнового диму проти 83,3% дітей ІБ підгрупи, причому в родинях останніх не траплялося випадків відсутності працевлаштування батьків (у ІБ групі таких було 25,0%). Можливо, гірші соціально-економічні умови виховання дітей ІБ підгрупи сприяли тому, що в них начо вищим був ризик дефіциту маси тіла (ВШ=26,4) та істотно гіршими результати контролю над захворюванням (частка неконтрольованої астми – 34,4%). Разом із тим, хворі із СК більше 105,0 нг/мл мали вищі шанси надлишкової маси тіла (ВШ=3,7) та кращі результати контролю пБА. Слід зазначити, що частка хворих із тяжкою формою БА переважала у ІБ підгрупі, ці діти дещо частіше отримували високі дози іГКС, а 44,4% пацієнтів не дотримувалися рекомендацій лікаря.

Варто зазначити, що виявлене нами зниження кортизол-продукувальної функції наднирників могло свідчити не лише про наявність неповної ремісії захворювання, але й підкреслювати виснаження забезпеченості дитячого організму до стресової ситуації, пов'язаної із загостренням пБА та про виснаження регуляторної функції гіпоталама-гіпофізарно-наднирникової

системи [117]. Так, за умови зниження вмісту СК нижче за медіану зростає ризик втрати контролю над пБА (ВШ=2,4).

Наступним етапом роботи було дослідження особливостей перебігу пБА у дітей за різного вмісту у сироватці крові паратиреоїдного гормону (ПТГ), що відображало функцію прищитових залоз. Установлено, що середня концентрація ПТГ у сироватці крові дітей загальної вибірки становила  $22,68 \pm 5,58$  пг/мл, а розподіл одержавних показників свідчив, що у 32,2% хворих отримані нульові значення, у 20,0% - вони не досягали нижньої межі норми. Нами показано, що вірогідно відрізнялася концентрація ПТГ у сироватці крові хворих із неконтрольованою пБА ( $11,08 \pm 4,5$  пг/мл) та у хворих із контрольованим перебігом недуги –  $51,5 \pm 3,5$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), що свідчило лише про незначну тенденцію (у межах нормальних значень) до зменшення функції прищитових залоз при неконтрольованому перебігу БА.

Виходячи з цього, залежно від мінімально нормального вмісту ПТГ у сироватці крові (10,0 пг/мл), створено дві підгрупи з перевищенням даного значення (ІС підгрупа), та нижче зазначеного рівня (ІС підгрупа). Принципових розбіжностей за ступенем тяжкості, формою, а також іншими клінічними показниками у підгрупах порівняння не встановлено. Хоча за умови вищого вмісту ПТГ дещо зростає ризик маргінальної тяжкості хвороби: для легкого персистування ВШ=2,6, а для важкого ВШ=1,7.

Для хворих із нижчим за норму вмістом СК характерними були переважання алергічної полікоморбідності (12,5% проти 7,7%), гірший соціально-економічний рівень родин, а також наявність сирітства і напівсирітства у 18,8% випадків.

Важливо, що представники ІС підгрупи удвічі частіше отримували низькі дози препаратів базисного лікування (ВШ=2,6) та майже у 2,5 рази рідше – високі дози іГКС, проте вірогідних розбіжностей за рівнем контролю у підгрупах не відмічено. Разом із тим, у дітей із низьким рівнем ПТГ мало місце вірогідно виразніше порушення вентиляційної функції бронхів при проведенні

спірографічного обстеження (ВШ=5,4) що вимагало зміни тактики базисної терапії у таких хворих за принципом «сходінка вгору».

Отже, підсумовуючи результати наших досліджень слід зауважити, що врахування особливостей дозового навантаження препаратами іГКС при лікуванні пБА у дітей шкільного віку дозволяє встановити окремі характеристики, що диктують необхідність індивідуалізованої розробки тактики протизапальної терапії. Особливої виразності ці зміни набувають у хворих із коморбідністю, змінами у регуляторних системах, підвищенням вмісту природних аутоантитіл, коливаннями гормонів адаптаційної системи. На наш погляд, такі пацієнти становлять групу ризику по формуванню незворотніх змін дихальних шляхів, формуванню метаболічного синдрому тощо, що вимагає персоніфікованого підходу до їх лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Інгаляційні глюкокортикостероїди є препаратами першої лінії у базисному лікуванні персистувальної бронхіальної астми у дітей шкільного віку, яка характеризується тяжким перебігом у третини (32,3%) хворих, відсутністю задовільного контролю у кожній п'ятій (22,5%) дитини, а в лікуванні найчастіше використовуються середні дози (61,5%) іГКС, найменше – низькі (9,2%), а у третини пацієнтів (29,2%) високі дози даних лікарських середників.

