

УДК: 616.248-053.2-07-084:575.21

**О. К. Колоскова**

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

БАГАТОРІЧНИЙ ДОСВІД РОБОТИ КАФЕДРИ ПЕДІАТРІЇ ТА ДИТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ЩОДО ОПТИМІЗАЦІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЙ ЇЇ ФЕНОТИПОВОЇ НЕОДНОРІДНОСТІ (Актова промова на засіданні вченої ради університету. Виклад основних положень)

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, профілактика, фенотипова неоднорідність.

Резюме. Огляд наукових досліджень, виконаних колективом кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб упродовж останнього десятиліття в напрямку вивчення фенотипової неоднорідності бронхіальної астми у дітей. Наводяться конкретні досягнення і наукові висновки, які є пріоритетними та значно випередили розвиток сучасних поглядів на неоднорідність захворювання. Науковий доробок кафедри представлено захищеними 3 докторськими та 16 кандидатськими дисертаціями, 1 дисертацією на етапі апробації; 1 методичними рекомендаціями МОЗ України, 9 інформаційними листами, 7 нововведеннями в Галузевому реєстрі, 34 патентами України на корисну модель, 69 раціоналізаторськими пропозиціями. За даний період надруковано 1654 роботи з вказаної наукової проблематики.

Вступ

Бронхіальну астму (БА) розглядають як одне з найбільш поширених хронічних захворювань дитячого віку, яке поєднане з широким колом невирішених медико-соціальних проблем [20, 21, 26, 34, 35]. Про невинне зростання розповсюдженості даної соціально значущої патології засвідчують результати епідеміологічних спостережень [17] щодо враженості від 1 до 18 % населення світу, з яких 5-10 % становлять діти. У 2012 році в США БА та хронічні обструктивні захворювання легень увійшли до складу п'яти найбільш ресурсомістких патологій дітей віком до 17 років, що за видатками поступаються лише психічним розладам та випереджають гострі інфекційні захворювання респіраторної системи [27]. Відомо, що серед 15 млн інвалідів у світі 1 % становлять хворі на БА, яка посідає 4 місце у структурі загальної інвалідності серед дітей віком 10-14 років. За даними офіційних статистичних джерел, в Україні у 2015 р. поширеність БА серед дітей становила 0,49 %, а захворюваність - 0,05 %; інвалідність унаслідок даного захворювання мали

2519 дітей, і впродовж 2015 року статус інвалідів отримало ще 216 хворих на БА дітей.

Однією з причин таких негативних наслідків захворювання слід вважати недостатню ефективність лікування, яке обґрунтоване з позицій запальної теорії захворювання і переконливо наведене у вигляді чисельних рекомендацій і настанов [24, 33]. Загальноприйнятим "золотим" стандартом базисного лікування атопічної бронхіальної астми є інгаляційні глюкокортикоїди (ІГКС), які можна використовувати у вигляді монотерапії та в комбінації із пролонгованими β_2 -агоністами чи інгібіторами антилейкотрієнових рецепторів [4]. Попри стрімке зростання обсягу та частоти використання контролюючої терапії при БА у дітей, а тільки у США за останні 10 років її обсяг збільшився на порядок [9], усе ж застосування стандартних протоколів лікування не завжди дозволяє досягти контроль над хворобою, що пов'язано з індивідуальними особливостями пацієнтів та фенотиповою неоднорідністю захворювання [28, 32].

Неоднорідність фенотипів БА наразі є відправною точкою для розробки нових адресних підходів до класифікації, а також досліджень механізмів розвитку та досягнення контролю захворювання у найближчому майбутньому. Фінальним підходом вважається визначення нових фенотипів на основі основних патофізіологічних механізмів (тобто концепції ендотипування) [30] для більш точного прогнозування майбутніх ризиків неконтрольованості патології. Кінцевою метою таких досліджень є розробка нових конкретних, цілеспрямованих та персоналізованих терапевтичних настанов щодо досягнення контролю з урахуванням виокремлення субгруп пацієнтів [19, 31].

