

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб  
МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

За спеціальністю 222 "Медицина"

на тему:

**«РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ВЕДЕННЯ  
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ТА  
ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ»**

Виконала:  
здобувач вищої освіти  
VI курсу, групи 5 медичного факультету  
222 "Медицина", магістр  
Басняк Дарія Ярославівна

Керівник:  
доцент закладу вищої освіти кафедри  
педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,  
к.мед.н. Шахова Ольга Олександрівна

Рецензенти:  
доцент закладу вищої освіти кафедри  
педіатрії та медичної генетики  
к.мед.н. Ризничук Мар'яна Олександрівна

доцент закладу вищої освіти кафедри  
педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,  
к.мед.н. Тарнавська Світлана Іванівна

**Чернівці – 2025**

## ЗМІСТ

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....                       | 4  |
| ВСТУП .....                                           | 6  |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....                       | 12 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....         | 29 |
| ПІДРОЗДІЛ 2.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.....    | 29 |
| ПІДРОЗДІЛ 2.2. МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ.....                 | 30 |
| ПІДРОЗДІЛ 2.3. МЕТОДИ АНАЛІЗУ.....                    | 33 |
| ПІДРОЗДІЛ 2.4. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИМОГ БІОЕТИКИ.....       | 34 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ          | 35 |
| ПІДЛІТКІВ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ .....   |    |
| ПІДРОЗДІЛ 3.1. ПОКАЗНИКИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ      | 35 |
| ПІДЛІТКІВ У ПІСЛЯНАПАДНОМУ ПЕРІОДІ.....               |    |
| ПУНКТ 3.1.1. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНО-АНАМНЕСТИЧНОГО       | 35 |
| ОБСТЕЖЕННЯ.....                                       |    |
| ПУНКТ 3.1.2. РЕЗУЛЬТАТИ ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ | 41 |
| ТА ОЦІНКА ЗАГАЛЬНОГО IGE.....                         |    |
| ПУНКТ 3.1.3. ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ                  | 44 |
| ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ.....                     |    |
| ПУНКТ 3.1.4. ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ ДИХАЛЬНИХ          | 47 |
| ШЛЯХІВ.....                                           |    |
| ПІДРОЗДІЛ 3.2. ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ    | 51 |
| ПІДЛІТКІВ У ПЕРІОДІ РЕМІСІЇ.....                      |    |
| ПУНКТ 3.2.1. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОАНАМНЕСТИЧНОГО        | 51 |
| ОБСТЕЖЕННЯ.....                                       |    |

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПУНКТ 3.2.2. РЕЗУЛЬТАТИ ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ТА ОЦІНКА ЗАГАЛЬНОГО IGE.....                                                                          | 54 |
| ПУНКТ 3.2.3. ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ У ПЕРІОДІ РЕМІСІЇ.....                                                                     | 56 |
| ПІДПУНКТ 3.2.3.1. ПОКАЗНИКИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ ДО ГІСТАМІНУ.....                                                                   | 57 |
| ПІДПУНКТ 3.2.3.2. ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ БРОНХІВ У ПЕРІОДІ РЕМІСІЇ.....                                                                                       | 59 |
| РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ.....                            | 64 |
| ПІДРОЗДІЛ 4.1. ОЦІНКА КОНТРОЛЮ НАД БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ У ПЕРІОД РЕМІСІЇ.....                                          | 73 |
| ПУНКТ 4.1.1. ОЦІНКА РИЗИКУ ВТРИМАННЯ ТА ВТРАТИ КОНТРОЛЮ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ..... | 75 |
| ПУНКТ 4.1.2. ОЦІНКА РИЗИКУ ВТРИМАННЯ ТА ВТРАТИ КОНТРОЛЮ В ПІДЛІТКІВ ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ АСТМИ.....                                                   | 78 |
| РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ.....                                                                                                                        | 86 |
| ВИСНОВКИ .....                                                                                                                                               | 96 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....                                                                                                                                 | 97 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....                                                                                                                             | 98 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|                    |                                             |
|--------------------|---------------------------------------------|
| АР                 | Абсолютний ризик                            |
| АСТ                | Астма Контроль Тест                         |
| БА                 | Бронхіальна астма                           |
| БОС                | Бронхообструктивний синдром                 |
| ВП+                | Відношення правдоподібності позитивне       |
| ВП-                | Відношення правдоподібності негативне       |
| ВР                 | Відносний ризик                             |
| ВШ                 | Відношення шансів                           |
| ГКС                | Глюкокортикостероїди                        |
| ГРБ                | Гіперреактивність бронхів                   |
| ГРВІ               | Гостра респіраторна вірусна інфекція        |
| ГСБ                | Гіперсприйнятливість бронхів                |
| ГСДШ               | Гіперсприйнятливість дихальних шляхів       |
| ГЧБ                | Гіперчутливість бронхів                     |
| ДЗК                | Дозозалежна крива                           |
| ДШ                 | Дихальні шляхи                              |
| ЕКД                | Ексудативно-катаральний діатез              |
| ЗВР                | Зниження відносного ризику                  |
| ІЛБ                | Індекс лабільності бронхів                  |
| ІС                 | Індекс стимуляції                           |
| КВП                | Конденсат видихуваного повітря              |
| МКХ                | Мінімальна кількість хворих                 |
| МОШ                | Максимальна об'ємна швидкість               |
| НСТ-тест           | Гістохімічний тест з нітросинім тетразолієм |
| НФА                | Неферментативна фібринолітична активність   |
| ОДКЛ               | Обласна дитяча клінічна лікарня             |
| ПД <sub>20</sub> Г | Провокаційна доза гістамину                 |
| ПК <sub>20</sub> Г | Провокаційна концентрація гістамину         |

|                                  |                                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ПЛА                              | Протеолітична активність                                                      |
| ПЛБ                              | Показник лабільності бронхів                                                  |
| ПОШ                              | Пікова об'ємна швидкість видиху                                               |
| ПЦНР                             | Передбачувана цінність негативного результату                                 |
| ПЦПР                             | Передбачувана цінність позитивного результату                                 |
| СТ                               | Специфічність тесту                                                           |
| СФА                              | Сумарна фібринолітична активність                                             |
| СШ                               | Співвідношення шансів                                                         |
| у. о.                            | Умовні одиниці                                                                |
| ФА                               | Фагоцитарна активність                                                        |
| ФОВ <sub>1</sub>                 | Форсований об'єм видиху за 1 секунду                                          |
| ФФА                              | Ферментативна фібринолітична активність                                       |
| ФЧ                               | Фагоцитарне число                                                             |
| ЦІК                              | Циркулюючі імунні комплекси                                                   |
| ЦХК                              | Цитохімічний коефіцієнт                                                       |
| ЧТ                               | Чутливість тесту                                                              |
| 95% ДІ                           | 95% довірчий інтервал                                                         |
| CD <sub>3</sub>                  | T-лімфоцити                                                                   |
| CD <sub>4</sub>                  | T-лімфоцити з хелперною активністю                                            |
| CD <sub>8</sub>                  | T-лімфоцити з супресорною активністю                                          |
| CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> | Імунорегуляторний індекс (ІРІ)                                                |
| Сх                               | Загальна активність комплементу                                               |
| f                                | Факторний компонент багатофакторного аналізу                                  |
| GINA                             | Міжнародна глобальна ініціатива з діагностики та лікування бронхіальної астми |
| Ig E                             | Імуноглобулін Е сироватки крові                                               |
| IL (4, 5, 8)                     | Інтерлейкіни (4, 5, 8)                                                        |
| NAEPP                            | Національна освітня програма з попередження астми                             |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) досі залишається одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань дитячого віку в усьому світі, яке суттєво впливає на якість життя хворої дитини та морально-психологічний стан її родини і, за статистикою, більше ніж у половині випадків призводить до інвалідизації. У світі налічується близько 334 мільйонів хворих на БА, при чому 14% з них є діти. Серед дитячого населення коефіцієнт поширеності бронхіальної астми залежить від рівня розвитку країни, коливається в межах 5-10% та міцно пов'язаний зі станом здоров'я популяції [1-4].

Впродовж останніх років Центр медичної статистики МОЗ України реєструє варіацію параметра захворюваності дітей на БА у діапазоні 0,6-0,5%, що свідчить, передусім, про недостатній рівень діагностування захворювання. Результати міжнародних досліджень зазначають, що глобальна поширеність БА у дітей, що складають вікову групу 6-7 років, зберігається на рівні 10,8%, зважаючи на найвищі у Північній Америці (20,0%) та Океанії (29,2%) та низькі показники у Північній та Східній Європі (4,5%). Подібна динаміка спостерігається у дітей 13-14 років, чий показники демонструють невелике вікове зростання параметру до 2% у більшості країн, за винятком Західної Європи (9,2% серед 6-7-річних до 16,3% серед 13-14-річних). Згідно з оцінками експертного середовища, існують підстави вважати, що реальна захворюваність на БА серед дітей у країнах Східної Європи в 5-6 разів перевищує зареєстровані показники, що необхідно брати до уваги при формуванні підсумкової оцінки ресурсних потреб системи охорони здоров'я для зазначеної ураженої групи населення.

В Україні, згідно з даними уніфікованих досліджень (ISAAC), поширеність бронхіальної астми серед дітей варіюється в межах від 5% до 22%. Доведено, що в ранньому віці бронхіальна астма частіше діагностується у хлопчиків, однак у пубертатному періоді статеві відмінності в частоті діагностики статистично зменшуються. Школярі становлять вікову групу з максимальною частотою виявлення БА. У сучасному експертному середовищі сформувався майже однотайний підхід до трактування бронхіальної астми як нозології. Експерти

Global Initiative for Asthma (GINA) визначають бронхіальну астму як неоднорідне захворювання, що характеризується повторними епізодами варіабельної бронхіальної обструкції, хронічним запаленням, гіперреактивністю та ремоделюванням дихальних шляхів [5]. У фокусі сучасного лікування бронхіальної астми – саме ці патогенетичні механізми захворювання, що обґрунтовує тривале застосування протизапальної терапії, зокрема топічних інгаляційних кортикостероїдів як препаратів першої лінії [6,7]. Проте на сучасному етапі запальна парадигма потребує критичної переоцінки й, можливо, заміни на більш комплексну теорію, яка трактуватиме відомі патофізіологічні ознаки як вторинні прояви (епіфеномени) і стане підґрунтям для нових терапевтичних і профілактичних стратегій [8-10]. Попри досягнуті успіхи в лікуванні бронхіальної астми, слід визнати, що воно не повною мірою ще відповідає тим сподіванням, що покладалися на протизапальну терапію, яка є основою лікування даного захворювання. Ще менш ефективним слід визнати профілактичні заходи, засновані на теорії алергічного запалення дихальних шляхів [11,12]. Численні мультицентрові дослідження засвідчили, що неатопічні форми бронхіальної астми набувають дедалі більшого значення, витісняючи атопічні варіанти, зокрема в країнах із низьким рівнем економічного розвитку, де саме вони значною мірою зумовлюють зростання загальної захворюваності [13].

Дійсно, між такими характерними особливостями БА як характер і виразність хронічного запалення бронхів, їх гіперчутливістю і гіперреактивністю, а також ремодуляцією, існує суперечливий та непереконливий зв'язок, який навіть стає сумнівним у випадку використання їх з клінічною метою. Як показали численні дослідження, діагностична цінність даних показників в оцінці тяжкості захворювання, ефективності лікування та ступеня контролю БА, а також профілактики, залишається, м'яко кажучи, недостатньою [14-16].

У шкільному та підлітковому віці проблема набуває особливої актуальності, оскільки саме в цей період відбувається гормональна перебудова,

інтенсивний фізіологічний розвиток, становлення соціальних зв'язків і поведінкових моделей, на тлі зростаючого впливу зовнішніх стресогенних чинників, що в сукупності сприяє як зміні клінічної картини захворювання, так і реалізації спадкової схильності до його виникнення. Саме в цьому віковому періоді виникнення бронхіальної астми або її пролонгація з раннього дитинства асоціюються з підвищеним ризиком персистування захворювання у дорослому житті. [17,18]. Власне, тому вивчення взаємозв'язку гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) у дітей шкільного та підліткового віку, які страждають на БА, з такими характерними особливостями захворювання як атопія чи загальні імунологічні зсуви в організмі представляється актуальним і перспективним. Це визначається не лише більш глибоким розумінням патогенезу захворювання в даному віковому проміжку, але й можливістю використання наведених показників для вирішення таких клінічних задач як оцінка тяжкості захворювання, основи стартової базисної терапії, визначення ефективності контролю і, що особливо важливо, обґрунтування і призначення індивідуалізованого лікування в тих випадках, коли протокольний підхід в лікуванні видається недостатньо ефективним. Саме вирішення таких задач у представленому дослідженні робить його актуальним і перспективним.

### **Мета і завдання дослідження.**

Метою роботи є удосконалити лікування та контроль бронхіальної астми у дітей шкільного та підліткового віку шляхом розробки алгоритму персоналізованого ведення хворих.

### **Завдання:**

1. Визначити прогноз розвитку тяжкого загострення бронхіальної астми у дітей шкільного та підліткового віку на тлі контролюючого лікування з урахуванням показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів.
2. Визначити діагностичну цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів для підтвердження повної ремісії бронхіальної астми в періоді клінічного благополуччя.



3. Дослідити ефективність контролю та визначити ризик утримання стабільного контролю бронхіальної астми у школярів та підлітків під час клінічної ремісії залежно від гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

4. Створити кластерну модель рівня контролю астми у дітей шкільного та підліткового віку під час клінічної ремісії.

5. Розробити алгоритм персоналізованого ведення хворих на бронхіальну астму дітей шкільного та підліткового віку під час клінічної ремісії.

*Об'єкт обстеження:* бронхіальна астма у дітей шкільного та підліткового віку в періоді ремісії та післянападному періоді.

*Предмет дослідження:* клінічно-анамнестичні дані, показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів, критерії ефективності лікувально-профілактичних заходів.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, спірометричні, імунологічні, біохімічні, цитохімічні, статистичні.

#### **Апробація результатів:**

1. Shakhova, O., & Basnak, D. (2024). *Peculiarities of bronchial asthma in school and adolescent children*. Colloquium-journal, (34)227, 16–18.

2. Басняк Д.Я. (2025). *Показники гіперчутливості та гіперреактивності дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму школярів*. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2025 (р. 175).

3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії». 21-22 березня 2025 року. Постерна доповідь. Басняк Д. Я., Шахова О.О. *Показники ризику втрати контролю у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму із різним ступенем гіперсприйнятливості дихальних шляхів*.

4. XI науково-практична конференція «Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей». 27-28 березня 2025 року. Стендова доповідь. Шахова О.О.,

Гончарук Р.І., Басняк Д.Я. *Маркери запалення дихальних шляхів у дітей хворих на бронхіальну астму у виявленні бактеріальної інфекції.*

5. XI науково-практична конференція «Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей». 27-28 березня 2025 року. Стендова доповідь. Шахова О.О., Гончарук Р.І., Басняк Д.Я. *Оцінка ефективності етіотропного та симптоматичного лікування нападу бронхіальної астми на фоні наявності гострої респіраторної інфекції у дітей.*

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології». 17-18 квітня 2025 року. Стендова доповідь. Шахова О., Друмова Н., Басняк Д. *Оцінка ефективності лікування нападу бронхіальної астми у дітей шкільного та підліткового віку.*

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології». 17-18 квітня 2025 року. Стендова доповідь. Шахова О., Притлик-Яценко М., Басняк Д. *Показники спірометрії у дітей шкільного та підліткового віку у виявленні тяжкої бронхіальної астми відносно середньо-тяжкого варіанту захворювання.*

### **Практичне значення одержаних результатів**

З урахуванням результатів повного клінічного обстеження дітей шкільного та підліткового віку хворих на БА в післянападному періоді розроблені індивідуалізовані підходи по оптимізації полегшувальної терапії загострення захворювання та для адекватного вибору стартової дезобструктивної терапії.

Виходячи з оцінки діагностичної цінності показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і опосередкованих подразників при верифікації тяжкості БА, встановлена частота виникнення хибнонегативних і хибнопозитивних результатів при проведенні бронхопровокаційних проб, що покращило діагностичні можливості практичної медицини.

На підставі діагностичної цінності показників неспецифічної гіперчутливості, гіперреактивності та лабільності бронхів в оцінці контролю бронхіальної астми запропоноване їх використання як додаткових методів по зменшенню обсягу базисної терапії, спрямованої на усунення запалення в процесі моніторингу захворювання.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше встановлені типові клінічні прояви перебігу бронхіальної астми у дітей шкільного віку та підлітків у післянападному періоді та періоді ремісії на підставі комплексного обстеження з визначенням показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

Вперше показано, що під час клінічної ремісії бронхіальної астми зберігається безсимптомне бронхіальне запалення у дітей шкільного та підліткового віку за наявності в них важкого клінічного варіанту БА, що проявляється гіршим рівнем контролю та спірографічними ознаками підвищеної сприйнятливості бронхів до прямих і непрямих бронхоспазмогенних стимулів. При цьому вірогідність утримання або втрати контролю над захворюванням у періоді ремісії залежить від місцевого запалення бронхів та їх неспецифічної гіперсприйнятливості до чинників як прямої, так і непрямой дії.

Вперше досліджено діагностичну цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів у верифікації тяжкості бронхіальної астми, прогнозуванні тяжких її нападів, а також для підтвердження досягнення повної ремісії захворювання.

Уперше сформовано алгоритм індивідуалізованого ведення пацієнтів шкільного та підліткового віку з бронхіальною астмою, що дозволило створити алгоритм індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів для оптимізації контролю над захворюванням.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

У процесі вікового переходу від молодшого дитинства до шкільного та підліткового віку перебіг бронхіальної астми зазвичай характеризується м'якішими клінічними проявами, частішими й тривалішими ремісіями, домінуванням у когорті пацієнток жіночої статі, а також зменшенням частки хворих із персистуючою формою захворювання [16,18]. За результатами спостережень, у шкільному та підлітковому віці стійка ремісія бронхіальної астми встановлюється у 16–52% пацієнтів, тоді як легкий перебіг захворювання характерний приблизно для половини випадків [19]. На підставі таких клінічних спостережень деякі автори висловлюють припущення про ймовірність спонтанного одужання або формування стабільної повної ремісії [20,21]. Разом із цим, у підлітків з бронхіальною астмою у 50% випадків захворювання продовжує маніфестувати у дорослому віці, а в 40–70% пацієнтів після ремісії відзначається повторна активація патологічного процесу [22,23]. Хоча клінічний перебіг бронхіальної астми у підлітків зазвичай є легшим, епідеміологічні дані 1990-х років свідчать про те, що рівень смертності в групі 9–14 років був утричі вищим порівняно з дітьми 5–8 років, тоді як серед осіб віком 15–19 років цей показник перевищував відповідні значення майже у шість разів [24].

Інтермітуючий та менш виражений перебіг бронхіальної астми у школярів і підлітків часто призводить до зниження прихильності до лікування, що негативно впливає на ефективність терапії та зменшує шанси на досягнення тривалої ремісії в подальшому. Попри наявність клінічних симптомів захворювання, діагноз бронхіальної астми у віці 15–18 років встановлюється лише у третини пацієнтів; при цьому лише кожен п'ятий підліток отримує базисну протизапальну терапію та володіє знаннями про відмінність між препаратами для невідкладної допомоги і засобами контролю перебігу захворювання [25,26].

З практичної точки зору надзвичайно важливим є визначення у шкільному та підлітковому віці ризику переходу бронхіальної астми в дорослий період життя, що асоціюється з формуванням хронічних обструктивних захворювань легень. Встановлення таких ризиків дає змогу своєчасно впливати на перебіг захворювання та попереджати його ускладнення. Серед основних предикторів реалізації зазначеного ризику можна виокремити вік початку захворювання, ожиріння або ранній початок пубертату, масу тіла при народженні та її динаміка в періоді новонародженості, стать, попередню частоту і виразність астма-подібних симптомів, спадкову схильність до atopії та стимули навколишнього середовища.

Вік дебюту захворювання. Вплив віку, у якому з'являються перші симптоми бронхіальної астми, на її подальший перебіг і прогноз залишається дискусійним. Дані наукових джерел щодо цього питання є суперечливими, що, ймовірно, частково зумовлено так званою «помилкою пам'яті» при ретроспективному зборі анамнезу. Одні дослідники пов'язують підвищений ризик персистування захворювання з його початком у ранньому дитячому віці, тоді як інші вказують на вищу ймовірність хронізації астми у випадках її дебюту після 6 років [27,28].

Ожиріння та ранній початок пубертату. Серед факторів, що можуть сприяти персистуванню бронхіальної астми у підлітковому віці, особливу увагу приділяють ожирінню та ранньому пубертатному розвитку. Високий індекс маси тіла (понад 85-й перцентиль за віком і статтю) та початок пубертату до 12 років розглядаються як незалежні предиктори несприятливого перебігу захворювання. Зокрема, наявність надлишкової маси тіла у 11-річному віці асоціюється з утричі вищим ризиком персистування астми, тоді як ранній пубертат – із двократним зростанням такого ризику. Ці взаємозв'язки можуть пояснюватися поєднаним впливом ендокринних розладів, особливостей харчування, психоемоційного стану, а також біологічними механізмами, зокрема впливом гормональних змін у менструальному циклі, зниженням чутливості  $\beta 2$ -адренорецепторів та посиленою продукцією Th2-асоційованих цитокінів [29,30].

Маса тіла при народженні та у періоді новонародженості. Низька маса тіла при народженні, зокрема у недоношених дітей (менше 2500 г), а також вкрай низька маса тіла (менше 1500 г), розглядаються як чинники, що асоціюються зі зниженням вентиляційної функції легень у подальшому. Крім того, швидке збільшення маси тіла в періоді новонародженості також пов'язують із підвищеним ризиком персистування бронхіальної астми в підлітковому віці. Ці фактори можуть виступати важливими предикторами несприятливого функціонального прогнозу захворювання [31-33].

Стать. У дитячому віці бронхіальна астма частіше реєструється у хлопчиків порівняно з дівчатками. Одним із можливих пояснень такої статевої диспропорції є феномен дісанапсису – морфофункціональна особливість, що полягає у відносно меншому діаметрі бронхів при більшому об'ємі легень у хлопчиків. Крім того, в літературі описано так званий «синдром Yentl», який вказує на гендерну нерівність у діагностиці та лікуванні, коли у дівчаток та жінок захворювання залишається недооціненим або недіагностованим до моменту появи яскраво виражених, «типових» симптомів. Цей феномен може частково пояснювати нижчі показники виявлення астми серед представниць жіночої статі на ранніх етапах її розвитку [34]. На відміну від дитячого віку, у пубертатному періоді алергічні захворювання, зокрема бронхіальна астма, частіше виявляються у дівчат. Зокрема, під час обстеження 8571 підлітка віком 10–19 років було зафіксовано вищу поширеність астма-подібних симптомів серед дівчат. Однак після поглибленого клінічного огляду спеціалістами ця відмінність виявилася статистично несуттєвою (співвідношення шансів – 0,82; 95% довірчий інтервал: 0,68–0,98). Водночас відзначено, що гіперреактивність бронхів (ГРБ) частіше мала місце саме у представниць жіночої статі [35]. Статистично підтверджено, що дівчата менш охоче звертаються до лікаря при наявності астма-подібних симптомів, що призводить до нижчого рівня діагностування бронхіальної астми у порівнянні з хлопцями [36]. Такий патерн звернень частково може пояснювати тяжкий перебіг бронхіальної астми у дівчат підліткового віку, що характеризується більшою частотою госпіталізацій і

активнішим терапевтичним втручанням. Певні дослідники припускають, що один із чинників тяжчого перебігу БА у підлітків жіночої статі – це вища схильність до алергічної сенсibiliзації та прояву генетично детермінованих atopічних механізмів, що особливо виражено за наявності надлишкової маси тіла впродовж дитячого й підліткового періодів [37-39]. Наявність еозинофілії периферичної крові в таких пацієнтів розглядається як предиктор як персистуючого перебігу бронхіальної астми (співвідношення шансів – 4,3; 95% довірчий інтервал: 1,1–16,9), так і вираженої гіперреактивності бронхів (співвідношення шансів – 3,7; 95% ДІ: 1,1–12,3). Більш часте формування бронхіальної гіперреактивності у підлітків жіночої статі, ймовірно, пов'язане з експресією рецепторів до статевих гормонів (естрогенів і прогестерону) на тучних клітинах слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, а також з особливостями імунної регуляції, які потенційно підвищують схильність до розвитку алергічних і автоімунних захворювань [40-41].

Частота та виразність астма-подібних симптомів у ранньому віці прямо корелюють із ймовірністю їх персистування в підлітковому періоді, особливо в осіб зі зниженою функцією легень. Ця залежність спостерігається як у пацієнтів із мультитригерним варіантом повторних епізодів бронхообструкції, так і серед дітей з ознаками atopії або без них [42,43].

Спадкова схильність до atopії, яка реалізується під впливом несприятливих чинників зовнішнього середовища, вважається одним із ключових факторів ризику розвитку бронхіальної астми та її персистуючого перебігу [44]. Ризик формування захворювання суттєво зростає за наявності родинного анамнезу по материнській лінії, зокрема при спадкуванні генетично асоційованих станів, таких як atopія, бронхіальна гіперреактивність та бронхіальна астма [45].

Стимули навколишнього середовища можуть чинити біполярний вплив на виникнення, перебіг та тяжкість бронхіальної астми. Згідно з «гігієнічною теорією», такі чинники здатні як сприяти розвитку БА та інших алергічних захворювань, так і виконувати профілактичну роль шляхом модуляції імунної

відповіді за Th2-залежним механізмом – шляхом її активації або, навпаки, пригнічення. Згідно з положеннями гігієнічної теорії, надмірно стерильні умови життя, що обмежують контакт із мікробними агентами, здатні формувати зсув імунної відповіді у напрямку Th2-активації, зокрема під час внутрішньоутробного та раннього постнатального періодів, що підвищує ризик розвитку atopії, в той час як рання мікробна експозиція може зумовлювати зсув імунної відповіді в бік Th1-орієнтованої активації, що забезпечує протиінфекційний захист і зменшує ризик розвитку atopії. [46-49]. У свою чергу, популярна наразі вестернізація сучасного стилю життя та інтенсивна урбанізація розглядаються як чинники, що суттєво підвищують ризик розвитку та хронізації як atopічної, так і неатопічної форми бронхіальної астми [50,51].

Залежно від типу запального процесу в дихальних шляхах у дітей виділяють еозинофільний та не-еозинофільний фенотипи бронхіальної астми, які, за даними сучасних досліджень, виявляються з приблизно однаковою частотою [52]. Клінічна оцінка atopічного статусу у дітей, хворих на бронхіальну астму, дозволяє класифікувати захворювання на atopічну та неатопічну форму, що має важливе значення для вибору терапевтичної тактики [53], а аналіз характеру системної запальної відповіді організму дозволяє диференціювати клінічні фенотипи бронхіальної астми, що має важливе значення для персоналізованого підходу до ведення пацієнтів [54].

З іншої точки зору астма – це захворювання полігенне, оскільки доведено, що гени визначають різні фенотипи хвороби, аспекти відповіді респіраторної та імунної системи, що лежать в основі симптомів бронхіальної астми і зумовлюють тяжкість її перебігу [55]. Зокрема, на думку вчених, можна виділити дві основні групи чинників, що зумовлюють розвиток астми – це екологічні фактори та генетичні зрушення в організмі дитини.

Сучасні дослідження в галузі генетики значно розширили погляди на механізми розвитку бронхіальної астми. Останнім часом вивчення генетичних маркерів бронхіальної астми є одним з пріоритетних напрямків у проведених дослідженнях з цієї проблеми, проте, як вже було зазначено, більшість вчених



схиляються до думки, що бронхіальна астма належить до мультифакторних захворювань, схильність до якого визначається певною групою генів [56].