2. Потреба у використанні високих доз іГКС препаратів зростає у дітей за дебюту захворювання у ранньому віці, штучного вигодовування на першому році життя (ВШ=4,8), вихованні дітей у неповних сім'ях (ВШ=2,6), коморбідності з алергічним ринітом (60,0%) та медикаментозної алергії (ВШ=4,5), а також надлишкової маси тіла (ВШ=1,8).

3. Патофізіологічним підґрунтям нечутливості до низьких і середніх доз іГКС є нейтрофільний та більш виразний характер запального процесу, що призводив до збереження порушень вентиляційної функції бронхів у постприступному періоді (ВШ=6,4), а клінічними особливостями перебігу астми, яка контролюється високими дозами іГКС, виступає тяжчий характер бронхообструктивного синдрому у період загострення астми (ВШ 1,9-3,0).

4. У хворих на бронхіальну астму школярів виявлені порушення утилізації глюкози, які мають підвищені шанси на тлі використання високих доз іГКС (ВШ=2,3), причому у даній групі хворих дані зміни переважають у хлопчиків (ВШ=3,4) натще, а у дівчаток (ВШ=2,0) через 2 години після прийому їжі, що супроводжується зниженням викиду інсуліну (ВШ-2,6) внаслідок підвищеного утворення антитіл класу IgG до інсуліну ( $P < 0,05$ ), втратою оптимального контролю над хворобою (ВШ=1,3) з формуванням лабільності бронхів та ознаками збереження обструктивно-рестриктивних змін.

5. Зниження кортизол-продукувальної функції наднирників асоціює з полікоморбідністю (ВШ=2,2), несприятливим впливом низьких соціально-економічних умов виховання, дефіцитом харчового статусу (ВШ=26,4) та втратою контролю над недугою у кожній третій дитини (34,4%), переважанням

тяжкої її форми (61,0%) і тенденцією до частішого використання високих доз іГКС ( $P_{\phi} > 0,05$ ).

6. У 52,2% хворих на бронхіальну астму школярів вміст у сироватці паратиреоїдного гормону не досягає нормальних значень, за неконтрольованого перебігу він знижується у 5 разів, а також корелює з тривалістю застосування системних ГКС під час нападів БА ( $R=0,72$ ). У хворих за нижчого за норму вмісту паратгормону у крові у 2,5 разу рідше використовувалися високі дози іГКС на тлі ризику збереження порушень вентиляційної функції (індекс Генслера менше 70,0%) дихальних шляхів ( $VШ=5,4$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У менеджменті персистувальної бронхіальної астми для верифікації контролю слід використовувати індекс Генслера, який володіє високою специфічністю щодо втрати контролю, та при значеннях індексу менше 70,0% слід переглянути терапію за принципом «сходінка вгору».
2. Первинні профілактичні заходи щодо формування астма-фенотипу у дітей слід проводити з урахуванням негативної ролі раннього штучного вигодовування, низького соціально-економічного статусу родин, гіперчутливості до медикаментів, алергічного риніту, а також надлишкової маси тіла.
3. Хворим на бронхіальну астму школярам, які отримують високі дози препаратів іГКС, слід визначати глікемічний профіль, вміст антитіл класу IgG до інсуліну, контролювати масу тіла та, при резистентності до терапії, вносити корективи у лікувальну тактику з урахуванням нейтрофільного характеру запального процесу та ролі коморбідної патології.
4. При недосягненні контролю над астмою за неможливості проведення спірографії хворих зі зниженням функції прищитових залоз і вмістом у сироватці паратиреоїдного гормону менше 10,0 пг/мл, слід переглянути тактику базисного лікування з позицій «сходінка вгору».