Відомим є те, що у 70-80% дітей захворювання розпочинається а перші 5-6 років життя, причому в 15-20% хворих на першому році, а особливістю так званого "атопічного маршу" у цих дітей є зростання коморбідності і навантаження, асоційованими з астмою, захворюваннями з віком: коморбідний перебіг БА із алергічним ринітом та/або атопічним дерматитом становить 38% на 1-му році життя, а до 12-річного віку вже сягає 67% випадків [22]. Вагомим чинником успіху в лікуванні з використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів є раннє їх призначення, що сприяє значно кращій функції дихальних шляхів при астмі, ніж у дітей із затримкою у призначення лікування, причому за вірогідно нижчих доз препаратів [29]. При цьому головною метою лікування залишається досягнення й утримання контролю над захворюванням, у свою чергу, рівень контролю визначається як обсяг щоденного лікування, за якого адекватною є толерантність до фізичних навантажень, відсутні денні й нічні симптоми та потреба в полегшувальних препаратах, збережена звичайна повсякденна активність. Недостатній же контроль БА асоціює із різноманітними ризиками, зокрема ризиком частих і/або тяжких нападів та порушення фізіологічних темпів розвитку дитини, ризиком прогресуючого зниження функції зовнішнього дихання та побічних ефектів від застосованого лікування, а також зниження якості життя і зайвих економічних видатків у родині та суспільстві.

З урахуванням очевидної необхідності в розробці адресного лікування БА в дітей на підставі фенотипової неоднорідності захворювання, остання редакція Глобальні ініціативи з лікування і профілактики бронхіальної астми [23], досягнення оптимального контролю над симптомами астми та підтримання нормального рівню активності, а також мінімізацію майбутнього ризику загострень і невідворотного обмеження повітряного по-

току та побічних ефектів від лікування - окреслено як головні довгострокові цілі лікування. У ній вперше дані нові дефініції БА, яка визначена гетерогенним захворюванням, що, як правило, характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, в основі якого лежать різні патологічні процеси. Наголошено на тому, що наявність певних кластерів захворювання (вони визначаються демографічними, клінічними та / або патофізіологічними характеристиками), які повсякчас називають "астма-фенотипами", наразі диктує необхідність їх подальшого дослідження для встановлення клінічної значущості фенотипічної класифікації астми [18].

У цьому відношенні дослідження, які проводились кафедрою педіатрії та дитячих інфекційних хвороб упродовж останніх 15 років, слід визнати пріоритетними, оскільки персоналізований підхід до лікування БА започаткований науковцями кафедри ще на початку поточного століття. Даний напрямок розроблявся у рамках чотирьох комплексних науково-дослідних тем, які виконував колектив дослідників за такими темами: "Особливості бронхіальної астми в дітей раннього віку" (№ Р.Н. 0102U004229) з терміном виконання 2001-2006 рр.; "Обґрунтування індивідуалізованого лікування бронхіальної астми в дітей шкільного віку" (№0107u004049), термін виконання 2007-2011 рр.; "Фенотипова неоднорідність бронхіальної астми в дітей (діагностичні підходи, індивідуалізоване лікування, прогноз)" (№ 0112u003542), термін виконання 2012-2016 рр.; "Генетична детермінованість профілактичних підходів при бронхіальній астмі у дітей" (№ 0114u002471) за кошти державного бюджету із терміном виконання 2014-2016 рр. Окрім того, виконані в рамках наведених вище науково-дослідних робіт дисертаційні дослідження також переважно віддзеркалювали оптимізацію індивідуалізованого підходу до лікування хворих на БА дітей.

Так, у 2004 році у дисертаційному дослідженні Е.В. Юрчишена [12] встановила, що перебіг БА на тлі харчової алергії характеризується раннім початком, частішими рецидивами, тяжкими нападами, які зазвичай вимагають стартового застосування глюкокортикостероїдної терапії. Водночас автор наголосила на тому, що якщо елімінаційна дієта сприяє зменшенню частоти і тяжкості нападів та необхідності у глюкокортикостероїдних препаратах, то "посилення" елімінаційних заходів шляхом застосування жорсткої "гіпоалергенної" дієти (виключення облігатних алергенів) не супроводжується зменшенням частоти нападів, а їх лікування не стає менш активним.

