

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 "Фармація, промислова фармація"

на тему:

**«ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ
АСТМИ У ДІТЕЙ»**

Виконала:

здобувач вищої освіти

VI курсу, групи 3

Медико-фармацевтичного факультету

226 " Фармація, промислова фармація",

магістр

Даруда (Білич) Елеонора Іванівна

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних

хвороб,

к.мед.н. Марусик У.І.

Рецензенти:

Професор закладу вищої освіти,

завідувач кафедри педіатрії та дитячих

інфекційних хвороб

д.мед.н. Колоскова О.К.

Доцент закладу вищої освіти кафедри

внутрішньої медицини

к.мед.н. Паліброда Н.М.

Допущено до захисту

Протокол №9 від 28.01.2026

Зав.кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,

д.мед.н., проф.

Олена КОЛОСКОВА

Чернівці - 2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Сучасні патогенетичні механізми розвитку дитячої астми	7
1.2 Фенотипи та ендотипи: Стратифікація захворювання	9
1.3 Фармакологічний підхід до лікування тяжкої астми	11
1.4 Майбутні напрямки та виклики у персоналізованій медицині дитячої астми	13
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	17
2.1. Загальна характеристика хворих	17
2.2. Методи дослідження	18
2.3. Методи статистичного аналізу	19
2.4. Забезпечення вимог біоетики	20
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	21
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ	24
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	31
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	33
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ	33
Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність	33
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	34
ДОДАТОК	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Атрибутивний ризик
БА	Бронхіальна астма
БОС	Бронхообструктивний синдром
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	Відносний ризик
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ІГКС	Інгаляційні глюкокортикостероїди
ІКС	Інгаляційні кортикостероїди
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
НН	Нуклеїнат натрію
ПОШ	Пікова об'ємна швидкість видиху
РНК	Рибонуклеїнова кислота
95% CI/95% ДІ	Довірчий інтервал
СШ	Співвідношення шансів
ТДБА	Бета-2-агоністи тривалої дії
ФОВ1 (FEV1)	Форсований об'єм видиху за першу секунду
FeNO	Фракція оксиду азоту у видихуваному повітрі
GINA	Global Initiative for Asthma
IgE	Імуноглобулін Е
IL	Інтерлейкін
IL-13	Інтерлейкін-13
IL-4	Інтерлейкін-4
IL-4R α	Альфа-субодиниця рецептора інтерлейкіну-4
IL-5	Інтерлейкін-5
ILC2s	Вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
T ₂ -high/-low	T ₂ -високе запалення/-низьке запалення
TSLP	Тимічний стромальний лімфопоетин

ВСТУП

Актуальність проблеми.

Бронхіальна астма (БА) на часі є однією з найактуальніших проблем клінічної педіатрії, що зумовлено неухильною тенденцією до подальшого зростання її розповсюдженості, маніфестацією у ранньому віці, тяжкістю перебігу, несприятливим впливом на розвиток дитини, труднощами у призначенні адекватної терапії та можливістю ранньої інвалідизації [1, 2]. Згідно найсучасніших епідеміологічних досліджень, поширеність хвороби не збігається у різних популяціях населення та регіонах земної кулі, вона залежить від інтенсивності експозиції алергенів, забруднення навколишнього середовища, змін харчового раціону, імунної реактивності та генетичних особливостей населення [3].

Згідно даних Всесвітньої організація охорони здоров'я (ВООЗ) та Глобальної ініціативи з астми (GINA) у світі зареєстровано понад 262-300 мільйонів хворих. Деякі прогностичні звіти на 2025–2026 роки вказують на зростання цього показника до 400–434 мільйонів через урбанізацію та екологічні чинники [4]. У середньому на астму страждає від 1% до 29% населення залежно від країни. Глобальний рівень захворюваності серед дітей становить близько 9,1%, серед підлітків — 11%, а серед дорослих — 6,6%. Найвищі показники захворюваності на бронхіальну астму у світі зафіксовано серед дітей віком 5–9 років. [5].

Так само станом на 2026 рік бронхіальна астма залишається найпоширенішим хронічним респіраторним захворюванням дитячого віку і в Україні. Складність ситуації зумовлено також і значним розривом між офіційною статистикою та реальними епідеміологічними показниками. Так, згідно офіційних даних МОЗ України показники розповсюдженості БА серед дітей в країні офіційно становлять близько 0,56–0,60% (приблизно 4,91 на 1000 дітей). Водночас, незалежні дослідження за міжнародними протоколами (ISAAC) вказують, що реальна поширеність симптомів астми серед українських дітей значно вища — від 5% до 22%. Це свідчить про суттєву

гіподіагностику захворювання. Найвищий рівень поширеності реєструється у підлітків віком 15–17 років (8,66–9,22 на 1000 осіб) та дітей шкільного віку 7–14 років. Як і у світовій практиці, в Україні на астму частіше хворіють хлопчики [6]. Найвищі показники захворюваності спостерігаються у промислових центрах та великих містах із забрудненим повітрям: Київ, Харків, Запоріжжя, Дніпро та Вінниця. Постійний стрес, погіршення екологічної ситуації через бойові дії та обмежений доступ до медичної допомоги в певних регіонах залишаються критичними чинниками ризику в 2026 році.

Відомо, що бронхіальна астма – це хронічне запалення дихальних шляхів з поширеною, проте варіабельною, зворотною обструкцією та зростаючою гіперреактивністю до різних стимулів, зумовленою специфічними імунними (сенсibiliзація і алергія), або неспецифічними механізмами, основною клінічною ознакою якого є утруднене дихання, чи напади задухи, за рахунок бронхоспазму, гіперсекреції та набряку слизової оболонки бронхів [7, 8].

Наявність характерних запальних змін в бронхах обумовила застосування медикаментозних протизапальних препаратів у дітей з бронхіальною астмою [9]. Однак, при застосуванні базової терапії даної патології іноді не вдається досягти повного контролю захворювання [1, 3].

Недостатня ефективність базисної терапії зумовлена, мабуть, спрямованістю впливу протизапальних препаратів, зокрема інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), на еозинофільний характер запалення у даної когорти хворих, за відсутності регуляції нейтрофільного місцевого запального процесу [10]. Оскільки визначення типу запалення є вартісним та не завжди доступним методом діагностики, особливо в умовах обмежених ресурсів, для покращення ефективності протизапальної терапії доцільно шукати нові препарати, що впливатимуть на усі типи запалення, або посилюватимуть контролюючу терапію бронхіальної астми у дітей.

Таким чином, **мета роботи** – проаналізувати ефективність патогенетичної терапії бронхіальної астми у дітей з включенням імуностимуляторів.

Завдання дослідження:

1. Провести комплексне обстеження школярів, хворих на бронхіальну астму, що включає дані анамнезу, перебігу захворювання, оцінку частоти клінічних ознак та показників гіперреактивності бронхів.
2. У клінічних групах порівняння парним методом (до та після лікування) вивчити динаміку гіперреактивності бронхів.
3. При включенні імуностимуляторів до складу контролюючої терапії БА оцінити ефективність лікування за динамікою клінічних показників.

Об'єкт дослідження: клінічні ознаки БА, гіперреактивність дихальних шляхів хворих на бронхіальну астму.

Предмет дослідження: частота клінічних симптомів бронхіальної астми та гіперреактивності дихальних шляхів та їх динаміка після отриманого лікування, ефективність імуностимуляторів в комплексі контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей.

Методи дослідження: клінічні (збір скарг та анамнестичних даних, об'єктивне обстеження) та математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 7.0»).

Наукова новизна одержаних результатів

У роботі проведено комплексну оцінку клінічної ефективності імуностимуляторів в складі базисної терапії бронхіальної астми у дітей.

Вперше вивчений вплив імуностимуляторів, в комплексі протизапальної терапії, на частоту клінічних ознак бронхіальної астми та показники гіперреактивності бронхів.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні патогенетичні механізми розвитку дитячої астми

Дитяча астма є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у світі, однак її лікування залишається складним завданням через виражену клінічну та біологічну гетерогенність. Традиційні підходи, що базуються на уніфікованих протоколах, часто виявляються недостатньо ефективними, оскільки не враховують унікальні патогенетичні механізми, що лежать в основі хвороби у кожної дитини. В останні роки поява транскриптомних та мультиомних технологій відкрила революційні можливості для переходу від стандартної до персоніфікованої, або прецизійної, медицини. Ці інструменти дозволяють зазирнути всередину молекулярних процесів, що керують запаленням та ремоделюванням дихальних шляхів.