## Перелік використаних джерел.

1. [Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A](#), et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. [J Allergy Clin Immunol](#). 2011 Feb;127(2):355-60. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). URL: [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf)
3. [Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW](#), et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. [J Allergy Clin Immunol](#). 2010 Oct;126(4):798-806. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.026.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. [National Heart, Lung, and Blood Institute \(US\)](#); 2007. 74 p.
5. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance longacting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. [J Allergy Clin Immunol](#) 2007 Feb;119(2):344-50.
6. Chanez P, Bourdin, A, Vachier I, Godard P, Bousquet, J, Vignola AM. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. [Proceedings of the American Thoracic Society](#). 2004;1(3):184-90
7. Feltis BN, Wignarajah D, Reid DW, Ward C, Harding R, Walters EH. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma. [Thorax](#). 2007 Apr;62(4):314-9.
8. Brannan JD. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. [Chest](#). 2010 Aug;138(2 Suppl):11-7. doi: 10.1378/chest.10-0231.
9. Fanta CH. Asthma. [N Engl J Med](#). 2009 Mar 5;360(10):1002-14. doi: 10.1056/NEJMra0804579.



10. Dahi R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. [Respir Med.](#) 2006 Aug;100(8):1307-17.
11. [Rossi GA](#), [Cerasoli F](#), [Cazzola M](#). Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement. [Pulm Pharmacol Ther.](#) 2007;20(1):23-35.
12. [Hanania NA](#), [Chapman KR](#), [Kesten S](#). Adverse effects of inhaled corticosteroids. [Am J Med.](#) 1995 Feb;98(2):196-208.
13. [Lötvall J](#), [Akdis CA](#), [Bacharier LB](#), [Bjermer L](#), [Casale TB](#), [Custovic A](#), et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):355-60. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
14. Фещенко Ю.И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. *Астма та алергія.* 2002. № 2. С. 65-68.
15. [Braman SS](#). The global burden of asthma. [Chest.](#) 2006 Jul;130(1 Suppl):4-12.
16. [Busse W](#), [Corren J](#), [Lanier BQ](#), [McAlary M](#), [Fowler-Taylor A](#), [Cioppa GD](#), et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Aug;108(2):184-90.
17. Georgitis JW. The 1997 asthma management guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. *Chest.* 1999 Jan;115(1):210-7.
18. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):332-6.
19. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131008\\_0868.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html).

20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update).  
URL: [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf).
21. Farber HJ, Silveira EA, Vicere DR, Kothari VD, Giardino AP. Oral Corticosteroid Prescribing for Children With Asthma in a Medicaid Managed Care Program. *PEDIATRICS*. 2017;139(5): 41-46. doi: 10.1542/peds.2016-4146.
22. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary report 2007. URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthsumm.pdf>.
23. Lipworth BJ. **Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis.** *Arch Intern Med*. 1999 May 10;159(9):941-55.
24. Russel G. Very high dose inhaled corticosteroids: panacea or poison? *Arch Dis Child*. 2006 Oct; 91(10): 802–804. doi: [10.1136/adc.2006.098616](https://doi.org/10.1136/adc.2006.098616).
25. Packe GE, Douglas JG, McDonald, AF, [Robins SP](#), [Reid DM](#). Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax*. 1992 Jun;47(6):414–417.
26. Toogood, JH, Crilly, RG, Jones, G, et al Effect of high-dose inhaled Budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138,57-61
27. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, [Edwards C](#), [Finlay AY](#). Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ*. 1990 Jun 16;300(6739):1548-51.
28. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):8-14.
29. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med*. 1995 Feb;98(2):196-208.
30. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Sep;112(3):469-78.

31. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*. 2006 May;61(5):518-26.
32. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: Current understanding and review of the literature. *Chest*. 2004 Jul;126(1):213-9.
33. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb;99(2):186-93.
34. Shawn NJ, Edmunds AT. Inhaled beclomethasone and oral candidiasis. *Arch Dis Child*. 1986 Aug;61(8):788-90.
35. Linder N, Kuint J, German B, Lubin D, Loewenthal R. Hypertrophy of the tongue associated with inhaled corticosteroid therapy in premature infants. *J Pediatr*. 1995 Oct;127(4):651-3.
36. Held E, Ottevanger V, Petersen CS, Weisman K. Perioral dermatitis in children under steroid inhalation therapy. *Ugeskr Laeger*. 1997 Nov 17;159(47):7002-3.
37. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruising and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J*. 1998 Jul;12(1):130-5.
38. Berger WE. Ciclesonide: a closer look at its systemic and oropharyngeal safety profile. *Curr Drug Saf*. 2006 Aug;1(3):265-70.
39. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002 Dec;87(6):457-61.
40. Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):79-86. doi: 10.1183/09031936.00080912.