Вплив чинників середовища на формування гіперсприйнятливості бронхів пояснюється тим, що до тригерів бронхіальної астми можна віднести забруднювачі повітря. За даними досліджень, у 2–15% пацієнтів бронхіальна обструкція зумовлена прямою дією хімічних агентів органічного чи неорганічного походження, що відіграють провідну роль у формуванні симптомів. Водночас, незважаючи на однакову екологічну ситуацію, клінічна картина та динаміка перебігу бронхіальної астми у дітей суттєво варіюють, що, згідно з сучасними дослідженнями, зумовлено переважно індивідуальними конституційно-біологічними особливостями, а не лише впливом зовнішніх факторів. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває вивчення тих систем організму, які визначають тип і ступінь індивідуальної реакції на впливи зовнішнього середовища.

Ферменти системи біотрансформації ксенобіотиків становлять ключову ланку захисних механізмів легень, забезпечуючи нейтралізацію та виведення токсичних агентів, що надходять із навколишнього середовища. Суть процесу біотрансформації полягає у перетворенні ліпофільних ксенобіотиків на більш полярні, гідрофільні метаболіти, що значно полегшує їх елімінацію з організму через сечовидільну та гепатобіліарну системи. У разі перевищення навантаження ксенобіотиками над можливостями їх детоксикації в організмі виникає ризик порушення гомеостазу, біохімічної дестабілізації клітинного середовища та накопичення токсичних сполук.

Знешкодження ксенобіотиків в організмі відбувається в три послідовні фази – активація, кон'югація (нейтралізація) та елімінація – які здійснюються завдяки узгодженій роботі ферментів систем біотрансформації. Ферменти, задіяні у метаболізмі ксенобіотиків, характеризуються вибірковою тканинною локалізацією та підвищеною активністю саме в тих анатомічних зонах, що забезпечують первинний контакт із ксенобіотиками, насамперед у слизовій оболонці дихальних шляхів – бронхах і легеневій паренхімі. Серед ферментів,

що беруть участь у детоксикації ксенобіотиків, можуть зустрічатися генетично детерміновані варіанти – мутантні ізоформи, які характеризуються зниженою або відсутньою ферментативною активністю порівняно з алелями дикого типу. Сучасні дослідження свідчать про підвищену частоту виявлення функціонально дефективних алелів у пацієнтів із хворобами, етіологічно зумовленими або посиленими дією несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Ступінь токсичної дії ксенобіотиків обумовлюється низкою факторів, серед яких провідне значення мають їх токсикологічна класифікація, тривалість контакту, вік організму та індивідуальні особливості метаболічної відповіді. Переважна більшість ксенобіотиків, які надходять в організм, не проявляють первинної біологічної активності, а проходять послідовні ферментативні стадії біотрансформації, що забезпечують їх подальшу активацію, нейтралізацію або виведення. У більшості випадків екзогенні ксенобіотики метаболізуються до менш біологічно активних, гідрофільних і фармакологічно інертних сполук, що полегшує їх елімінацію з організму. Індивідуальні особливості генетично запрограмованих систем детоксикації та виведення ксенобіотиків зумовлюють варіабельність адаптаційної відповіді організму, що проявляється у різному ступені чутливості або стійкості до шкідливих екзогенних чинників. Основою генетичної та фенотипової варіабельності є поліморфізм генів, що відповідають за взаємодію організму з факторами довкілля – так званих «генів відповіді на екзогенні фактори», зокрема тих, що кодують ферменти системи біотрансформації ксенобіотиків. Сучасні дослідження описують значну кількість генів та генних кластерів, залучених до регуляції синтезу ферментів, які забезпечують метаболізм і знешкодження ксенобіотиків, а також інших екзогенних сполук, потенційно небезпечних для гомеостазу організму. Гени «схильності» класифікують на три основні групи: гени відповіді на екзогенні фактори, які беруть участь у метаболізмі, деградації та детоксикації ксенобіотиків; гени-тригери, що забезпечують ініціацію ключових біохімічних процесів; а також гени-рецептори, які регулюють транспорт і розпізнавання сигналів у клітині. Гени, що кодують ферменти, залучені до I та II фаз

детоксикації ксенобіотиків, відносять до так званих «генів зовнішнього середовища» (наприклад, алкогольдегідрогеназа), а також до генів-тригерів, таких як GSTM1, NAT2, ALAD. Кожна з фаз детоксикації ксенобіотиків (активація, кон'югація, елімінація) перебуває під контролем окремих груп генів, які регулюють синтез і функціональну активність відповідних ферментативних систем.

Зібрані дані підтверджують, що бронхіальна астма є гетерогенним захворюванням із множинними фенотипами та ендотипами, що виходить за межі традиційного уявлення про хронічне запалення дихальних шляхів і потребує індивідуалізованого терапевтичного підходу, замість уніфікованих схем лікування [57,58]. Зростає кількість свідчень на користь того, що запалення, гіперреактивність і ремоделювання дихальних шляхів є лише проявами глибших, наразі не до кінця з'ясованих патобіологічних процесів, які потребують подальшого вивчення і можуть стати основою для розробки інноваційних підходів до лікування бронхіальної астми. До перспективних напрямів у дослідженні патогенезу БА належить концепція участі епітеліально-мезенхімальної трофічної одиниці, яка розглядається як ключовий структурно-функціональний елемент, відповідальний за ініціацію запалення, формування ремоделювання та посилення реактивності бронхів у відповідь на екзогенні тригери. У межах зазначеної концепції передбачається, що дефекти бар'єрної функції та регуляторних властивостей епітелію нижніх дихальних шляхів спричиняють надмірну передачу сигналів до підепітеліальних клітин, що, у свою чергу, ініціює запалення, ремоделювання та бронхіальну гіперреактивність у відповідь на інгаляційні подразники. Це призводить до формування сприятливого ґрунту для алергічної сенсibilізації, хронізації запального процесу з рецидивуючим перебігом, а також ремоделювання бронхіального дерева, що асоціюється зі зниженням функціональних резервів легень і зменшенням ефективності лікування в міру дорослішання пацієнтів. На цьому тлі формується гіпотеза, що майбутні терапевтичні стратегії при бронхіальній астмі мають бути спрямовані переважно на посилення бар'єрних і адаптивних властивостей

дихальних шляхів до зовнішніх подразників, а не лише на протизапальну дію [59]. Ремоделювання дихальних шляхів є ключовим патофізіологічним компонентом бронхіальної астми, який суттєво впливає на вираженість симптоматики, функціональні показники та відповідь пацієнта на лікування [60]. Однією з ранніх і характерних ознак ремоделювання при бронхіальній астмі є потовщення епітеліально-ретикулярної базальної мембрани, яке, за даними морфологічних досліджень, найбільш виражене у дітей віком 6–16 років. Наразі залишається відкритим питання щодо причинно-часового взаємозв'язку між ремоделюванням дихальних шляхів і розвитком бронхіальної астми: чи є ці зміни початковою ланкою патогенезу, чи формуються внаслідок тривалого запального процесу [61]. Варто підкреслити й те, що продемонстрували біопсійні дослідження у школярів: потовщення ретикулярної базальної мембрани не завжди корелює з інтенсивністю запального процесу, тяжкістю клінічних проявів або коливаннями ступеня обструкції дихальних шляхів [62]. Попри окремі суперечливі дані, переважна більшість результатів досліджень вказує на те, що ремоделювання бронхіального дерева є наслідком хронічного запалення та супроводжується незворотними морфологічними змінами, такими як субепітеліальний фіброз, гіпертрофія гладких м'язів, гіперплазія залоз і судинна перебудова. Наслідком таких морфологічних змін є порушення бронхіальної прохідності, розвиток гіперреактивності дихальних шляхів і прогресуюча хронізація обструктивного синдрому. Респіраторні вірусні інфекції у хворих на БА підсилюють ушкодження і десквамацію епітелію дихальних шляхів шляхом стимуляції апоптозу, що реалізується через активацію проапоптозних промоутерів (Bax, Bcl-XS, Bak, Bad) та пригнічення генів, відповідальних за клітинне виживання (Bcl-2, Bcl-XL, MCL-1). У результаті відбувається порушення взаємодії епітеліальних клітин із базальною мембраною та провокується їх апоптоз, зумовлений втратою міжклітинних контактів – процес, відомий як апоптоз. Дисфункція кальцієвого насоса саркоплазматичного/ендоплазматичного ретикулума посилює ремоделювання бронхіальних стінок, зокрема за рахунок гіпертрофії гладкої мускулатури, і

асоціюється зі зниженням ефективності глюкокортикостероїдної терапії [63]. Збільшення об'єму екстрацелюлярного матриксу у стінках бронхів обмежує здатність гладенької мускулатури до швидкої реакції на подразнення, що проявляється зниженням реактивності бронхів, однак не зменшує їх чутливість до дії спазмогенних агентів. Таким чином, певні елементи ремоделювання можуть розглядатися як компенсаторний механізм, що обмежує надмірну бронхіальну гіперреактивність і знижує ризик тяжких нападів астми [64].

Отже, у патогенезі бронхіальної астми провідне місце займають тісно взаємопов'язані процеси запалення, ремоделювання та бронхіальної гіперреактивності, які не лише формуються одночасно, але й взаємно підсилюють один одного, сприяючи хронізації БА.

Водночас, як показано на початку огляду, близько половини хворих шкільного та підліткового віку демонструють тривалу клінічну ремісію бронхіальної астми, яка може зберігатися навіть після відміни базисного протизапального лікування. Триваючий понад 8–24 місяці стан клінічного благополуччя прийнято визначати як ремісію бронхіальної астми [65]. Незважаючи на клінічне благополуччя під час тривалої ремісії, у таких хворих продовжують існувати ознаки запального процесу, підвищена реактивність бронхів до неспецифічних агентів та структурні зміни, пов'язані з ремоделюванням. Так, при клінічній ремісії атопічної БА в біоптаті бронхів визначаються активовані еозинофіли, тучні клітини і макрофаги, інтерлейкін-5 гістохімічні ознаки ремоделювання. Такі зміни вірогідно і прямо корелювали з гіперсприйнятливістю бронхів до аденозин-5-монофосфату, вмістом у видихуваному повітрі монооксиду азоту і еозинофілією крові. На основі отриманих даних запропоновано розглядати клінічну ремісію бронхіальної астми як повну, якщо відсутні клінічні симптоми та маркери запального процесу, ремоделювання і гіперреактивності бронхів. У випадках, коли клінічні прояви не спостерігаються, але присутні сурогатні індикатори активності захворювання, стан визначають як часткову ремісію. При цьому метою лікування для хворого і лікаря зазвичай є досягнення клінічної ремісії, тоді як фармакологічні компанії

та спеціалісти домагаються повної ремісії. У той час як досягнення клінічної ремісії не виключає ризику рецидивів захворювання, реалізація повної ремісії є більш складним і ресурсозатратним завданням, що обмежує її широке застосування на практиці.

З нашої точки зору та з логічної позицій практичної медицини, проміжним підходом між досягненням клінічної та повної ремісії є використання неінвазивних методів оцінки неспецифічної бронхіальної гіперреактивності для більш об'єктивного контролю стану пацієнтів.

Гіперсприйнятливість дихальних шляхів (ГСДШ) – визначається як підвищена реактивність бронхів, що проявляється надмірним звуженням їх просвіту через бронхоспазм у відповідь на широкий спектр специфічних та неспецифічних стимулів, і є ключовим патогенетичним і діагностичним критерієм бронхіальної астми [66]. Аналіз провокаційних спірографічних тестів дозволяє розрізняти два основні компоненти гіперсприйнятливості дихальних шляхів: гіперчутливість, що визначається зміщенням дозозалежної кривої вліво, та гіперреактивність, яка відображається збільшенням її нахилу при підвищенні дози стимулу [67]. Рівень гіперсприйнятливості дихальних шляхів (ГСБ) динамічно змінюється під впливом сили, типу та частоти експозиції тригерів, ступеня запального процесу, ефективності лікувальних заходів, а також тяжкості бронхіальної астми. Хронічність ГСБ підтримується персистуючим запаленням і ремоделюванням бронхіального дерева [68]. Асимптоматичний перебіг гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей ускладнює оцінку її значущості як предиктора розвитку бронхіальної астми, що потребує подальшого вивчення [69].

Гіперсприйнятливість дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму часто індукується факторами, що не спричиняють значущих бронхіальних змін у здорових людей або викликають мінімальні клінічні прояви. Серед факторів, що можуть викликати бронхіальну гіперсприйнятливість, виділяють інгаляції гіпо- та гіпертонічних розчинів, фізичні навантаження, вдихання забруднювачів атмосфери й холодного повітря, а також низку хімічних сполук, таких як

гістамін, аденозин, метахолін, нейропептиди і брадикінін. Зазвичай бронхоспазмогенні агенти поділяють на прямі, які безпосередньо впливають на гладку мускулатуру бронхів, та непрямі, що опосередковано викликають бронхоспазм через активацію запальних або нейрогенних механізмів. Прямі стимули (наприклад, метахолін, гістамін) спричиняють безпосередній спазм гладких м'язів бронхів. Непрямі стимули, такі як холодне повітря, фізичне навантаження, аденозин та гіпертонічні розчини, викликають бронхоспазм опосередковано через активацію тучних клітин, епітелію судин, вивільнення запальних медіаторів і включення нейрогенних шляхів. Непрямі стимули викликають бронхоспазм, активуючи основні патофізіологічні механізми бронхіальної астми, тому їх дія тісніше пов'язана з наявністю маркерів запалення в дихальних шляхах та специфічними фенотипами захворювання [70]. І все ж прямі бронхоспазмогенні стимули користуються перевагою в клінічній діагностиці завдяки їх більшій стандартизованості та простоті виконання проб, що робить їх зручнішими для рутинного застосування. В той самий час слід мати на увазі, що хоч інгаляційні бронхопровокаційні тести з прямими стимулами є надійним методом ідентифікації бронхіальної астми в педіатричній популяції, їхня ефективність у визначенні різних фенотипів захворювання залишається низькою.

Серед медичних дослідників і клініцистів наразі переважає точка зору, що запальний процес є ключовим фактором у патогенезі бронхіальної астми та формуванні гіперсприйнятливості дихальних шляхів. Епітеліальні та імунні клітини (альвеолярні та інтерстиціальні макрофаги, дендритні клітини, еозинофіли, нейтрофіли та інші), а також гладком'язові клітини дихальних шляхів наразі вважаються основними ефекторними мішенями у розвитку та прогресуванні гіперсприйнятливості дихальних шляхів, причому участь імунних клітин може ініціювати початок захворювання. Цьому підтвердженню слугують численні дослідження, які вказують на чітку пряму залежність між вмістом еозинофілів, опасистих клітин та Т-лімфоцитів у біоптатах бронхів на пізній стадії алергічної реакції та вираженістю гіперсприйнятливості дихальних

шляхів. Астму можна класифікувати на тип Th2 (переважно еозинофіли, які секретують IL-4, IL-5, IL-13) та не-Th2 тип (переважно нейтрофіли, що секретують IL-6 та TNF- $\alpha$  тощо), залежно від секреції запальних цитокінів які продукуються імунними клітинами [71]. Незалежно від типу астми, рецептори розпізнають тригери та продукують медіатори запалення, а саме транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B (ядерний фактор каппа-B) – центральний гравець у розвитку хронічного алергічного запалення при бронхіальній астмі, він стимулює експресію генів, що кодують цитокіни (IL-4, IL-5, IL-13), хемокіни та інші медіатори запалення, що в свою чергу активує запалення та гіперреактивність ДШ. При терапії глюкокортикостероїдами кількість даних клітин зменшується, гальмується активність NF- $\kappa$ B, знижується продукція цитокінів та медіаторів запалення, що веде до зниження еозинофільного запалення, набряку та гіперсприйнятливості дихальних шляхів. Нещодавні роботи свідчать, що терапія моноклональними антитілами, спрямована проти CD11a, інтерлейкінів-5, -4 та IgE, знижує кількість відповідних клітин у бронхіальній тканині, проте не забезпечує значущого покращення показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів [72]. Поясненням цього феномену може служити те, що гіперсприйнятливість бронхів зумовлена кількома стероїдозалежними шляхами, або ж тим, що вона регулюється взаємодією численних прозапальних медіаторів, через що інгібування окремого компонента не приводить до істотного зниження бронхіальної реактивності. Якщо прийняти перше припущення, то пріоритетом є розробка нових фармакологічних стратегій для пацієнтів, резистентних до стероїдів. У разі ж реалізації другого припущення виникає потреба в індивідуалізованому, багатокомпонентному лікуванні бронхіальної астми, що враховує її фенотипові відмінності та ширший патогенетичний спектр, виходячи за рамки суто запального процесу [73].

У контексті бронхіальної астми, хронічне алергічне запалення дихальних шляхів здатне ініціювати процес ремоделювання – структурної перебудови бронхо-легеневої системи, що з часом лише посилює клінічні прояви хвороби. Одним із ключових механізмів цього процесу є епітеліально-мезенхімальний



перехід (ЕМП), індукований цитокінами Th2-типу – IL-4, IL-5 та IL-13. Саме ЕМП сприяє фіброзу у майбутньому, гіпертрофії гладком'язових клітин і надмірній секреції слизу, що не лише поглиблює обструкцію, а й суттєво знижує чутливість до глюкокортикостероїдів та бронходилататорів, при лікуванні і досягненні контролю бронхіальної астми. Таким чином, ЕМП постає не просто як наслідок запалення, а як одна з головних причин прогресування хвороби та терапевтичної резистентності [74].

Процеси ремоделювання бронхіальних стінок суттєво впливають на розвиток гіперчутливості та, особливо, гіперреактивності бронхів у відповідь на інгаляційні подразники. Цей ефект структурних змін бронхіальних стінок на гіперсприйнятливості дихальних шляхів може реалізовуватися безпосередньо через активацію резидентних клітин легеневої тканини, незалежно від залучення запальних клітин [75]. Виходячи з цього, можна припустити, що перспективними напрямками лікування бронхіальної астми у майбутньому будуть не лише пошук нових протизапальних препаратів, а й розробка засобів, спрямованих на модулювання взаємодії епітелію з підлеглими структурами бронхів.

До можливих стратегій корекції бронхіальної гіперсприйнятливості належать пошуки препаратів, які модулювали б механізми скорочення та релаксації гладеньких м'язів бронхів. Варто зауважити, що феномен гіперсприйнятливості дихальних шляхів є характерним лише для живого організму і не відтворюється в умовах *in vitro*: ізометричні реакції гладеньких м'язів бронхів на гістамін і метахолін у зразках від загинувших від нападу БА пацієнтів не відрізняються від реакцій у здорових донорів. Отже, можна припустити, що підвищена здатність до гіперскорочення бронхіальних м'язів у пацієнтів із бронхіальною астмою, ймовірно, зумовлена не дефектами механізмів скорочення, а дією нейрогуморальних агентів або прозапальних медіаторів у бронхіальній стінці чи їх взаємодії з можливим потенціюванням ефекту одне одного [76]. Вже зазначено, що застосування  $\beta$ 2-агоністів викликає розширення бронхів великого калібру, що, в свою чергу, завдяки складним механізмам взаємодії, покращує вентиляцію периферичних відділів дихальних шляхів [77].

Враховуючи викладене, у фармакологічному лікуванні ГСБ доцільно спрямувати зусилля на розробку препаратів, що здатні коригувати мікрооточення непосмугованих м'язів бронхів та модулювати їхню взаємодію *in situ* в напрямку, сприятливому для відновлення функціональної рівноваги. Одним із можливих чинників, що пояснюють відсутність чіткої і самостійної ролі запалення та ремоделювання бронхів у патогенезі ГСБ, є участь нервової системи дихальних шляхів у формуванні відповіді цих процесів у легеневій тканині. В основі цієї відповіді переважно лежить активація холінергічного рефлексу. Основними стимуляторами активації гладеньких м'язів бронхів є медіатори, що виділяються запальними клітинами, зокрема головний основний протеїн еозинофільних лейкоцитів, який значною мірою сприяє підтримці запалення та підвищенню гіперсприйнятливості дихальних шляхів [78]. Виходячи з цього, можна прогнозувати, що блокада головного основного протеїну або ослаблення активності сенсорних нервів сприятиме суттєвому зменшенню бронхіальної гіперсприйнятливості.

Генетична детермінованість гіперсприйнятливості дихальних шляхів визначає її основу, в той час як зовнішні фактори лише ініціюють її клінічне виявлення. Гіперсприйнятливість бронхів передається частіше по батьківській лінії, та при впливах несприятливих стимулів навколишнього середовища даний феномен чітко формується ще наприкінці першого року життя, домінуючи у препубертатному періоді у дівчат [79].

Ключові патофізіологічні процеси бронхіальної астми – запалення, підвищена гіперсприйнятливість і структурні зміни бронхів – виступають феноменами або епіфеноменами, що формують її фенотипи. Ймовірно, саме тому клінічне значення показників гіперсприйнятливості варіює у різних групах хворих із різними фенотипами бронхіальної астми та оцінюється неоднозначно. Не зважаючи на це, загалом вважають, що в якості предиктора розвитку бронхіальної астми у підлітковому та ранньому дорослому віці слід розглядати наявність неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у грудних дітей і дошкільнят, особливо у поєднанні зі зниженням вентиляційної функції бронхів,

атопією та жіночою статтю [80]. І все ж результати десяти-річного лонгітудинального спостереження за новонародженими свідчать про те, що маркери гіперсприйнятливості дихальних шляхів мають обмежене значення як предиктори бронхіальної астми у подальшому дорослому житті. Ці дані, на думку авторів, знайшли своє підтвердження у численних епідеміологічних дослідження попередніх років [81].

Використання параметрів гіперсприйнятливості для оцінки ефективності лікування БА кортикостероїдами у спробах детермінації курсу терапії неодноразово приводило до неоднозначних і суперечливих висновків. З одного боку, корекція лікування бронхіальної астми на основі показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів майже вдвічі підвищувала ефективність терапії та достовірно корелювала з прогнозом відновлення функції легень і ризиком персистування захворювання у дорослому віці [82]. Натомість якісні дослідження та систематичні огляди літератури свідчать про відсутність переваг у підходах до лікування БА, що базуються на моніторингу показників ГСБ, щодо збільшення тривалості періодів без симптомів [83].

Попри багаточисельні дослідження, проведені впродовж першої чверті 21 століття, клінічне значення асимптоматичної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у підлітків досі залишається предметом дискусій. Аналітичний огляд, який розглядає можливість застосування показників асимптоматичної ГСБ, підкреслює брак даних для ідентифікації школярів і підлітків із асимптоматичною гіперсприйнятливістю як категорії ризику бронхіальної астми та необхідності їх профілактичного лікування [84]. До того ж, відзначається, що застосування показників асимптоматичної ГСБ для виявлення дітей і підлітків із підвищеним ризиком бронхіальної астми не є ефективним [85]. Згідно з отриманими даними, ризик розвитку бронхіальної астми у пацієнтів із асимптоматичною ГСБ був відносно низьким, з відношенням шансів 2,15 (95% довірчий інтервал: 0,67–6,83). Також встановлено, що асимптоматична ГСБ супроводжується наявністю маркерів запалення та тривалого ремоделювання дихальних шляхів [86]. Отже, можна припускати, що гіперсприйнятливість

дихальних шляхів у підлітків у період ремісії БА може слугувати індикатором хронічного запалення та підвищеним ризиком рецидивів захворювання, особливо якщо вона асоціюється з атопією [87]. З огляду на викладене виникає важливе запитання: чому гіперсприйнятливість дихальних шляхів, зважаючи на її характерність для бронхіальної астми, настільки часто зустрічається серед школярів і підлітків, зокрема у фазі ремісії? Можливо, така ситуація пов'язана з тим, що ремісія супроводжується зменшенням бронхіальної гіперреактивності, але не повним зникненням гіперсприйнятливості, яка залишається незмінною навіть при мінімальних або відсутніх клінічних симптомах. При цьому зменшення сприйнятливості бронхів здатне створювати хибне враження про настання ремісії. Слід також пам'ятати, що гіперсприйнятливість бронхів має подвійний характер, визначаючись як генетичною схильністю, так і запальними змінами. Базисна терапія сприяє зниженню або усуненню запального процесу в бронхах, тоді як генетично обумовлена компонента гіперсприйнятливості зберігається [88].

Отже, аналіз літературних даних свідчить, що, незважаючи на значні успіхи у розумінні патогенезу ключових характеристик бронхіальної астми, їх практичне застосування залишається проблематичним. Більше того, домінуюча запальна парадигма сьогодні потребує перегляду, адже, перетворившись на догму, вона втрачає клінічну ефективність. Використання традиційних індикаторів запалення і пов'язаних маркерів гіперсприйнятливості дихальних шляхів більше не відповідає потребам сучасної клінічної практики і вимагає нового осмислення.

Таким чином, наведений огляд літератури дає підстави вважати, що у школярів та підлітків хворих на бронхіальну астму, неспецифічна гіперсприйнятливість дихальних шляхів може зберігатися навіть за відсутності симптомів бронхіальної астми, проте її клінічна роль і вплив на хід хвороби залишаються недостатньо дослідженими, як у прогностичному плані, так і як додаткового маркера ефективності лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих

З метою реалізації дослідницьких завдань у педіатричному відділенні ОДКЛ м. Чернівці проведено обстеження 103 дітей шкільного та підліткового віку, хворих на бронхіальну астму. Пацієнти були відібрані методом випадкової простої виборки.

У роботі використана класифікація бронхіальної астми згідно протоколу діагностики та лікування захворювання в дітей, затвердженого МОЗ України №2856 від 23.12.2021 р., а також відповідно до міжнародної глобальної ініціативи з діагностики та лікування бронхіальної астми GINA 2020-2024, National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) та European Respiratory Society і American Thoracic Society (ERS, ATS) [89-95].

На підставі обстеження дітей у післянападному періоді та під час ремісії сформовано дві групи спостереження. Першу (I) сформували 41 пацієнт, обстежені у післянападному періоді, коли були відмінені препарати, що могли впливати на результати дослідження неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів. Обстежені діти мали середній вік  $14,4 \pm 0,43$  року, мінімальний – 10 років, максимальний – 17 років. У групі було 12 дівчаток (29,26%) та 29 хлопчиків (70,73%). Загалом 22 дитини (53,65%) мешкали в сільській місцевості, а 19 (46,34%) – у місті Чернівці та міських поселеннях. Тривалість захворювання у середньому становила  $7,4 \pm 0,56$  року (95% довірчий інтервал: 6,1–8,4 року).

У другу (II) клінічну групу включено 62 дитини, які проходили обстеження у період ремісії. Середній вік пацієнтів був  $13,4 \pm 0,25$  року, мінімальний – 10 років, максимальний – 17 років. Хлопчики становили 12 осіб (19,35%), дівчатка – 50 (80,64%). 32 дитини (51,61%) мешкали у сільській місцевості, а 30 (48,38%) – в обласному центрі та міських поселеннях. Середня тривалість захворювання у цій групі становила  $8,5 \pm 0,51$  року (95% довірчий інтервал: 7,5–9,5 року).

Отже, діти виділених клінічних груп за основними критеріями були співставлявані. Водночас слід відмітити, що серед дітей обстежених, у післянападному періоді, переважали хлопчики, та середня тривалість захворювання в цих дітей була дещо меншою, ніж у групі підлітків, обстежених у періоді ремісії.

Слід підкреслити, що неспецифічна гіперчутливість і реактивність бронхів у переважної більшості обстежених дітей оцінювалася не одноразово, а в динаміці трирічного спостереження за дітьми.

## **2.2. Методи обстеження**

Обчислення розміру вибірки для отримання репрезентативних результатів, які відображають генеральну сукупність, проведене на основі діагностичної цінності показника, що відображує гіперчутливість дихальних шляхів до гістаміну (бронхопровокаційний тест з гістаміном - ПК<sub>20</sub>Г), як характерного феномену захворювання, за яким можна об'єктивно розрізнити тяжкість захворювання.

Виявлено що, для отримання репрезентативних результатів дослідження на підставі проведених розрахунків, до кожної з клінічних груп слід включати не менше 40 пацієнтів, при загальному об'ємі вибірки – 80 дітей. З метою підвищення репрезентативності результатів, в даному дослідженні обстежено 103 дитини шкільного та підліткового віку.