Протягом останніх десятиліть відбувся значний прогрес у вивченні імунних каскадів, структурних змін у дихальних шляхах та впливу зовнішніх факторів. Важливим кроком стало усвідомлення гетерогенності астми, що призвело до необхідності диференціації клінічних проявів (фенотипів) та унікальних молекулярних механізмів (ендотипів) для оптимізації клінічної практики.

Так, згідно літературних даних, центральну роль у патогенезі БА відіграє імунне запалення, яке умовно поділяють на два основні типи: T_2 -високе (T_2 -high) та T_2 -низьке (T_2 -low) запалення (Xie et al., Peters et al.) [11, 12]. Цей поділ базується на активності специфічних імунних клітин та цитокінів.

T_2 -висока астма є найпоширенішим ендотипом і характеризується домінуванням імунної відповіді 2-го типу. Ключовим медіатором цього процесу є інтерлейкін-13 (IL-13), який відіграє багатогранну роль у розвитку основних ознак астми. Згідно з даними Karp MW, IL-13 безпосередньо сприяє розвитку гіперреактивності дихальних шляхів, стимулює гіперсекрецію слизу

келихоподібними клітинами та запускає процеси ремоделювання, включаючи субепітеліальний фіброз [11, 12].

Основні клітини та медіатори, залучені в T_2 -запалення, включають (Хіе et al.):

- Еозинофіли: Активуються цитокінами, зокрема ІЛ-5, та мігрують у дихальні шляхи, де вивільняють токсичні гранули, що спричиняють пошкодження епітелію та посилюють запалення.
- Мастоцити (тучні клітини): Після активації алергенами вивільняють потужні медіатори запалення (гістамін, лейкотрієни), що призводять до гострої бронхоконстрикції.
- $Th2$ -лімфоцити: Є головними продуцентами ключових цитокінів T_2 -відповіді: ІЛ-4 (сприяє синтезу ІgE), ІЛ-5 (регулює еозинофіли) та ІЛ-13 .
- Вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу (ILC2s): Є потужними джерелами T_2 -цитокінів, що активуються у відповідь на епітеліальні аларми (наприклад, TSLP), які виділяються при пошкодженні епітелію вірусами чи алергенами, що робить TSLP ключовою висхідною мішенню для терапії, яка буде розглянута далі [11].

T_2 -низька астма, навпаки, характеризується переважно нейтрофільним або пауці-гранулоцитарним (з низьким вмістом клітин) запаленням і часто асоціюється з гіршою відповіддю на стандартну терапію інгаляційними кортикостероїдами.

Відомо, що стійкий імунний запальний процес в організмі дитини призводить до розвитку так званого «ремоделінгу» дихальних шляхів (комплекс структурних змін у стінці бронхів у відповідь на хронічне запалення), який є ключовим компонентом патогенезу тяжкої астми, що призводить до стійкого погіршення функції легень та фіксованої обструкції (Saglan et al.) [13].

Водночас, субепітеліальний фіброз: відкладення колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу під базальною мембраною епітелію, що робить стінку бронха товщою та жорсткішою. Гіпертрофія/гіперплазія

гладких м'язів дихальних шляхів: збільшення маси гладком'язового шару, що призводить до посилення бронхоконстрикції у відповідь на тригери. Гіперплазія келихоподібних клітин: збільшення кількості клітин, що продукують слиз, що призводить до його гіперсекреції та закупорки дрібних дихальних шляхів. Ангіогенез: утворення нових кровоносних судин у стінці бронхів, що сприяє підтримці запального процесу. Перераховані вище процеси є основними компонентами ремоделінгу бронхів. Саме ці структурні зміни, на думку науковців, безпосередньо пов'язані з формуванням бронхіальної гіперреактивності — підвищеної чутливості дихальних шляхів до різноманітних подразників. Потовщення стінки бронха та збільшення маси гладких м'язів механічно посилюють звуження просвіту дихальних шляхів навіть при незначній стимуляції (Koloskova et al.) [14].

1.2 Фенотипи та ендотипи: Стратифікація захворювання

Згідно даних літератури фенотип захворювання описує спостережувані клінічні та фізіологічні характеристики пацієнта (наприклад, вік дебюту, тригери, наявність атопії), тоді як ендотип визначає специфічний молекулярний механізм, що лежить в основі фенотипу (наприклад, домінування T_2 -запалення) [15].

Класифікація астми за ендотипами є ключовою для переходу до прецизійної медицини, оскільки дозволяє обирати таргетну терапію, спрямовану на конкретний патогенетичний шлях у конкретного пацієнта [16].

Основні фенотипи дитячої астми включають [15]:

1. Астма, асоційована з вірусами: зазвичай дебютує в ранньому дитинстві, загострення провокуються переважно респіраторними вірусними інфекціями. Симптоми можуть зникати з віком.

2. Алергічна еозинофільна астма: найпоширеніший фенотип, тісно пов'язаний з атопією. Характеризується високим рівнем IgE, еозинофілією крові та дихальних шляхів, і добре відповідає на терапію кортикостероїдами та анти- T_2 препаратами.

3. Астма, асоційована з ожирінням: має свої особливості, часто характеризується менш вираженим еозинофільним запаленням та гіршою відповіддю на стандартну терапію, хоча може включати як T₂-низькі, так і T₂-високі механізми, пов'язані з системним запаленням та метаболічними змінами.

4. Не-еозинофільна (нейтрофільна/пауці-гранулоцитарна) астма: цей фенотип належить до T₂-низького ендотипу і часто є резистентним до стандартної терапії інгаляційними кортикостероїдами, що створює значні клінічні виклики.

Особлива увага науковців всього світу на сьогодні спрямована на роль факторів навколишнього середовища у розвитку та перебігу дитячої астми. Так, згідно даних літератури фактори навколишнього середовища відіграють критичну роль у розвитку та загостренні бронхіальної астми у дітей, відповідаючи, за різними оцінками, за 20–40% стану здоров'я дитини [17].

Забруднення повітря є одним із найважливіших тригерів, що може як спричиняти загострення, так і сприяти розвитку захворювання [18]. Так, тривалий вплив дрібнодисперсного пилу викликає до 30% усіх випадків астми у світі. Для України станом на 2026 рік актуальним залишається вплив продуктів горіння та специфічних поллютантів (наприклад, свинцю від вибухів), що подразнюють респіраторну систему.

Урбаністичні фактори, включаючи високу щільність населення, особливості житла та специфічні поллютанти, також асоціюються з підвищеним ризиком астми [18]. Так, проживання у великих промислових центрах (Київ, Харків, Дніпро) суттєво підвищує ризик захворюваності порівняно з сільською місцевістю.

Науковцями вже давно доведено, що пил, кліщі домашнього пилу, пліснява, таргани та шерсть тварин є головними тригерами нападів бронхіальної астми у приміщенні. Регулярне використання агресивних мийних засобів та засобів особистої гігієни також сприяє розвитку хронічного запалення дихальних шляхів. А пасивне куріння та вплив тютюнового диму *in*

utero (під час вагітності) є доведеними чинниками ризику розвитку стійкої астми [19].

Респіраторні вірусні інфекції є найчастішою причиною загострень астми у дітей. Дослідження, що використовували аналіз транскриптомних мереж, показали, як віруси індукують специфічні імунні відповіді в дихальних шляхах. Зокрема, було виявлено, що вірусні інфекції викликають пошкодження епітелію, що призводить до вивільнення алармінів, таких як TSLP, та подальшої активації шляхів, пов'язаних з інтерферонами та T2-запаленням, що призводить до загострення симптомів [19].

Глибоке розуміння цих складних патогенетичних механізмів, особливо ролі ключових цитокінових шляхів, стало основою для розробки революційних методів таргетної терапії, що будуть розглянуті далі.

1.3 Фармакологічний підхід до лікування тяжкої астми

Стандартна терапія астми, що включає інгаляційні кортикостероїди (ІКС) та бета-2-агоністи тривалої дії (ТДБА), є високоефективною для більшості пацієнтів. Однак у частини дітей з тяжкою формою захворювання вона не дозволяє досягти контролю над симптомами та запобігти розвитку частих загострень.

Згідно даних літератури, сучасний підхід полягає у виборі терапії, що базується не лише на клінічному фенотипі, а й на біологічному ендотипі пацієнта [20]. Використання біомаркерів, таких як рівень еозинофілів у крові, загальний IgE та фракція оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO), дозволяє ідентифікувати пацієнтів, які, ймовірно, отримають найбільшу користь від конкретного біологічного препарату.

З фармакологічної точки зору, терапія, спрямована проти ІЛ-5, є класичним прикладом таргетного впливу на ключовий компонент еозинофільного запалення. Інтерлейкін-5 відіграє центральну роль у дозріванні, активації, виживанні та міграції еозинофілів з кісткового мозку до дихальних шляхів [21]. Блокуючи ІЛ-5 або його рецептор, ці препарати

ефективно знижують кількість еозинофілів, тим самим зменшуючи запалення та пошкодження тканин.