41. Paton J, Jardine E, McNeil E, Beaton S, Galloway P, Young D, et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child*. 2006 Oct;91(10):808-13.
42. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J*. 2003 Apr;21(4):633-6.
43. [Drake AJ](#), [Howells RJ](#), [Shield JP](#), [Prendiville A](#), [Ward PS](#), [Crowne EC](#). Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ*. 2002 May 4;324(7345):1081-2.
44. Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT, et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J*. 2002 Jun;19(6):1207-9.
45. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010 Nov;123(11):1001-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
46. Lelii M, Principi N, Esposito S. Transient symptomatic hyperglycaemia secondary to inhaled fluticasone propionate in a young child. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16:9. doi: 10.1186/s12890-016-0170-z.
47. Qaqundah PY, Sugerman RW, Ceruti E, Maspero JF, Kleha JF, Scott CA, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in pre-school-age children with asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2006 Nov;149(5):663-670.
48. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med*. 1990 Nov;84 Suppl A:25-9.
49. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet*. 1996 Jul 6;348(9019):27-9.

50. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, Lipworth BJ. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Thorax*. 1996 Mar; 51(3):262–266.
51. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: A case-control study. *Chest*. 2013 Dec;144(6):1788-1794. doi: 10.1378/chest.13-0871.
52. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013 Dec;68(12):1105-13. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203175.
53. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9.
54. Strong K, Mathers C, Epping-Jordan J, Beaglehole R. Preventing chronic disease: a priority for global health. *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):492-4.
55. Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1667-71.
56. Van Gaal LF, [Mertens IL](#), [De Block CE](#). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):875-80.
57. Wilson AM, Blumsohn A, Jung RT, Lipworth BJ. Asthma and Cushing's syndrome. *Chest*. 2000 Feb;117(2):593-4.
58. [Dubus JC](#), [Marguet C](#), [Deschildre A](#), [Mely L](#), [Le Roux P](#), [Brouard J](#), et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy*. 2001 Oct;56(10):944-8.
59. Storms WW, Then C. Clinical adverse effects of inhaled corticosteroids: results of a questionnaire survey of asthma specialists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 May;80(5):391-4.
60. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України /Ю.Г. Антипкін та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 1(65). С. 65-69. **Стаття на українській мові, сторінки 95-99..**
61. [Bousquet J](#), [Busse WW](#). Section 1. EPR-3 versus GINA 2008 Guidelines - Asthma Control and Step 3 Care: Highlights of the Asthma Summit 2009: Beyond

the Guidelines. [World Allergy Organ J.](#) 2010 Feb; 3(2): 16–22. doi: [10.1097/WOX.0b013e3181cb90c3](#)

62. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста /Л.А. Безруков и др.; под ред. А.Ф. Мозолевского. Черновцы, 1989. 23 с.

63. [Boulet LP](#), [Boulet V](#), [Milot J](#). How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest.* 2002 Dec;122(6):2217-23.

64. Новик Г.А., Боричев А.В. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): учеб. пособ. /под ред. И.М. Воронцова. Санкт-Петербург: ГПМА, 2007. 68 с.

65. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1972 Dec; 47(256):882–9.

66. Дементьева М.П. Исследование функции внешнего дыхания. Клиническая интерпретация данных спирографии: метод. пособ. для самостоятельной работы студентов и врачей. Владивосток, 1995. 49 с.

67. Подольная М.А., Кобринский Б.А. Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска. *Российский вестник пернатология и педиатрии.* 2000. № 6. С. 52-54.

68. [Lang A](#), [Mowinckel P](#), [Sachs-Olsen C](#), [Riiser A](#), [Lunde J](#), [Carlsen KH](#), et al. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes. [Pediatr Allergy Immunol.](#) 2010 Sep;21(6):945-53. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01072.x.

69. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины /Р. Флетчер и др.; пер. с англ. С.Е. Бащинского. 3-е изд. Москва: Медиа Сфера, 2004. 352 с.

70. Sweatman J. [Good clinical practice: a nuisance, a help or a necessity for clinical pharmacology?](#) [Br J Clin Pharmacol.](#) 2003 Jan; 55(1):1-5. doi: [10.1046/j.1365-2125.2003.01713.x](#).

71. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Mar;117(3):487-94.

72. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Лечебное дело*. 2014. № 1. С. 18-26.
73. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней /С.Г. Макарова и др. *Педиатрическая фармакология*. 2015. Т. 12, № 1. С. 67-73.
74. Holgate ST, Arshad SH. The year in allergy 2003. Taylor & Francis; 2003. 317 p.
75. Ожирение и бронхиальная астма /Н.Г. Астафьева и др. *Лечащий врач*. 2014. Т. 5, № 4. С.100-105.
76. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Jan;92(1):32-9.
77. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim SA, Chung KF, Barnes PJ. (1999). Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. [Am J Respir Crit Care Med](#). 1999 Nov;160(5 Pt 1):1532-9.
78. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. [J Allergy Clin Immunol](#). 2009 Dec;124(6):1210-6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
79. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11. №. 4. С. 160-163.
80. Яровой С.П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 2, Ч. 3(58). С. 286-288.
81. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. [Am J Respir Crit Care Med](#). 2011 Feb 15;183(4):441-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0603OC.

82. Арсеньева Е.Н. Гормональный статус при соматических болезнях детей: автореф. дис. ... доктора биол. наук. Москва, 2004. 32 с.
83. Сравнительная оценка влияния системных и ингаляционных глюкокортикостероидов на кальций-фосфорный обмен при бронхиальной астме /Б.И. Гельцер и др. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2005. Вып. 21.С. 24-27.
84. Беш Л.В., Новікевич С.З. Базисна терапія бронхіальної астми у дітей: наскільки адекватною вона є сьогодні. [\*Запорожский медицинский журнал\*](#). 2009. № 5. С. 89-91.
85. Безруков Л.О., Колоскова О.К. Хронічне запалення дихальних шляхів та атопія – характерні особливості бронхіальної астми в дітей. *Здоровье ребенка*. 2008. №. 1. С. 10.
86. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе /Е.А. Вишнева и др. *Педиатрическая фармакология*. 2013. Т. 10, № 4. С. 60-72.
87. Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка*. 2012. №. 5. С. 40.
88. Курашова О.М. Клініко-лабораторний аналіз ефективності і безпечності інгаляційних глюкокортикостероїдів у базисній терапії бронхіальної астми у дітей різного віку: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2001. 20 с.
89. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2014. Bethesda MD: National Heart, Lung and Blood Institute; 2014. 132 p.
90. Adams A, Saglani S. Difficult-to-treat asthma in childhood. [\*Paediatr Drugs\*](#). 2013 Jun;15(3):171-9. doi: 10.1007/s40272-013-0025-5.
91. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, [\*Gibson PG\*](#). Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006 Jan;11(1):54-61.



92. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. [Am J Med.](#) 2002 Jul;113(1):59-65.
93. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. [Pharmacol Ther.](#) 2002 Oct;96(1):23-43.
94. [Harrison TW](#), [Wisniewski A](#), [Honour J](#), [Tattersfield AE](#). Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. *Thorax.* 2001 Mar;56(3):186-91.
95. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. [Arch Dis Child.](#) 2003 Jul;88(7):587-90.
96. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy.* 2008 Aug;63(8):1054-60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x.
97. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008 Sep 20;372(9643):1058-64. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61447-6.
98. Петровский Ф. И., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Деев И.А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей /Ф.И. Петровский и др. *Аллергология.* 2004. № 2. С. 48-55.
99. Заболотских Т.В., Мизерницкий Ю.Л. Значение социальных факторов при бронхиальной астме у детей. В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 4. /под ред. Ю.Л. Мизерницкого. Москва, 2004. С. 196-201.
100. Risk factors of bronchial asthma in children /Kostromina V.P. et al. *Астма та алергія.* 2013. № 2. С. 21-23.