Комплексне обстеження дітей проводилося в післянападному періоді, за який приймали повне зникнення клінічних симптомів обструкції бронхів, за умови відміни препаратів, які могли впливати на показники чутливості та реактивності бронхів до прямих і непрямих стимулів [96] , а також у періоді ремісії, яку розуміли як відсутність в дитини симптомів захворювання впродовж попереднього року за умови відсутності приймання як базисного, так і дезобструктивного лікування. В той самий час, слід підкреслити, що у зв'язку з ретроспективністю суб'єктивної оцінки стану дитини за попередній рік, можна говорити тільки про відносну ремісію, тому що відповіді опитаних не завжди

відповідають дійсності. Це пов'язано з рядом помилок, які притаманні таким обстеженням («помилки пам'яті», захворювання зі зміненою перцепцією, тощо).

Більшість дітей проходили багаторазові обстеження в рамках динамічного спостереження. У подальшому результати дослідження, виконаного в кінці спостереження за даною когортою дітей, визначатимуться як «актуальні», а ті, що проводились раніше, – як «анамнестичні». При цьому рейтинг «анамнестичне дослідження 1» позначає дослідження, що є найбільш віддаленим у часі від актуального.

Оцінка контролю БА в процесі базисної протизапальної терапії проводилася з урахуванням АСТ – тесту (Asthma Control Test, 2023), згідно якого кожне питання оцінювалося в балах від 0 до 5. Покращення контролю астми супроводжувалося збільшенням загальної кількості балів, де значення 20 і вище визначали як критерій задовільного контролю захворювання. Крім того, для оцінки контрольованості бронхіальної астми використовували бальну модифікацію критеріїв GINA (2024), згідно з якою зменшення загального балу свідчить про покращення контролю, а сумарний показник менше 6 балів відповідає контрольованому перебігу захворювання, та анкети клінічно-спірометричних даних [97], за якою покращання контролю проявів захворювання супроводжувалося збільшенням бальної оцінки.

Дані щодо оцінки лабільності бронхів згідно з рекомендаціями GINA 2024 та ERS/ATS, що включають реакцію на інгаляцію  $\beta$ 2-агоніста короткої дії (200–400 мкг сальбутамолу), отримували з історій хвороб. Також проводили визначення реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) з подальшим обчисленням показника лабільності бронхів як суми індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилятації (ІБД).

Згідно з даними історій хвороб, дослідження гіперсприйнятливості дихальних шляхів до прямого стимулу проводили за допомогою інгаляційного бронхопровокаційного тесту із послідовними розведеннями гістаміну, згідно з рекомендаціями GINA 2024 та ERS/ATS 2017. Враховували показники

концентрації (ПК20Г) і дози (ПД20Г), при яких відбувалося зменшення ОФВ<sub>1</sub> на 20%.

Аналізувалися та оцінювалися результати інгаляційних провокаційних тестів з гістаміном та проби із фізичним навантаженням та інгаляцією сальбутамолом які були проведені на спірометрі Microlab (виробництво Великобританія, серійний номер 445501). Для розпилення препарату використовували небулайзер з виробничністю 0,22 мл/хв. Тривалість інгаляції становила 1 хвилину. У роботі використаний гістаміну дигідрохлорид виробництва фірми “SynEx Pharma Technologies” (Китай), стандартизований та сертифікований в Україні (ТОВ «Синбіас», Україна).

Критеріями безпечності проведення проби виступали відсутність суб’єктивного та об’єктивного погіршення стану (відсутність «wheezing», фізикальних змін), значення ОФВ<sub>1</sub> (падіння не нижче 20% від вихідних значень). Внаслідок суворого дотримання протоколу проведення провокаційної проби з гістаміном у жодного з пацієнтів не виникало побічних реакцій та загострення захворювання.

Для визначення гіперчутливості дихальних шляхів застосовували ПК20Г і ПД20Г, причому більш виражена гіперчутливість характеризувалася зниженням цих показників [99].

Гіперреактивність бронхів (ГРБ) є однією зі складових гіперсприйнятливості дихальних шляхів і може бути представлена «дозозалежною кривою» (ДЗК), яка характеризує крутизну нахилу кривої «потік–об’єм» під час інгаляційного тесту з гістаміном [100]. Було встановлено, що вищий рівень ГРБ відповідає вищим значенням ДЗК [101].

Наведений перелік методів обстеження дає можливість стверджувати, що вони адекватні поставленим завданням та є достатніми для їх вирішення. Слід відмітити, що, більшість дітей обстежена неодноразово в динаміці. Так, визначальне дослідження у даній роботі – оцінка неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до прямих і непрямих стимулів, проводилася чотириразово у процесі проведеного дослідження. Так, при



першому обстеженні в динаміці ГСБ до гістаміну визначалась у подальшому відповідно у 45,7%, 21,9% та 73,3% школярів та підлітків. Лабільність бронхів у пробі з дозованим фізичним навантаженням з урахуванням бронхомоторної реакції на інгаляцію сальбутамолу визначалась відповідно у 52,4%, 29,5% 100% та 37,1% дітей. У цілому, багаторазове динамічне спостереження за показниками, які вивчаються, дозволило оцінити не лише їх варіабельність, але й виявити закономірності та розробити алгоритм персоналізованого ведення хворих на бронхіальну астму дітей шкільного та підліткового віку.

### 2.3. Методи аналізу

Для обробки отриманих даних використовували комп'ютерні пакети "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, застосовуючи параметричні та непараметричні статистичні методи на персональному комп'ютері. Взаємний вплив ключових чинників на розвиток гіперреактивності та гіперчутливості дихальних шляхів у підлітків у післянападному та ремісійного періодах оцінювали за допомогою багатофакторного кореляційного та дисперсійного аналізу..

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх специфічність (СП), чутливість (ЧТ), позитивне та негативне відношення правдоподібності (ВП+, ВП-) результатів, а також передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату з визначенням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), вірогідності величин відносного (ВР), а також визначення їх довірчих інтервалів. Для оцінки ефективності терапії використовували показники зниження відносного ризику (ЗВР), зниження абсолютного ризику (ЗАР), а також мінімальну кількість пацієнтів, які потребують лікування для отримання одного позитивного ефекту (ЧХНП). Визначали претестові й посттестові шанси виникнення тяжкої астми, використовуючи претестову та посттестову вірогідність відповідно [102].

## **2.4. Забезпечення вимог біоетики**

Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH (від 6 січня 2025 р.) та Хельсинської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом та наступних її переглядів (від жовтня 2024 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2017 р.).

Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди, урахування переваг користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідувач кафедри – проф. Колоскова О.К.) Буковинський державний медичний університет (ректор – проф. Геруш І.В.).

### **РОЗДІЛ 3**

## **РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПІДЛІТКІВ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

У даному розділі роботи наведені результати комплексного обстеження підлітків, що страждають на бронхіальну астму, у післянападному періоді та під час ремісії з вектором на оцінку вираженості неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до прямих і непрямих стимулів.

При аналізі результатів комплексного обстеження у даному розділі роботи суттєве значення надаватиметься взаємозв'язкам визначених характеристик бронхіальної астми, а також їх багатофакторний аналіз для створення математичної моделі гіперчутливості і гіперреактивності бронхів. Останнє дозволить виявити основні компоненти зміненої реактивності бронхів у обстежених дітей з метою використання їх як діагностичних тестів для верифікації тяжкості захворювання та оцінки ефективності його контролю.

### **3.1. Показники комплексного обстеження підлітків у післянападному періоді.**

У післянападному періоді, коли в дитини повністю зникали клінічні прояви обструкції бронхів, і відмінялися медикаменти, котрі могли вплинути на точність оцінки неспецифічної ГСБ до прямих і непрямих стимулів, а також на показники імунологічного статусу організму, було комплексно обстежено 41 дитина шкільного і підліткового віку. Дослідження, проведене наприкінці спостереження за вказаною когортою дітей, у подальшому визначатиметься за рейтингом як „актуальне”, а проведене у попередньому періоді – як „анамнестичне”. При цьому рейтинг „анамнестичне дослідження 1” є найбільш віддаленим у часі від актуального дослідження.

#### **3.1.1. Результати клінічно-анамнестичного обстеження**

Загальна клінічна характеристика обстежених дітей у післянападному періоді (стать, вік, місце проживання) наведена у розділі 2. Слід відмітити, що в актуальному періоді школярів, віком від 10 до 14 років було – 22 (53,65%), а підлітків, віком від 15 до 17 років – 19 (46,34 %). Середня тривалість захворювання становила  $5,4 \pm 0,76$  років (95%ДІ 3,2-5,5 років), тобто в більшості випадків бронхіальна астма в обстежених дітей можна розглядати як фенотип пізнього початку, який зазвичай асоціює з atopічною природою захворювання.

У групі обстежених дітей змішана форма бронхіальної астми була виявлена у 23 осіб (56,09 %), atopічна форма – у 18 підлітків (43,9 %). Персистувальна форма захворювання спостерігалася у всіх пацієнтів, з них легкий ступінь БА діагностовано у 4 дітей (9,75 %), середньотяжкий – у 18 (43,9 %), та тяжкий – у 19 (46,34 %). Слід підкреслити, що через певну суб'єктивність у визначенні тяжкості БА під час спостереження було зафіксовано тенденцію до покращення перебігу хвороби. Зокрема, на початковому етапі анамнестичного періоду легка форма персистування складала 7,7 %, середньотяжка – 30,8 %, а тяжка – 61,5 %.

Під час актуального періоду спостереження у 30 підлітків (73,17 %) діагностовано супутню алергічну патологію, переважно алергічний риніт. У 9 пацієнтів (21,95 %) діагностували неалергічні захворювання респіраторного тракту, а відсутність видимої супутньої патології виявлена лише у 2 дітей (4,8 %). Варто відмітити, що за короткий термін динамічного спостереження у підлітків збільшилася частота коморбідних алергічних захворювань, переважно через зростання кількості випадків зареєстрованого алергічного риніту. На початку анамнестичного періоду зазначена патологія діагностувалася у 55,0 % дітей, а при повторному актуальному обстеженні її поширеність зросла на 16,4 %.

Аналіз соціального статусу обстежених дітей засвідчив, що більшість із них походять із родин з низьким рівнем соціально-економічного добробуту. Виявлено, що 60,5 % дітей походять із сімей, де відсутні працюючі батьки, з неповних сімей або сиротинців. Наведена диспропорція в соціально-

економічному статусі сімей обстежених дітей, з переважанням низького рівня, відповідно до сучасних досліджень пов'язана не лише з посиленням генетичної схильності до бронхіальної астми, а й із більш активним запальним процесом у бронхах, що клінічно проявляється тяжчим перебігом захворювання [103].

З точки зору загальнодержавної статистики, отримані в дослідженні дані щодо випадків, коли дитина є пасивним курцем, можна вважати неочікуваними. У 78,04 % випадків (32 підлітки) серед обстежених жоден з батьків не курил, починаючи з моменту діагностики бронхіальної астми у дитини. Це може бути однією з причин відносно легшого перебігу захворювання в досліджуваній групі.

Розглядаючи бронхіальну астму як полігенне та багатofакторне захворювання, в патогенезі якого значну роль відіграють фактори зовнішнього середовища [104], вважалось доцільним провести оцінку спадкової схильності до atopії (включно з БА, полінозом та atopічним дерматитом) та аналіз тригерних чинників. У 50,0 % обстежених дітей виявлено спадкову схильність до розвитку atopічних захворювань. Спадкування за батьківською лінією спостерігалось у 8 дітей (19,5 %), за материнською – у 10 підлітків (24,39 %), а за обома лініями – у 2 пацієнтів (4,87 %). Генеалогічний індекс для atopічних хвороб становив  $0,15 \pm 0,02$  умовних одиниць (95% ДІ: 0,08–0,15).

У кожної другої дитини (50,0 %) в анамнезі були зафіксовані симптоми підвищеної чутливості шкіри та слизових (ексудативно-катаральний діатез), що, можливо, свідчить про початкові стадії «алергологічного маршу» у цих пацієнтів [105]. Клінічні ознаки ексудативно-катарального діатезу у 30,1 % дітей виникали переважно до першого року життя, і лише у 2,4 % пацієнтів вони згодом розвинулися в явний atopічний дерматит у дорослому віці.

Велику масу тіла при народженні розглядають як одну з генетичних детермінант „пакету вестернізації життя”, яка підвищує ризик розвитку бронхіальної астми в дітей [106]. У когорті обстежених підлітків 25,0 % новонароджених мали вагу понад 4000 г, при цьому жодного випадку маси тіла при народженні нижче 2500 г не виявлено. Незважаючи на середній індекс маси тіла  $21,9 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup> у школярів та підлітків під час актуального обстеження, у

18,5 % дітей він перевищував  $25,0 \text{ кг/м}^2$  – поріг, що є критерієм надлишкової ваги.

Згідно з „гігієнічною теорією” [107], частим виникненням інфекційних захворювань у ранньому дитинстві, особливо у дітей жінок із високим паритетом, слід розглядати як протекторний чинник зовнішнього середовища щодо розвитку бронхіальної астми. Отримані нами результати не підтверджують „гігієнічну теорію”, адже середній паритет у сім’ях обстежених дітей становив  $1,4 \pm 0,15$ , а інфекційний індекс дорівнював  $1,32 \pm 0,2$  (95% ДІ: 0,8–1,6).

Грудне вигодовування в перший рік життя дитини вважають протекторним чинником у профілактиці розвитку бронхіальної астми. Однак наші результати не повністю підтверджують цю позицію, оскільки природне вигодовування в анамнезі було зафіксовано лише у 52,1 % випадків, що свідчить про те, що потрапляння сторонніх трофалергенів у організм дитини протягом перших 6 місяців відбувалося приблизно в кожному другому випадку.

Присутність тварин у житловому просторі дитини, як фактор ризику розвитку бронхіальної астми, з точки зору „гігієнічної гіпотези” оцінюється неоднозначно. Наявність домашнього улюбленця у родині під час народження дитини може виступати як протекторний фактор, тоді як поява тварини в подальшому житті дитини – як потенційний чинник ризику [108]. Половина родин обстежених дітей повідомила про наявність домашніх тварин, причому коти та собаки зустрічалися у 42,9 % випадків, а акваріумні рибки – лише у 2,4 %.

Вплив захисних і провокуючих чинників у середовищі, де розвивалися обстежені діти, відобразився у зростанні їхньої чутливості до численних інгаляційних алергенів. В анамнезі лише у 2 дітей (4,8 %) не було виявлено ознак підвищеної чутливості до цих алергенів. Клінічні прояви підвищеної чутливості виключно до побутових алергенів спостерігалися у 12 підлітків (28,6 %), до пилку рослин – у 2 хворих (4,8 %). У 14 дітей (33,3 %) відзначали підвищену чутливість до комбінації неінфекційних алергенів (крім харчових), а у 12 дітей (28,6 %) – до цієї ж комбінації з урахуванням трофалергенів.

Хоча у більшості обстежених дітей в анамнезі була виявлена підвищена чутливість до небактеріальних алергенів, як тригерні фактори загострень бронхіальної астми вони підтверджені лише у 4 дітей (9,75 %). У 11 підлітків (26,82 %) загострення хвороби провокували метеозалежні чинники, тоді як у 2 пацієнтів (4,8 %) – гострі респіраторні вірусні захворювання або емоційні стреси. Випадок астми, викликаной фізичним навантаженням, зафіксовано лише у 1 хворого (2,43 %), а поєднання перелічених тригерів було виявлено у 22 дітей (53,66 %). Слід підкреслити, що кожен третій підліток мав часті респіраторні інфекції.

Народження дитини в сезон цвітіння рослин розглядають як один із факторів сенсibiliзації до пилку і формування атопії. Однак, незважаючи на те, що 60,0 % дітей народилися в цей час, загострення бронхіальної астми у сезон цвітіння спостерігалось лише у 25,0 % випадків.

Підсумовуючи аналіз анамнестичних даних обстежених дітей шкільного та підліткового віку, варто зазначити, що всі вони перебували на диспансерному обліку та отримували базисну терапію, проте рівень комплаєнсу був низьким і становив лише 28,6 %. Рівно стільки ж підлітків приймали інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС) нерегулярно, тоді як 42,9 % пацієнтів використовували їх лише за необхідності. У більшості випадків відмова від застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) була зумовлена стероїдофобією батьків або їхньою невпевненістю щодо позитивного впливу цих препаратів на здоров'я дитини. У більшості випадків при базисній протизапальній терапії використовували беклометазону дипропіонат (23,6 %), комбінації флутиказону і сальметеролу (19,2 %) або будесоніду з формотеролом (7,2 %). Монотерапія флутиказоном чи будесонідом була призначена лише 4 дітям (9,75 %).

Хоча під час динамічного спостереження тяжкість нападів БА у підлітків, які отримували базисну протизапальну терапію, залишалась стабільною, загальний перебіг хвороби характеризувався більш легкою формою (рис.3.1.).

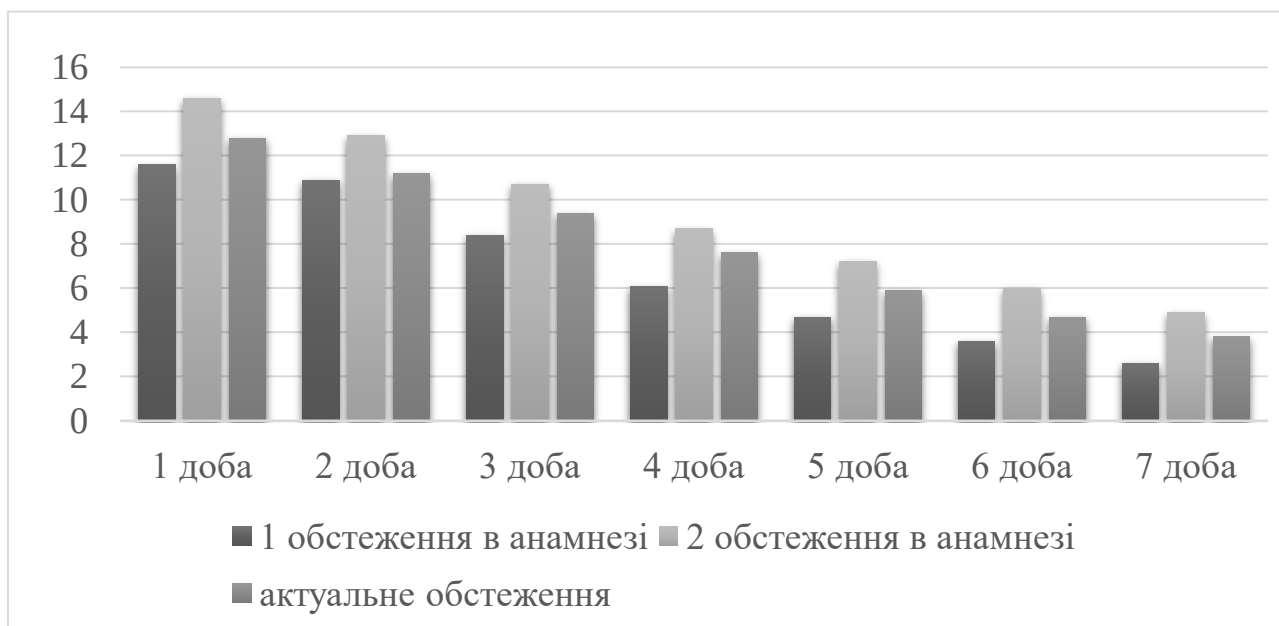


Рис.3.1. Динамічна оцінка тяжкості нападу (в балах) в анамнезі та під час актуального періоду обстеження

Наведений аналіз динаміки тяжкості трьох наступних нападів БА у дітей показав, що хоча варіабельність клінічних проявів обструкції бронхів на початку лікування і на 7-й день була вірогідно різною, ця різниця не мала значного клінічного впливу. Під час першого обстеження, у перший день госпіталізації через напад астми, клінічні прояви обструкції бронхів становили  $11,6 \pm 1,1$  бала, при другому загостренні в анамнезі –  $14,6 \pm 0,65$  бала, а в актуальному періоді –  $12,8 \pm 0,44$  бала ( $P_{1:2}, 1:3 < 0,05$ ;  $P_{1:3} > 0,05$ ). На сьомий день лікування виразність обструкції знизилась до  $2,6 \pm 0,39$  бала,  $4,9 \pm 0,42$  бала та  $3,8 \pm 0,31$  бала відповідно ( $P < 0,05$ ).

Резюмуючи викладене вище можна відмітити, що в більшості з обстежених дітей визначався фенотип бронхіальної астми «пізнього початку» з переважанням змішаної форми та легким і середньотяжким перебігом захворювання, який в процесі динамічного спостереження мав тенденцію до зменшення тяжкості, попри те, що супутня алергічна патологія з віком траплялася частіше. У кожного другого пацієнта виявлено спадкову схильність до розвитку atopічних захворювань, причому кожна четверта дитина народилася з великою масою тіла (більше 4000 г), а в кожного п'ятого хворого при



актуальному обстеженні індекс маси тіла відповідав надлишковим показникам. Про схильність до розвитку алергічних захворювань свідчила наявність у кожної другої дитини клінічних проявів ексудативно-катарального діатезу, яка проявлялася, напевно, несприятливими соціально-економічними характеристиками сімей (61,5%), тютюнопаління (28,8%) і домашніх тварин у кожній другій родині. У більшості випадків захворювання мало мультитригерний характер, про що свідчило те, що провокувальними чинниками загострень у 60,0% випадків виступала комбінація несприятливих стимулів зовнішнього середовища. Попри те, що при народженні дітей відмічався високий ризик сенсibilізації до пилку рослин, оскільки 60,0% з них народилися в період цвітіння, лише у  $\frac{1}{4}$  з них у подальшому визначалась чітка сезонність загострень у період підвищення концентрації пилку рослин у повітрі. Не дивлячись на те, що всі обстежені діти знаходилися на диспансерному обліку, у більшості з них відмічено недостатній комплаєнс до призначення базисної терапії інгаляційними ГКС, що, мабуть, пояснювала клінічно незначущі варіації тяжкості обструкції бронхів під час загострення.

### 3.1.2. Результати загальноклінічного обстеження та оцінка загального IgE.

Ураховуючи недостатню ефективність базисної терапії БА, побудованої виходячи із „запальної концепції” захворювання, наразі зусилля дослідників і практичних лікарів спрямовані на пошуки та обґрунтування індивідуалізованого лікування з урахуванням фенотипових особливостей даної патології. Одним із найбільш визнаних фенотипів БА слід вважати еозинофільний і нееозинофільний варіант, за яких відповідно запалення бронхів медіюється еозинофільними та нейтрофільними лейкоцитами. Попри те, що найбільш точне виокремлення даних фенотипів вимагає цитологічного аналізу мокротиння, або ж біопсії бронхів, на даний час існує припущення, що це можливо здійснити з урахуванням патерну запальної відповіді крові [109].

Виходячи з цього, для визначення окремих фенотипів БА в підлітків проведений загальноклінічний аналіз крові в актуальному і анамнестичному періодах спостереження (табл.3.1.).

Таблиця 3.1.

Результати лейкограми периферичної крові в обстежених дітей ( $M \pm m$ )

| Рейтинг дослідження | Абсолютне число, Г/л |             |             | Відносний вміст, % |                |                 |
|---------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------------|----------------|-----------------|
|                     | лейкоцити            | еозинофілів | нейтрофілів | еозинофіли         | нейтрофіли     |                 |
|                     |                      |             |             |                    | паличко-ядерні | сегменто-ядерні |
| Актуальний (n=41)   | 5,83±0,40            | 0,57±0,08   | 4,87±0,40   | 7,8±1,1            | 5,7±0,7        | 46,6±2,1        |
| Анамнез, 1 (n=41)   | 5,35±0,40            | 0,64±0,11   | 4,28±0,31   | 8,4±1,4            | 6,7±1,1        | 43,9±2,4        |
| Анамнез, 2 (n=41)   | 5,67±0,47            | 0,46±0,09   | 4,54±0,31   | 5,7±1,3            | 6,9±1,0        | 46,5±2,8        |
| Анамнез, 3 (n=41)   | 5,67±0,55            | 0,47±0,08   | 4,78±0,52   | 5,7±1,3            | 7,0±1,4        | 45,1±3,1        |
| P                   | >0,05                | >0,05       | >0,05       | >0,05              | >0,05          | >0,05           |

Динамічний аналіз цитограми периферичної крові, на наш погляд, дає можливість зробити висновок щодо варіабельності чи закономірності результатів одноразового обстеження. Попри варіабельність наведених середніх показників лейкоцитарної формули у процесі динамічного обстеження, можна вважати, що в цілому результати окремого аналізу з урахуванням відносного вмісту нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів закономірно відображують загальну тенденцію запальної відповіді організму. Проте слід підкреслити, що закономірність одноразового тесту у визначенні запального патерну крові проявляється лише при груповому аналізі, проте не в кожного окремого хворого.

Оскільки абсолютне число лейкоцитів крові стосовно їх відносного вмісту можна розглядати як більш вірогідний показник, для встановлення закономірної інформативності окремого аналізу крові в конкретного хворого, проведений кореляційний аналіз абсолютного вмісту еозинофілів і нейтрофілів у периферичній крові в динаміці спостереження (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2.

Результати кореляційного аналізу індивідуальних аналізів крові (Г/л)  
у динаміці спостереження (еозинофіли/нейтрофіли)

| Рейтинг спо-<br>стереження | Актуальний | Анамнез, 1  | Анамнез, 2 | Анамнез, 3  |
|----------------------------|------------|-------------|------------|-------------|
| Актуальний                 |            | 0,16/0,55*  | 0,02/0,30  | 0,60*/0,25  |
| Анамнез, 1                 | 0,16/0,55* |             | 0,23/0,43  | 0,57*/0,57* |
| Анамнез, 2                 | 0,02/0,30  | 0,23/0,43   |            | 0,15/0,43   |
| Анамнез, 3                 | 0,60*/0,25 | 0,57*/0,57* | 0,15/0,43  |             |

Примітка: \* - вірогідність <0,05

Отримані результати дають підстави вважати, що абсолютне еозинофільне і нейтрофільне число крові у кожному конкретному аналізі можна використовувати для визначення загального запального патерну організму. Виходячи з популяційних досліджень, а також з урахуванням того, що точкою розподілу для абсолютного числа еозинофілів, яку використовують з урахуванням 75-го перцентиля при епідеміологічних дослідженнях, приймають 0,250 Г/л, а для абсолютного числа нейтрофілів – 5,000 Г/л, нами проведений аналіз запального фенотипу в обстежених дітей.

Одержані дані дають підстави вважати, що еозинофільний запальний патерн крові відмічений у 25 дітей (60,9%), а нейтрофільний – у 16 підлітків (39,02 %). При цьому еозинофільний паттерн запалення міг супроводжуватися високим чи низьким вмістом нейтрофілів у периферійній крові, а нееозинофільний патерн – на тлі низького вмісту еозинофілів з відповідно низьким чи високим абсолютним числом нейтрофілів крові.

Враховуючи запалення в бронхах, повсякчас асоціюють з еозинофільним, тобто IgE-опосередкованим характером, можна було припустити його зростання в сироватці крові обстежених дітей.

Так, в актуальному дослідження середній вміст загального IgE становив  $505,9 \pm 57,0$  МО/мл, під час першого анамнестичного обстеження –  $971,3 \pm 198,3$  МО/мл та під час другого обстеження в анамнезі –  $466,5 \pm 140,6$  МО/мл. Слід підкреслити, що в усіх обстежених дітей у всі періоди обстеження рівень загального IgE перевищував вікову норму у 5-10 разів, що непрямым чином відображає показник atopічної реактивності організму.

Таким чином, загальноклінічне та імунологічне обстеження (включно з визначенням загального IgE) дітей шкільного і підліткового віку з бронхіальною астмою у післянападному періоді дозволяє виділити два запальних фенотипи, які супроводжуються активацією еозинофільних і/або нейтрофільних гранулоцитів у крові, а рівень загального імуноглобуліну E в динаміці дослідження перевищував вікові норми у 5–10 разів.

### 3.1.3. Показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів

Оцінку неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів (НГСБ) у дітей проводили шляхом аналізу бронхопровокаційних тестів, вивчаючи чутливість та реактивність бронхів до інгаляцій серійно розведеного гістаміну, який є прямим бронхоконстрикторним агентом, а також лабільність бронхів у відповідь на дозоване фізичне навантаження, враховуючи бронхорозширювальний ефект сальбутамолу.