Одним з ключових представників цього класу, схваленим для застосування у дітей, є меполізумаб – моноклональне антитіло проти ІЛ-5. Його клінічна ефективність у дітей з тяжкою еозинофільною астмою була переконливо доведена. Зокрема, рандомізоване контрольоване дослідження MURRITS-2 продемонструвало, що меполізумаб значно знижує частоту загострень у дітей, які проживають у міських умовах з переважно низьким рівнем доходу, що підкреслює ефективність препарату в складній для лікування популяції [22].

Іншим представником моноклональних антитіл є Дупілумаб, який має унікальний механізм дії. Це моноклональне антитіло, що блокує альфа-субодиницю рецептора інтерлейкіну-4 (ІЛ-4R α), яка є спільною для сигнальних шляхів як ІЛ-4, так і ІЛ-13 [20, 23]. Оскільки ІЛ-4 та ІЛ-13 є центральними цитокінами Т₂-запалення, їх одночасна блокада призводить до пригнічення широкого спектру проявів, включаючи синтез ІgE, активацію еозинофілів, гіперсекрецію слизу та ремоделювання дихальних шляхів.

Клінічна ефективність дупілумабу у дітей з неконтрольованою астмою середнього та тяжкого ступеня з ознаками Т₂-запалення, такими як підвищений рівень еозинофілів у крові або підвищена фракція оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO), була продемонстрована у масштабному дослідженні VOYAGE [24]. Довгострокова безпека та ефективність препарату були також підтверджені в дослідженні LIBERTY ASTHMA EXCURSION, яке показало стійке покращення контролю над астмою та сприятливий профіль безпеки при тривалому застосуванні [25].

Ще одним новим препаратом в лікуванні бронхіальної астми є тезепелумаб (моноклональне антитіло проти тимічного стромального лімфопоетину (TSLP)). Стратегічна перевага таргетування TSLP полягає в тому, що він є "upstream" цитокіном. TSLP виділяється клітинами епітелію дихальних шляхів у відповідь на пошкодження алергенами, вірусами чи

полютантами і відіграє ключову роль в ініціації запальних каскадів як при T₂-високій, так і при деяких формах T₂-низької астми [26]. Таким чином, його блокада може бути ефективною для ширшого кола пацієнтів.

Тезепелумаб продемонстрував високу ефективність у дорослих та підлітків у клінічних дослідженнях PATHWAY та NAVIGATOR. Важливо, що препарат знижував частоту загострень у пацієнтів з різними рівнями біомаркерів T₂-запалення, включаючи пацієнтів з низьким рівнем еозинофілів [27]. Це вказує на його потенціал для лікування різних ендотипів астми.

Успіх цих таргетних препаратів підкреслює необхідність розробки ще більш точних інструментів для ідентифікації пацієнтів та прогнозування відповіді на терапію, що є предметом дослідження новітніх омікських технологій.

1.4 Майбутні напрямки та виклики у персоналізованій медицині дитячої астми

Наступний крок в еволюції лікування астми полягає у використанні передових діагностичних технологій для розшифровки індивідуальних біологічних особливостей захворювання. Це дозволить перейти від стратифікації пацієнтів на великі групи до справді прецизійної медицини, де терапія підбирається на основі унікального молекулярного профілю пацієнта.

Все більшої актуальності в цьому плані набирає транскриптоміка — це галузь молекулярної біології, що вивчає сукупність усіх молекул РНК (транскриптом) у клітині чи тканині. Транскриптомні методи вже успішно використовуються для розрізнення ендотипів астми. Дослідження показали, що на основі специфічних генних сигнатур можна чітко диференціювати T₂-високу та T₂-низьку астму, що є значно точнішим, ніж використання окремих біомаркерів [23, 28].

Транскриптоміка — це потужний інструмент, який дозволяє отримати "молекулярний знімок" активності тисяч генів у клітинах та тканинах в конкретний момент часу шляхом аналізу РНК. На відміну від статичного

геному, транскриптом є динамічним і відображає реальні біологічні процеси, що відбуваються в організмі. Саме тому цей метод є критично важливим для виявлення прихованих механізмів, що лежать в основі гетерогенності астми, та для ідентифікації нових терапевтичних мішеней.

Хоча транскриптоміка надає безцінну інформацію, інтеграція з іншими омікними даними обіцяє ще більш повне та системне розуміння хвороби.

Концепція мультиомікних досліджень полягає в інтеграції даних, отриманих з різних рівнів біологічної організації: геноміки (ДНК), транскриптоміки (РНК), протеоміки (білки) та метаболоміки (метаболіти). Такий комплексний підхід дозволяє отримати найбільш повну картину патогенезу захворювання.

Систематичний огляд, проведений Guo Y et al., показав величезний потенціал мультиомікних підходів у педіатричній астмі [29]. Інтеграція різних "омікних" даних може допомогти виявити абсолютно нові, раніше невідомі ендотипи захворювання, ідентифікувати нові терапевтичні мішені та розробити панелі біомаркерів для прогнозування перебігу хвороби та відповіді на лікування. Критична важливість біомаркерів для успішного впровадження персоналізованої медицини є беззаперечною. Вони необхідні не тільки для початкового вибору таргетної терапії, але й для моніторингу відповіді на лікування.

Майбутнє, ймовірно, полягає у використанні комбінації даних: традиційних клінічних показників, стандартних біомаркерів (рівень еозинофілів, IgE, FeNO) та новітніх омікних сигнатур. Створення таких комплексних профілів пацієнтів дозволить максимально точно підбирати таргетну терапію, прогнозувати її ефективність та своєчасно коригувати лікування. Проте, головним викликом залишається трансляція цих складних омікних сигнатур із дослідницьких лабораторій у рутинну клінічну практику, що вимагатиме стандартизації методик, валідації на великих когортах та розробки економічно ефективних діагностичних платформ.

Описані вище методики діагностики, лікування БА у дітей, виявлення фенотипів та ендотипів даного захворювання та підбору таргетної терапії є сучасними інноваційними та перспективними у високорозвинутих країнах. Однак дані методики є дорогі та складні для застосування в рутинній практиці. Так, в країнах, що розвиваються, або в умовах обмежених ресурсів практично не можливо провести специфічне обстеження дітей хворих на бронхіальну астму, а держава не може забезпечити хвору дитину такими дорогими медикаментами.

Враховуючи зазначене вище, наразі, в Україні, яка перебуває в умовах обмежених ресурсів, актуальним та перспективним представляється включення до базисної терапії БА у дітей нових протизапальних препаратів, здатних підвищувати рівень контролю даного захворювання [9]. На наш погляд, таким препаратом є імуностимулятори, зокрема, препарати рибонуклеїнової кислоти (Нуклеїнат), який водночас володіє протизапальною дією [30]. Так, застосування рибонуклеїнової кислоти в комплексі протизапальної терапії БА у дорослих призводило до підвищення контрольованості цього захворювання [31].

Нуклеїнові кислоти, як фармакологічні препарати, давно привертають увагу науковців. Зокрема, відомо, що рибонуклеїнова кислота, продукти її часткового гідролізу та синтетичні полінуклеотиди володіють широким спектром біологічної активності [30]. Рядом дослідників показано, що дріжджова РНК здатна нормалізувати окремі знижені, або підвищені імунологічні показники, в першу чергу, це стосувалося Т-лімфоцитів, кооперації Т- та В-лімфоцитів, активації функції макрофагів [32]. Відомо, що екзогенна РНК при поділі клітин використовується для синтезу ДНК, а в процесі метаболізму клітин – для синтезу РНК. Показано, що через 2 години після введення екзогенна РНК включається в РНК лімфоцитів та макрофагів [30]. Таким чином, в основі лікувальної дії Нуклеїнату лежать механізми стимуляції процесів клітинного метаболізму та посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот [32].

Відомо, що застосування аналогів даного медикаменту (Нуклеїнату натрію (НН)) у дорослих, хворих на БА, дозволяє значно покращити перебіг патології [33]. Так, ряд дослідників (А.М. Земсков та співав. [31]) оцінювали ефективність Нуклеїнату натрію в комплексному лікуванні інфекційно-залежної бронхіальної астми. Ними виявлено позитивну динаміку імунних показників по відношенню до вихідних даних, проте, характер змін залежав від схеми введення препарату [33].