101. Prosser R, Carleton B, Smith A. The comorbidity burden of the treated asthma patient population in British Columbia. *Chronic Dis Can*. 2010 Mar;30(2):46-55.
102. Клименко В.А., Романова А.С. Почему не удается достигнуть контроля бронхиальной астмы: коморбитные состояния. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. № 2, Спецвип. С. 8-10.
103. Пухлик Б.М. Еще раз о лекарственной аллергии. *Новости медицины и фармации*. 2009. № 11-12. С. 18.
104. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: common early-life influences in the inception of disease. [J Allergy Clin Immunol](#). 2008 May;121(5):1075-84; quiz 1085-6. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.005.
105. [Lugogo NL](#), [Kraft M](#), [Dixon AE](#). Does obesity produce a distinct asthma pheno-type. [J Appl Physiol \(1985\)](#). 2010 Mar;108(3):729-34. doi: 10.1152/jappphysiol.00845.2009.
106. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением /А.П. Волосовец и др. *Здоровье ребенка*. 2015. № 8 (68). С. 51-55.
107. Бронхиальная астма и ожирение. Все начинается с детства /Т.Н. Суровенко и др. *Доктор. Ру*. 2016. № 6(123). С. 12–17.
108. Факторы риска тяжелой бронхиальной астмы у детей /А.В. Камаев и др. *Аллергология*. 2005. № 1. С. 3-7.
109. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1, GSTM1, CYP2E1 и CYP2C19 у больных атопической бронхиальной астмой /Е.Ю. Брагина и др. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2005. № 3. С. 121-125.
110. Анализ согласованности некоторых референсных систем при интерпретации результатов спирометрии /М.Ю. Каменева и др. *Российский семейный врач*. 2012. Т. 16, № 2. С. 23-28.
111. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. Москва: Бином, 2012. 104 с.

112. Завьялова А.А., Щербина Ф.А., Смолина В.С. Сезонные изменения проходимости воздухоносных путей у детей среднего школьного возраста - жителей Европейского Севера. *Экология человека*. 2012. № 4. С. 34-38.
113. Полетаев А.Б. Регуляторные аутоантитела. Сб.: Моноклональные антитела в нейробиологии. Новосибирск: Офсет, 1995. С. 37-47.
114. Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г. Аутоантитела к инсулину, сахарный диабет 1 типа и диабетическая фетопатия. Сахарный диабет. 2000. № 4. С. 23-28.
115. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению /Е.И. Ткаченко и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 94-98.
116. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит: метод. реком. /под ред. Ивашкина В.Т. Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 2005. 17 с.
117. Характеристика адаптационного потенциала организма в период обострения бронхиальной астмы у детей /Н.Н. Каладзеи др. *Здоровье ребенка*. 2006. № 2. С. 12-14.

**Еквіпотентні дози інгаляційних глюкокортикостероїдів****Beclomethasone HFA**

- Children aged 0-4 years
  - Low dose: NA
  - Medium dose: NA
  - High dose: NA
- Children aged 5-11 years
  - Low dose: 80-160 µg
  - Medium dose: 160-320 µg
  - High dose: >320 µg
- Individuals aged ≥12 years
  - Low dose: 80-240 µg
  - Medium dose: 240-480 µg
  - High dose: >480 µg

**Budesonide powder for inhalation**

- Children aged 0-4 years
  - Low dose: NA
  - Medium dose: NA
  - High dose: NA
- Children aged 5-11 years
  - Low dose: 180-400 µg
  - Medium dose: 400-800 µg
  - High dose: >800 µg
- Individuals aged ≥12 years
  - Low dose: 180-600 µg
  - Medium dose: 600-1200 µg
  - High dose: >1200 µg

**Budesonide inhalation suspension**

- Children aged 0-4 years
  - Low dose: 0.25-0.5 mg
  - Medium dose: 0.5-1 mg
  - High dose: >1 mg
- Children aged 5-11 years
  - Low dose: 0.5 mg
  - Medium dose: 1 mg
  - High dose: 2 mg
- Individuals aged ≥12 years
  - Low dose: NA
  - Medium dose: NA
  - High dose: NA

**Flunisolide**

- Children aged 0-4 years

- Low dose: NA
- Medium dose: NA
- High dose: NA
- Children aged 5-11 years
  - Low dose: 160 µg
  - Medium dose: 320 µg
  - High dose: >640 µg
- Individuals aged ≥12 years
  - Low dose: 320 µg
  - Medium dose: 320-640 µg
  - High dose: >640 µg

#### Fluticasone HFA/metered dose inhaler (MDI)

- Children aged 0-4 years
  - Low dose: 176 µg
  - Medium dose: 176-352 µg
  - High dose: 352 µg
- Children aged 5-11 years
  - Low dose: 88-176 µg
  - Medium dose: 176-352 µg
  - High dose: >352 µg
- Individuals aged ≥12 years
  - Low dose: 88-264 µg
  - Medium dose: 264-440 µg
  - High dose: >440 µg