Для оцінки ГСБ до гістаміну визначали чутливість бронхів до даного прямого бронхоконстрикторного стимулу за показниками провокаційної концентрації (ПК20Г) та дози (ПД20Г), що викликали зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) на 20 %. Гіперреактивність оцінювали за допомогою дозозалежної кривої (ДЗК), яка характеризувала швидкість виникнення бронхоспазму. Менші показники ПК20Г і ПД20Г вказували на

підвищення гіперчутливості бронхів, а більші значення дозозалежної кривої (ДЗК) свідчили про посилення їх реактивності.

У табл. 3.3 наведені показники гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну в динаміці спостереження.

Таблиця 3.3

Показники гіперчутливості та реактивності бронхів у динаміці спостереження (95% ДІ)

| Період спостереження | Кількість дітей | Гіперчутливість бронхів  |                           | Гіперреактивність бронхів: ДЗК (ум.од.) |
|----------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
|                      |                 | ПК20Г (мг/мл)            | ПД20Г (мг)                |                                         |
| Актуальний           | 27              | 1,26±0,28<br>(0,69-1,83) | 0,28±0,06<br>(0,15-0,40)  | 2,09±0,09<br>(1,91-2,27)                |
| Анамнез 1            | 16              | 1,25±0,36<br>(0,02-5,1)  | 0,27±0,08<br>(0,004-1,12) | 1,88±0,20<br>(0,71-3,2)                 |
| Анамнез 2            | 10              | 2,21±1,10<br>(0,14-6,7)  | 0,48±0,24<br>(0,03-1,51)  | 1,19±0,21<br>(0,65-1,88)                |
| Р                    |                 | >0,05                    | >0,05                     | 2:А,1 <0,05                             |

Примітка: А – показники в актуальному періоді обстеження; 1 – при першому анамнестичному обстеженні; 2 – під час другого анамнестичного обстеження.

Отримані результати свідчать, що під час динамічного спостереження гіперчутливість бронхів до гістаміну є більш стабільним середньогруповим показником, тоді як гіперреактивність змінюється залежно від обставин.

Оскільки напад бронхіальної астми, згідно міжнародних рекомендує документів, розглядають як маркер щонайменше середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми, нами проаналізовано та вивчено гіперчутливість бронхів до гістаміну за вказаної тяжкості захворювання в обстежених дітей. Так, за середньотяжкої астми гіперчутливість бронхів була меншою, ніж за тяжкої, і становила 1,58±0,5 мг/мл проти 1,04±0,4 мг/мл. Реактивність бронхів за даними ДЗК становила відповідно 2,01±0,14 ум.од. проти 2,19±0,12 ум.од., що свідчило

про вищий ступінь реактивності бронхів при тяжкому перебігу захворювання в підлітків.

Оскільки основним рівнем ураження бронхів при бронхіальній астмі вважають калібр дрібних та середніх дихальних шляхів, представлялося доцільним вивчити чутливість бронхів даного діаметру при якісному аналізі спірограм (рис. 3.2).

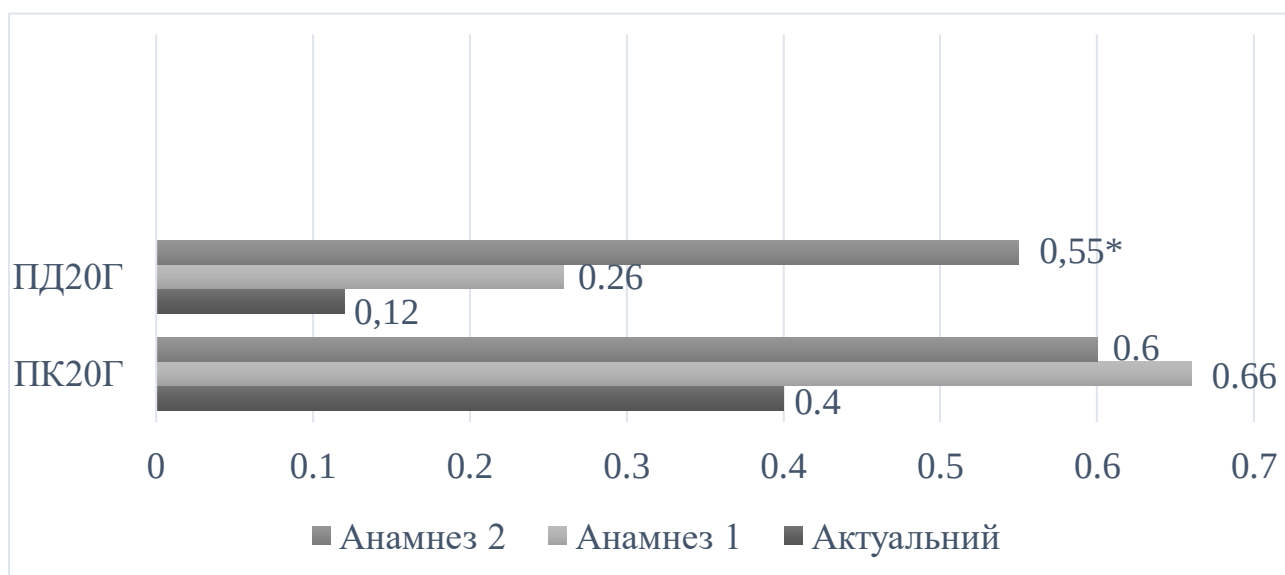


Рис. 3.2. Показники гіперчутливості на рівні дрібних бронхів (МОШ 25-75) у динаміці спостереження.

Отримані результати підтверджують попереднє припущення, що середньогрупові показники гіперчутливості бронхів загалом, а також на рівні дихальних шляхів малого калібру, можуть вважатися відносно стабільними. При оцінці гіперчутливості та, зокрема, гіперреактивності бронхів у конкретного хворого варто враховувати, що ці параметри є більш змінними і залежать від конкретної ситуації, ніж відсутні постійно. Це підтверджується відсутністю закономірного зв'язку між зазначеними показниками гіперсприйнятливості бронхів протягом усього періоду спостереження (табл. 3.4). Насамперед це стосується показників ГРБ, адже, як показав проведений аналіз, гіперчутливість бронхів (ГЧБ) може розглядатися як відносно стабільна характеристика.

Таблиця 3.4

Результати кореляційного аналізу показників гіперчутливості і гіперреактивності бронхів (ПК20Г/ ДЗК)

| Рейтинг спостереження | Актуальний  | Анамнез 1  | Анамнез 2   |
|-----------------------|-------------|------------|-------------|
| Актуальний            |             | 0,32/0,11  | 0,85*/ 0,04 |
| Анамнез 1             | 0,32 / 0,11 |            | 0,06/ 0,35  |
| Анамнез 2             | 0,85*/ 0,04 | 0,06/ 0,35 |             |

Примітка: \*P<0,05

З клінічної точки зору представлялося доцільним, дослідити взаємозв'язок показників таких характерних особливостей БА в дітей шкільного та підліткового віку, як тяжкість захворювання і нападу, визначення спонтанної киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів крові як показник загальнозапальної відповіді організму, та гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

Наведені дані дають підстави вважати, що між такими характерними особливостями бронхіальної астми як клінічна характеристика захворювання (тяжкість бронхіальної астми і тяжкість її загострення), загальною запальною відповіддю організму, а також маркерами гіперчутливості та гіперреактивності дихальних шляхів суттєвого взаємозв'язку не виявлено. Це дає підстави для припущення, що наведені характерні особливості захворювання детермінуються різними механізмами, хоча в цілому визначають фенотипові характеристики захворювання.

#### 3.1.4. Показники лабільності дихальних шляхів

ПЛБ (показник лабільності бронхів) у пацієнтів з бронхіальною астмою є комплексним показником, що відображає реактивність бронхів на непрямі бронхоспазмогенні стимули, і складається з індексу бронхоспазму (ІБС) та індексу бронходиляції (ІБД), який вимірюється за ефектом  $\beta_2$ -агоніста сальбутамолу швидкої та короткої дії.

У таблиці 3.5 наведені показники у відсотках для показника лабільності бронхів, індексів бронхоспазму та бронходиляції. Збільшення цих маркерів свідчить про посилення спазмогенного ефекту дозованого фізичного навантаження та бронхорозширювального ефекту сальбутамолу.

Таблиця 3.5

Показники лабільності бронхів у динаміці спостереження (95% ДІ)

| Період спостереження | Кількість дітей | ПЛБ, %                   | ІБС, %                  | ІБД, %                   |
|----------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Актуальний           | 41              | 19,17±2,7<br>(13,7-24,6) | 7,16±1,99<br>(3,1-11,2) | 12,03±0,28<br>(7,4-16,6) |
| Анамнез 1            | 25              | 28,61±3,5<br>(6,6-69,6)  | 11,27±2,5<br>(0,1-47,7) | 17,62±2,4<br>(-1,8-43,9) |
| Анамнез 2            | 11              | 22,23±4,2<br>(7,6-47,5)  | 8,57±2,7<br>(-2,5-30,0) | 14,56±2,9<br>(3,3-37,7)  |
| Р                    |                 | A:1 <0,05                | >0,05                   | A:1 <0,05                |

Примітка: ПЛБ - показник лабільності бронхів; ІБС – індекс бронхоспазму; ІБД – індекс бронходиляції

Отримані результати дозволяють припустити, що попри середньогрупову варіацію показника лабільності бронхів, найбільш стабільним показником слід вважати їх здатність до дезобструкції під впливом сальбутамолу, що, мабуть, відображує подібний рівень їх ремодуляції, або сальбутамол-залежних механізмів обструкції.

Виходячи з цього, у табл. 3.6 наведені показники лабільності бронхів залежно від тяжкості перебігу астми.



Таблиця 3.6

Показники лабільності бронхів за різного ступеня тяжкості бронхіальної астми в обстежених підлітків (95%ДІ)

| Тяжкість захворювання | Кількість дітей | ПЛБ, %                    | ІБС, %                  | ІБД, %                    |
|-----------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Легка                 | 5               | 9,26±0,13<br>(0,12-1,45)  | 3,66±2,2<br>(1,98-23,9) | 5,6±2,14<br>(1,93-23,28)  |
| Середньотяжка         | 19              | 13,18±3,93<br>(12,9-25,3) | 1,41±2,13<br>(6,8-13,5) | 10,37±3,18<br>(10,5-20,5) |
| Тяжка                 | 17              | 27,7±4,2<br>(12,8-26,1)   | 12,3±3,34<br>(9,5-20,4) | 16,86±4,07<br>(12,5-25,6) |
| Р                     |                 | Т:Л,С <0,05               | Т:Л,С <0,05             | Т:Л <0,05                 |

Примітка: Л – легка, С – середньотяжка, Т- тяжка.

Дані дослідження вказують, що з посиленням тяжкості бронхіальної астми у дітей зростає лабільність бронхів, при середньотяжкому варіанті – переважно через збільшення індексу бронходиляції, а при тяжкому – також за рахунок бронхоспазму, викликаного фізичною напругою.

У табл. 3.7 наведені взаємозв'язки, за даними лінійної кореляції, між ПЛБ у кожного окремого хворого в динаміці спостереження.

Таблиця 3.7

Результати кореляційного аналізу показників лабільності бронхів (ПЛБ/ ІБС/ ІБД)

| Рейтинг спостереження | Актуальний        | Анамнез 1         | Анамнез 2         |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Актуальний            |                   | 0,29/ 0,07/ 0,64* | 0,03/ -0,16/ 0,25 |
| Анамнез 1             | 0,29/ 0,07/ 0,64* |                   | 0,57/ 0,72*/ 0,3  |
| Анамнез 2             | 0,03/ -0,16/ 0,25 | 0,57/ 0,72*/ 0,3  |                   |

Примітка: \*P<0,05

Отримані дані свідчать, що, незважаючи на меншу стандартизованість проби з фізичним навантаженням порівняно з інгаляційною бронхопровокацією

з гістаміном, вона, подібно до оцінки гіперчутливості бронхів (ГЧБ) до цього медіатора, забезпечує відтворювані результати у індивідуальних дослідженнях. Таким чином, результати оцінки гіперчутливості до гістаміну та лабільності бронхів, визначені в пробі з фізичним навантаженням і фармакологічним тестом, у рамках окремого дослідження можна застосувати для характеристики неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) у підлітків після нападу астми.

У табл. 3.8 наведена сила лінійного кореляційного зв'язку показників гіперчутливості (ПК20Г), гіперерактивності (ДЗК) до гістаміну та маркерів лабільності бронхів (ІБС, ІБД, ПЛБ).

Таблиця 3.8

Взаємозв'язок показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів у післянападному періоді

| Показники        | ІБС<br>(%)         | ІБД<br>(%)         | ПЛБ<br>(%)         | ПК20Г<br>(мг/мл)    | ДЗК<br>(ум.од.)     |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| ІБС<br>(%)       |                    | r=-0,03<br>P=0,84  | r=0,67*<br>P=0,001 | r=-0,37<br>P=0,06   | r=0,47*<br>P=0,01   |
| ІБД<br>(%)       | r=-0,03<br>P=0,84  |                    | r=0,76*<br>P=0,001 | r=-0,33<br>P=0,08   | r=0,35<br>P=0,08    |
| ПЛБ<br>(%)       | r=0,67*<br>P=0,001 | r=0,76*<br>P=0,001 |                    | r=-0,47*<br>P=0,01  | r=0,54*<br>P=0,004  |
| ПК20Г<br>(мг/мл) | r=-0,37<br>P=0,06  | r=-0,33<br>P=0,08  | r=-0,47*<br>P=0,01 |                     | r=-0,82*<br>P=0,001 |
| ДЗК<br>(ум.од.)  | r=0,47*<br>P=0,01  | r=0,35<br>P=0,08   | r=0,54*<br>P=0,004 | r=-0,82*<br>P=0,001 |                     |

Примітка: \* - вірогідність  $P < 0,05$

Отримані дані дають підстави вважати, що ГСБ до прямих і непрямих стимулів у післянападному періоді, мабуть, поєднує спільні механізми, до яких, перш за все, слід віднести запалення дихальних шляхів.

Отже, неспецифічна гіперреактивність бронхів у дітей, ймовірно, є мультифакторним феноменом або епіфеноменом бронхіальної астми, що підтверджується результатами багатофакторного кореляційного аналізу, який вивчав виразність неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у підлітків у післянападному періоді під впливом прямих і непрямих стимулів.

### **3.2. Особливості комплексного обстеження підлітків у періоді ремісії**

З урахуванням комплексного обстеження підлітків у післянападному періоді, можна було припустити, що клінічно-анамнестичні дані суттєво не відрізнятимуться. Водночас можна очікувати, що параклінічні показники, які відображують загальну запальну і місцеву відповідь організму, неспецифічну гіперсприйнятливість дихальних шляхів до прямих і непрямих стимулів, особливо в актуальному обстеженні, будуть менш виразними порівняно з дітьми у післянападному періоді. У даному розділі роботи не представлялося доцільним визначати закономірність послідовних параклінічних аналізів у конкретної дитини.

#### **3.2.1. Результати клінічноанамнестичного обстеження**

У підрозділі 3.2.1. наведена загальна характеристика дітей із урахуванням їх статі, віку та місця проживання. Серед обстежених дітей, школярів від 10 до 12 років було 28 (43,54 %), а підлітків від 13 до 17 років – 35 дітей (56,45 %). Середня тривалість захворювання становила  $6,5 \pm 0,57$  років (95%ДІ 2,7-4,4 років), що вказувало на те, що в більшості дітей захворювання розвилось після 6-річного віку, тобто переважно мала місце астма пізнього початку, яка характеризується атопічною природою захворювання з ризиком персистувального перебігу. В обстежених дітей атопічна форма захворювання виявлена у 41 хворого (66,12 %), а змішана – у 21 (33,87 %). У 52 (83,87 %) дитини траплявся персистувальний перебіг астми, а в 10 (16,12 %) – інтермітуюча БА. У всіх пацієнтів із урахуванням тривалої ремісії констатований контрольований характер захворювання. Із урахуванням клінічної

характеристики бронхіальної астми на старті базисної терапії персистувальна легка БА визначалася у 7 підлітків (13,43 %), персистувальне середньотяжке захворювання – у 23 (44,23 %) і тяжкий – у 22 дитини (42,30 %).

Коморбідні стани не мали місце лише у 7 пацієнтів (11,29 %). Супутня алергічна патологія виявлена у 45 пацієнтів (72,58 %), а неалергічна – у 10 (16,12 %) хворих. Оскільки низький соціальний статус наразі розглядається як багатокomпонентний чинник ризику розвитку алергічних захворювань і бронхіальної астми, зокрема, представлялося доцільним вивчити даний показник у динаміці спостереження. Відмічений несуттєвий тренд до погіршення соціально-економічного статусу дітей, де виховувалися підлітки, хворі на бронхіальну астму. Так, на початку дослідження відносно низький соціально-економічний статус відмічений у 80,0% сімей, а наприкінці спостереження – у 82,3%.

За нашими даними лише 54,0% дітей не відчували згубний вплив тютюнового диму, тобто вони виховувалися в родинях, де не палили батьки, та самі не виступали як активні курці. У більшості випадків джерелом експозиції тютюнового диму на дитину виступав батько (27,0%), та лише в 11,1% випадків – мати, а п'ятеро підлітків (8,0%) самі мали згубну звичку тютюнопаління.

Спадкова схильність до розвитку atopічних захворювань відмічена у 63,5% пацієнтів. При цьому за родоводом матері та батька така схильність до розвитку atopії траплялась з однаковою частотою та склала 30,0 %. За обома родами спадкова схильність до розвитку atopії виявлена лише у 2 дітей (3,22 %). Генеалогічний індекс за atopічними захворюваннями сягав  $0,16 \pm 0,07$  (95%ДІ 0,17-0,40).

Клінічні прояви „ексудативно-катарального” діатезу виявлені у 41,3% пацієнтів у малюковому віці, причому у 6 (9,67 %) вони тривали після досягнення 1 року життя, набувши характеристик atopічного дерматиту.

Слід відмітити, що серед обстежених дітей у жодної дитини не виявлено маси тіла при народженні більше 4000 г, а індекс маси тіла в період актуального спостереження склав у середньому  $20,8 \pm 0,67$  кг/м<sup>2</sup> (мінімум 14,5, максимум –

29,7). При цьому індекс маси тіла більше  $25,0 \text{ кг/м}^2$ , що вказував зазвичай на наявність надлишкової маси тіла, відмічений лише у 3 дітей підліткового віку (4,83 %). У дітей, які обстежені у післянападному періоді, надлишкова вага мала місце майже у кожній п'ятій дитини (18,45 %), що, мабуть, підтверджує думку про те, що надлишкова вага, особливо в дівчат, у підлітковому періоді часто асоціює з менш сприятливим перебігом захворювання.

Серед обстежених дітей паритет їх народження становив у середньому  $1,5 \pm 0,16$  (95%ДІ 0,6-1,1), а інфекційний індекс за дитячими інфекційними захворюваннями –  $1,7 \pm 0,13$  (95%ДІ 0,6-1,0). Указані дані не співпадають із одним із основних положень „гігієнічної теорії”, що розглядає дитячі інфекційні захворювання як один з протекторних чинників щодо бронхіальної астми.

На першому році життя на штучному вигодовування починаючи з першого півріччя знаходилося 33 дитини (53,22 %), що в цілому не підтверджує виразної протекторної ролі грудного вигодовування щодо розвитку бронхіальної астми в дітей. У кожній другій дитини (54,12 %) траплявся постійний контакт із домашніми тваринами, переважно собаками чи котами, що можна розглядати, з одного боку, як джерело сенсibilізації організму, а з іншої, при контакті в перші місяці життя, – як сумнівний чинник захисту від розвитку бронхіальної астми.

Клінічні прояви підвищеної чутливості до різноманітних алергенів виявлені у всіх обстежених дітей. При цьому найчастіше мала місце підвищена чутливість до побутових алергенів (15,83 %). У більшості випадків (52,35 %) підлітків батьки вказували на наявність клінічних проявів підвищеної чутливості до побутових, епідермальних алергенів, а також пилку рослин. Слід підкреслити, що моновалентна алергія до трофалергенів у період актуального обстеження мала місце лише в 1 дитини (1,61 %). На тлі наведеної сенсibilізації мультитригерна роль чинників зовнішнього середовища мала місце у 38 дітей (61,29 %), метеочутливість – у 7 дітей (11,29 %), гострі респіраторні захворювання – у 3 дітей (4,83 %). Достеменною тригерною роллю аерогенних алергенів траплялась у 13 пацієнтів (20,96 %), а астма фізичної напруги – лише в 1 хворого (1,61 %). Попри те, що 34 підлітків (54,83 %) народилися в період

цвітіння рослин, що можна розглядати як чинник сенсibiliзації їх до пилку, лише у 21 з них (33,87 %) мала місце сезонність загострень бронхіальної астми в анамнезі. До моменту формування стійкої ремісії лише половина обстежених дітей постійно одержувала базисну протизапальну терапію з використанням середніх доз інгаляційних кортикостероїдів, з них 18 дітей використовували інгаляції беклометазону (29,03 %), 4 дитини – флутиказон (6,45 %), а 10 хворих – інгаляційні кортикостероїди в комбінації з бета-агоністами тривалої дії (флутиказон+сальметерол – 4 дитини, будезонід+формотерол – 6 хворих).

Таким чином, наведені дані історії життя та хвороби обстежених у період стійкої ремісії дітей шкільного та підліткового віку, що хворіють на бронхіальну астму, в цілому повторюють такі в однолітків, що обстежені у післянападному періоді, що дає підстави в подальшому співставляти в клінічно-анамнестичному аспекті отримані результати цих груп хворих завдяки їх подібності. Водночас, таким, що важко пояснити, фактом виявилось те, що у дітей із ознаками стійкої ремісії бронхіальної астми частіше траплялися чинники ризику менш сприятливого перебігу захворювання, ніж у дітей, які знаходилися у післянападному періоді захворювання.

### 3.2.2. Результати загальноклінічного обстеження та оцінка загального IgE.

Для оцінки фенотипа загальної запальної відповіді організму, виходячи із загального аналізу крові, проаналізована відносна та абсолютна кількість нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів крові в актуальному періоді і в анамнезі. При цьому аналіз крові, маркіруваний як „Анамнез 1”, слід розглядати як найбільш віддалений від актуального дослідження, тобто проведений на початку дослідницької роботи, а аналіз крові, маркіруваний як „Анамнез 3” як найбільш наближений до актуального (табл. 3.9).

Оскільки наведені показники аналізу периферичної крові попри незначну варіабельність у хворих на БА дітей у періоді ремісії суттєво не відрізнялись, можна зробити висновок, що вони в цілому відображують характер реагування організму на стимули зовнішнього середовища.

Таблиця 3.9

Результати лейкограми периферичної крові в обстежених дітей ( $M \pm m$ )

| Рейтинг дослідження  | Абсолютне число, Г/л |             |             | Відносний вміст, % |                |                 |
|----------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------------|----------------|-----------------|
|                      | лейкоцити            | еозинофілів | нейтрофілів | еозинофіли         | нейтрофіли     |                 |
|                      |                      |             |             |                    | паличко-ядерні | сегменто-ядерні |
| Актуальний<br>(n=62) | 7,32±0,25            | 0,38±0,04   | 3,65±0,21   | 5,2±0,54           | 5,8±0,46       | 42,9±1,4        |
| Анамнез, 1<br>(n=63) | 6,39±0,28            | 0,41±0,07   | 3,33±0,27   | 6,1±1,4            | 7,0±1,1        | 43,5±2,7        |
| Анамнез, 2<br>(n=63) | 6,57±0,47            | 0,48±0,09   | 3,09±0,28   | 6,4±1,0            | 6,2±1,0        | 39,2±2,3        |
| Анамнез, 3<br>(n=63) | 6,70±0,55            | 0,41±0,08   | 3,22±0,24   | 5,8±0,9            | 5,8±1,1        | 42,9±0,1        |
| P                    | A:1<0,05             | >0,05       | >0,05       | >0,05              | >0,05          | >0,05           |

Примітка: А – показники в актуальному періоді обстеження; 1 – при першому анамнестичному обстеженні.

Виходячи з цього, нами визначено частоту наявності еозинофільного і нейтрофільного фенотипів запальної відповіді крові, використовуючи як розподільчу току для еозинофілів 0,250 Г/л, а для нейтрофілів – 5,000 Г/л. Перевищення даних величин вказувало на наявність у обстежених дітей відповідно еозинофільного або нейтрофільного запальних патернів крові. Відмічено, що в актуальному періоді обстеження еозинофільний запальний фенотип крові зустрічався у 34 підлітків (54,83 %), а нейтрофільний – у 11 (17,74 %). Порівнюючи частоту даних фенотипів запальної відповіді крові у дітей під час ремісії та післянападному періоді слід відмітити, що частота еозинофільного фенотипу в останніх суттєво не відрізнялася (58,72 %), проте вірогідно частіше визначався нейтрофільний фенотип крові (41,23 %).

Уміст загального імуноглобуліну Е в сироватці крові пацієнтів в актуальному періоді ремісії у середньому становив  $465,9 \pm 43,9$  МО/мл, а в найбільш віддалений від нього період -  $622,8 \pm 133,0$  МО/мл, а у проміжку між даними дослідженнями –  $807,2 \pm 74,4$  МО/мл. Одержані дані дозволяють стверджувати, що попри певні коливання концентрації імуноглобуліну Е в сироватці крові його вміст перевищував вікову норму в 4-10 разів. Це непрямо свідчило про активацію В-лімфоцитів з перемиканням їх на синтез даного імуноглобуліну і, вірогідно, специфічних IgE.

Таким чином, результати загальноклінічного та імунологічного обстеження підлітків у періоді ремісії, тривалість якої становила 1 рік, дають підстави вважати, що попри відсутність клінічних проявів бронхіальної астми, у дітей зберігаються сурогатні показники загальної запальної відповіді організму. У цілому, вони менш виражені, ніж у післянападному періоді, проте суттєво відрізняються від вікової регіональної норми. Усе це дає підстави для припущення, що у даних дітей і в періоді ремісії є можливим збереження субклінічних проявів запалення у бронхах та гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

### 3.2.3. Показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у періоді ремісії.

Неспецифічну ГСБ до прямих бронхоспазмогенних стимулів оцінювали за допомогою бронхопровокаційної інгаляційної проби з серійним розведенням гістаміну, що дозволяла встановити як гіперчутливість (ПК20Г, ПД20Г), так і гіперреактивність (ДЗК) бронхів. Проба з дозованим фізичним навантаженням дозволяла оцінити ГСБ до непрямого бронхоспазмогенного стимула з урахуванням виразності бронхоспазму фізичної напруги у вигляді індексу бронхоспазму (ІБС). Проведення у обстежених пацієнтів фармакологічної інгаляційної проби із сальбутамолом дозволяло виявити наявність бронхоспазму, що контролюється даним бета-агоністом, у вигляді індексу бронходилатації (ІБД). Сумарне значення індексів бронхоспазму та



бронходиляції відображувало лабільність дихальних шляхів у вигляді показника лабільності бронхів (ПЛБ). Слід відмітити, що про зростання гіперчутливості до гістаміну свідчило зниження показника ПК20Г, а про підвищення гіперреактивності та лабільності бронхів – підвищення таких показників, як ДЗК, ІБС, ІБС та ПЛБ.

3.2.3.1. Показники гіперчутливості та гіперреактивності бронхів до гістаміну.

З урахуванням наведеного вище, у табл. 3.10 наведені показники ГСБ до гістаміну у динаміці спостереження в підлітків у періоді ремісії.

Таблиця 3.10

Показники гіперчутливості та реактивності бронхів у динаміці спостереження (95% ДІ)

| Період спостереження | Кількість дітей | Гіперчутливість бронхів  |                          | Гіперреактивність бронхів: ДЗК (ум.од.) |
|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|
|                      |                 | ПК20Г (мг/мл)            | ПД20Г (мг)               |                                         |
| Актуальний           | 50              | 1,66±0,34<br>(0,97-2,35) | 0,37±0,08<br>(0,21-0,52) | 2,09±0,09<br>(1,91-2,27)                |
| Анамнез 1            | 26              | 1,89±0,6<br>(2,8-4,7)    | 0,41±0,14<br>(0,6-1,1)   | 1,76±0,17<br>(0,6-1,2)                  |
| Анамнез 2            | 17              | 2,12±0,77<br>(2,36-4,8)  | 0,49±0,25<br>(0,62-1,01) | 1,26±0,25<br>(0,62-1,49)                |
| Р                    |                 | >0,05                    | >0,05                    | А:2 <0,05                               |

Примітка: А – показники в актуальному періоді обстеження; 1 – при першому анамнестичному обстеженні; 2 – під час другого анамнестичного обстеження.