У своїй роботі Т.Л. Безрукова визначила про-

гностичні критерії перебігу синдрому бронхіальної обструкції у дітей раннього віку, зазначивши ще у 2005 році, що у 55,4% випадків він має епізодичний і самолімітуючий характер, у 15,9% спостережень набуває ознак транзиторного фенотипу, припиняючись у дошкільному віці, у 19,7% дітей персистує до 15 років, а у 9% хворих переходить у дорослий період життя. Для виявлення астма-фенотипів нею розроблена констеляційна прогностична таблиця, а значущими факторами ризику персистування у дорослий вік визначено дебют астми після дворічного віку (OR - 14,0), урбанізація (OR - 4,3), частота попередніх епізодів чотирьох (OR - 3,1), позитивний ефект від бронходилататорів (OR - 2,1), різко виражена шкірна гіперчутливість до небактеріальних алергенів (OR - 4,7-6,8) і стійка еозинофілія крові (OR - 1,8) [14].

Фенотипові характеристики перебігу БА залежно від неспецифічної гіперреактивності бронхів вивчено в роботі Ажмі Мухамед Соф'єн Бен Алі (2006), де показано, що для легкої персистуючої БА характерна низька чутливість бронхів до гістаміну, а для тяжкої - висока гіперсприйнятливості, особливо за рахунок гіперреактивності дихальних шляхів [10]. Показано вперше, що індекс лабільності понад 30% асоціює з тяжкою персистуючою формою захворювання (чутливість 86%), а використання персоналізованої базисної терапії знижує атрибутивний ризик тяжкості захворювання в період ремісії та в період загострення. Важливим моментом, що пізніше отримав своє підтвердження, є те, що 10 років назад автор показав, що короткотривалі курси (менше 2 місяців) інгаляційних кортикостероїдів не мають позитивного впливу на гіперсприйнятливості бронхів та імунологічно змінену реактивність організму.

Вплив епігенетичних чинників, зокрема забруднення довкілля, на стан здоров'я дитячого населення досліджено в роботі Колоскової О.К. [15], зокрема забруднення ґрунтів малими дозами сполук важких металів і техногенними радіонуклідами асоціювало зі статистично значущим зростанням показника загальної захворюваності дитячого населення та ризиком зростання загальної захворюваності (OR-6,0, AR-42,%) і розповсюдженості захворювань (OR- 4,0, AR-30,0%). При цьому показано, що малі дози важких металів, які забруднюють ґрунт, сприяють формуванню ремоделінгу бронхів у дітей, а найвищі показники гіперреактивності бронхів (PC20H=1,6 мг/мл) спостерігаються у хворих на БА дітей, які проживають у промисловій частині міста.

Вагомим внеском у розробку фенотип-орієнтованого підходу до лікування і профілактики БА

слід вважати роботу С.І. Прунчак (Тарнавської) [8], у якій автор уперше розробила персоналізований підхід у тактиці лікування, що залежить від ацетиляторних характеристик пацієнтів. Підставою виступили результати дослідження, які показали, що у повільних ацетиляторів має місце підвищений ризик тяжкої БА (OR=2,0), яка характеризується тяжкими нападами (OR=3,9) порівняно з дітьми зі швидким ацетиляторним фенотипом. А отже, використання у нападному періоді у хворих із повільними темпами ацетилювання системних ГКС у поєднанні з β_2 -агоністами швидкої та короткої дії знижує абсолютний ризик тяжкої обструкції бронхів на 29,8% та відносний ризик на 47,0%.

Цитоморфологічні особливості запального процесу бронхів поклала в основу диференційованого підходу до лікування БА Є.П. Ортеменка [11]. Нею показано, що для еозинофільного запалення дихальних шляхів (яке трапляється у 56,9% випадків) характерні: тяжкий перебіг захворювання (OR=3,7), тригерна роль харчових, інгаляційних алергенів (OR=1,9) та фізичного навантаження (OR=2,6), atopічний дерматит (OR=5,8), обтяженість алергологічного анамнезу за родоводом матері (OR=1,3). Натомість, за нейтрофільного характеру запальної відповіді бронхів (її частота становить 43,1%), характерними є початок захворювання у дошкільному віці (OR=1,5), розвиток загострення на фоні гострої вірусної інфекції (OR=2,3), вказівки на часті нічні епізоди (OR=2,1), обтяжений сімейний алергологічний анамнез за родоводом батька (OR=1,4).