Також вивчалась ефективність Нуклеїнату при лікуванні бронхообструктивного синдрому (БОС) у дітей. Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих, які приймали Нуклеїнат, виявлено більш швидку зворотну динаміку клінічних симптомів. На думку авторів, Нуклеїнат є достатньо ефективним і може бути рекомендованим в комплексному лікуванні БОС та для його профілактики [34]).

Таким чином, наразі невирішеним питанням практичної та наукової педіатрії залишається підвищення ефективності протизапальної терапії бронхіальної астми для досягнення кращого рівня контролю захворювання з оптимізацією фінансових витрат на лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для оцінки ефективності використання рибонуклеїнової ктселоти в комплексі контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей сформовано дві клінічні групи спостереження.

До першої (основної) клінічної групи увійшли 47 пацієнтів, які у комплексі базисної терапії, складеної відповідно до Глобальної стратегії лікування та профілактики бронхіальної астми отримували Нуклеїнат дозволений для вживання дітям старше 5-ти років (згідно до інструкції), назначали в капсулах per os, один раз на добу, вранці після їжі, в дозі 0,25 г протягом 21 дня. Другу (контрольну) клінічну групу сформували 51 дітей, які замість Нуклеїнату в комплексі протизапального лікування отримували плацебо (лактоза) за тією ж схемою.

За основними клінічними характеристиками сформовані групи були зіставимі (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Загальна характеристика груп порівняння (%)

Клінічні групи	Кількість дітей	Стать		Місце проживання		Обстеження в теплу пору року	Обстеження в холодну пору року
		Хлопчики	Дівчатка	Місто	Село		
I група	67	67,1	31,9	68,0	32,0	21,2	78,8
II група	46	60,8	39,2	43,1	56,9	11,7	88,3
Pt		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Середній вік хворих основної групи становив $11,7 \pm 0,5$ років, а школярів групи контролю – $12,3 \pm 0,4$ років ($P > 0,05$). Водночас, до I клінічної групи увійшло 13 дітей (27,6%) молодшого, 26 (55,3%) середнього та 8 пацієнтів (17,1%) старшого шкільного віку. У групі контролю наведений розподіл

хворих відповідно становив 9 школярів (17,6%), 34 пацієнта (66,7%) та 8 дітей (15,7%, $P_f > 0,05$).

Згідно до класифікації бронхіальної астми у дітей, контрольована бронхіальна астма відмічалася у 5 ($10,6 \pm 4,5$)% осіб, які у комплексі базисної терапії приймали Нуклеїнат, та у 9 ($17,6 \pm 5,3$)% школярів групи порівняння ($P > 0,05$); частково контрольована астма – у 24 ($51,1 \pm 7,1$)% дітей I групи та у 32 ($62,7 \pm 6,8$)% обстежених ($P > 0,05$) другої. Неконтрольована бронхіальна астма реєструвалась у 18 осіб ($38,3 \pm 7,1$)% основної клінічної групи та 10 хворих ($19,6 \pm 5,5$)% групи контролю ($P < 0,05$).

Таким чином, за статтю, віком, початком і тривалістю захворювання та періодом обстеження клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялися.

2.2. Методи дослідження

Дослідження проводилось рандомізованим, двічі сліпим плацебо-контрольованим методом з паралельним контролем. Дизайн роботи передбачав комплексне клінічно-інструментальне обстеження когорти хворих на бронхіальну астму для обґрунтування доцільності використання рибонуклеїнової кислоти в комплексі контролюючої терапії, з подальшою оцінкою її ефективності на основі аналізу клінічних та сурогатних критеріїв.

Для проведення двічі сліпого плацебо-контрольованого дослідження сформовані дві паралельні клінічні групи спостереження. Першу (основну) клінічну групу склало 47 пацієнтів, які в комплексі контролюючої терапії отримували Нуклеїнат. До другої (контрольної) групи ввійшла 51 дитина. Хворі цієї клінічної групи разом із ліками базисної терапії приймали плацебо. В якості плацебо використовувалась лактоза, упакована в капсули ідентичні тим, у яких знаходився Нуклеїнат.

Усі діти обстежувались в періоді ремісії в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Обстеження дітей у групах порівняння для проведення моніторингу лікування проводили двічі: до початку терапії із включенням в її комплекс Нуклеїнату чи плацебо (в подальшому це лікування

буде називатись як “актуальне”, або “запропоноване”) та через 3 місяці після її припинення.

Ефективність проведеної терапії у паралельних клінічних групах оцінювалась в балах методом анкетування (Додаток). В анкеті №1 за чотирибальною системою оцінювали частоту виникнення симптомів захворювання в денний та нічний час, частоту використання β 2-агоністів швидкої дії, обмеження фізичної активності, частоту загострень, госпіталізацій та позапланових візитів до алерголога. Максимальна сума балів вказаних клінічних критеріїв ефективності контролюючого лікування (в подальшому вона умовно визначатиметься як “сума балів анкеті №1”) сягала 28. При цьому збільшення суми балів вказувало на клінічне погіршення контролю захворювання, а її зменшення – на ефективність проведеної терапії.

В анкеті №2 за чотирибальною системою реєстрували два динамічні показники (ФОВ₁ та ПОШ) вентиляційної функції бронхів. Максимальна сума балів оцінки вказаних спірографічних показників (в подальшому вона умовно визначатиметься як “сума балів анкеті №2”) становила 8 балів, її оцінка проводилась за зазначеним вище методом.

Ефективність контролюючої терапії аналізували також за даними загальної суми балів, яка включала суму балів клінічного стану дітей (анкета №1) та показників їх спірографічного дослідження (анкета №2), таким чином, що за умови погіршення контролю БА загальна сума балів зростала [11, 35].

Спірографічні методи дослідження проводилось із використанням портативного каліброваного спірографа MicroLab фірми Micro Medical.

2.3. Методи статистичного аналізу

Отримані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівню значущості «Р». Для оцінки особливостей перебігу анемії

порівнювали кількісні дані в групах, застосовуючи t-критерій Стьюдента (у випадку нормального розподілу) або непараметричні методи (у разі відхилення від нормальності). Дані подані у вигляді $M \pm SD$ (середнє значення \pm стандартне відхилення). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності величин відносного (BP), атрибутивного (AP) ризиків та співвідношення шансів (CS), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% CI) [36].

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проведено із урахуванням основних положень GCP ICH і Хельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом, що 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 (зав. – професор Колоскова О.К.) Буковинського державного медичного університету (ректор – професор Геруш І.В.).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

У дослідження включено 106 дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, відібраних методом випадкової вибірки, яким проведено комплексне клінічне обстеження. Серед обстежених переважали хлопчики — 71 (66,9%), дівчаток було 35 (33,01%; $P_f < 0,01$). Середній вік пацієнтів становив $14,8 \pm 0,4$ року.

Більшість дітей мешкали у міській місцевості: 60 осіб (56,6%) проживали в містах і районних центрах, 46 (43,4%) — у сільській місцевості, без статистично значущих відмінностей ($P_f > 0,05$).

Середня тривалість захворювання становила $5,7 \pm 0,4$ року (95% ДІ: 4,9–6,5), з коливаннями від 0,5 до 15 років. Дебют бронхіальної астми в середньому реєструвався у віці $6,7 \pm 0,4$ року (95% ДІ: 5,9–7,4). У більшості дітей (60,4%) перші прояви захворювання виникали після 6 років, тоді як до 4-річного віку — у 23,5% пацієнтів ($P_f < 0,01$).

Ймовірним чинником розвитку захворювання виступав рівень екологічного навантаження: лише 18 дітей ($16,9 \pm 3,6\%$) проживали в умовно екологічно чистих районах, тоді як 68 осіб ($64,1 \pm 4,6\%$) мешкали на територіях із високим рівнем забруднення.

Загострення бронхіальної астми виникали під впливом специфічних, неспецифічних або комбінованих тригерів. Провідну роль відігравали специфічні чинники, переважно інгаляційні алергени, які провокували напади у 49 дітей ($46,2 \pm 4,8\%$). Неспецифічні тригери (фізичні та метеорологічні) відзначалися у 7 пацієнтів ($6,6 \pm 2,4\%$), а поєднання різних тригерів — у 12 школярів ($11,3 \pm 4,1\%$). (рис.3.1).