#### Fluticasone dry powder inhaler (DPI)

- Children aged 0-4 years
  - Low dose: NA
  - Medium dose: NA
  - High dose: NA
- Children aged 5-11 years
  - Low dose: 100-200 µg
  - Medium dose: 200-400 µg
  - High dose: >400 µg
- Individuals aged ≥12 years
  - Low dose: 100-300 µg
  - Medium dose: 300-500 µg
  - High dose: >500 µg

#### Mometasone DPI

- Children aged 0-4 years
  - Low dose: NA
  - Medium dose: NA
  - High dose: NA
- Children aged 5-11 years
  - Low dose: NA
  - Medium dose: NA
  - High dose: NA

- Individuals aged  $\geq 12$  years
  - Low dose: 200  $\mu\text{g}$
  - Medium dose: 400  $\mu\text{g}$
  - High dose:  $>400$   $\mu\text{g}$

## Додаток Б

## ВИРАЗНІСТЬ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ В НАПАДНОМУ ПЕРІОДІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Симптоми	Бали виразності бронхіальної обструкції			
	0	1	2	3
Свідомість	Збережена	Дещо збуджений	Збудження, переляк, загальмованість	Різка збудженість, пригнічення, кома
Активність	Звичайна	Збережена	Обмежена	Вимушене положення в ліжку
Кашель	Відсутній	При стимуляції	Рідкий, спонтанний	Пароксизмальний
Наявність ціанозу	Відсутній	Легкий періодичний (при навантаженні, на повітрі)	При фізичному навантаженні	Генералізований у стані спокою
Частота дихання	Вікова норма	Збільшення на 20% від норми	Збільшення на 40% від норми	Збільшення більше ніж 40% від норми
Ритм дихання	Ритмічне	Аритмічне при навантаженні	Аритмічне при навантаженні, при вдиханні 40-60% кисню	Аритмічне в стані спокою
Втягнення поступливих ділянок грудної клітки	Відсутнє	Верхнє (або крила носа)	Верхнє, нижнє	Верхнє, нижнє, міжребір'я
Співвідношення вдих/видих	Норма	Сумнівнє переважання видиху	Явне збільшення видиху	Повнє переважання видиху
Хрипи в легенях (експіраторного характеру)	Відсутні	Сумнівні	Явні під стетоскопом	Дистантні
Хрипи в легенях (інспіраторного характеру)	Відсутні	Сумнівні	Явні під стетоскопом	Зменшення або зникнення
Перкусія	Легеневий звук	Коробковий відтінок	Виразений коробковий відтінок	Сильно виразений коробковий відтінок
Частота серцевих скорочень	Вікова норма	Збільшення на 20% від норми	Збільшення на 40% від норми	Збільшення більше ніж 40% від норми

**ОЦІНКА КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В БАЛАХ ЗА  
КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЮ ОЦІНОЧНОЮ ШКАЛОЮ (КІО)**

№п/п	Симптоми захворювання	До призначення	Після призначення
1.	Симптоми захворювання денні: 0 не було за останні 3 міс. та > 1 тільки після фіз. навантаження 2 < 1 раз/місяць 3 > 1 раз/міс. але <1 раз/тиждень 4 > 1 раз/ тиждень		
2.	Симптоми захворювання нічні: 0 не було за останні 3 міс. та > 1 ≥ 1 раз/міс але <1 раз/ 2 тиж. 2 > 1 раз/ 2 тиж. але <1 раз/тиж. 3 1-3 ночі/тиж. 4 ≥ 4 ночі/тиж.		
3.	β2-агоністи за потребою: 0 не використовував 1 < 4 доз/тиждень 2 4-7 доз/тиждень 3 > 1 дози/ день 4 >4 доз/ день		
4.	Фізична активність- обмеженість: 0 ні 1 дуже незначна 2 помірна 3 середнього ст. тяжкості 4 тяжке порушення		
5.	Частота госпіталізацій: 0 вперше 1 ≤1 рази / рік 2 2-3 рази / рік 3 4-5 разів / рік 4 > 5 разів / рік		
6.	Частота загострень: 0 вперше 1 ≤1 рази/рік 2 2-3 рази/рік 3 4-6 разів/рік 4 щомісяці		
7.	Позаплановий візит до алерголога: 0 не було за останні 3 міс. та > 1 1 раз за останні 3 міс. 2 > 1 раз/ 3 міс. але <1 раз/міс. 3 1 раз/міс. 4 > 1 раз/міс.		
8.	Сума балів		