Не лише характер, але й активність місцевої запальної відповіді дихальних шляхів, на думку Т.М. Воротняк (Білоус) [2], слід враховувати для розробки адресного лікування БА. Так, вміст у конденсаті видихуваного повітря метаболітів оксиду азоту ($\text{FeNO} > 40$ мкмоль/л) у поєднанні з протеолітичною активністю за лізисом азоказеїну ($> 1,3$ мл/год) вказують на "виразне" запалення дихальних шляхів, яке асоціює з гіперчутливістю та гіперерективністю бронхів до гістаміну (чутливість 83,3% і специфічність 75,0%). Підґрунтям для такого підходу виступили отримані автором результати, які засвідчують, що за "помірної" активності запалення бронхів стандартна базисна терапія є ефективнішою порівняно з випадками "виразного" запалення, зокрема зниження частоти денних (ARR=24,8%, NNT=4,0) та нічних (ARR=15,4%, NNT=6,5) симптомів захворювання і частоти позапланових візитів до алерголога (ARR=29,6%, NNT=3,4), а також збільшення ФОВ1 (ARR=19,3%, NNT=5,2).

Неоднорідність фенотипу тяжкої БА показав у

своїх дослідженнях М.Н. Гарас [16], наголосивши на тому, що їй притаманний ранній початок, мультитригерний характер загострень, посилення киснезалежного метаболізму еозинофілів крові, підвищення FeNO (OR=4,5), нижча провокаційна концентрація гістаміну, виразніші показники реактивності та лабільності бронхів (специфічність 89-90%), а також виразніші внутрішньошкірна чутливість негайного типу до побутових алергенів.

Вивчаючи діагностичну цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у хворих на БА підлітків у періоді стійкої клінічної ремісії БА, О.О. Шахова [5] показала, що в пацієнтів зберігається статистично значущий ризик виникнення тяжких загострень захворювання за наявності таких сурогатних параклінічних маркерів: ПК20Г<1,0 мг/мл (OR=3,1), ДЗК>2,0 у.о. (OR=1,9), ІЛБ>25,0% (OR=8,1), ІБС>15,0% (OR=11,7) та ІБД>20,0% (OR=6,0). Ці загострення у підлітковому віці можуть мати ознаки, небезпечні для життя, що диктує необхідність поглибленого спостереження за дітьми навіть у період клінічного благополуччя.

Наступним вагомим кроком у дослідженні фенотипової неоднорідності БА у дітей - генотипорієнтований напрям, що дозволив встановити ряд значущих особливостей, які слід враховувати при складанні плану обстеження та лікування хворих. Так, Л.В. Микалюк [6] показала, що делеційний поліморфізм генів GSTT1 та GSTM1 сприяє тяжчому перебігу БА, стійкому десквамативному запаленню бронхів у міжприступному періоді (OR=8,0), що супроводжується високою лабільністю (OR=2,6) і гіперчутливістю бронхів до прямих і непрямих стимулів, а також збереженням і посиленням змін в оксидантно-антиоксидантній системі. Розроблена і впроваджена нею корекція базисної протизапальної та дезобструктивної терапії дозволила серед дітей без поліморфізму генів зменшити на 18 % кількість випадків частково контрольованої та збільшити на 8 % частку хворих із контрольованим перебігом захворювання, а серед хворих із делеціями вказаних генів частка контрольованої астми збільшилась у 2 рази, а неконтрольованої зменшилась у 5 разів.

Генетичний поліморфізм гена eNOS та тих, що кодують активність ферментів системи детоксикації, як спосіб прогнозування характеру запалення дихальних шляхів, використала у своїй роботі А.В. Галушинська [13]. Показано вперше, що ризик еозинофільного фенотипу БА (OR=3,6) детермінується наявністю генотипу eNOS/GT/TT, натомість, за делеційного поліморфізму генів GSTM1 та GSTT1 підвищується ризик (OR=2,5) нейтрофільного характеру запалення бронхів, а

ризик пауцигранулоцитарного характеру запалення бронхів асоціює з генотипом eNOS/GT і делеційним поліморфізмом генів GSTM1 та GSTT1 (OR=2,7), що вимагає індивідуалізованої тактики протизапальної терапії, яку розробила і запропонувала автор.