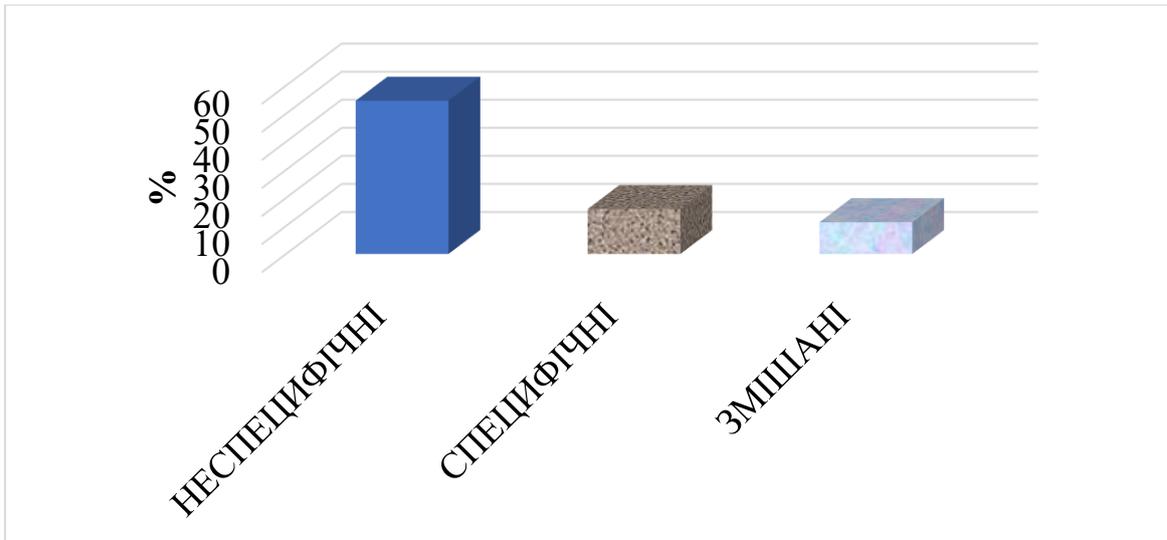


Рис. 3.1 Структура тригерних факторів серед обстежених дітей.

У більшості обстежених — 98 дітей ($92,4 \pm 2,5\%$) — діагностовано персистуючий перебіг бронхіальної астми. Контрольований перебіг відзначався у 16 пацієнтів ($15,1 \pm 2,5\%$), частково контрольований — у 60 ($56,6 \pm 4,8\%$), неконтрольований — у 30 осіб ($28,3 \pm 4,4\%$; $P < 0,05$).

Середнє число загострень за останні п'ять років становило 36,7 (95% ДІ: 29,9–43,5); у 76 дітей ($71,7 \pm 4,4\%$) їх кількість перевищувала 13, тоді як менше 10 нападів реєстрували лише у 10 пацієнтів ($9,4 \pm 2,8\%$; $P < 0,05$).

Контроль захворювання оцінювали за частотою денних і нічних симптомів, рівнем фізичних обмежень, потребою в $\beta 2$ -агоністах короткої дії, кількістю загострень, госпіталізацій та позапланових візитів до алерголога. Денні симптоми в середньому виникали частіше одного разу на місяць, нічні — понад один раз на два тижні. Виразене зниження толерантності до фізичного навантаження відзначалося у 70 дітей ($73,6 \pm 4,2\%$).

Потреба в інгаляціях сальбутамолу перевищувала чотири рази на тиждень, при цьому у 65 пацієнтів ($61,4 \pm 4,7\%$) застосування $\beta 2$ -агоністів становило 4–7 разів на тиждень. Частота загострень складала в середньому 4–6 епізодів на рік, а госпіталізацій — 2–3 рази на рік; понад дві госпіталізації потребували 54 дитини ($59,5 \pm 4,8\%$).

Таким чином, у більшості обстежених дітей зберігалися часті денні й нічні симптоми, обмеження фізичної активності та потреба у регулярному застосуванні β 2-агоністів короткої дії, що свідчило про недостатній контроль бронхіальної астми та опосередковано відображало ефективність проведеної терапії.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ

Розглядаючи рівень контролю бронхіальної астми як показник адекватності її менеджменту, слід зазначити, що ключовою метою лікування є мінімізація клінічних проявів захворювання та подальше зниження потреби у глюкокортикостероїдах. У більшості випадків оцінювання зазначених компонентів контролю здійснюється із застосуванням багатобальної шкали, яка ґрунтується на результатах комплексного клінічного обстеження та аналізі щоденників самопостереження, що заповнюються пацієнтами щоденно. З урахуванням наведеного, у даному дослідженні проведено бальну оцінку клінічних і спірографічних показників ефективності контрольованої терапії у хворих груп порівняння.

У пацієнтів першої клінічної групи, які у складі комплексної протизапальної терапії отримували препарат Нуклеїнат, встановлено достовірне зменшення частки дітей із частотою денних симптомів бронхіальної астми понад один раз на місяць. Зокрема, до початку «актуального» лікування зазначений показник реєструвався у 23 школярів ($48,9 \pm 7,3\%$), тоді як після завершення терапії — лише у 13 осіб ($27,6 \pm 6,5\%$; $P < 0,01$). У той же час у групі контролю після проведення «запропонованої» терапії істотних змін частоти денних симптомів не відзначено — відповідні прояви зберігалися у 19 пацієнтів ($37,2 \pm 6,7\%$).

Порівняльний аналіз після завершення «актуального» лікування засвідчив, що у хворих першої клінічної групи частота денних симптомів була вірогідно нижчою, ніж у пацієнтів другої групи. Так, зменшення частоти денних проявів бронхіальної астми спостерігалось у 76,5% дітей, які отримували Нуклеїнат, тоді як серед осіб, що приймали плацебо, цей показник становив лише 11,7% ($P_f < 0,05$).

Кількість пацієнтів першої клінічної групи з нічними симптомами, що виникали частіше одного разу на місяць, після проведення терапії також достовірно зменшилася — з 33 дітей ($70,3 \pm 6,6\%$) до лікування до 23 осіб ($48,9 \pm 7,3\%$; $P < 0,05$) після його завершення.

У групі контролю позитивна динаміка нічних симптомів бронхіальної астми спостерігалася у 27 школярів ($50,1 \pm 6,9\%$) до початку «запропонованого» лікування та у 29 дітей ($56,9 \pm 6,9\%$; $P > 0,05$) після його закінчення. Водночас у пацієнтів, які отримували Нуклеїнат, після проведення «актуальної» терапії вірогідно зросла частка осіб, у яких нічні симптоми турбували рідше порівняно з дітьми групи контролю. Поодинокі нічні напади після лікування відзначалися у $48,9 \pm 7,2\%$ школярів першої клінічної групи та у $56,9 \pm 6,9\%$ пацієнтів групи порівняння ($P > 0,05$).

Після завершення «запропонованої» терапії у першій клінічній групі зафіксовано достовірне зменшення частки дітей, які потребували частого застосування $\beta 2$ -агоністів короткої дії (у середньому 4–7 доз на тиждень), тоді як у групі контролю суттєвих змін цього показника не виявлено. Так, на початку «актуального» лікування зазначена потреба виникала у 68,1% пацієнтів першої групи, а після завершення курсу — лише у 34,0% хворих ($P_f < 0,05$). У другій клінічній групі частота застосування $\beta 2$ -агоністів становила 41,2% до лікування та 49,0% після його завершення ($P_f > 0,05$).

Виражене обмеження фізичної активності до початку терапії відзначалося у 25 дітей ($53,1 \pm 7,3\%$) основної групи, тоді як після курсу лікування Нуклеїнатом цей показник знизився до 11 випадків ($23,3 \pm 6,2\%$; $P < 0,05$). Натомість у пацієнтів, які отримували плацебо, підвищення толерантності до фізичного навантаження спостерігалось у 17 дітей ($33,2 \pm 6,6\%$) до початку лікування та у 18 осіб ($35,2 \pm 6,7\%$; $P > 0,05$) після його завершення (рис.4.1).

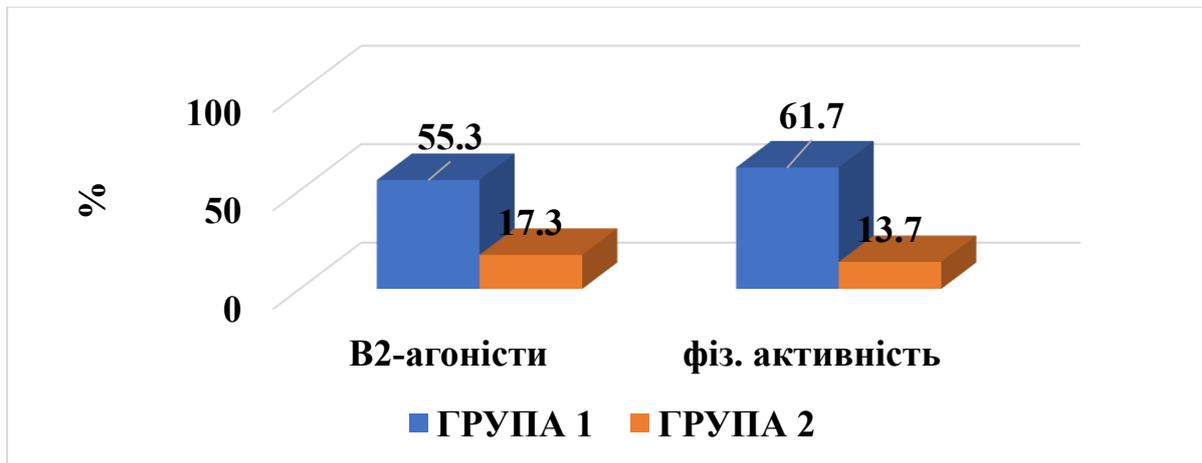


Рис. 4.1 Кількість дітей, у яких після проведеного “актуального” лікування, відмічено підвищення фізичної активності та зменшення необхідності частого застосування β 2-агоністів швидкої дії.