Беручи за дискримінантну точку відмінності у показниках ГЧБ у хворих на астму та дітей здорової популяції, слід визнати, що у періоді ремісії у дітей шкільного та підліткового віку відмічене збереження гуперчутливості ДШ. Порівнюючи дані показники з хворими у позапнападному періоді БА, слід

відмітити несуттєве зниження чутливості бронхів до гістаміну при збереженні гіперреактивності їх до гістаміну. Ці дані можна розглядати як показник зменшення запалення бронхів, яке переважно визначає їх гіперчутливість із практично незмінним рівнем ремодуляції, що впливає на бронхіальну реактивність.

Якісний аналіз спірограм при проведенні бронхопровокаційної проби з серійним розведенням гістаміну показав, що на рівні дрібних бронхів (МОШ 25-75) в обстежених дітей відмічене збереження гіперчутливості (рис. 3.3), котра знаходить своє відображення як у провокаційній концентрації гістаміну (ПК20Г), так і кумулятивній провокаційній дозі даного медіатора (ПД20Г).

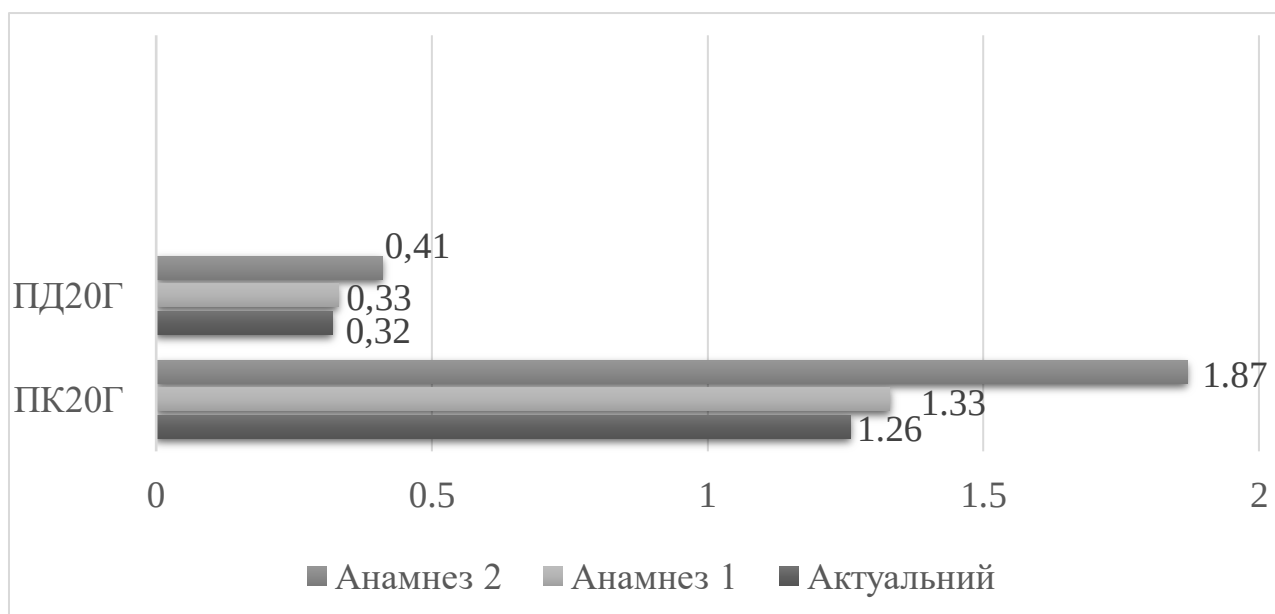


Рис.3.3. Показники гіперчутливості на рівні дрібних бронхів (МОШ 25-75) у динаміці спостереження.

Наведені показники гіперчутливості бронхів дрібного калібру у школярів та підлітків у періоді ремісії дають підстави вважати, що в середньому в обстежених дітей у даному періоді зберігається виразна чутливість до гістаміну. Дана чутливість є більш вираженою ніж впливає з інтегрального показника, який об'єднує чутливість бронхів дрібного та крупного калібру, проте менш виражена, ніж у дітей у післянападному періоді. Це підтверджує наведена вище теза стосовно того, що в періоді ремісії у дітей шкільного та підліткового віку

чутливість бронхів до гістаміну хоча є меншою, ніж у післянападному періоді, проте все ж суттєво вища ніж у популяції здорових однолітків. Зменшення чутливості до гістаміну в дітей у періоді ремісії відносно післянападного періоду, мабуть, відображує зменшення запальних змін у бронхах у результаті адекватної базисної терапії.

Оскільки з позицій запальної теорії бронхіальної астми, такі її характеристики як тяжкість, показники запалення бронхів та їх гіперсприйнятливості, а також активація нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів периферичної крові, що відображує патерн загальної запальної відповіді організму, є взаємопов'язаними між собою, представлялося доцільним оцінити даний зв'язок у підлітків у періоді ремісії БА.

#### 3.2.3.2. Показники лабільності бронхів у періоді ремісії

У табл. 3.11 наведені показники лабільності бронхів (у %) при проведенні бронхопровокаційної проби з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією сальбутамолу.

Динамічна оцінка ПЛБ демонструє, що по мірі подовження ремісії та характеристика гіперсприйнятливості ДШ до непрямого бронхоспазмогенного стимула суттєво зменшувалася.

Таке зменшення лабільності бронхів відбувалося як за рахунок бронхоспазма у відповідь на фізичне навантаження, так і зменшення прихованого спазму, виразність якого контролюється сальбутамолом.

Таблиця 3.11

Показники лабільності бронхів у динаміці спостереження (95% ДІ)

| Період спостереження | Кількість дітей | ПЛБ, %                   | ІБС, %                  | ІБД, %                 |
|----------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| Актуальний           | 63              | 13,8±1,6<br>(10,5-17,1)  | 4,0±1,1<br>(1,8-6,3)    | 10,1±1,2<br>(7,6-12,6) |
| Анамнез 1            | 34              | 27,5±3,3<br>(15,7-25,6)  | 14,3±2,4<br>(11,1-18,2) | 13,2±2,1<br>(9,7-15,8) |
| Анамнез 2            | 20              | 30,44±4,9<br>(16,8-32,2) | 14,6±3,3<br>(11,3-21,7) | 15,8±2,8<br>(9,5-18,2) |
| Р                    |                 | A:1,2 <0,05              | A:1,2 <0,05             | A:2 =0,05              |

Примітка: ПЛБ – показник лабільності бронхів; ІБС – індекс бронхоспазму; ІБД – індекс бронходиляції; А – показники в актуальному періоді обстеження; 1 – при першому анамнестичному обстеженні; 2 – під час другого анамнестичного обстеження.

У цілому, показники лабільності бронхів в актуальному періоді обстеження суттєво не відрізнялися від вікової норми. У зв'язку з цим, представлялося доцільним вивчити їх залежно від тяжкості захворювання (табл.3.12).

Наведені дані дають підстави вважати, що в дітей у періоді ремісії, попри відсутність клінічних проявів захворювання, відмічено підвищена лабільність бронхів переважно за рахунок прихованого бронхоспазму в підлітків із середньотяжкою і тяжкою бронхальною астмою. Даний висновок узгоджується із наведеними вище результатами, що свідчили про збереження запалення бронхів у підлітків у періоді ремісії, особливо за наявності в них важкого варіанту захворювання.

Таблиця 3.12

Показники лабільності бронхів за різного ступеня тяжкості бронхіальної астми в обстежених підлітків (95%ДІ)

| Тяжкість захворювання | Кількість дітей | ПЛБ, %                  | ІБС, %                | ІБД, %                 |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| Легка інтермітуюча    | 12              | 7,3±1,9<br>(3,0-11,6)   | 2,3±1,3<br>(-0,6-5,3) | 5,1±1,4<br>(2,0-8,2)   |
| Легка персистувальна  | 8               | 7,9±1,1<br>(5,2-10,6)   | 0,7±0,6<br>(-0,8-2,3) | 7,2±1,4<br>(3,9-10,5)  |
| Середньотяжка         | 22              | 16,7±2,7<br>(11,0-22,3) | 5,6±2,3<br>(0,7-10,4) | 12,0±2,3<br>(7,3-16,8) |
| Тяжка                 | 21              | 16,8±3,6<br>(9,3-24,2)  | 4,9±2,3<br>(0,1-9,7)  | 11,9±2,6<br>(6,6-17,3) |
| Р                     |                 | I,Л:С,Т <0,05           | Л:С,Т <0,05           | I:С,Т <0,05            |

Примітка: І- легка інтермітуюча; Л – легка персистуюча; С – середньотяжка; Т- тяжка.

Наведені дані дають підставу вважати, що лабільність бронхів, переважно за рахунок індексу бронходиляції, що відображує наявність прихованого бронхоспазму, у дітей у періоді ремісії визначається тяжкістю захворювання, що стало підставою для складання тактики базисної терапії.

Слід відмітити, що неспецифічна ГСБ до прямих і непрямих стимулів, мабуть, медіюється різними механізмами. Про це свідчить відсутність взаємного зв'язку між гіперчутливістю та гіперреактивністю бронхів до гістаміну і такими показниками їх лабільності, як індекси бронхоспазму, бронходиляції та показник лабільності бронхів (табл.3.13).

Таблиця 3.13

Взаємозв'язок показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів у періоді ремісії

| Показники        | ІБС<br>(%)         | ІБД<br>(%)         | ПЛБ<br>(%)         | ПК20Г<br>(мг/мл)    | ДЗК<br>(ум.од.)     |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| ІБС<br>(%)       |                    | r=0,04<br>P=0,78   | r=0,68*<br>P=0,001 | r=-0,14<br>P=0,33   | r=0,01<br>P=0,97    |
| ІБД<br>(%)       | r=0,04<br>P=0,78   |                    | r=0,77*<br>P=0,001 | r=0,13<br>P=0,37    | r=0,25<br>P=0,08    |
| ПЛБ<br>(%)       | r=0,68*<br>P=0,001 | r=0,77*<br>P=0,001 |                    | r=-0,19<br>P=0,19   | r=0,2<br>P=0,16     |
| ПК20Г<br>(мг/мл) | r=-0,14<br>P=0,33  | r=0,13<br>P=0,37   | r=-0,19<br>P=0,19  |                     | r=-0,71*<br>P=0,001 |
| ДЗК<br>(ум.од.)  | r=0,01<br>P=0,97   | r=0,25<br>P=0,08   | r=0,2<br>P=0,16    | r=-0,71*<br>P=0,001 |                     |

Примітка: \* - вірогідність  $P < 0,05$

Ураховуючи відсутність взаємозв'язку між показниками неспецифічної ГСБ до прямих і непрямих стимулів, для її оцінки у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, мабуть, доцільно використовувати бронхопровокаційні проби з наведеними групами стимулів. Окрім того отримані дані підтверджують наведену вище тезу, про те, що в післянападному періоді ГСБ до прямих і непрямих стимулів, напевне, визначається запаленням бронхів. Даний висновок напрошується через те, що в періоді ремісії, як показано вище, запальний компонент гіперсприйнятливості дихальних шляхів виражений несуттєво.

У цілому, отримані дані дають підстави вважати, що в дітей шкільного та підліткового віку у періоді ремісії відмічаються спірографічні ознаки підвищеної сприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів. При цьому гіперчутливість і гіперреактивність дихальних шляхів до такого прямого стимула як гістамін, визначає ступінь запалення бронхів, а лабільність бронхів

– за рахунок усунення прихованого бронхоспазму за допомогою сальбутамолу –  
тяжкість захворювання на початку базисної протизапальної терапії.

## РОЗДІЛ 4

### ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ

Ураховуючи те, що неспецифічна ГСДШ до прямих і непрямих стимулів може розглядатись як ключовий феномен бронхіальної астми, котрий переважно визначається атопією, і є підставою для таких клінічних проявів як частота і тяжкість загострень, для вирішення наведених нижче клінічних завдань використані критерії, які визначають дану характерну особливість захворювання. Як такі критерії використані чутливість бронхів до гістаміну (ПК20Г, мг/мл), реактивність їх до даного прямого бронхоспазмогенного стимула (ДЗК, ум.од.), а також показник лабільності бронхів (ПЛБ, %), який відображає виразність бронхоспазму фізичної напруги (ІБС,%) і бронхорозширювальний ефект сальбутамолу (ІБЛ,%).

Серед клінічних задач, які потребували вирішення з позицій клінічної епідеміології, виділені наступні: (1) оцінка вірогідності розвитку тяжкого нападу з урахуванням гіперсприйнятливості ДШ у період, що безпосередньо передував розвитку нападу; (2) верифікація ремісії з урахуванням клінічно-інструментальних показників; (3) розробка алгоритму персоналізованого ведення хворих на бронхіальну астму дітей шкільного та підліткового віку.

Для вирішення першої клінічної задачі використані показники неспецифічної ГСБ з урахуванням їх лабільності, визначені у середньому за 4,6 міс. перед розвитком нападного періоду астми. Середні показники визначали в дітей шкільного та підліткового віку із тяжким нападом (сума балів більше 12) відносно менш тяжкого бронхообструктивного синдрому (сума балів менше 12) (табл.4.1.).



Таблиця 4.1

Показник неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у дітей із різною тяжкістю нападів астми (95%ДІ)

| Тяжкість нападу           | Показники                |                          |                         |                         |                        |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
|                           | ПК20Г (мг/мл)            | ДЗК (ум.од)              | ПЛБ (%)                 | ІБС (%)                 | ІБД (%)                |
| тяжкий (більше 12 балів)  | 0,80±0,4<br>(0,68-2,32)  | 2,20±0,39<br>(0,53-2,52) | 37,3±4,9<br>(13,2-29,3) | 15,0±4,2<br>(10,8-24,8) | 23,3±3,1<br>(8,4-18,6) |
| нетяжкий (менше 12 балів) | 1,61±0,55<br>(1,11-3,16) | 1,70±0,22<br>(0,45-1,29) | 17,6±2,9<br>(6,7-16,7)  | 6,9±1,6<br>(3,8-9,5)    | 10,3±2,4<br>(5,5-13,9) |
| Р                         | >0,05                    | >0,05                    | <0,05                   | =0,05                   | <0,05                  |

Отримані результати свідчать, що показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) у дітей із різним ступенем тяжкості нападів БА в основному перекриваються, що формує так звану „зону недостатньої інформації”. Беручи до уваги середні показники та їх довірчі інтервали, для наведених маркерів гіперсприйнятливості визначено розділові точки, що дозволяють відокремити тяжкий напад від середньотяжкого: ПК20Г – нижче 1,0 мг/мл; ДЗК – вище 2,0 умовних одиниць; ПЛБ – понад 25 %; ІБС – понад 15 %; ІБД – понад 10 %. Ці значення використовують для подальшої оцінки чутливості тесту та ризику розвитку події.

У табл.4.2. наведена діагностична цінність показників неспецифічної ГСБ у верифікації можливості розвитку тяжкого нападу астми.

Наведені дані свідчать, що чутливість бронхів до гістаміну при концентрації менше 1,0 мг/мл може слугувати відносним скринінговим критерієм, а показники лабільності бронхів – підтвердженням ризику розвитку тяжкого нападу астми в найближчому майбутньому.

Таблиця 4.2

Діагностична цінність (%) показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у визначенні вірогідності тяжкого нападу бронхіальної астми (95%ДІ)

| Показники           | Діагностична цінність, %<br>(95% ДІ) |                          |                               |                               | Розповсюдженість  | Точність          |
|---------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
|                     | чутливість<br>теста                  | специфіч-<br>ність теста | прогнос-<br>тична<br>цінність | прогнос-<br>тична<br>цінність |                   |                   |
| ПК20Г<br><1,0 мг/мл | 71,4<br>29,0-96,3                    | 55,6<br>21,2-86,3        | 55,6<br>21,2-86,3             | 71,4<br>29,0-96,3             | 43,8<br>19,8-70,1 | 62,5<br>35,4-84,8 |
| ДЗК >2,0<br>ум.од   | 60,0<br>14,7-94,7                    | 55,6<br>21,2-86,3        | 42,9<br>9,6-81,6              | 71,4<br>29,0-96,3             | 35,7<br>12,8-64,9 | 57,1<br>28,9-82,3 |
| ПЛБ<br>>25%         | 64,3<br>35,1-87,2                    | 81,8<br>48,2-97,7        | 81,8<br>48,2-97,7             | 64,3<br>35,1-87,2             | 56,0<br>34,9-75,6 | 72,0<br>50,6-87,9 |
| ІБС<br>>15%         | 53,9<br>25,1-80,8                    | 90,9<br>58,7-99,8        | 87,5<br>47,4-99,7             | 62,5<br>35,4-84,8             | 54,2<br>32,8-74,5 | 70,8<br>48,9-87,4 |
| ІБД<br>>20%         | 57,1<br>28,9-82,3                    | 81,8<br>48,2-97,7        | 80,0<br>44,4-97,5             | 60,0<br>32,3-83,7             | 56,0<br>34,9-75,6 | 68,0<br>46,5-85,1 |

Дані висновки підтверджуються інтегральними параметрами діагностичної ефективності тесту, зокрема позитивним (ВП+) та негативним (ВП-) відношенням правдоподібності, що характеризують баланс між чутливістю і специфічністю тесту. Також це підтверджується рівнем посттестової вірогідності позитивного (ПВ+) та негативного (ПВ-) результатів, що відображає, наскільки підвищується ймовірність настання події при позитивному результаті і знижується – при негативному (табл.4.3.).

Таблиця 4.3

Відношення правдоподібності та зміни посттестової вірогідності при позитивному і негативному результатах тесту

|                     | Відношення правдоподібності |                        | Зміна посттестової вірогідності (%) |                        |
|---------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|
|                     | позитивного результату      | негативного результату | позитивного результату              | негативного результату |
| ПК20Г <1,0<br>мг/мл | 1,6                         | 0,5                    | 11,6                                | 16,0                   |
| ДЗК >2,0 ум.од      | 1,4                         | 0,7                    | 7,5                                 | 8,1                    |
| ПЛБ >25%            | 3,6                         | 0,5                    | 28,0                                | 19,6                   |
| ІБС >15%            | 5,9                         | 0,5                    | 35,6                                | 16,3                   |
| ІБД >20%            | 3,1                         | 0,5                    | 25,9                                | 15,6                   |

Дані дослідження підтримують раніше висловлену ідею, що для скринінгу школярів і підлітків із підвищеним ризиком тяжкого перебігу бронхіальної астми доцільно використовувати показник чутливості бронхів до гістаміну (ПК20Г), оскільки цей тест демонструє помірну чутливість та прийнятне відношення правдоподібності негативного результату. Водночас варто враховувати, що позитивний результат цього тесту підвищує ймовірність розвитку тяжкого нападу лише на 11,6%, тоді як негативний результат знижує ймовірність його виникнення на 16,0%. З огляду на це, показники лабільності бронхів варто використовувати для підтвердження ймовірності події, оскільки тест має достатню специфічність та позитивне відношення правдоподібності. Дані свідчать, що позитивний тест підвищує ймовірність тяжкого нападу в середньому на 30,0%, тоді як негативний результат знижує цю ймовірність на 20%. Варто визнати, що з урахуванням показників правдоподібності ці методи дослідження значною мірою не забезпечують достатню діагностичну точність для надійного скринінгу чи підтвердження події.

Наведені висновки підтверджуються оцінкою ризику розвитку тяжкого нападу в дітей з наведеними показниками неспецифічної ГСБ (табл.4.4.)

Таблиця 4.4

Показники ризику розвитку тяжкого нападу бронхіальної астми

| Показники        | Співвідношення шансів (95%ДІ) | Відносний ризик (95%ДІ) | Абсолютний ризик |
|------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| ПК20Г <1,0 мг/мл | 3,13 (0,4-25,6)               | 1,9 (0,8-4,6)           | 0,27             |
| ДЗК >2,0 ум.од   | 1,88 (0,2-17,3)               | 1,5 (0,5-4,2)           | 0,14             |
| ПЛБ >25%         | 8,1 (1,2-53,2)                | 2,3 (0,6-8,5)           | 0,46             |
| ІБС >15%         | 11,7 (1,1-119,6)              | 2,3 (0,3-16,2)          | 0,50             |
| ІБД >20%         | 6,0 (0,9-38,6)                | 2,0 (0,5-7,6)           | 0,40             |

Відображенням помірної діагностичної цінності показників неспецифічної ГСБ у виявленні хворих із підвищеним ризиком розвитку тяжкого нападу астми є представлені показники ризику реалізації події. Отже, попри те, що показники ГСБ у підлітків демонструють значний ризик розвитку тяжкого нападу астми, найбільш достовірними серед них є лише параметри лабільності бронхів і бронхоспазму, викликаного фізичною активністю.

Варто зазначити, що результати щодо діагностичної цінності тестів і показників ризику мають значення лише для конкретної вибірки дітей, що підтверджується 50-відсотковою поширеністю тесту в цій популяції.

При вирішенні другої клінічної задачі, тобто верифікації ремісії у підлітків, наявність якої констатується лише з урахуванням клінічних критеріїв, були співставлені дві групи хворих. Діти, обстежені у післянападному періоді, відображували стан ГСБ поза періоду ремісії, а групою порівняння виступали підлітки, в яких на підставі клінічних критеріїв мала місце ремісія впродовж 1 року.

У табл.4.5. наведені показники ГСБ до прямих і непрямих стимулів у дітей груп порівняння.

Таблиця 4.5

Показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів під час ремісії та у післянападному періоді (95%ДІ)

| Період захворювання | Показники     |             |             |            |            |
|---------------------|---------------|-------------|-------------|------------|------------|
|                     | ПК20Г (мг/мл) | ДЗК (ум.од) | ПЛБ (%)     | ІБС (%)    | ІБД (%)    |
| ремісія             | 1,66±0,34     | 2,09±0,09   | 13,80±1,64  | 4,04±1,13  | 10,10±1,24 |
|                     | 0,97-2,35     | 1,91-2,28   | 10,53-17,10 | 1,78-6,30  | 7,58-12,56 |
| післянападний       | 1,26±0,28     | 2,09±0,09   | 19,17±2,70  | 7,16±2,0   | 12,0±2,27  |
|                     | 0,69-1,83     | 1,91-2,27   | 13,71-24,63 | 3,12-11,21 | 7,40-16,63 |
| Р                   | >0,05         | >0,05       | >0,05       | >0,05      | >0,05      |

Із урахуванням середніх величин показників неспецифічної ГСБ, а також меж інтервалу, який з 95%-вою вірогідністю відображує наявність істинних величин, як розділові точки для верифікації ремісії були обрані: для ПК20Г – більше 1,5 мг/мл; для ДЗК – менше 2,0 ум.од.; для ПЛБ – менше 15%; для ІБС – менше 5%; для ІБД – менше 10%.

Із урахуванням наведених розділових точок діагностична цінність неспецифічної ГСБ у верифікації наявності ремісії в обстежених дітей наведена у табл.4.6.

Наведені дані дають можливість зробити висновок про те, що використані діагностичні тести, мабуть, недоцільно використовувати для підтвердження ремісії у хворих, що встановлена на підставі клінічних даних, тобто відсутності симптомів захворювання впродовж 1 року.

Таблиця 4.6

Діагностична цінність (%) показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у виявленні ремісії бронхіальної астми у школярів та підлітків (95%ДІ)

| Показники           | Діагностична цінність, %<br>(95% ДІ) |                          |                               |                               | Розповсюдженість  | Точність          |
|---------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
|                     | чутливість<br>теста                  | специфіч-<br>ність теста | прогнос-<br>тична<br>цінність | прогнос-<br>тична<br>цінність |                   |                   |
| ПК20Г<br>>1,5 мг/мл | 32,0<br>19,5-46,7                    | 69,2<br>48,2-85,7        | 66,7<br>44,7-84,4             | 34,6<br>22,0-49,1             | 65,8<br>54,0-76,3 | 44,7<br>33,3-56,6 |
| ДЗК <2,0<br>ум.од   | 50,0<br>35,5-64,5                    | 63,0<br>42,4-80,6        | 71,4<br>53,7-85,4             | 40,5<br>25,6-56,7             | 64,9<br>53,2-75,5 | 54,6<br>42,8-65,9 |
| ПЛБ<br><15%         | 65,6<br>52,3-77,3                    | 45,2<br>29,9-61,3        | 63,5<br>50,4-75,3             | 47,5<br>31,5-63,9             | 59,2<br>49,1-68,8 | 57,3<br>47,2-67,0 |
| ІБС<br><5%          | 71,9<br>58,5-83,0                    | 42,1<br>26,3-59,2        | 65,1<br>52,0-76,7             | 50,0<br>31,9-68,1             | 60,0<br>49,4-69,9 | 60,0<br>49,4-69,9 |
| ІБД<br><10%         | 59,7<br>46,5-72,0                    | 61,9<br>45,6-76,4        | 69,8<br>55,7-81,7             | 51,0<br>36,6-65,3             | 59,6<br>49,5-69,1 | 60,0<br>50,5-70,0 |

Це припущення підтверджується аналізом таких інтегральних показників діагностичної цінності тестів як показник правдоподібності та зміни посттестової вірогідності з урахуванням позитивного і негативного результатів (рис. 4.1.).

Наведені дані підтверджують висновок про те, що наведені діагностичні тести, побудовані з урахуванням виразності неспецифічної ГСБ, недоцільно використовувати для підтвердження ремісії в обстежених пацієнтів, у яких

впродовж року не траплялося ознак захворювання. Все ж слід підкреслити, що наявність у дитини прихованого бронхоспазму, який знаходить відображення в індексі бронходиляції, дещо підвищує посттестову вірогідність позитивного і негативного результатів у наявності ремісії в дитини, хоча з позиції відношення правдоподібності даний показник ще далекий від належних вимог.

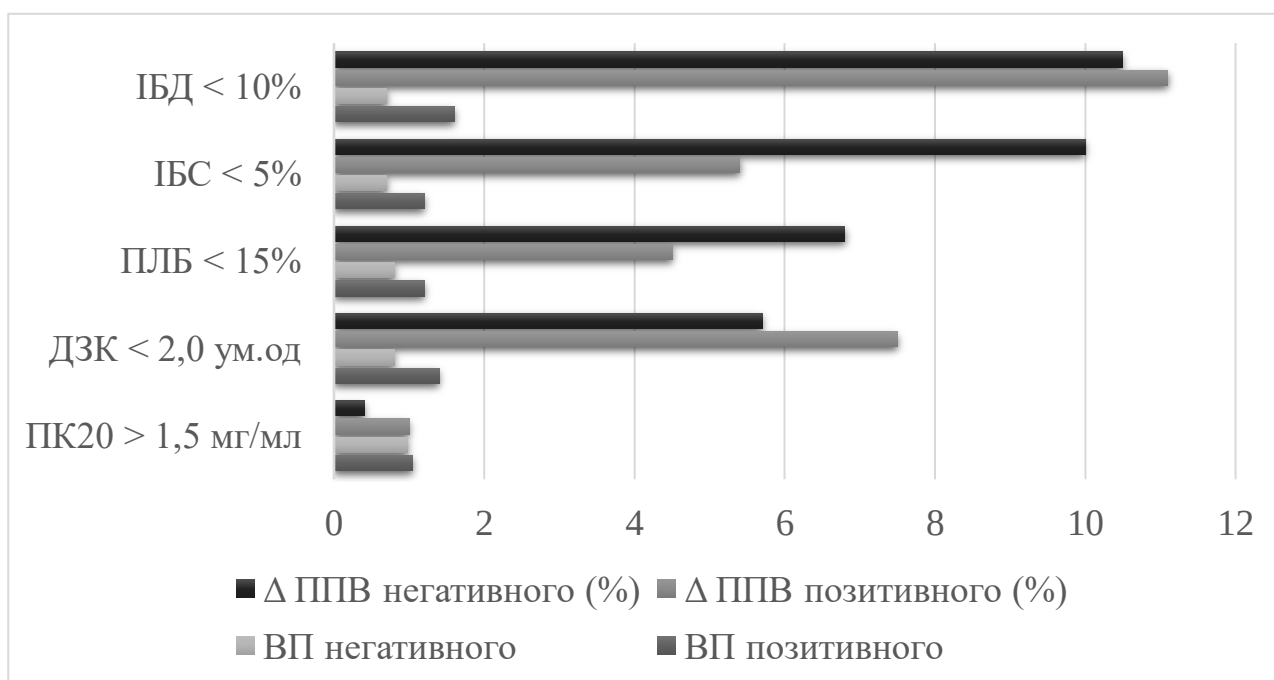


Рис. 4.1. Відношення правдоподібності та зміни посттестової вірогідності при позитивному і негативному результатах тесту

У табл. 4.7. наведені показники ризику наявності ремісії в дітей відносно обстежених у післянападному періоді підлітків.