Вивченню окремого фенотипу бронхіальної астми фізичної напруги (БАФН) присвятила своє дослідження О.Г. Григола, яка вирізняла наступні фенотипові ознаки: змішана форма, успадкування атопії за родоводом батька, відсутність коморбідних захворювань, монотригерний характер нападів переважно у холодну пору року, легший перебіг загострень і досягнення повного контролю захворювання лише в 44,0% випадків. Серед параклінічних показників найбільш характерними для БАФН є еозинофільна запальна відповідь крові та дихальних шляхів, зниження дихального резерву еозинофільних гранулоцитів крові менше 0,4%, тенденція до вищого вмісту в сироватці інтерлейкіну-5, утричі виразніша гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну, а також швидкий характер ацетиляторних процесів [1].

Цікавими представляються дослідження в галузі фенотипової неоднорідності БА, які проводять співробітники кафедри останніми роками. Так, показано [7], що серед окремих запальних патернів периферичної крові у хворих на БА дітей найбільш складним перебігом вирізняється гіпергранулоцитарний варіант, за якого (порівняно з еозинофільним патерном) зростає ризик тяжкого перебігу захворювання (OR=4,8), використання понад 4 рази на добу швидкодіючих бронходилаторів (OR=5,4) та кратність госпіталізацій внаслідок тяжких загострень більше 3 на рік (OR=3,9).

Комплексна науково-дослідна робота кафедри та дисертаційне дослідження Л.А. Іванової [3], продемонстрували недостатню ефективність стандартного протокольного лікування за окремих астма-фенотипів. Так, при еозинофільній астмі вона не перевищує 77,7%, при нееозинофільній - 61,1%, астмі пізнього початку - 66,6%, астмі раннього початку - 75%, БАФН - у межах 60,0-80,0%, за фенотипу тяжкої астми - 80,8%, при атопічній астмі - 66,0%. Проте у даній роботі зауважено, що монофенотипи захворювання трапляються лише у 26,3% пацієнтів, а у решти мають місце ознаки двох (43,5%), трьох (21,8%) і більше фенотипових ознак недуги. Це вказує на користь необхідності перегляду даного підходу у більшості пацієнтів шляхом урахування основного механізму, що передбачає виокремлення так званих ендотипів захворювання.

Гіпотеза про ендотипи (endotype) пропонує інший тип класифікації [19], за якого синдром ас-

тми розподіляється на окремі субодиниці зі специфічним біологічним причинним механізмом захворювання [25, 36]. Таким чином, ендотип астми може включати в себе різні фенотипи, і специфічний фенотип може бути присутнім в декількох ендотипах. Виходячи з цього, новим напрямком в оптимізації персоналізованого лікування БА вважається біологічна терапія, компонентами якої є: 1) неактивні молекулярні форми інтерлейкінів-4,-5,-13; 2) солютабні рецептори до інтерлейкінів; 3) гуманізовані моноклональні антитіла до інтерлейкінів; 4) антизмістові олігонуклеотиди та 5) вакцини, що наразі знаходяться у різних фазах

клінічних випробувань.

Науковий доробок кафедри у даному науковому спрямуванні за останні 10 років представлений захищеними 3 докторськими та 16 кандидатськими дисертаціями, ще 1 дисертація знаходиться наразі на етапі апробації. Кафедрою видано 1 методичні рекомендації МОЗ України, 9 інформаційних листів, 7 нововведень у Галузевому реєстрі, отримано 34 патенти України на корисну модель, видано 69 раціоналізаторських пропозицій. З друку за цей період вийшли 1654 друковані роботи: у т.ч. 7 монографій (2 за кордоном); 478 статей у періодичних виданнях (155 за кордо-



ном); 1032 тез доповідей (409 за кордоном).

Насамкінець слід зазначити, що створені діючі наразі клінічні настанови і протоколи покликані допомагати лікарю, проте не забороняють клінічно мислити й індивідуалізувати лікування БА у дітей. Вони постійно змінюються, виходячи з накопиченого арсеналу сучасних знань у дослідженні даного захворювання, яке і в XXI столітті залишається "хворобою парадоксів". Ключ до успішного лікування цієї соціально значимого недуги лежить в індивідуальному, персоналізованому підході з урахуванням фенотипів та ендотипів з огляду на роль генетичних і епігенетичних чинників її персистенції.