Отже, застосування Нуклеїнату у складі комплексної протизапальної терапії бронхіальної астми супроводжувалося достовірним зростанням кількості дітей, які не потребували частого використання β 2-агоністів швидкої дії, а також збільшенням частки пацієнтів із підвищеною толерантністю до фізичного навантаження.

У першій клінічній групі частота загострень бронхіальної астми понад п’ять разів на рік на початку «актуального» лікування становила $23,4 \pm 6,1\%$, тоді як після завершення курсу терапії знизилася до $12,7 \pm 4,8\%$ ($P > 0,05$). У другій клінічній групі відповідні показники склали $21,5 \pm 5,7\%$ до лікування та $19,6 \pm 5,5\%$ після проведення «запропонованої» терапії ($P > 0,05$).

Потреба у позапланових консультаціях алерголога більше одного разу за три місяці, але рідше одного разу на місяць, до початку «актуального» лікування реєструвалася у 33 дітей ($70,3\%$), тоді як після його завершення — лише у 20 осіб ($42,6\%$; $P_f < 0,05$). У групі контролю зазначена частота позапланових візитів спостерігалася відповідно у 22 пацієнтів ($51,0\%$) до лікування та у 28 дітей ($55,0\%$; $P_f > 0,05$) після нього.

Встановлено, що у дітей, які отримували Нуклеїнат у складі базисної терапії, достовірно рідше спостерігався недостатній рівень контролю

клінічних проявів бронхіальної астми (сума балів анкети №1 понад 12). У групі порівняння істотного зменшення частки школярів із зазначеним рівнем клінічної неконтрольованості не виявлено (рис. 4.2).

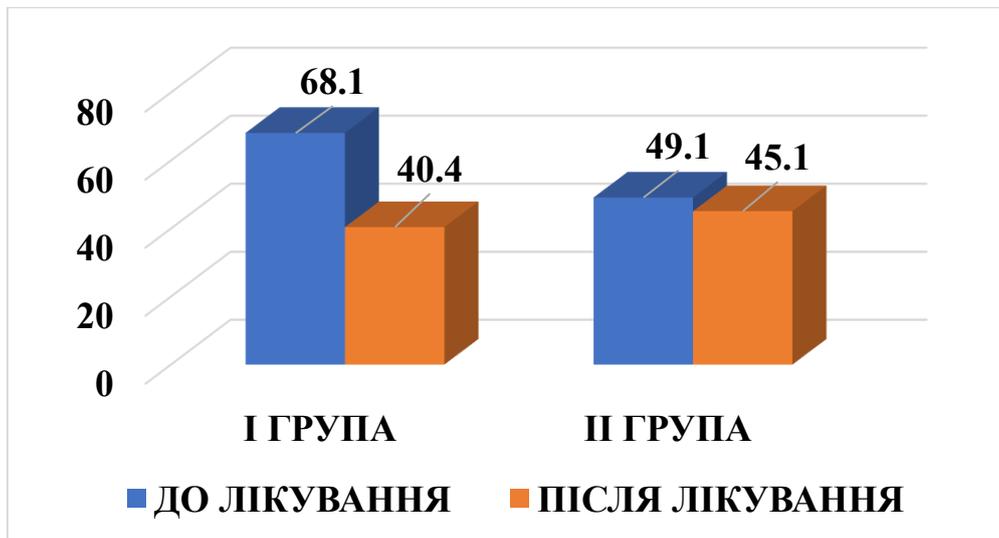


Рис. 4.2 Частота випадків недостатнього рівня контролю клінічних показників бронхіальної астми (сума балів анкети №1 більше 12).

Отримані результати свідчили про те, що включення Нуклеїнату до комплексу базисного лікування суттєво підвищувало ефективність контролюючої терапії бронхіальної астми. Натомість стандартна базисна терапія не забезпечувала досягнення вірогідного клінічного покращення у групі порівняння.

Аналіз показників функції зовнішнього дихання (ФОВ1 та ПОШ) продемонстрував тенденцію до їх зростання після проведеного «актуального» лікування в обох клінічних групах. Так, значення ФОВ1 понад 79,0% від належних величин визначалися у 72,3% дітей першої групи до лікування та у 74,4% пацієнтів після його завершення ($P_f > 0,05$). У групі контролю відповідні показники становили 68,6% та 78,4% відповідно ($P_f > 0,05$).

Пікова об'ємна швидкість видиху понад 69,0% від належних значень реєструвалася у 51,0% дітей першої клінічної групи до початку «запропонованого» лікування та у 57,4% після його завершення ($P_f > 0,05$). У

другій клінічній групі частка таких пацієнтів становила 66,6% та 70,5% відповідно ($P > 0,05$).

Водночас у представників обох клінічних груп після завершення «актуального» лікування спостерігалася тенденція до незначного погіршення спірографічних показників, що відображають прохідність бронхів (сума балів анкети №2), що свідчило про змінену реактивність дихальних шляхів та узгоджувалося з клінічними даними щодо контролю захворювання (рис. 4.3).

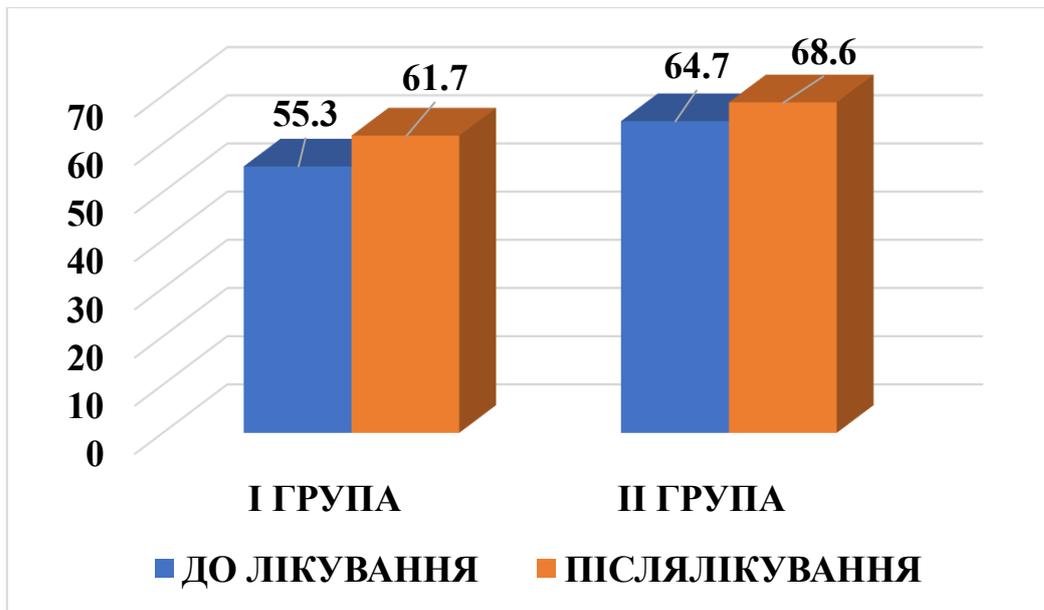


Рис. 4.3 Частота випадків констеляції спірографічних показників (сума балів анкети №2 більше 2-х) у дітей груп порівняння.

Загалом у першій клінічній групі після лікування частіше реєструвався вищий рівень контролю бронхіальної астми з урахуванням клінічних і спірографічних критеріїв. Так, загальна сума балів ефективності контрольованої терапії менше 15 визначалася у 34,0% дітей до початку лікування та у 61,7% пацієнтів після його завершення ($P < 0,05$). У групі порівняння зазначений показник залишався незмінним і становив 54,9%.