Таблиця 4.7

Показники ризику ремісії відносно обстежених підлітків у  
післянападному періоді

| Показники         | Співвідношення<br>шансів (95%ДІ) | Відносний ризик<br>(95%ДІ) | Абсолютний<br>ризик |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------|
| ПК20Г > 1,5 мг/мл | 1,1 (0,4-3,0)                    | 1,02 (0,5-2,1)             | 0,01                |
| ДЗК < 2,0 ум.од   | 1,7 (0,7-4,4)                    | 1,2 (0,7-2,1)              | 0,12                |
| ПЛБ < 15%         | 1,6 (0,7-3,5)                    | 1,2 (0,9-1,7)              | 0,11                |
| ІБС < 5%          | 1,9 (0,8-4,4)                    | 1,3 (1,0-1,8)              | 0,15                |
| ІБД < 10%         | 2,4 (1,1-5,4)                    | 1,4 (0,9-2,2)              | 0,21                |

Наведені показники ризику наявності у дітей ремісії, встановленої лише з урахуванням клінічних даних, дають підстави вважати, що вибрані маркери неспецифічної ГСБ недоцільно використовувати для оцінки вірогідності реалізації даної події. При цьому навіть індекс бронходиляції знаходиться на межі вірогідності як показник ризику ремісії в дітей. Мабуть, отримані дані можна пояснити тим, що в підлітків, у яких навіть відсутні клінічні прояви захворювання впродовж року, все ж зберігаються запальні зміни в бронхах, які визначають неспецифічну ГСДШ подібну до такої в післянападному періоді.

Отже, наведені результати оцінки діагностичної цінності показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) у дітей шкільного та підліткового віку, а також величина ризику реалізації події, свідчать про можливість використання цих показників у сформованих популяціях підлітків із бронхіальною астмою для розв'язання клінічних завдань, таких як оцінка ймовірності тяжкого нападу та верифікація повної ремісії. Слід наголосити, що жоден із зазначених тестів не має достатнього рівня правдоподібності ні для позитивного, ні для негативного результату, що, ймовірно, зумовлено тим, що описані клінічні ситуації визначаються не лише змінами неспецифічної ГСБ. Дані дослідження дають підстави вважати, що використання показників



неспецифічної ГСБ до прямих і непрямих стимулів для підтвердження ремісії БА у підлітків на фоні базисної терапії є недоцільним.

#### **4.1. Оцінка контролю над бронхіальною астмою в дітей шкільного та підліткового віку у період ремісії**

Виходячи з того, що під ремісією астми розуміють відсутність симптомів захворювання в дітей шкільного та підліткового віку, які не одержують протиастматичних препаратів упродовж року, контролем БА в даному випадку вважали стійкість його критеріїв упродовж вказаного періоду після припинення базисної терапії.

Для оцінки контролю захворювання застосовували два опитувальники, які в сукупності дають змогу комплексно оцінити стан здоров'я хворих підлітків. AST (Asthma Control Test) – перший з опитувальників, що дозволяв визначати рівень контролю бронхіальної астми у дітей: 20-25 балів відповідали повному контролю, 16-19 балів – частковому, а менше 15 балів свідчили про відсутність контролю. Відповідно до цього, другий опитувальник, розроблений за вимогами GINA, відображав рівні контролю у підлітків при наявності 6 балів (повний контроль), 7-9 балів (частковий контроль) та 10 і більше балів (відсутність контролю).

За результатами оцінки контролю бронхіальної астми відповідно до опитувальників наприкінці року клінічної ремісії, на груповому рівні не було зафіксовано повної відсутності симптомів захворювання у підлітків. Середні показники склали  $17,83 \pm 0,27$  балів (95% ДІ: 17,2–18,4) за АСТ-тестом і  $8,59 \pm 0,16$  балів (95% ДІ: 8,3–8,9) за тестом GINA.

На рис. 4.2. наведена оцінка контролю бронхіальної астми в дітей (у балах) згідно наведеної вище стратифікації.

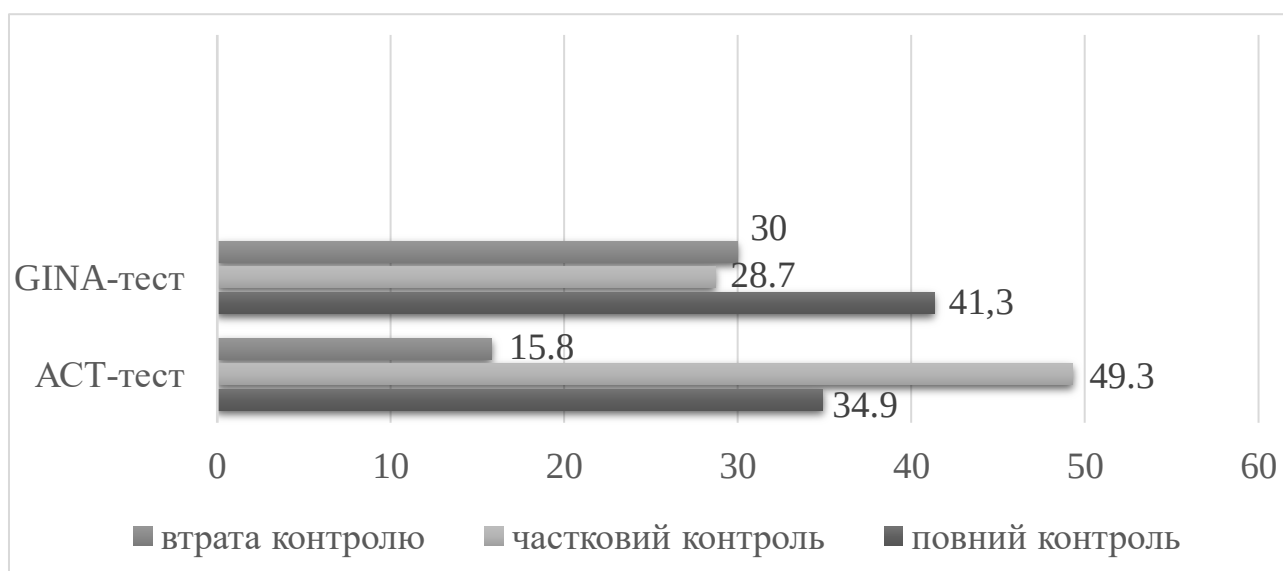


Рис.4.2. Розподіл (%) обстежених підлітків за рівнем контролю захворювання в ремісії

Отримані результати свідчать, що оцінка контролю бронхіальної астми у підлітків за допомогою опитувальників АСТ та GINA дає неоднозначні результати, тому їх доцільно застосовувати комплексно. Також варто зазначити, що менше половини обстежених дітей демонстрували повну відсутність симптомів захворювання. Частково це можна пояснити тим, що батьки помилково ототожнювали катаральні прояви при гострих респіраторних вірусних інфекціях з симптомами БА і внаслідок цього самостійно, ситуативно застосовували  $\beta$ 2-агоністи короткої дії. Таким чином, отримані результати дають підстави припустити, що при ретроспективному використанні опитувальників контролю астми можуть з'являтися помилки через: (а) феномен «помилка пам'яті»; (б) змішування симптомів астми з проявами ГРВІ на етапі самостійного лікування; (в) ігнорування мікросимптомів БА, що викликало у батьків помилкову впевненість у ремісії та небажання продовжувати базисну протизапальну терапію.

Окрім того, отримані дані підтверджують висунуту нами раніше тезу про те, що навіть за відсутності клінічних симптомів захворювання у школярів та підлітків не слід вважати про повну ремісію астми, оскільки в частини з них при цьому мають місце ознаки місцевого запального процесу в бронхах і підвищення

їх неспецифічної гіперсприйнятливості. Це дає підстави припустити, що в цих хворих є можливим виникнення мікросимптомів захворювання, які спонукають батьків до самолікування, яке в кінцевому рахунку проявляється зниженням рівня контролю та його оцінки.

#### 4.1.1. Оцінка ризику втримання та втрати контролю у дітей шкільного та підліткового віку із різним ступенем гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

Із урахуванням наведених вище даних по оцінці ГСБ до гістаміну, сформовані дві клінічні групи порівняння. першу з них сформували 26 дітей, у яких відмічали виразну ГЧБ до гістаміну (ПК20Г менше 1,0 мг/мл), а другу – 23 хворих, у яких була менш виразною чутливість бронхів до даного прямого бронхоспазмогенного стимула (ПК20Г більше 1,0 мг/мл).

Відмічено, що в дітей першої клінічної групи середня оцінка контролю за АСТ-тестом становила  $17,96 \pm 0,39$  (95%ДІ 17,17-18,76) балів, а за GINA-тестом  $8,50 \pm 0,19$  (95%ДІ 8,1-8,9) балів. У групі порівняння наведена оцінка контролю відповідно становила  $18,91 \pm 0,44$  (95%ДІ 18,0-19,8) ( $P < 0,05$ ) та  $7,0 \pm 0,22$  (95%ДІ 6,5-7,4) ( $P < 0,05$ ) балів.

Якісна оцінка рівня контролю астми в групах порівняння наведена на рис.4.3.



Рис.4.3. Показники контролю астми в дітей за різного ступеня гіперсприйнятливості бронхів (у %).

При цьому слід відмітити, що зростання суми балів АСТ-тесту та зниження за GINA-тестом вказували на посилення контролю над захворюванням, тобто оцінка контролю за вказаними опитувальниками носить дискордантний характер.

Попри відносну варіабельність якісної оцінки ступенів контролю астми з використанням АСТ і GINA-тестів, можна вважати, що в дітей з менш виразною неспецифічною ГСБ до гістаміну має місце кращий контроль, тобто в них частіше трапляється істинна клінічна ремісія захворювання. На противагу цьому, у представників І клінічної групи частіше траплялися клінічні симптоми недостатнього контролю астми в періоді її ремісії.

Указаний висновок підтверджується з позицій урахування ризику втримання контролю у обстежених дітей із нижчою ГСБ (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Показники ризику втримання контролю астми в дітей шкільного та підліткового віку із ПК20Г більше 1,0 мг/мл

| Тест по контролю астми | Показники ризику |               |      |
|------------------------|------------------|---------------|------|
|                        | СШ (95%ДІ)       | ВР (95%ДІ)    | АР   |
| АСТ-тест               | 2,4 (0,4-13,7)   | 2,1 (1,3-3,7) | 0,10 |
| GINA тест              | 3,8 (0,4-37,0)   | 3,4 (2,0-5,8) | 0,11 |

Наведені дані дозволяють вважати, що в дітей із меншою гіперчутливістю бронхів до гістаміну трапляється вірогідно вищий відносний ризик утримання контролю астми відносно підлітків групи порівняння.

Цей висновок підтверджується з позицій популяційного дослідження зниження ризику загострення астми в дітей шкільного і підліткового віку із меншими показниками гіперчутливості бронхів до гістаміну (табл. 4.9).

Таблиця 4.9.

Показники зниження ризику втрати контролю астми у дітей  
із ПК20Г більше 1,0 мг/мл

| Тест по контролю<br>астми | Показники зниження ризику |                  |                |
|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------|
|                           | ЗАР                       | ЗВР (95%ДІ)      | МКХ (95%ДІ)    |
| АСТ-тест                  | 41,7                      | 73,8 (64,0-82,1) | 1,4 (0,03-6,4) |
| GINA тест                 | 41,7                      | 73,8 (64,0-82,1) | 1,4 (0,03-6,4) |

Наведені дані дають підстави вважати, що відсутність у дитини виразної ГЧБ до гістаміну, і запалення, що її зумовлює, при оцінці контролю за допомогою різних опитувальників супроводжується однаковими результатами, що свідчать про стійку ремісію.

Водночас у дітей шкільного та підліткового віку із ознаками підвищеної неспецифічної ГСБ відмічено вірогідний ризик втрати контролю, іншою мовою, появи симптомів, які асоціюють з БА (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники ризику втрати контролю астми в підлітків  
із ПК20Г менше 1,0 мг/мл

| Тест по контролю<br>астми | Показники ризику |               |      |
|---------------------------|------------------|---------------|------|
|                           | СШ (95%ДІ)       | ВР (95%ДІ)    | АР   |
| АСТ-тест                  | 2,4 (0,4-13,7)   | 2,1 (1,3-3,7) | 0,10 |
| GINA тест                 | 3,8 (0,4-37,0)   | 3,4 (2,0-5,8) | 0,11 |

Наведена вище теза підтверджується вірогідними показниками відносного ризику втрати контролю астми в підлітків з виразною неспецифічною гіперсприйнятливостю бронхів. Як і у випадку порівняння груп дітей із ознаками наявності ч відсутності запалення бронхів, дані ризики є менш виразними, ніж у групі пацієнтів із відсутністю запалення і гіперсприйнятливостю бронхів стосовно утримання контролю.

Даний висновок підтверджується також із урахуванням зниження ризику втримання контролю астми у підлітків із виразною неспецифічною гіперсприйнятливостю бронхів (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Показники зниження ризику контролю астми в підлітків  
із ПК20Г менше 1,0 мг/мл відносно групи порівняння

| Тест по контролю<br>астми | Показники зниження ризику |                  |                |
|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------|
|                           | ЗАР                       | ЗВР (95%ДІ)      | МКХ (95%ДІ)    |
| АСТ-тест                  | 9,9                       | 53,0 (42,8-63,1) | 1,9 (0,14-7,2) |
| GINA тест                 | 10,5                      | 70,7 (60,7-79,4) | 1,4 (0,04-6,5) |

Наведені результати вказують на те, що в дітей з виразною гіперсприйнятливостю бронхів відмічено вищий ризик утрати контролю бронхіальної астми та виникнення клінічних ситуацій, коли у пацієнтів визначаються симптоми, що асоціюють з даним захворюванням. Виходячи з цього слід вважати, що хворі з виразною неспецифічною гіперсприйнятливостю бронхів до гістаміну так само, як однолітки із ознаками запалення бронхів, повинні розцінюватись як група ризику щодо втрати контролю, і, таким чином, ситуаційно або постійно отримувати базисну протизапальну терапію.

#### 4.1.2. Оцінка ризику втримання та втрати контролю в підлітків із різним ступенем тяжкості астми

З метою оцінки вірогідності збереження контролю та можливого ризику його втрати у дітей із різними ступенями тяжкості бронхіальної астми до початку контролювальної терапії сформували дві клінічні групи спостереження: 22 дитини зі середньотяжкою БА та 21 пацієнта з тяжким перебігом захворювання.

Оцінка середнього рівня контролю астми в дітей із середньотяжкою БА за даними АСТ-тесту становила  $17,86 \pm 0,51$  (95%ДІ 17,8-18,9) балів, а з урахуванням GINA тесту –  $7,68 \pm 0,32$  (95%ДІ 7,0-8,4) бали. У хворих, у яких до початку контролюючої терапії верифіковано тяжку БА, в стадії ремісії середній

рівень контролю відповідно становив  $16,0 \pm 0,46$  (95%ДІ 16,0-17,0) балів ( $P > 0,05$ ) та  $7,86 \pm 0,26$  (95%ДІ 7,3-8,4) бали ( $P > 0,05$ ).

Отримані дані дають підстави вважати, що рівень контролю астми в дітей у періоді ремісії суттєво не відрізнявся залежно від ступеня тяжкості БА до початку базисної терапії. Це підтверджується також результатами якісного аналізу контролю в періоді ремісії в дітей груп порівняння (рис. 4.3).



Рис. 4.3. Показники контролю астми в підлітків за тяжкого і середньотяжкого ступеня бронхіальної астми (у %)

Не дивлячись на відсутність вірогідних розбіжностей у якісній оцінці рівня контролю в обстежених дітей, можна вважати, що у пацієнтів із середньотяжким захворюванням частіше відмічається тенденція до повного контролю захворювання, та рідше – до його втрати при оцінці за АСТ-тестом. При цьому використання GINA-тесту для оцінки рівня контролю дає протилежні результати.

Отримані дані в цілому дають підстави припустити, що рівень контролю астми у дітей із різним ступенем тяжкості захворювання в періоді ремісії більшою мірою залежить від неврахованих чинників, ніж від тяжкості астми до початку контролюючої терапії. Все таки в дітей із середньотяжкою БА ризик утримання контролю був вищим ніж у представників групи порівняння (табл.4.12).

Таблиця 4.12

Показники ризику втримання контролю астми в підлітків  
із середньотяжкою порівняно з тяжкою бронхіальною астмою

| Тест по контролю<br>астми | Показники ризику |                 |      |
|---------------------------|------------------|-----------------|------|
|                           | СШ (95%ДІ)       | ВР (95%ДІ)      | АР   |
| АСТ-тест                  | 3,0 (0,7-11,7)   | 2,15 (1,25-3,7) | 0,22 |
| GINA тест                 | 0,3 (0,03-0,3)   | 0,32 (0,06-1,8) | -0,1 |

Таким чином, оцінка рівня контролю за АСТ-тестом та опитувальником GINA дає протилежні результати, що, в цілому, дозволяють вважати, що при використанні першого в підлітків із середньотяжкою астмою має місце вищий ризик утримання контролю астми в періоді ремісії. Всупереч цьому, показники ризику утримання контролю у даних підлітків при використанні GINA-тесту носять несуттєвий і дискордантний до результатів АСТ-тесту характер. Це, напевно, пояснюється більшою ригідністю опитувальника GINA відносно АСТ-тесту. Даний висновок підтверджується оцінкою зниження ризику втрати контролю в даних хворих (табл.4.13).

Таблиця 4.13

Показники зниження ризику втрати контролю астми у дітей  
із середньотяжкою порівняно з тяжкою бронхіальною астмою

| Тест по контролю<br>астми | Показники зниження ризику |                  |                |
|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------|
|                           | ЗАР                       | ЗВР (95%ДІ)      | МКХ (95%ДІ)    |
| АСТ-тест                  | 14,9                      | 52,3 (42,0-62,4) | 1,9 (0,14-7,3) |
| GINA тест                 | -9,7                      | -214,3           | 0,5            |

Результати популяційного аналізу з позиції клінічної епідеміології підтверджують раніше висловлене припущення про те, що оцінка втримання контролю астми у дітей в періоді ремісії за АСТ-тестом та GINA опитувальником носить дискордантний характер, що, напевне, слід



розцінювати як відсутність ризику тяжкості захворювання на персистування симптомів у підлітків у періоді ремісії.

На користь раніше викладеного припущення про те, що наявність тяжкої БА у підлітків до початку контролювальної терапії за даними АСТ-тесту несе певний ризик частішого виникнення симптомів, які асоціюють з БА, частково підтверджується показниками ризику втрати в них контролю (табл. 4.14).

*Таблиця 4.14*

Показники ризику втрати контролю астми у пацієнтів  
із тяжкою порівняно з середньотяжкою бронхіальною астмою

| Тест по контролю<br>астми | Показники ризику |                 |       |
|---------------------------|------------------|-----------------|-------|
|                           | СШ (95%ДІ)       | ВР (95%ДІ)      | АР    |
| АСТ-тест                  | 2,5 (0,5-11,9)   | 2,1 (1,2-3,8)   | 0,15  |
| GINA тест                 | 0,7 (0,2-2,2)    | 0,84 (0,44-1,6) | -0,07 |

За даними АСТ-тесту, у підлітків із тяжкою бронхіальною астмою в період ремісії спостерігається вірогідне збільшення відносного ризику втрати контролю, що дозволяє віднести їх до групи ризику. Це також підтверджується показниками, які свідчать про зниження ймовірності утримання контролю в даній категорії пацієнтів (табл. 4.15).

*Таблиця 4.15*

Показники зниження ризику контролю астми в дітей шкільного і підліткового віку із тяжкою порівняно з середньотяжкою бронхіальною астмою

| Тест по контролю<br>астми | Показники зниження ризику |                  |                |
|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------|
|                           | ЗАР                       | ЗВР (95%ДІ)      | МКХ (95%ДІ)    |
| АСТ-тест                  | 14,9                      | 52,3 (42,0-62,4) | 1,9 (0,14-7,3) |
| GINA тест                 | -7,4                      | -19,3            | -5,2           |

У цілому отримані дані дають підстави вважати, що в дітей із тяжкою БА в періоді ремісії частіше трапляється ризик утрати контролю по відношенню до дітей із середньотяжким захворюванням. Цей підсумок можна зробити з

урахуванням оцінки контролю за АСТ-тестом. Використання опитувальника GINA дає протилежні і невірогідні результати, що можна розцінювати або як показник того, що тяжкість астми суттєво не впливає на рівень її контролю в періоді ремісії, або як показник того, що клінічно тяжко вирізнити тяжке і середньотяжке захворювання на підставі доступних клінічних критеріїв.

Таким чином, аналіз контролю бронхіальної астми у дітей шкільного та підліткового віку під час ремісії дає підстави вважати, що вірогідність збереження або втрати контролю пов'язана з неспецифічною гіперсприйнятливістю до прямих і непрямих стимулів. Цей висновок підтримують результати кластерного аналізу, виконаного на основі даних АСТ-тесту в ремісійний період (табл. 4.16).

Оцінюючи структуру кластерів з оптимальним контролем симптомів БА і недостатнім, слід відмітити, що для останнього характерними є виразна неспецифічна ГРБ у вигляді підвищення чутливості та реактивності до інгаляцій гістаміну, а також лабільності у відповідь на дозоване фізичне навантаження та інгаляції сальбутамолу.

Слід зауважити, що перший та другий кластери суттєвих структурних відмінностей не мали, хоча у дітей із помірним контролем спостерігалася тенденція до зниження лабільності бронхів. Отже, перший і другий кластери, ймовірно, відображають достатній контроль симптомів БА, проте оцінка контролю, проведена лише на підставі клінічних показників, має близько 25% похибки.

Таблиця 4.16

Кластери контролю астми в періоді ремісії  
з урахуванням результатів комплексного обстеження

| Ознаки                  | Оптимальний контроль<br>І кластер<br>(АСТ-тест =<br>18,3±0,42 бали) | Помірний контроль<br>ІІ кластер<br>(АСТ-тест =<br>17,6±0,4 бали) | Недостатній контроль<br>ІІІ кластер<br>(АСТ-тест =<br>15,2±0,6 бали) |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| хлопчики (%)            | 82,1                                                                | 83,8                                                             | 75,0                                                                 |
| тривалість БА<br>(роки) | 7,4±0,8                                                             | 9,6±0,6                                                          | 7,0±1,8                                                              |
| ПК20Г (мг/мл)           | 1,85±0,6                                                            | 1,7±0,4                                                          | 0,08±0,001                                                           |
| ДЗК (ум.од.)            | 1,9±0,1                                                             | 2,05±0,14                                                        | 2,8±0,2                                                              |
| ІБС (%)                 | 2,9±1,6                                                             | 2,7±0,8                                                          | 20,3±8,4                                                             |
| ІБД (%)                 | 13,9±1,9                                                            | 3,8±0,7                                                          | 31,5±3,8                                                             |
| ІЛБ (%)                 | 16,5±1,3                                                            | 6,46±0,9                                                         | 51,7±7,3                                                             |

У цілому резюмуючи дані оцінки рівня контролю у дітей шкільного та підліткового віку у періоді ремісії БА, слід відмітити, що попри відсутність клінічних симптомів БА (у межах наведеної вище похибки в оцінці хворими та/або батьками), в окремих дітей можна свідчити про неповну ремісію. У даному випадку при об'єктивному обстеженні визначаються ознаки підвищеної ГСБ. Оскільки в цих дітей рівень контролю симптомів, які асоціюють з БА, зазвичай є нижчим, ніж в однолітків із повною ремісією, можна вважати, що саме такі діти становлять групу ризику з рецидивів симптомів захворювання. Виходячи з цього представляється, що з метою індивідуалізованого медичного обслуговування підлітків із БА, як у стані ремісії, так і поза неї, необхідно враховувати не лише клінічні прояви захворювання, проте і зменшення чи зникнення таких характерних феноменів БА, як виразність неспецифічної ГРБ та їх запалення.

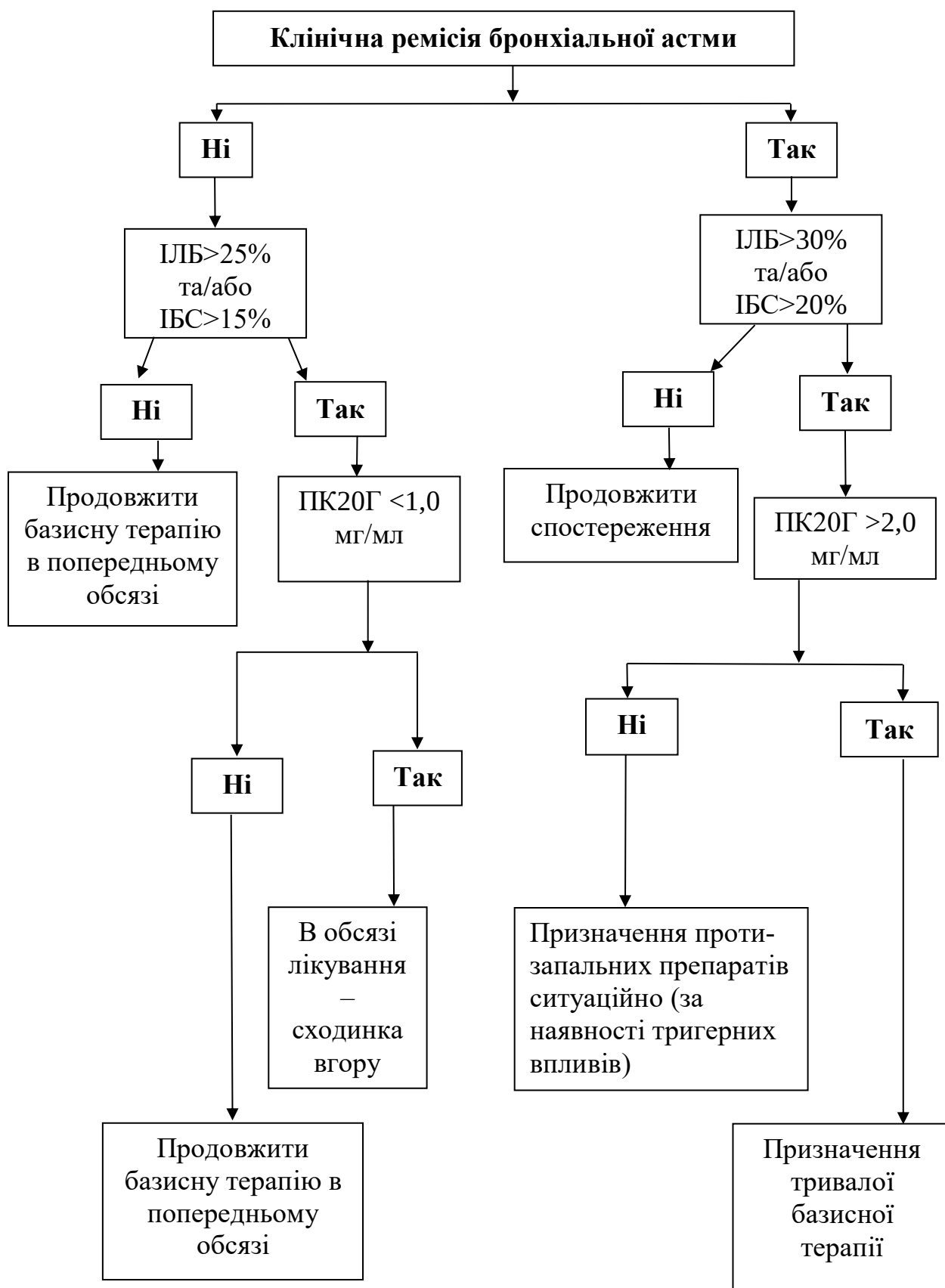
Даний підхід може бути наведений у вигляді алгоритма, спрямованого на вдосконалення індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів у підлітків, що страждають на БА.