Література. 1.Бронхіальна астма фізичної напруги в школярів (чинники схильності, клінічно-параклінічні особливості перебігу, діагностика, обґрунтування лікувальних заходів): автореф. дис. ... кандидата медичних наук : 14.01.10 - педіатрія / О. Г. Григола; Бук. держ. мед. ун-т МОЗ України. - Чернівці, 2015. - 23 с. 2.Вдосконалення лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від активності хронічного запалення бронхів: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Т.М. Воротняк; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2009. - 20 с. 3.Генотипічно-клінічне прогнозування фенотипів бронхіальної астми у дітей: автореф. дис. . д-ра мед. наук: 14.01.10 / Л.А. Іванова; Бук. держ. мед. ун-т МОЗ України, Одес. нац. мед. ун-т. - Одеса, 2013. - 36 с.

4.Геппе Н.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина // Пульмонология и аллергология. - 2008. - № 1. - С. 60-67. 5.Діагностична цінність показників неспецифічної реактивності бронхів при бронхіальній астмі у підлітків: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / О.О. Шахова, 2013. - 20 с. 6.Ефективність лікування бронхіальної астми у дітей за алейного поліморфізму генів GSTT1, GSTM1 : автореф. дис. . канд. мед. наук: 14.01.10 / Л. В. Микалюк; Бук. держ. мед. ун-т. - Чернівці, 2014. - 23 с. 7.Колоскова О.К. Запальні патерни крові як ознака фенотипової неоднорідності бронхіальної астми у дітей (огляд літератури) / О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська // Современная педиатрия. - 2016. - №1 (73). - С. 116-119. 8.Клініко-імунологічна характеристика бронхіальної астми в дітей з різними типами ацетилювання: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / С.І. Прунчак; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д.Галицького. - Львів, 2007. - 20 с. 9.Наказ МОЗ України від 08.10.2013 р. №868 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей". 10.Неспецифічна реактивність бронхів на фоні медикаментозного лікування дітей з бронхіальною астмою: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Ажмі Мухамед Соф'єн Бен Алі; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2006. - 20 с. 11.Обґрунтування диференційованого лікування бронхіальної астми у дітей залежно від типу запалення дихальних шляхів: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Є.П. Ортеменка; Одеський держ. медичний ун-т. - Одеса, 2009. - 20 с. 12.Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з харчовою алергією: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Е.В. Юрчишена; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2004. - 20 с. 13. Прогнозування характеру запалення дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, при поліморфізмі генів GSTT1, GSTM1 та eNOS : автореф. дис. . канд. мед.