Таким чином, у дітей першої клінічної групи після проведеної терапії вірогідно частіше досягався вищий рівень контролю бронхіальної астми порівняно з плацебо-контрольною групою. Дані таблиці 4.1 ілюструють

відносну кількість пацієнтів, у яких було зафіксовано позитивну динаміку показників ефективності контрольованої терапії.

Таблиця 4.1

Частота випадків позитивної динаміки ефективності контрольованої терапії у дітей груп порівняння

Критерії ефективності контрольованої терапії	Частота випадків (%)		Pφ
	I група (N=47)	II група (N=51)	
Зниження частоти денних симптомів захворювання	72,3	13,7	Pφ<0,01
Зниження частоти нічних симптомів захворювання	46,8	7,8	Pφ<0,01
Зменшення необхідності використання β ₂ -агоністів швидкої дії	55,3	17,6	Pφ<0,01
Збільшення фізичної активності	61,7	13,7	Pφ<0,01
Зменшення частоти госпіталізацій	10,6	0	Pφ<0,05
Зменшення частоти загострень	17,0	3,9	Pφ<0,05
Зменшення кількості позапланових візитів до алерголога	65,9	13,7	Pφ<0,01
Зменшення суми балів анкети №1	85,1	19,6	Pφ<0,01
Збільшення ФОВ ₁	12,7	13,7	Pφ>0,05
Збільшення ПОШ	17	23,5	Pφ>0,05
Зменшення суми балів анкети №2	38,2	45	Pφ>0,01
Зменшення суми балів ефективності контрольованої терапії	80,8	31,3	Pφ<0,01

Загалом, у групі школярів, які отримували Нуклеїнат у складі контрольованої терапії, достовірно частіше відзначалося покращення контролю бронхіальної астми за клінічними критеріями ефективності порівняно з пацієнтами плацебо-контрольної групи.

Слід підкреслити, що застосування традиційної протизапальної терапії, на відміну від запропонованого комплексу лікування, супроводжувалося підвищеним ризиком недостатнього контролю бронхіальної астми (СШ = 0,1; 95% ДІ: 0,04–0,27). Зниження відносного ризику недостатнього контролю у пацієнтів першої клінічної групи становило 72,0%, тоді як зменшення

абсолютного ризику досягало 49,5%. При цьому мінімальна кількість хворих, яким необхідно призначати Нуклеїнат у складі комплексної терапії для досягнення одного додаткового випадку покращення контролю бронхіальної астми, дорівнювала двом.

Отримані результати дають підстави стверджувати, що у дітей, які отримували Нуклеїнат у комплексному лікуванні бронхіальної астми, порівняно з пацієнтами групи контролю, після проведеної терапії суттєво зростали шанси досягнення ефективного контролю захворювання. Наведені дані свідчать про доцільність включення Нуклеїнату до складу базисної терапії бронхіальної астми з метою підвищення рівня контролю захворювання у дітей.

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Бронхіальну астму розглядають як парадокс сучасної медицини, оскільки, попри значний прогрес у вивченні її етіології, патогенезу та лікування, а також розширення фармакотерапевтичних можливостей, рівень захворюваності не знижується [5]. За останнє десятиліття поширеність бронхіальної астми серед дітей майже подвоїлася, що пов'язують зі змінами соціально-економічних умов та негативним впливом екологічних чинників [4, 5].

Згідно з Глобальною стратегією лікування та профілактики бронхіальної астми, адекватна терапія дозволяє досягти контролю клінічних проявів захворювання [10]. Водночас у частини пацієнтів формується астма з недостатньою відповіддю на стандартне лікування [12]. Очікувану ефективність базисної терапії вдається отримати лише приблизно у 60% дітей, що пов'язують із генетично зумовленою відносною резистентністю до глюкокортикостероїдів — основи контролюючої терапії БА [11, 14].

У зв'язку з цим перспективним напрямом є застосування нових протизапальних засобів із стероїдозберезувальним ефектом, здатних підвищити рівень контролю захворювання [9]. До таких препаратів належить Нуклеїнат — імуномодулюючий засіб із протизапальною дією [21], ефективність аналогів якого продемонстрована у дорослих пацієнтів з бронхіальною астмою.

Метою даної роботи було оцінити ефективність патогенетичної терапії бронхіальної астми у дітей із включенням імуностимулювальних препаратів. Для її досягнення проведено комплексне клінічне обстеження дітей, оцінено динаміку бронхіальної гіперреактивності та проаналізовано зміни клінічних показників на тлі терапії.

У дослідження включено 106 дітей із бронхіальною астмою. Основну групу склали 47 пацієнтів, які отримували Нуклеїнат у складі базисної терапії; контрольну — 51 дитина, якій призначали плацебо. Групи були співставними

за основними клінічними характеристиками. Дослідження проведено за дизайном рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого клінічного випробування.

Ефективність терапії оцінювали методом бального анкетування з урахуванням частоти денних і нічних симптомів, потреби у β_2 -агоністах короткої дії, фізичних обмежень, кількості загострень, госпіталізацій та показників вентиляційної функції легень (ФОВ1, ПОШ). Зростання сумарної кількості балів трактували як погіршення контролю бронхіальної астми [12, 13].

У загальній когорті пацієнтів переважали хлопчики (66,9%), середній вік становив $14,8 \pm 0,4$ року. Більшість дітей мешкали в міській місцевості. Середня тривалість захворювання складала $5,7 \pm 0,4$ року. У більшості пацієнтів реєстрували часті денні та нічні симптоми, а також 4–6 загострень на рік, що свідчило про збереження активного запального процесу навіть у періоді клінічної ремісії.

На тлі «актуального» лікування у дітей основної групи відзначалося достовірне зменшення частоти денних і нічних симптомів, підвищення толерантності до фізичного навантаження та зниження потреби у сальбутамолі. Частка пацієнтів із задовільним рівнем контролю захворювання після лікування в основній групі зросла з 34,0% до 61,7% ($P < 0,05$), тоді як у контрольній групі істотних змін не зафіксовано.

Застосування стандартної протизапальної терапії асоціювалося з вищим ризиком недостатнього контролю бронхіальної астми (СІІ = 0,1; 95% ДІ: 0,04–0,27). Зниження відносного ризику становило 72,0%, абсолютного — 49,5%, а мінімальна кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати Нуклеїнатом для досягнення одного додаткового позитивного результату, дорівнювала двом.

Отже, включення Нуклеїнату до складу базисної терапії бронхіальної астми у дітей сприяє підвищенню рівня контролю захворювання, ймовірно, за рахунок зменшення запальної відповіді, що підтверджує досягнення мети та виконання завдань дослідження.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У школярів, хворих на бронхіальну астму, у періоді ремісії у більшості випадків траплялись часті денні та нічні симптоми, реєструвались скарги на знижену толерантність до фізичного навантаження та необхідність у частому використанні β_2 -агоністів швидкої дії, що опосередковано вказує на недостатню ефективність лікування даного захворювання.

2. У основній групі після проведеного лікування відмічається тенденція до збільшення кількості хворих з покращенням показників гіперреактивності дихальних шляхів в порівнянні з групою контролю.

3. Включення Нуклеїнату до комплексу протизапальної терапії бронхіальної астми у дітей підвищувало клінічну ефективність лікування даного захворювання, що характеризувалося зниженням відносного ризику недостатнього контролю астми у пацієнтів на 72,0%, абсолютного ризику – на 49,5%, а також підвищенням ступеня контролю над хворобою при використанні Нуклеїнату в комплексі базисної терапії у кожної другої дитини

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

З метою підвищення рівня контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку до базисної терапії в періоді ремісії доцільно включити імуномодулюючі препарати, зокрема Нуклеїнат що дозволений для використання у дітей старше 5-ти років, який призначають упродовж 21 дня у дозі 0,25 г в капсулах per os, один раз на добу, вранці після їжі.

Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Colosimo S, Rapillo R, Miraglia del Giudice M. Severe asthma in school-age children: an updated appraisal on biological options and challenges in this age group. *Children (Basel)*. 2025;12(2):167. doi:10.3390/children12020167. Review on biologic therapies and management challenges in pediatric asthma.
2. Zhang J, et al. Efficacy of non-pharmacological interventions for childhood asthma: a systematic review and network meta-analysis protocol. *BMC Pediatr*. 2025; [Epub ahead of print]. doi:10.1186/s12887-025-06115-4. Protocol describing evidence synthesis of non-pharmacological strategies in childhood asthma management.
3. Buratynska AA, Umanets TR. Allergic diseases in children: a modern view on the problem. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2024;[Article ID]. doi:10.15574/PP.2024.97.84. Review examining prevalence, comorbidity and features of allergic conditions including pediatric asthma.
4. World Health Organization. Working together to make asthma a global health priority [Internet]. 6 May 2025 [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/news/item/06-05-2025-working-together-to-make-asthma-a-global-health-priority>
5. World Health Organization. Asthma: fact sheet [Internet]. 6 May 2024 [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
6. Volosovets OP, Bolbot YK, Kryvopustov SP, Mozyrska OV, Kryvopustova MV, Prokhorova MP, Kupkina AV. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Med. perspekt.* [Internet]. 2020 Oct 5 [cited 2026 Jan 28];25(3):184–191. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/214861>
7. Patrick DM, Turvey SE, Azad MB, Zimmermann P, Dramowski A, Lishman H. Preventing childhood asthma—the neglected impact of existing public health interventions. *Front Allergy*. 2025;6:1621332.