При складанні алгоритму орієнтувалися на діагностичну цінність і показники ризику за наявності в дитини наведених у ньому маркерів, а також на вірогідність утримання контролю БА. Окрім того, брали до уваги результати кластерного аналізу у дітей шкільного і підліткового віку, обстежених у післянападному періоді та у стані клінічної ремісії. Слід підкреслити, що розділові точки наведених параклінічних показників дещо відрізняються від тих, які наведені у розділі 4 через те, що нами цілеспрямовано зменшувався поріг тривоги. Це робили з метою того, щоб група ризику випадково не „змішувалася” із іншими пацієнтами. Не дивлячись на те, що створений алгоритм вимагає подальшого „навчання” у клінічних умовах, попередні результати його використання в педіатричному відділенні ОДКЛ в м.Чернівці показали його відповідність поставленим задачам.

Покрокове виконання даного алгоритму дозволяє з найменшим ризиком рецидивів для кожного конкретного хворого вирішити питання про збереження чи зміну контролювального індивідуалізованого лікування у періоді ремісії або клінічного благополуччя на тлі базисної протизапальної терапії.

Таким чином, на підставі комплексного обстеження дітей шкільного та підліткового віку на тлі контролювальної терапії та у періоді ремісії встановлені основні компоненти неспецифічної ГСБ до прямих і непрямих стимулів, а також показана можливість використання даних маркерів для вирішення ряду клінічних задач. Одержані дані дозволили обґрунтувати індивідуалізований підхід до лікування хворих на тлі контролювальної терапії та під час ремісії, представлений у вигляді алгоритму з урахуванням показників неспецифічної ГСБ, наведений на рисунку.

**Алгоритм індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів  
при бронхіальній астмі у дітей шкільного віку та підлітків**



## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Наразі бронхіальну астму розглядають як мультифакторне захворювання, що проявляється повторними епізодами зворотної варіабельної обструкції бронхів, у основі яких лежить їх підвищена гіперсприйнятливості до різних стимулів і ремодуляція, зумовлені хронічним запаленням дихальних шляхів [110]. При цьому ключовою особливістю астми вважають неспецифічну і специфічну гіперчутливість і гіперреактивність, які в поєднанні з їх ремодуляцією, створюють широку гамму фенотипових особливостей захворювання [111]. Останніми роками досягнуто значний прогрес у розумінні механізмів розвитку неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів, яка в цілому визначається спадковими і набутими чинниками, і, перш за все, хронічним запаленням [112]. Попри більш глибоке розуміння даних механізмів, клінічна їх інтерпретація залишається суперечливою і не до кінця встановленою. Це, перш за все, відноситься до використання показників гіперсприйнятливості бронхів в оцінці тяжкості захворювання та рівня його контролю [113]. Ще більш суперечливим, із клінічної позиції, представляється використання показників ГСБ для підтвердження наявності в дитини повної клінічної ремісії [114]. Невирішеним залишається питання про роль асимптоматичної, субклінічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у формуванні „зон ризику” несприятливого перебігу захворювання та його загострення при досягненні клінічної ремісії [115].

Мабуть, невирішеність даних питань багато в чому визначається дизайном проведених досліджень, які, в більшості випадків, носять ретроспективний характер із урахуванням лише показників ГСБ до прямих і непрямих стимулів, без урахування її взаємозв'язку з характером і виразністю загальної і місцевої запальної відповіді, а також атопічної реактивності організму. Доволі часто висновки з проведених досліджень вибудовуються на підставі одноразового визначення ГСБ, а у випадку їх послідовної оцінки не визначається взаємозв'язок

між отриманими результатами в динаміці. У таких роботах лише зрідка використовуються діагностичні критерії тестів, побудованих із урахуванням показників ГСБ, спрямованих на вирішення конкретних клінічних завдань.

Виходячи з цього, дизайн дослідження, що охоплює оцінку взаємного зв'язку показників комплексного обстеження, що поряд із визначенням ГСБ до прямих і непрямих стимулів, включає спостереження в ремісії, представляється перспективним. Актуальність даного дослідження визначається оцінкою ефективності застосування показників неспецифічної ГСБ у вирішенні таких клінічних задач як діагностика, прогноз і обґрунтування індивідуалізованого лікування.

Актуальність і перспективність виконаного дослідження набуває особливого значення через те, що воно проведене в групі дітей шкільного і підліткового віку, коли найчастіше змінюється природній перебіг БА та інформативність наведених вище характеристик [116]. Саме у цей період повсякчас трапляється феномен „переростання” БА [117], коли перед лікарем виникає дилема, що її тяжко вирішити: чи є даний феномен відображенням видужання дитини, або ж тимчасового покращення, яке вимагає медичної корекції.

Виходячи з викладеного вище, метою даної роботи було удосконалити лікування та контроль бронхіальної астми у дітей шкільного та підліткового віку шляхом розробки алгоритму персоналізованого ведення хворих на бронхіальну астму та індивідуалізованих підходів при проведенні базисної протизапальної терапії.

Для досягнення наведеної мети сформовані три послідовних завдання, вирішення яких дозволило виявити особливості бронхіальної астми в дітей шкільного та підліткового віку у післянападному періоді та під час ремісії, що в подальшому використовувалися для оцінки ризику розвитку тяжкого загострення і виявлення неповної ремісії, а також для створення кластерної моделі гіперсприйнятливості дихальних шляхів у наведені періоди захворювання з урахуванням ефективності проведеного лікування.

Для вирішення поставлених завдань в педіатричному відділенні ОДКЛ м. Чернівці обстежено 103 дитини шкільного та підліткового віку. Пацієнти відібрані методом випадкової простої вибірки, а її розмір обчислювали математичним шляхом. Реальна кількість хворих на 20% перевищувала необхідне число пацієнтів, обстеження яких дозволило би отримати репрезентативні результати. Діти розподілялися на дві клінічні групи. До першої групи увійшла 41 дитина, якій проводили обстеження у післянападному періоді після припинення прийому препаратів, що могли впливати на результати. Середній вік учасників становив  $14,4 \pm 0,43$  роки (від 10 до 17 років), із них 12 (29,26%) – дівчатка, а 29 (70,7%) – хлопчики. Кожний другий підліток проживав у сільській місцевості, а тривалість хвороби у цій групі сягала в середньому  $7,2 \pm 0,56$  року. До складу другої групи увійшло 62 дитини, обстежених у періоді ремісії, середній вік пацієнтів сягав  $13,4 \pm 0,25$  років (мінімально 10 років, максимально 17 років). У даній клінічній групі було 50 дівчат (80,64 %), і кожна друга дитина проживала в обласному центрі чи поселеннях міського типу.

Усім дітям проведене комплексне обстеження, яке упродовж трирічного терміну спостереження повторювалося 2-3 рази. Таке обстеження дітей у динаміці спостереження дозволило оцінити взаємозв'язок і закономірність отриманих результатів. Комплексне обстеження дітей охоплювало: (1) оцінку неспецифічної ГСБ із урахуванням їх чутливості та реактивності до гістаміну, а також лабільності у відповідь на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію сальбутамолу. За необхідності показники неспецифічної сприйнятливості бронхів оцінювали шляхом якісного аналізу спірограм. (2) Окрім того, у підлітків визначали вміст загального IgE у сироватці крові. (3) Для оцінки патерну загальної запальної відповіді визначали абсолютне еозинофільне і нейтрофільне число в крові.

У роботі використана класифікація і тактика лікування БА згідно протоколу, затвердженого МОЗ України, а також відповідно міжнародної глобальної ініціативи з діагностики та лікування бронхіальної астми GINA і NAEPP [89-95]. Оцінка контролю бронхіальної астми проводилася



з урахуванням АСТ-тесту та опитувальника GINA. При цьому зростання суми балів АСТ-тесту вказувало на підвищення рівня контролю, про це ж свідчило зменшення суми балів при використанні опитувальника GINA.

Отримані результати аналізували методом біостатистики та багатофакторний кореляційний та кластерний аналіз. При вивченні діагностичної цінності тестів досліджували їх чутливість та специфічність, передбачувану цінність позитивного і негативного результатів, відношення правдоподібності та зміни посттестової вірогідності. Для оцінки ризику реалізації події вивчали співвідношення шансів, відносний і атрибутивний ризику. Ефективність терапії оцінювали шляхом обчислення зниження абсолютного та відносного ризиків із урахуванням кількості хворих, що їх слід пролікувати для отримання одного позитивного результату.

Усі дослідження проводили з урахуванням основних положень GCP ICH щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом.

Обстеження 41 дитини у післянападному періоді показало, що всі вони за віковим критерієм відносяться до шкільного та підліткового вікового періоду. У 42,9 % з них виявлена атопічна БА, а в решти – змішана форма захворювання. У більшості випадків тяжкість захворювання оцінювалась як тяжка (40,5%) і середньотяжка персистувальна астма (45,2%), і лише у 14,3% дітей встановлено легкий ступінь персистувального захворювання. Отримані дані не узгоджуються з літературними, що вказують на те, що в даному віці зазвичай відбувається зменшення тяжкості захворювання чи розвиток клінічної ремісії. Наведені розбіжності, напевне, пояснюються тим, що дослідження проводилися в селективній групі госпіталізованих дітей.

У 2/3 випадків (71,43 %) у дітей траплялася супутня алергічна патологія, переважно у вигляді алергійного риніту. При цьому динамічне спостереження за вказаною групою хворих показало, що за даний відносно короткий термін спостереження алергічні супутні захворювання зросли на 16,45 %. Це частково пояснюється, мабуть, не лише фізіологічними особливостями підліткового

організму, але й виразнішим пресингом патогенних чинників навколишнього середовища. До останніх можна віднести низький соціально-економічний рівень сімей, де виховувалися діти, що відмічений у 61,54 % спостережень.

Спадкова схильність до atopічних захворювань виявлена в кожній другій дитини однаково часто за родоводом батька (21,43 %) і матері (23,85 %). Спадкова схильність до atopії за обома родоводами встановлена лише у 2 підлітків (4,86 %). Отримані дані можна інтерпретувати або з позиції „помилки пам’яті”, коли батьки не пам’ятають захворювань у старших предків, або ж як показник виникнення в дітей неeosинофільної чи неatopічної форми захворювання [118].

Однією з детермінант виникнення БА як наслідку „вестернізації життя” слід вважати крупну масу тіла новонародженої дитини або наявність надлишкової ваги у шкільному та підлітковому віці [119]. Подібну ситуацію серед обстежених хворих відмічали відповідно у 25,03 % та 18,54 % спостережень.

З позиції „гігієнічної гіпотези” грудне вигодовування на першому році життя дитини, захищаючи її від гострих інфекційних захворювань, може сприяти розвитку atopічної патології [120]. Ця точка зору залишається суперечливою, про що свідчать результати нашого дослідження, які показали, що грудне вигодовування мало місце у 52,14 % випадків.

Не дивлячись на те, що всі діти знаходилися під диспансерним наглядом, лише у 28,65 % з них відмічено повний комплаєнс призначеного лікування, стільки ж хворих використовували інгаляційні кортикостероїди непостійно, а решта 42,93 % дітей – ситуативно. У більшості випадків відмова від використання пояснювалася стероїдофобією батьків або їх невпевненістю у позитивному впливі даних препаратів на стан здоров’я. Наведений недостатній комплаєнс лікування в цілому узгоджується з даними літератури, і мабуть є однією з основних причин неефективності базисної терапії астми [121].

Динамічне дослідження вмісту у периферичній крові абсолютного числа нейтрофільних чи eosинофільних лейкоцитів дозволило вважати, що у 58,83 %

дітей відмічено еозинофільний запальний патерн крові, а у 41,23 % - нейтрофільний [122].

Розглядаючи підвищений вміст загального IgE як непряме підтвердження atopії, можна вважати, що наведені дані в цілому узгоджуються з даними літератури [123]. Водночас, зростання поширеності нееозинофільної БА серед дітей дозволяє розглядати дані результати як підтвердження уявлення щодо того, що atopія та характер запалення бронхів не завжди просуваються паралельно.

Наявність запального процесу в бронхах у обстежених дітей у післянападному періоді передбачало зростання гіперсприйнятливості дихальних шляхів до прямих і непрямих стимулів. Дійсно, ГЧБ до інгаляцій гістаміну в динаміці спостереження коливалася від 1,25 мг/мл до 2,21 мг/мл, а маркер гіперерактивності бронхів (ДЗК) – в межах 1,19-2,09 ум.од. Отримані дані вказують на те, що ГЧБ до гістаміну перевищувала дискримінантну точку відмінностей від популяції здорових дітей у 4-5 разів. При цьому чутливість до гістаміну менше 1,0 мг/мл і гіперерективність ДШ до цього бронхоконстрикторного стимула більше 2,0 ум.од. виявлена у 63,0% випадків.

Чутливість бронхів до непрямого бронхоспазмогенного стимула – дозованого фізичного навантаження, представлена у вигляді індекса бронхоспазму, коливалася в динаміці спостереження від 8,6% до 7,2%, а бронходилятаційний ефект сальбутамолу – в інтервалі 12,0-17,6%. При цьому лабільність бронхів в динаміці спостереження становила 22,2-28,6%. Слід відмітити, що найвища лабільність бронхів (27,7%) відмічена в підлітків із тяжкою персистувальною БА, у той час, як за середньотяжкого варіанту вона склала 13,2%, а за легкого персистування – 9,3%.

Виявлена неспецифічна ГСБ до прямих і непрямих стимулів у підлітків у післянападному періоді бронхіальної астми в цілому співпадає з даними літератури [124], хоча, з клінічної точки зору, використання її як маркеру тяжкості захворювання викликає суперечливі погляди [125].

Результати клінічно-анамнестичного обстеження дітей у періоді ремісії бронхіальної астми, під чим розуміли відсутність клінічних симптомів

захворювання за відсутності лікування упродовж року, показали, що вони суттєво не відрізнялися від таких у однолітків, обстежених у післянападному періоді. Це дає підстави вважати, що виникнення ремісії в підлітків визначається не лише спектром досліджених нами чинників, але й іншими неврахованими компонентами, зокрема, біологічними, спадковими, соціальними тощо [126].

При проведенні загальноклінічного обстеження в ремісії відмічено, що в дітей еозинофільний запальний патерн крові траплявся у 56,43 % випадків, що збігалось з частотою його виявлення в однолітків у післянападному періоді. Водночас, нейтрофільний запальний патерн крові виявлений лише у 17,75 % спостережень, тобто майже втричі рідше, ніж у дітей групи порівняння. Це дозволяє вважати, що ремісія у підлітковому віці частіше асоціює з еозинофільним патерном запалення, ніж нейтрофільним [127].

Ураховуючи те, що неспецифічна ГСБ до прямих і непрямих стимулів виявлена в обстежених дітей у післянападному періоді та під час клінічної ремісії, а також беручи до уваги те, що даний феномен розглядається наразі як ключовий у патогенезі бронхіальної астми [128], в обстежених дітей оцінювали діагностичну цінність і показники ризику його маркерів для вирішення ряду клінічних задач.

Так, наявність у дітей, які не досягли клінічної ремісії, підвищеної чутливості бронхів до гістаміну менше 1,0 мг/мл, може бути використана як помірно чутливий (71,43 %) тест із аналогічними показниками негативної прогностичної цінності для скринінгу дітей групи ризику по розвитку тяжкого нападу бронхіальної астми. При цьому вірогідність даної події при позитивному тесті зростала на 12%, а при негативному знижувалася на 16%. Підвищення в цих пацієнтів лабільності бронхів більше 25,0%, особливо при індексі бронхоспазму більше 15,0%, може використовуватись як підтверджувальний тест (специфічність і прогностична цінність позитивного результату – 81,8%). При використанні даного тесту як підтвердження ймовірності розвитку тяжкого нападу бронхіальної астми посттестова вірогідність його виникнення зростала на 28,0%, а за негативного результату знижувалася на 19,6%. Слід підкреслити, що

наявність у дитини наведеного бронхоспазму фізичної напруги ( $IBC > 15,0\%$ ) підвищує посттестову вірогідність розвитку тяжкого нападу на 35,6%. Всупереч значній посттестовій силі наведених тестів, використання їх як показників ризику розвитку тяжкого нападу астми знаходилося нижче рівня статистичної вірогідності.

Аналіз діагностичної цінності показників неспецифічної ГСБ із урахуванням їх лабільності як тестів по виявленню повної відносно неповної ремісії, показав, що тільки відносно низька ГЧБ до інгаляцій гістаміну ( $ПК20Г > 2,0$  мг/мл) може розглядатися як доволі специфічний тест (89,7%) з помірною прогностичною цінністю позитивного результату (75,0%). При позитивному результаті даного тесту посттестова вірогідність повної ремісії зростає на 29,8%, а при негативному результаті знижується на 10,3%.

Наведені результати оцінки діагностичної цінності показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) та величини ризику реалізації події дають підстави вважати, що в представлених групах дітей, штучно сформованих із хворих на бронхіальну астму, ці показники можуть бути використані для розв'язання клінічних завдань, таких як оцінка ймовірності розвитку тяжкого нападу та виявлення повної ремісії.

Проведений кластерний аналіз тяжкості загострення астми показав, що групу ризику по розвитку тяжкого нападу становлять підлітки з високою неспецифічною гіперсприйнятливістю бронхів до гістаміну та виразною їх лабільністю. Ці дані співпадають з літературними [129], що в цілому розглядають дітей на тлі контролюючої терапії з високою гіперсприйнятливістю бронхів як групу ризику щодо загострення захворювання, який не завжди визначається наявністю чи відсутністю в них атопії.

Оцінка симптомів, які асоціюють з БА, в підлітків у періоді ремісії з використанням опитувальників АСТ та GINA показала, що відповідно першого лише у 34,9% хворих упродовж року спостереження повністю були відсутніми наведені вище симптоми. У 49,3% пацієнтів траплялися поодинокі, а в 15,8% дітей – частіші симптоми, які батьки зазвичай асоціювали з ГРВІ.

Відмічено, що у дітей із виразною гіперчутливістю бронхів до гістаміну (ПК20Г менше 1,0 мг/мл) рівень контролю за АСТ-тестом у середньому становив  $17,96 \pm 0,39$  (95%ДІ 17,17-18,76), а за GINA-тестом –  $8,50 \pm 0,19$  (95%ДІ 8,1-8,9) балів. Водночас, у дітей з менш виразною гіперсприйнятливостю бронхів до гістаміну (ПК20Г більше 1,0 мг/мл) оцінка контролю відповідно становила  $18,91 \pm 0,44$  бали ( $P < 0,05$ ) і  $7,0 \pm 0,22$  бали ( $P < 0,05$ ). Відмічено, що у підлітків із високою гіперчутливістю бронхів до гістаміну за даними АСТ-тесту повна відсутність симптомів, які можуть асоціювати з БА, відмічена у 16,7% спостережень, а в групі порівняння – у 56,5% випадків ( $P_f < 0,05$ ). Поодинокі випадки виникнення даних симптомів у підлітків із високою чутливістю бронхів до гістаміну відмічено у 64,8% випадків, а частіші – у 18,5% спостережень. У групі порівняння указана частота виникнення симптомів відмічена у 35,1% та 8,7% спостережень.

Установлено, що відносний ризик утримання контролю бронхіальної астми в дітей із ПК20Г  $> 1,0$  мг/мл відносно групи однолітків із менш виразною чутливістю ДШ становив з урахуванням АСТ-тесту 2,1 (95%ДІ 1,3-3,7), а за GINA опитувальником – 3,4 (95%ДІ 2,0-5,8). Показник зниження ризику втрати контролю в даних пацієнтів відповідно до АСТ-та GINA-тесту становив: ЗАР = 41,7% , ЗВР = 73,8% (95%ДІ 64,0-82,1) при МКХ = 1,4 (95%ДІ 0,03-6,4). Всупереч цьому, у дітей із високою чутливістю бронхів до гістаміну (ПК20Г  $< 1,0$  мг/мл) відмічений вірогідний ризик втрати контролю по відношенню до дітей з менш виразною гіперчутливістю бронхів. Так, відповідно до АСТ-тесту ВР втрати контролю в цих дітей становив 2,1 (95%ДІ 1,3-3,7), а відповідно опитувальника GINA – 3,4 (95%ДІ 2,0-5,8). При цьому показники ризику зниження контролю в даних підлітків відповідно до АСТ-тесту становили: ЗАР = 9,9%, ЗВР = 53,0% (95%ДІ 42,8-63,1) при МКХ = 1,9 (95%ДІ 0,14-7,2). За використання опитувальника GINA, дані показники зниження ризику контролю відповідно становили: 10,5% , 70,7% (95%ДІ 60,7-79,4) при МКХ = 1,4 (95%ДІ 0,04-6,5). При оцінці рівня контролю симптомів, які асоціюють з БА в дітей у періоді ремісії, залежно від тяжкості персистуючого

захворювання до початку контролюючого лікування встановлено, що в дітей із середньотяжкою БА має місце тенденція до вищого рівня контролю захворювання по відношенню до дітей із тяжким персистуючим захворюванням. Так, лише при використанні АСТ-тесту визначено вірогідний відносний ризик утримання контролю захворювання в дітей із середньотяжкою порівняно з тяжкою БА, що сягав 2,15 (95%ДІ 1,25-3,7), при цьому ЗАР втрати контролю становив 14,9%, а ЗВР 52,3% (95%ДІ 42,0-62,4) при МКХ=1,9 (95%ДІ 0,14-7,3).

У цілому, згідно кластерного аналізу, найкращий контроль симптомів, які асоціюють з БА в ремісії з урахуванням АСТ-тесту, відмічено в дітей з відносно низькою чутливістю бронхів до гістаміну при незмінній лабільності ДШ. Всупереч цьому, діти з високою гіперсприйнятливістю бронхів до прямих і непрямих стимулів, повинні розглядатись як група ризику щодо недостатнього контролю захворювання в ремісії.

Таким чином, на підставі комплексного обстеження дітей шкільного та підліткового віку на тлі контролюючої терапії та у періоді ремісії встановлені основні компоненти неспецифічної ГСБ до прямих і непрямих стимулів, а також показана можливість використання даних маркерів для вирішення ряду клінічних задач. Так, дані показники доволі ефективно можна використовувати для прогнозування тяжкого загострення БА на тлі контролюючого лікування. Окрім того, у стані ремісії наведені маркери ГСБ та можна ефективно використовувати для оцінки ризику утримання або втрати контролю, а також підтвердження повної ремісії відносно її часткового варіанту. Отримані результати дають підстави вважати, що показники неспецифічної ГСБ недоцільно використовувати для підтвердження наявності ремісії на тлі контролюючої терапії через їх низьку діагностичну цінність. Одержані дані дозволили обґрунтувати індивідуалізований підхід до лікування хворих на тлі контролюючої терапії та під час ремісії, представлений у вигляді алгоритму з урахуванням показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

У цілому можна вважати, що мета роботи досягнута, та основні завдання на цьому шляху вирішені.

## ВИСНОВКИ

У магістерській роботі наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії по покращенню лікувально-профілактичних заходів у дітей шкільного та підліткового віку, хворих на бронхіальну астму, на підставі вивчення діагностичної цінності показників неспецифічної ГСБ.

1. Наявність бронхоспазму фізичної напруги понад 25,0% у підлітків на тлі контролювального лікування є високоспецифічним тестом (90,9%), що збільшує посттестову вірогідність розвитку тяжкого нападу астми на 35,6%, із вірогідним співвідношенням шансів 11,7.

2. Збільшення форсованого об'єму видиху за 1 секунду більш ніж на 20,0% після інгаляції 200 мкг салбутамолу можна вважати високоспецифічним тестом (85,4%), який підвищує посттестову вірогідність наявності тяжкої персистуючої бронхіальної астми порівняно з середньотяжким варіантом на 23,5%, при вірогідному співвідношенні шансів 4,0.

3. Відсутність гіперчутливості бронхів до інгаляції гістаміну в концентрації нижче 2,0 мг/мл із високою специфічністю (89,7%) та посттестовою вірогідністю (29,8%) свідчить про повну ремісію у дітей, із вірогідним співвідношенням шансів 6,0.

4. Наявність чутливості бронхів до інгаляцій гістаміну в концентрації більше 1,0 мг/мл вказує на зниження абсолютного ризику втрати контролю над захворюванням, що дорівнює 41,7%, відносного – на 73,8% (95%ДІ 64,0-82,1) при мінімальній кількості хворих, яких слід пролікувати, - 1,4.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ризику виникнення у дітей шкільного та підліткового віку на тлі контролюючої терапії тяжкого нападу бронхіальної астми необхідно проводити спірографічну пробу у вигляді 10-хвилинного бігу з субмаксимальним навантаженням. При виникненні в нього бронхоспазму на фізичне навантаження більше 20,0 % з високою специфічністю тесту (90,9%) і вірогідним ризиком ( $СШ=11,7$ ) можна очікувати реалізацію даної події. Виходячи з цього, дитині слід рекомендувати або зменшення пресингу тригерних чинників, або підвищення активності базисної терапії.

2. При виникненні нападу бронхіальної астми на тлі контролюючої терапії у підлітків за наявності в них в анамнезі високої чутливості бронхів до інгаляцій гістаміну ( $ПК20Г < 0,3$  мг/мл) або високої лабільності ( $ПЛБ > 35\%$ ) дихальних шляхів, слід проводити стартову дезобструктивну терапію за принципом лікування тяжкого загострення.

3. Для підтвердження наявності в дітей шкільного та підліткового віку у періоді клінічного благополуччя повної ремісії захворювання необхідно провести інгаляційну пробу з гістаміном або визначити лабільність бронхів у відповідь на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію 200 мкг сальбутамолу. За наявності в дитини гіперчутливості бронхів на рівні  $ПК20Г > 2,0$  мг/мл або  $ПЛБ < 30,0\%$  слід верифікувати повну ремісію захворювання та продовжити диспансерний нагляд без медикаментозної терапії.

4. Для виявлення у періоді ремісії групи дітей з ризиком недостатнього контролю симптомів, які асоціюють з БА, показане визначення лабільності у відповідь на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію 200 мкг сальбутамолу. За наявності в підлітків  $ПЛБ > 30,0\%$  та/або  $ІБС > 20,0\%$  необхідно провести інгаляційну пробу з гістаміном. При чутливості бронхів до гістаміну в межах  $ПК20Г < 2,0$  мг/мл робиться висновок про високий ризик недостатнього контролю, у зв'язку з чим слід посилити елімінацію тригерних чинників або призначити протизапальну терапію на рівні 2 сходинки лікування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Frey, S. M., Rowe, R. K., & Halterman, J. S. (2023). The prevalence of childhood asthma: interpreting falling rates in the context of shifting measurement and the COVID-19 pandemic. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 29(3), 197-201.
2. Zhou, W., & Tang, J. (2025). Prevalence and risk factors for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics*, 25(1), 50.
3. de Jesús Romero-Tapia, S., & García-Marcos, L. (2024). Global burden of pediatric asthma and rhinitis—what we have recently learned from epidemiology. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 24(3), 177-181.
4. Johnson, C. C., Chandran, A., Havstad, S., Li, X., McEvoy, C. T., Ownby, D. R., ... & Wright, A. (2021). US childhood asthma incidence rate patterns from the ECHO consortium to identify high-risk groups for primary prevention. *JAMA pediatrics*, 175(9), 919-927.
5. Hossny, E., Adachi, Y., Anastasiou, E., Badellino, H., Custovic, A., El-Owaidy, R., ... & Papadopoulos, N. G. (2024). Pediatric asthma comorbidities: Global impact and unmet needs. *The World Allergy Organization Journal*, 17(5), 100909.
6. Lommatzsch, M., Criée, C. P., de Jong, C. C., Gappa, M., Geßner, C., Gerstlauer, M., ... & Buhl, R. (2023). S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von asthma 2023. *Pneumologie*, 77(08), 461-543.
7. Márquez, L. J. L., Zulbaran, H. P. C., & Espinosa, K. J. B. (2024). Diagnóstico y manejo de asma infantil: guía práctica para profesionales de la salud. *RECIAMUC*, 8(2), 843-854.
8. Habib, N., Pasha, M. A., & Tang, D. D. (2022). Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*, 11(17), 2764.
9. Dorscheid, D., Gauvreau, G. M., Georas, S. N., Hiemstra, P. S., Varricchi, G., Lambrecht, B. N., & Marone, G. (2025). Airway epithelial cells as drivers of severe asthma pathogenesis. *Mucosal Immunology*.