наук: 14.01.10 / А. В. Галушинська ; Бук. держ. мед. ун-т МОЗ України, Івано-Франків. нац. мед. ун-т. - Івано-Франківськ, 2014. - 20 с. 14. Прогностичні критерії ризику рецидивів бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Т.Л. Безрукова ; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2006. - 20 с. 15. Стан здоров'я дітей, які проживають в зонах поєднаного забруднення ґрунту малими дозами солей важких металів та техногенних радіонуклідів (клініко-епідеміологічний аналіз, лікування, профілактика): автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.10 / О.К. Колоскова; МОЗ України. Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2006. - 38 с. 16. Тяжка персистуюча бронхіальна астма у дітей шкільного віку (діагностичні критерії та лікування): автореф. дис.. канд. мед. наук: 14.01.10 / М.Н. Гарас ; Бук. держ. мед. ун-т МОЗ України. - Чернівці, 2011. - 20 с. 17. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинатологія та педіатрія. - 2011. - №2. - С. 69-71. 18. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study / O. Selroos, A.B. Lofroos, A. Pietinalho [et al.] // *Respir. Med.* - 2004. - Vol. 98. - P. 254-262. 19. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2011. - Vol. 127. - P. 355-360. 20. Asthma prevalence health care use and mortality, 2002. National Center for Health Statistics; Health data for all Ages (HDDA). - 2007. 21. Bloom B. Summary health statistics for US children: National Health Interview Survey / B. Bloom, A.K. Dey // *Vital. Health Stat.* 10. - 2006. - Vol. 227. - P. 1-85. 22. Bourdin A. Clustering in asthma: why, how and for how long? / A. Bourdin, P. Chanez // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 41. - P. 1247-1248. 23. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 - data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind [et al.] // *Allergy*. - 2012. - Vol. 67. - P. 537-544. 24. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for diagnosis and management of asthma: Summary Report 2007 // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2007. - Vol. 120. - P. 94-138. 25. Gaga M. Allergic and non-allergic factors in severe asthma / M. Gaga, E. Zervas, P.G. Gibson // *Eur. Respir. Mon.* - 2011. - Vol. 51. - P. 107-119. 26. Lara M. Improving childhood asthma outcomes in the United States: blueprint for policy action / M. Lara, S. Rosenbaum, G. Rachilefsau // *Pediatrics*. - 2002. - Vol. 109, N. 5. - P. 919-930. 27. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2006. - Updated. December 2009. - 176 p. 28. Papadopoulos N.G. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.-H. Carlsen // *Allergy*. - 2012. - Vol. 67. - P. 976-997. 29. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? / A. Bush, S. Pedersen, G. Hedlin [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2011. - Vol. 38. - P. 947-958. 30. Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments / P. Campo, F. Rodríguez, S. Sánchez-García [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* - 2013. - Vol. 23(2). - P. 76-88. 31. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (updated 2015) [Електронний ресурс] // Global Initiative for Asthma, 2015. - Режим доступу: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Pocket_2015.pdf. 32. Sarpong E.M., Miller G.E. Changes in Children's Use and Expenditures for Asthma Medications, United States, 1997-1998 to 2007-2008. Agency for Healthcare Research and Quality, 2011. 33. Soni A. Top five most costly conditions among children, ages 0-17, 2012: estimates for the U.S. civilian noninstitutionalized population 2015, http://meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st472/stat472.pdf (accessed 26 Apr 2016). 34. Surveillance for asthma / D.M. Manmino, D.M. Homa, L.J. Akinbami [et al.] // *MMWR Surveill Summ.* - 2002. - Vol. 51, N. 1. - P. 1-13. 35. Washington D.C. Respiratory diseases / D.C. Washington // *Healthy People*. - 2010. - Vol. 2. - P. 20-22. 36. Wenzel S. Severe

asthma: From characteristics to phenotypes to endotypes / S. Wenzel // *Clin. Exp. Allergy*. - 2012. - Vol. 42. - P. 650-658.

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ РАБОТЫ КАФЕДРЫ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПО ОПТИМИЗАЦИИ МЕНЕДЖМЕНТА И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ ЕЕ ФЕНОТИПИЧНОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ

О.К. Колоскова

Резюме. Обзор научных исследований, выполненных коллективом кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней в течение последнего десятилетия в направлении изучения фенотипической неоднородности бронхиальной астмы у детей. Приводятся конкретные достижения и научные выводы, которые являются приоритетными и значительно опередили развитие современных взглядов на неоднородность заболевания. Научный потенциал кафедры представлены защищенными 3 докторскими и 16 кандидатскими диссертациями, 1 диссертацией на этапе апробации; 1 методическими рекомендациями Минздрава Украины, 9 информационными письмами, 7 нововведениями в Отраслевом реестре, 34 патентами Украины на полезную модель, 69 рационализаторских предложения. За данный период напечатано 1654 работы по указанной научной проблематике.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, профилактика, фенотипическая неоднородность.

LONGSTANDING WORK EXPERIENCE OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS AND CHILDREN'S INFECTIOUS DISEASES IN MANAGEMENT OPTIMIZATION AND BRONCHIAL ASTHMA PROPHYLAXIS IN CHILDREN FROM A POSITION OF ITS PHENOTYPIC HETEROGENEITY

О.К. Колоскова

Abstract. Review of the scientific investigations fulfilled by the staff of the department of pediatrics and children's infectious diseases for the last decade in the direction of studying phenotypic heterogeneity of bronchial asthma in children. Concrete achievements and scientific conclusions being priority and considerably advancing the development of modern points of view on disease heterogeneity have been cited in the article.

Only for the last decade the scientific achievements of the department are presented with 3 defended doctor's and 16 candidate's theses, one thesis is on the stage of approbation; one recommendation of MPH of Ukraine: 9 information letters, 7 innovations in the branch register, 34 patents of Ukraine for useful model, 69 rationalization proposals. 1654 scientific works according to the indicated scientific problems have been published.

Keywords: children, bronchial asthma, phenotypic heterogeneity.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol. 16, №1 (59). - P. 03-08.

Надійшла до редакції 13.02.2017

© О.К. Колоскова, 2017