- doi:10.3389/falgy.2025.1621332. Editorial overview of public health approaches to reduce pediatric asthma.
8. Kim C, Gharib C, Atamna H. Pediatric asthma in the Inland Empire: environmental burden, gaps in preventive care, and unmet needs. *Children (Basel)*. 2025;12(9):1183. doi:10.3390/children12091183. Regional analysis of environmental and care gaps in childhood asthma.
 9. Abdelgadir IS, Mudawi KA, Powell C, et al. Acute asthma systematic review series. *Arch Dis Child*. 2025;110:948–954. doi:10.1136/archdischild-2024-327838. Systematic reviews/meta-analyses of treatments in acute exacerbations of pediatric asthma.
 10. Current Opinion in Pediatrics (review). Early-life viral infections and asthma: new cells and immunologic mechanisms. *Curr Opin Pediatr*. 2025;37(6):597-605. A recent expert review focusing on immunologic developments in pediatric asthma pathogenesis.
 11. Xie C, Yang J, Gul A, et al. Immunologic aspects of asthma: from molecular mechanisms to disease pathophysiology and clinical translation. *Front Immunol*. 2024;15:1478624. doi:10.3389/fimmu.2024.1478624.
 12. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):388-394. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.036.
 13. Saglani S. Childhood severe asthma: new insights on remodelling and biomarkers. *Paediatr Respir Rev*. 2017;24:11–13. doi:10.1016/j.prrv.2017.06.001.
 14. Koloskova OK, Biluk HA, Marusyk UI, Tarnavska SI. Clinical features of bronchial asthma persistence in children with alternative content of respiratory tract remodeling markers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;8(128):25–31. doi:10.15574/SP.2022.128.25.

15. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris C, Fiocchi A, Gagnon J, de Mir I, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2230–2240.
16. van Dijk YE, Rutjes NW, Golebski K, Şahin H, Hashimoto S, Maitland-van der Zee AH, et al. Developments in the Management of Severe Asthma in Children and Adolescents: Focus on Dupilumab and Tezepelumab. *Paediatr Drugs*. 2023;25:677–693.
17. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet]. 2002 [cited 2026 Jan 28];(S0091-6749(02)00026-X). Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(02\)00026-X/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(02)00026-X/fulltext)
18. Marseglia GL, Licari A, Tosca MA, Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Ciprandi G. An Updated Reappraisal of Dupilumab in Children and Adolescents with Severe Asthma. *Children (Basel)*. 2024;11(7):843.
19. Chumachenko NG. Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей (огляд літератури) [Internet]. *Perinatologiya i pediatriya*. 2016;3(67):127–133. doi:10.15574/PP.2016.67.127. Available from: <https://med-expert.com.ua/journals/ua/rol-ekologichnih-ta-genetichnih-chinn-ikiv-u-formuvanni-bronhialnoi-astmi-v-ditej-ogljad-literaturi/>
20. Jackson DJ, Hamelmann E, Roberts G, Bacharier LB, Xia C, Gall R, et al. Dupilumab pharmacokinetics and effect on type 2 biomarkers in children with moderate-to-severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:44–51.e4.
21. Phipatanakul W, Vogelberg C, Bacharier LB, Dell S, Altincatal A, Gall R, et al. Dupilumab 200 mg was efficacious in children (6–11 years) with moderate-to-severe asthma for up to 2 years: EXCURSION study. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59:2976–2983.
22. Gupta A, Pouliquen I, Austin D, Price RG, Kempsford R, Steinfeld J, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(12):1957–1967.

23. Morris TS, Autry EB, Kuhn RJ. The Role of Biologics in the Management of Asthma in the Pediatric Patient. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(5):427–436.
24. Manti S, Magri P, De Silvestri A, De Filippo M, Votto M, Marseglia GL, Licari A. Epidemiology of Severe Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024;33:240095.
25. McCoy M, et al. An Update on Biologics in Pediatric Asthma: A Canadian Perspective. *Can Allergy Immunol Today.* 2025;5(1).
26. Biologic Therapies in Severe Pediatric Asthma: Mechanisms, Clinical Efficacy, and Safety of Current Agents. *Riv Allergy Pediatr.* 2025;??(??):1733.
27. Biologic Therapies for Moderate to Severe Asthma in the Pediatric Population. *PMC.* 2023; (review).
28. Safety of Biologics for the Treatment of Pediatric Asthma and Reported Adverse Events. *PMC.* 2025; (systematic review).
29. Yang Y, Zhang Y, Ren Y, Du X, Zhou L, Hua J, et al. A multi-omics and mediation-based genetic screening approach identifies STX4 as a key link between epigenetic regulation, immune cells, and childhood asthma. *Clin Epigenetics.* 2025;17:101. doi:10.1186/s13148-025-01908-x.
30. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК *in vitro* та *in vivo* / З.Ю. Ткачук, В.З. Ткачук // Біополімери та клітина. – 2006. – Том. 22, №2 – С. 109-116.
31. Sun X, Setrerrahmane S, Li C, Hu J, Xu H. Nucleic acid drugs: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:316. doi:10.1038/s41392-024-02035-4
32. Immunotherapy and Asthma in Children. *PubMed.* 2018; (review of allergen immunotherapy).
33. Global Initiative for Asthma. GINA 2024 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA; 2024.

34. American Thoracic Society/European Respiratory Society Guidelines on Severe Asthma in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; (guideline).
35. Agache I, et al. Leukotriene receptor antagonists in pediatric asthma therapy: efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(4):211–219.
36. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics.* 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2003. 512 p.

Додаток

Ефективність контрольованої терапії бронхіальної астми в дітей

Анкета №1

№ п/п	Критерії ефективності контрольованої терапії	До лікування	Після лікування
1.	Частота денних симптомів: 0 – не було за останні 3 міс. та більше 1 – тільки після фіз. навантаження 2 – < 1 раз за місяць 3 – > 1 раз за міс., але <1 раз на тиждень 4 – > 1 раз на тиждень		
2.	Частота нічних симптомів: 0 – не було за останні 3 міс. та більше 1 – \geq 1 раз за міс., але <1 раз за 2 тижні 2 – > 1 раз за 2 тижні, але <1 раз за тиждень 3 – 1-3 ночі на тиждень 4 – \geq 4 ночі на тиждень		
3.	Частота використання β_2 -агоністів швидкої дії за потребою: 0 – не використовував 1 – < 4 доз на тиждень 2 – 4-7 доз на тиждень 3 – > 1 дози на день 4 – >4 доз на день		
4.	Обмеженість фізичної активності: 0 – немає 1 – дуже незначна 2 – декотра 3 – середнього ст. тяжкості 4 – тяжка		
5.	Частота госпіталізацій: 0 – вперше 1 – \leq 1 рази за рік 2 – 2-3 рази за рік 3 – 4-5 разів за рік 4 – > 5 разів за рік		
6.	Частота загострень: 0 – вперше 1 – \leq 1 рази за рік 2 – 2-3 рази за рік 3 – 4-6 разів за рік		

	4 – щомісячно		
7.	Частота позапланових візитів до алерголога 0 – не було за останні 3 міс. та більше 1 – 1 раз за останні 3 міс. 2 – > 1 раз/ 3 міс., але <1 раз на міс. 3 – 1 раз на міс. 4 – > 1 раз на міс.		
8.	Сума балів анкети №1		

Анкета №2

Бали	0	1	2	3	4	Сума балів анкети №2
ФОВ ₁ (% від норми) До призначення	>90%	80-89%	70-79%	60-69%	<60%	
ПОШвид. (% від норми) До призначення	>90%	80-89%	70-79%	60-69%	<60%	
ФОВ ₁ (% від норми) Після призначення	>90%	80-89%	70-79%	60-69%	<60%	
ПОШвид. (% від норми) Після призначення	>90%	80-89%	70-79%	60-69%	<60%	

Загальна сума балів ефективності контрольованої терапії:

До лікування _____

Після лікування _____