10. Gauthier, M., Kale, S. L., & Ray, A. (2025). T1-T2 Interplay in the Complex Immune Landscape of Severe Asthma. *Immunological Reviews*, 330(1), e70011.
11. Gohal, G., Moni, S. S., Bakkari, M. A., & Elmobark, M. E. (2024). A review on asthma and allergy: current understanding on molecular perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 13(19), 5775.
12. Busse, W. W., & Kraft, M. (2022). Current unmet needs and potential solutions to uncontrolled asthma. *European Respiratory Review*, 31(163).
13. Njoroge, M., Pinheiro, G. P., Santana, C. V. N., Ali, H., Hobbs, S., Mena-Bucheli, S., ... & CAMERA study group. (2025). Causes And MEchanisms foR non-atopic Asthma in Children (CAMERA) Study: rationale and protocol. *medRxiv*, 2025-01.
14. Hsieh, A., Assadinia, N., & Hackett, T. L. (2023). Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. *Frontiers in physiology*, 14, 1113100.
15. Huang, Y., & Qiu, C. (2022). Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*, 10(18), 1023.
16. Global Initiative for Asthma. (2025). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.
17. Kim, T. H., Kim, H., Oh, J., Kim, S., Miligkos, M., Yon, D. K., & Papadopoulos, N. G. (2025). Global burden of asthma among children and adolescents with projections to 2050: a comprehensive review and forecasted modeling study. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 68(5), 329.
18. Koefoed, H. J. L., Vonk, J. M., & Koppelman, G. H. (2022). Predicting the course of asthma from childhood until early adulthood. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 22(2), 115-122.
19. Sposato, B., Bianchi, F., Ricci, A., & Scalese, M. (2023). Clinical asthma remission obtained with biologics in real life: patients' prevalence and characteristics. *Journal of Personalized Medicine*, 13(6), 1020.

20. Heinle, R. A. (2024). Do Children Outgrow Asthma? What Is the Evolution of Asthma Throughout Childhood?. In *Curbside Consultation in Pediatric Asthma* (pp. 21-23). CRC Press.
21. Cohn, L. (2022). Can asthma biologics change the course of disease and induce drug-free remission?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150(1), 59-61.
22. García, S. S. (2023). Transition of adolescents with severe asthma from pediatric to adult care in Spain: the STAR consensus. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 33(3).
23. Robinson, P. D., Jayasuriya, G., Haggie, S., Uluer, A. Z., Gaffin, J. M., & Fleming, L. (2022). Issues affecting young people with asthma through the transition period to adult care. *Paediatric Respiratory Reviews*, 41, 30-39.
24. Cao, Y., Chen, S., Chen, X., Zou, W., Liu, Z., Wu, Y., & Hu, S. (2022). Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019. *Frontiers in public health*, 10, 1036674.
25. Anderson III, W. C., Baptist, A. P., Eakin, M. N., Federman, A., & Murphy, V. E. (2024). Adherence challenges and strategies in specific groups with asthma: adolescents, pregnancy, and older adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(12), 3216-3222.
26. Busse, W. W., Chupp, G., Corbridge, T., Stach-Klysh, A., & Oppenheimer, J. (2024). Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(4), 894-903.
27. Slob, E. M. A., Longo, C., Vijverberg, S. J., Beijsterveldt, T. C. V., Bartels, M., Hottenga, J. J., ... & Boomsma, D. I. (2022). Persistence of parental-reported asthma at early ages: A longitudinal twin study. *Pediatric allergy and immunology*, 33(3), e13762.
28. Honkamäki, J., Piirilä, P., Hisinger-Mölkänen, H., Tuomisto, L. E., Andersén, H., Huhtala, H., ... & Kankaanranta, H. (2021). Asthma remission by age at

diagnosis and gender in a population-based study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(5), 1950-1959.

29. Fang, C., Jiang, Z., Su, X., & Fan, W. (2025). The association between body mass index and asthma in children: a cross-sectional study from NHANES 1999 to 2020. *Scientific Reports*, 15(1), 9448.

30. Reyes-Angel, J., Kaviani, P., Rastogi, D., & Forno, E. (2022). Obesity-related asthma in children and adolescents. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 6(10), 713-724.

31. Chang, H.-Y., Chang, J.-H., Chi, H., Hsu, C.-H., Lin, C.-Y., Jim, W.-T., & Peng, C.-C. (2020). Reduced lung function at preschool age in survivors of very low birth weight preterm infants. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 577673.

32. He, B., Kwok, M. K., Au Yeung, S. L., Lin, S. L., Leung, J. Y. Y., Hui, L. L., Li, A. M., Leung, G. M., & Schooling, C. M. (2020). Birth weight and prematurity with lung function at ~17.5 years: “Children of 1997” birth cohort. *Scientific Reports*, 10, 341.

33. Jeffreys, E., Jenkinson, A., Sikdar, O., Poole, G., Dassios, T., & Greenough, A. (2025). Sex differences in lung function of adolescents or young adults born prematurely or of very low birth weight: A systematic review. *Journal of Perinatal Medicine*, 53(2), 119–125.

34. Chiarella, S. E., et al. (2024). Sex differences in sociodemographic, clinical, and laboratory variables in childhood asthma: A birth cohort study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 133(4), 403–412.e2.

35. Naeem, A., & Silveyra, P. (2019). Sex differences in paediatric and adult asthma. *European Medical Journal*, 4(1), 27–35.

36. Jenkins, C. R., Boulet, L. P., Lavoie, K. L., Raherison-Semjen, C., & Singh, D. (2022). Addressing sex and gender to improve asthma management. *Nature Reviews Disease Primers*, 8, 6.

37. Boulet, L. P., Lavoie, K. L., Raherison-Semjen, C., Kaplan, A., Singh, D., & Jenkins, C. R. (2022). Addressing sex and gender to improve asthma management. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 32, 56.

38. Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2025). Sex differences in asthma: Omics evidence and future directions. *Frontiers in Genetics*, 16, 1560276.
39. Colombo, D., Zagni, E., Ferri, F., & Canonica, G. W. (2019). Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: A post hoc analysis of the PROXIMA study. *Journal of Asthma*, 56(9), 1001–1008.
40. Esmaeilzadeh, H., Nouri, F., Nabavizadeh, S. H., Alyasin, S., & Mortazavi, N. (2021). Can eosinophilia and neutrophil–lymphocyte ratio predict hospitalization in asthma exacerbation? *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 17(1), 16.
41. Calcaterra, V., Nappi, R. E., Farolfi, A., Tiranini, L., Rossi, V., Regalbuto, C., & Zuccotti, G. (2022). Perimenstrual Asthma in Adolescents: A Shared Condition in Pediatric and Gynecological Endocrinology. *Children*, 9(2), 233.
42. Koefoed, H. J. L., Ullah, A., Merid, S. K., Lowe, L., Vermeulen, R., Kere, M. M., ... & Custovic, A. (2024). Childhood lung function is associated with adolescent-onset and persistent asthma. *European Respiratory Journal*, 63(5), 2301234.
43. Tang, M. F., Leung, A. S. Y., Ngai, N. A., Chan, O. M., Wong, G. W. K., & Leung, T. F. (2022). Prospective study of disease persistence and lung function trajectories of childhood asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*, 33(2), e13726.
44. Wu, Y., Lee, H.-J., Choi, E.-A., Han, H.-S., Noh, G., Lee, S.-Y., Kim, Y. Y., & Lee, H.-J. (2023). Effects of TMEM232 Variant on Infant Atopic Dermatitis According to Maternal History of Allergic Diseases and Sensitization to House Dust Mites. *Genes*, 15(11), 1446.
45. Ravn, N. H., Halling, A.-S., Berkowitz, A. G., Rinno, M. R., Silverberg, J. I., Egeberg, A., & Thyssen, J. P. (2020). How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(4), 1182–1193.
46. Freeman, M., MacKinnon, A. L., Anselmo, M., Tough, S., & Tomfohr-Madsen, L. (2025). Birthing parent adverse childhood experiences and risk of atopic diseases in 5-year-old children. *Frontiers in Allergy*, 5, 1483911.

47. Garn, H., Potaczek, D. P., & Pfefferle, P. I. (2021). The Hygiene Hypothesis and New Perspectives—Current Challenges Meeting an Old Postulate. *Frontiers in Immunology*, 12, 637087.
48. Wang, J., Shi, H., Wang, X., et al. (2025). Exploring the role of breastfeeding, antibiotics, and indoor environments in preschool children atopic dermatitis through machine learning and hygiene hypothesis. *Scientific Reports*, 15, 9796.
49. Akdis, C. A., et al. (2025). Type 2 immunity in allergic diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 22, 211–242.
50. Herbert, O. C., Barnetson, R. S., Weninger, W., Krämer, U., Behrendt, H., & Ring, J. (2023). Western Lifestyle and Increased Prevalence of Atopic Diseases: An Example from a Small Papua New Guinean Island. *World Allergy Organization Journal*, 2(3), 130–137.
51. Paciência, I., Cavaleiro Rufo, J., Silva, D., Delgado, L., & Moreira, A. (2020). Urban-level environmental factors related to pediatric asthma. *Porto Biomedical Journal*, 5(1), e001.
52. Makrufardi, F., Rusmawatiningtyas, D., Murni, I. K., Arguni, E., Lin, Y.-C., Ho, K.-F., Chung, K. F., & Chuang, H.-C. (2025). Seasonal variation of pediatric asthma exacerbations and its association with asthma phenotypes. *Pediatric Research*.
53. Mpairwe, H., Figueiredo, C. A., Pembrey, L., Rutter, C. E., Douwes, J., Cooper, P. J., ... & Pearce, N. (2025). Risk factors for atopic and non-atopic asthma in school-aged children from high, and low and middle-income countries: an analysis of four studies. *medRxiv*.
54. Kim, R. Y., Pinkerton, J. W., & Oliver, B. G. (2024). Update on inflammatory biomarkers for defining asthma phenotype. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 16(5), 462–475.
55. Shrine, N., et al. (2022). A whole genome sequencing study of moderate to severe asthma reveals novel associations. *Scientific Reports*, 12, 5947.
56. Al-Ahmad, M., Ali, A., Maher, A., & Haider, M. Z. (2024). Association between interleukin-6-174G/C gene polymorphism and asthma severity: exploring the

role of total serum IgE, blood eosinophils, and FeNO as markers of type 2 inflammation. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 20(1), 15.

57. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E.-H., & Lee, G. B. (2020). Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 59(1), 1–18.

58. Licari, A., Castagnoli, R., Brambilla, I., Tosca, M. A., & Marseglia, G. L. (2020). Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Journal of Asthma and Allergy*, 13, 121–131.

59. Tiotiu, A., Steiropoulos, P., Novakova, S., Nedeva, D., Novakova, P., Chong-Neto, H., ... & Kowal, K. (2024). Airway remodeling in asthma: mechanisms, diagnosis, treatment, and future directions. *Archivos de Bronconeumología*.

60. Hsieh, A., Assadinia, N., & Hackett, T.-L. (2023). Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. *Frontiers in Physiology*, 14, 1166934.

61. Kuo, C.-H., & Huang, C.-H. (2024). Airway remodeling in asthma: Mechanisms, diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of Thoracic Disease*, 16(3), 367–378.

62. Bazan-Socha, S., Buregwa-Czuma, S., Jakiela, B., Zareba, L., Zawlik, I., Myszk, A., Soja, J., Okon, K., Zarychta, J., Kozlik, P., Dziedzina, S., Padjas, A., Wojcik, K., Kepski, M., & Bazan, J. G. (2021). Reticular Basement Membrane Thickness Is Associated with Growth- and Fibrosis-Promoting Airway Transcriptome Profile—Study in Asthma Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 998.

63. Louf, J.-F., Kratz, F., & Datta, S. S. (2020). *Elastocapillary network model of inhalation*. arXiv preprint arXiv:2011.04036.

64. Janulaityte, I., Januskevicius, A., Rimkunas, A., Palacionyte, J., Vitkauskienė, A., & Malakauskas, K. (2022). Asthmatic Eosinophils Alter the Gene Expression of Extracellular Matrix Proteins in Airway Smooth Muscle Cells and Pulmonary Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4086.



65. Kuehni, C. E., et al. (2020). Asthma Remission by Age at Diagnosis and Gender in a Population-Based Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(7), 2296–2305.e3.
66. Liu, L., Zhang, C., Xu, J., & Hu, W. (2025). Diagnostic value of eosinophil count and serum VEGF in bronchial asthma and their correlation with inflammatory factors and lung function indicators. *BMC Pulmonary Medicine*, 25, Article 242.
67. Peled, M., Ovadya, D., Cohn, J., Seluk, L., Pullerits, T., Segel, M. J., & Onn, A. (2021). Baseline spirometry parameters as predictors of airway hyperreactivity in adults with suspected asthma. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 153.
68. O'Keefe, A., Connors, L., Ling, L., & Kim, H. (2024). Asthma: Diagnosis and management in adults and children. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 20, 81.
69. Reinsberg, M., Siebert, S., Dreher, C., Bogs, T., Ganschow, R., & Yavuz, S. T. (2022). Predictors of airway hyperresponsiveness in symptomatic children with normal spirometry and suspicion of possible asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, 183(5), 517–525.
70. Cockcroft, D. W., & Davis, B. E. (2021). Indirect bronchoprovocation tests: airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical relevance, and interpretation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 126(1), 18–24.
71. Huang, J., Zhang, M., Zhang, X., & Wang, L. (2023). Airway hyperresponsiveness and small airway function in children with well-controlled asthma. *Pediatric Research*, 77, 819–822.
72. Kardas, G., Panek, M., Kuna, P., & Damiański, P. (2022). Monoclonal antibodies in the management of asthma: Dead ends, current status and future perspectives. *Frontiers in Immunology*, 13, 983852.
73. Pelaia, C., Vatrella, A., Busceti, M. T., Gallelli, L., Calabrese, C., Terracciano, R., & Pelaia, G. (2020). Molecular targets for biological therapies of severe asthma. *Frontiers in Immunology*, 11, 603312.

74. Liu, Y.-B., Tan, X.-H., Yang, H.-H., Yang, J.-T., Zhang, C.-Y., Jin, L., Yang, N.-S., Guan, C.-X., Zhou, Y., Liu, S.-K., & Xiong, J.-B. (2024). Wnt5a-mediated autophagy contributes to the epithelial–mesenchymal transition of human bronchial epithelial cells during asthma. *Molecular Medicine*, 30, 93.
75. Tiotiu, A. (2025). Airway remodeling in asthma. *Open Respiratory Archives*, 7(1), 100384.
76. Xiong, D. J. P., Martin, J. G., & Lauzon, A.-M. (2022). Airway smooth muscle function in asthma. *Frontiers in Physiology*, 13, 993406.
77. Donovan, G. M., et al. (2020). Bronchial thermoplasty reduces ventilation heterogeneity measured by multiple breath nitrogen washout. *Respiratory Research*, 21, 145.
78. Zhang, N., Xu, J., Jiang, C., & Lu, S. (2022). Neuro-immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma. *Frontiers in Immunology*, 13, 894047.
79. Yu, H., Su, F., Wang, L.-B., Hemminki, K., Dharmage, S. C., Bowatte, G., Bui, D., Qian, Z., Vaughn, M. G., Aaron, H. E., Xiong, S., Shen, X., Zhou, Y., Zhou, P., Zeng, X.-W., Chen, G., Yang, B.-Y., Hu, L.-W., & Dong, G.-H. (2021). The asthma family tree: Evaluating associations between childhood, parental, and grandparental asthma in seven Chinese cities. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 720273.
80. Koefoed, H. J. L., Ullah, A., Hallberg, J., Merid, S. K., Kere, M. M., Lowe, L., ... & Koppelman, G. H. (2024). Childhood lung function is associated with adolescent-onset and persistent asthma. *ERJ Open Research*, 10(6).
81. Lajunen, K. T., Malmberg, L. P., Kalliola, S., Kotaniemi-Syrjänen, A., Pelkonen, A. S., & Mäkelä, M. J. (2020). Predictive value of childhood airway hyper-responsiveness to indirect stimuli: 10-year longitudinal study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 31(7), 767–773.
82. Laorden, D., Domínguez-Ortega, J., Romero, D., Villamañán, E., Mariscal-Aguilar, P., Granda, P., ... & ASMAGRAVE-HULP Group. (2025). Efficacy Assessment of Biological Treatments in Severe Asthma. *Journal of Clinical Medicine*, 14(2), 321.

83. Meulmeester, F. L., Mailhot-Larouche, S., Celis-Preciado, C., Lemaire-Paquette, S., Ramakrishnan, S., Wechsler, M. E., ... & Couillard, S. (2025). Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials. *The Lancet Respiratory Medicine*.
84. Yeung, T. T.-H., Leung, S. Y., Hou, A. C.-T., Chan, E. Y.-T., & Kwok, K.-L. (2025). Association of Childhood Asthma Control Test and Asthma Control Test with Airway Hyper-responsiveness in Children and Adolescents. *Pediatric Respiriology and Critical Care Medicine*, 9(1), 19–26.
85. Roberts, G., Valovirta, E., Halken, S., Eng, P. A., Mäkelä, M. J., Lødrup Carlsen, K. C., Knecht, R., & Malmberg, L. P. (2024). Diagnosing new-onset asthma in a paediatric clinical trial setting in school-age children. *Frontiers in Allergy*, 5, 1418922.
86. Zhang, X., Lv, C., Hao, H., Lin, J., Zhang, M., & Tian, X. (2025). Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and anti-asthma therapy responses in cough variant asthma and classic asthma with FEV<sub>1</sub>%  $\geq$ 80% predicted. *BMC Pulmonary Medicine*, 25, 166.
87. Miculinić, A., Mrkić Kobal, I., Kušan, T., Turkalj, M., & Plavec, D. (2024). Current challenges in pediatric asthma. *Children*, 11(6), 632.
88. Bai, J., Li, X., Wang, Y., & Chen, Z. (2025). Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and anti-asthma treatment response in classic and cough-variant asthma. *BMC Pulmonary Medicine*, 25, Article 3627.
89. Міністерство охорони здоров'я України. (2021). Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (Наказ МОЗ України № 2856 від 23.12.2021).
90. Global Initiative for Asthma. (2021). GINA Main Report 2021: Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
91. Global Initiative for Asthma. (2022). GINA Main Report 2022: Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

92. Global Initiative for Asthma. (2023). GINA Main Report 2023: Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

93. Global Initiative for Asthma. (2024). GINA Main Report 2024: Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

94. Cloutier, M. M., A. P. Baptist, K. V. Blake, E. G. Brooks, T. Bryant-Stephens, E. DiMango, A. E. Dixon, K. S. Elward, T. Hartert, J. A. Krishnan, R. F. Lemanske, D. R. Ouellette, W. D. Pace, M. Schatz, N. S. Skolnik, J. W. Stout, S. J. Teach, C. A. Umscheid, C. G. Walsh, and Lung Expert Panel Working Group of the National Heart, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC). 2020. "2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group." *J Allergy Clin Immunol* 146, no. 6 (Dec): 1217-1270

95. Gaillard, E. A., Kuehni, C. E., Turner, S., Goutaki, M., Holden, K. A., de Jong, C. C. M., Lex, C., Lo, D. K. H., Lucas, J. S., Midulla, F., Mozun, R., Piacentini, G., Rigau, D., Rottier, B., Thomas, M., Tonia, T., Usemann, J., Yilmaz, O., Zacharasiewicz, A., & Moeller, A. (2021). European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *European Respiratory Journal*, 58(5), 2004173.

96. McDowell, P. J., McDowell, R., Busby, J., Eastwood, M. C., Patel, P. H., Jackson, D. J., ... & Heaney, L. G. (2023). Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *European Respiratory Journal*, 62(6).

97. Peláez, G., Giubergia, V., Lucero, B., Aguerre, V., Castaños, C., & Figueroa, J. M. (2024). Childhood severe asthma: relationship among asthma control scores, FeNO, spirometry and impulse oscillometry. *BMC Pulmonary Medicine*, 24(1), 270.

98. Abecassis, L., Gaffin, J. M., Forbes, P. W., Schenkel, S. R., McBride, S., & DeGrazia, M. (2022). Validation of the Hospital Asthma Severity Score (HASS) in children ages 2–18 years old. *Journal of Asthma*, 59(2), 315-324.

99. Saxena, S., & Rosas-Salazar, C. (2025). Diagnosing Asthma in Children. *Respiratory Care*.
100. Hopp, R. J., Bewtra, A. K., & Townley, R. G. (2024). Clinical methods to evaluate airway reactivity. In *Airway Smooth Muscle* (pp. 167-179). CRC Press.
101. Käck, U. (2021). *Diagnosis of dog allergy in children: molecular assessment and refined characterization*. Karolinska Institutet (Sweden).
102. Schepel, I. R., Banzon, T. M., & Phipatanakul, W. (2024). Future of biologics in pediatric asthma: Optimizing response, early introduction, and equitable access to treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 132(1), 13-20.
103. de Moira, A. P., & Custovic, A. (2024). Social inequalities in childhood asthma. *World Allergy Organization Journal*, 17(12), 101010.
104. Baek, E. J., Jung, H. U., Ha, T. W., Kim, D. J., Lim, J. E., Kim, H. K., ... & Oh, B. (2022). Genome-wide interaction study of late-onset asthma with seven environmental factors using a structured linear mixed model in Europeans. *Frontiers in Genetics*, 13, 765502.
105. Knyziak-Mędrzycka, I., Majsiak, E., & Cukrowska, B. (2023). Allergic March in Children: The significance of precision allergy molecular diagnosis (PAMD@) in predicting atopy development and planning allergen-specific immunotherapy. *Nutrients*, 15(4), 978.
106. Hsu, Y. L., Huang, H. C., Su, T. Y., & Chen, I. L. (2021). Early life factors associated with preschool wheezing in preterm infants. *Children*, 8(9), 732.
107. Jindal, S. K., & Jindal, A. (2021). Hygiene Hypothesis and Global Increase in the Incidence of Asthma. In *Clinical Allergy and Asthma Management in Adolescents and Young Adults* (pp. 90-97). CRC Press.
108. Indolfi, C., D'Addio, E., Bencivenga, C. L., Rivetti, G., Bettini, I., Licari, A., ... & Klain, A. (2023). The primary prevention of atopy: does early exposure to cats and dogs prevent the development of allergy and asthma in children? A comprehensive analysis of the literature. *Life*, 13(9), 1859.

109. Plavsic, A., Nikolic, B. B., Milenkovic, B., Miskovic, R., Kusic, N., Dimitrijevic, M., ... & Spiric, V. T. (2024). Asthma Inflammatory Phenotypes: How Can We Distinguish Them?. *Journal of Clinical Medicine*, 13(2), 526.
110. Bradding, P., Porsbjerg, C., Côté, A., Dahlén, S. E., Hallstrand, T. S., & Brightling, C. E. (2024). Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
111. Gonzalez-Urbe, V., Romero-Tapia, S. J., & Castro-Rodriguez, J. A. (2023). Asthma phenotypes in the era of personalized medicine. *Journal of Clinical Medicine*, 12(19), 6207.
112. Xie, C., Yang, J., Gul, A., Li, Y., Zhang, R., Yalikun, M., ... & Gao, H. (2024). Immunologic aspects of asthma: from molecular mechanisms to disease pathophysiology and clinical translation. *Frontiers in Immunology*, 15, 1478624.
113. Tosca, M. A., Marseglia, G. L., & Ciprandi, G. (2021). The real-world “ControL’Asma” study: a nationwide taskforce on asthma control in children and adolescents. *Allergologia Et Immunopathologia*, 49(1), 32-39.
114. Lipworth, B., Kuo, C. R., Stewart, K., & Chan, R. (2024). Should Airway Hyper-Responsiveness Be Included in the Definition of Clinical Remission With Biologic Therapy in Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(4), 904-907.
115. Thomas, D., McDonald, V. M., Pavord, I. D., & Gibson, P. G. (2022). Asthma remission: what is it and how can it be achieved?. *European Respiratory Journal*, 60(5).
116. Grunwell, J. R., & Fitzpatrick, A. M. (2025). Asthma Phenotypes and Biomarkers. *Respiratory Care*.
117. Wang, A. L., Li, J., Kho, A. T., McGeachie, M. J., & Tantisira, K. G. (2021). Enhancing the prediction of childhood asthma remission: Integrating clinical factors with microRNAs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(3), 1093-1095.

118. Toppila-Salmi, S., Lemmetyinen, R., Chanoine, S., Karjalainen, J., Pekkanen, J., Bousquet, J., & Siroux, V. (2021). Risk factors for severe adult-onset asthma: a multi-factor approach. *BMC Pulmonary Medicine*, 21, 1-11.
119. Pavlidou, E., Mantzorou, M., Tolia, M., Antasouras, G., Poutsidi, A., Psara, E., ... & Giaginis, C. (2023). Childhood overweight and obesity and abnormal birth anthropometric measures are associated with a higher prevalence of childhood asthma in preschool age. *Journal of Asthma*, 60(7), 1316-1325.
120. Nuzzi, G., Di Cicco, M. E., & Peroni, D. G. (2021). Breastfeeding and allergic diseases: what's new?. *Children*, 8(5), 330.
121. Petric Duvnjak, J., Lozo Vukovac, E., Ursic, A., Matana, A., & Medvedec Mikic, I. (2023). Perception of Illness and Fear of Inhaled Corticosteroid Use among Parents of Children with Asthma. *Children*, 10(10), 1597.
122. Bahmani, A. H. A., Vijverberg, S. J., Hashimoto, S., Wolff, C., Almqvist, C., Bloemsma, L. D., ... & Maitland-van der Zee, A. H. (2024). Association of blood inflammatory phenotypes and asthma burden in children with moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Research*, 10(6).
123. Lazova, S., Baleva, M., Priftis, S., Naseva, E., & Velikova, T. (2021). Atopic Status in Children with Asthma and Respiratory Allergies—Comparative Analysis of Total IgE, ImmunoCAP Phadiatop/Fx5 and Euroimmun Pediatric Immunoblot. *Sinusitis*, 6(1), 1-14.
124. Leung, S. S., Tsang, H. S., Chan, J., Kui, O. Y., Zeng, P., Cheung, Y. T., ... & Li, A. M. (2025). Evaluation of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic paediatric patients using mannitol challenge test—Impacts of body mass index. *Annals of Medicine*, 57(1), 2468262.
125. Jesenak, M., Bobcakova, A., Djukanovic, R., Gaga, M., Hanania, N. A., Heaney, L. G., ... & Diamant, Z. (2025). Promoting Prevention and Targeting Remission of Asthma: A EUFOREA Consensus Statement on Raising the Bar in Asthma Care. *Chest*, 167(4), 956-974.

126. Longo, C., Blais, L., Brownell, M., Quail, J. M., Sadatsafavi, M., Forget, A., ... & Ducharme, F. M. (2021). Association between asthma control trajectories in preschoolers and disease remission. *European Respiratory Journal*, 57(5).
127. Eller, M. C. N., Pierantozzi Vergani, K., Saraiva-Romanholo, B. M., de Souza Xavier Costa, N., de Brito, J. M., Antonangelo, L., ... & Mauad, T. (2022). Bronchial eosinophils, neutrophils, and CD8+ T cells influence asthma control and lung function in schoolchildren and adolescents with severe treatment-resistant asthma. *Respiratory Research*, 23(1), 335.
128. Dal Negro, R. W., Turco, P., & Povero, M. (2023). Trend of Bronchial Hyperresponsiveness to Methacholine as a Cost Predictor of Mild-to-Moderate Asthma: A Twelve-Month Survey in Teenagers. *Children*, 10(12), 1876.
129. Ramos Meneses, J. J. (2025). Aplicación de la Prueba de Provocación Bronquial con Ejercicio en niños y adolescentes.