

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 клінічної фармакотерапії глюкокортикостероїдних препаратів у дітей, хворих на бронхіальну астму з урахуванням запальних патернів крові»

Виконала:

здобувач вищої освіти

VI курсу, 1 групи

Медико-фармацевтичного факультету

226 «Фармація, промислова фармація»

магістр

Трофимюк Алла Анатоліївна

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних

хвороб, к.мед.н. Тарнавська С.І.

Рецензенти:

Професор закладу вищої освіти

кафедри педіатрії та дитячих

інфекційних, д.мед.н. Іванова Л.А.

Професор закладу вищої освіти

кафедри внутрішньої медицини,

д.мед.н. Волошина Л.О.

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. ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	7
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	17
2.1. Загальна характеристика хворих.....	17
2.2. Методи об'єктивного дослідження.....	19
2.3. Методи статистичного аналізу.....	19
2.4. Дотримання принципів біоетики.....	20
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ВРАХУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ КРОВІ.....	21
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З УРАХУВАННЯМ ЗАПАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ КРОВІ.....	27
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	31
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	32
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ.....	33
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	34

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Абсолютний (атрибутивний) ризик
БОС	Бронхообструктивний синдром
БА	Бронхіальна астма
ВР	Відносний ризик
ГІ	Генеалогічний індекс
ГРВІ	Гостра респіраторна вірусна інфекція
ДШ	Дихальні шляхи
ІМТ	Індекс маси тіла
ЗАР	Збільшення атрибутивного ризику
ЗВР	Збільшення відносного ризику
МКХ	Мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату
ППЦ	Передбачувана цінність негативного результату
НПЦ	Передбачувана цінність позитивного результату
СТ	Специфічність тесту
СШ	Співвідношення шансів
ЧТ	Чутливість тесту
95% ДІ	95% довірчий інтервал
GINA	Глобальна стратегія по лікуванню та профілактиці бронхіальної астми
LABA	Long-Acting Beta-Agonists, селективні β_2 - агоністи тривалої дії
SABA	Short-Acting Beta-Agonists, селективні β_2 - агоністи короткої дії
n	число спостережень
P	Критерій вірогідності за Ст'юdentом
НВ	Немає відмінностей

ВСТУП

Актуальність проблеми. Астма – це гетерогенне захворювання, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів у поєднанні з такими симптомами, як хрипи, задишка, кашель та стиснення у грудях [1]. Це найпоширеніше хронічне респіраторне захворювання у дітей. За оцінками науковців, кожна десята дитина у світі відчуває симптоми астми. Захворюваність та тягар захворювання різняться географічно: найвища поширеність спостерігається в країнах з високим рівнем доходу, а найвища захворюваність та смертність – у країнах з низьким та середнім рівнем доходу[2]. Соціально-економічний статус є ключовим фактором, що сприяє високій захворюваності на астму у дітей. Прояви дитячої астми варіюються як за патофізіологією, так і за тяжкістю перебігу. Більшість дітей з астмою мають легку форму захворювання, яку можна успішно контролювати за допомогою інгаляційних кортикостероїдів (ІГКС) та/або альтернативних препаратів першого та другого ряду (наприклад, антилейкотрієнів, β_2 -агоністів тривалої дії). Однак де-які діти все ще мають ризик тяжких загострень, яким не можна запобігти за допомогою ІГКС або комбінованої терапії. За оцінками, від 2% до 10% пацієнтів дитячого віку мають стійку тяжку астму та мають ризик потенційно небезпечних для життя загострень, погіршення функції легень та інших симптомів, які негативно впливають на якість їхнього життя [3].

Виходячи з вищенаведеного, профілактика загострень астми перебуває у центрі дедалі більшої уваги лікарів не лише через навантаження на пацієнтів та систему охорони здоров'я, але й через необхідність мінімізувати вплив побічних ефектів пероральних кортикостероїдів (ПКС), а також ризики регулярного використання та надмірного використання короткодіючих β_2 -агоністів (КДБА) для полегшення симптомів [4]. Ці ризики спостерігаються в усьому спектрі тяжкості астми; у пацієнтів з легкою астмою все ще можуть бути тяжкі або навіть смертельні загострення. Запалення дихальних шляхів присутнє при всіх ступенях тяжкості астми, а вірусні інфекції, вплив

алергенів та забруднення можуть посилити або змінити це запалення. Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) є високоефективними у зниженні ризику загострень, але пацієнти часто погано дотримуються підтримуючої терапії, покладаючись на КДБА для полегшення симптомів та починаючи або збільшуючи дозу контролювальних препаратів, або звертаючись за медичною допомогою лише тоді, коли виникне загострення захворювання [5]. Це підсилює потребу в гнучких режимах лікування, які дозволяють щодня коригувати дозування протизапальної терапії, а не покладатися лише на епізодичні візити до клініки для оптимізації режиму прийому ліків кожного пацієнта.

Особливо актуальним вибір протизапального лікування постає у зв'язку з тим, що існують різні фенотипи та ендотипи астми, які були описані на основі характеру симптомів, біомаркерів та відповіді на лікування, хоча офіційного консенсусу щодо визначень цих підгруп немає.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Наукова робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: 0122U002208 (01.2022-12.2026рр).

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей, хворих на бронхіальну астму з урахуванням запальних патернів крові.

Завдання дослідження

1. Провести комплексне клінічно-параклінічне обстеження дітей, хворих на бронхіальну астму з урахування запальних патернів крові.
2. Вивчити клініко-анамнестичні особливості перебігу бронхіальної астми з урахуванням запальних фенотипів
3. Дослідити ефективність застосування інгаляційних глкокортикостероїдів у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від запальних патернів крові.

Об'єкт дослідження: хворі на бронхіальну астму діти, госпіталізовані до

ОКНП «ЧОДКЛ»

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, показники активності та характеру запальної відповіді.

Методи дослідження: загально-клінічні, імунологічні, статистичні.

Теоретична новизна роботи:

1. Оцінено клініко-анамнестичні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з врахуванням запальних патернів крові.
2. Визначено групи ризику щодо тяжкого перебігу бронхіальної астми з врахуванням запальних патернів крові.
3. Оцінено ефективність контролюваної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами у дітей, хворих на бронхіальну астму з врахуванням запальних патернів крові.
4. Напрацьовано рекомендації, які дозволяють оптимізувати індивідуалізований підхід щодо визначення обсягу протизапальної контролю вальної терапії.

Практична цінність роботи.

1. На етапі встановлення діагнозу та вибору базисної терапії доцільно проводити оцінку запального патерну крові (визначення рівнів еозинофілів та нейтрофілів) для прогнозування відповіді на ІГКС.
2. Пацієнтам з еозинофільним типом доцільно призначати стандартні дози ІГКС як першу лінію терапії.
3. Корекція терапії при гіпергранулоцитарному патерні: У разі виявлення змішаного типу запалення необхідно розглядати тактику «крок угору» (підвищення дози ІГКС) або раннє залучення імунобіологічної терапії, оскільки стандартні режими часто є недостатніми для досягнення контролю.

Апробація результатів дослідження: Трофимюк Алла, Тарнавська Світлана «Оптимізація менеджменту бронхіальної астми у дітей шкільного віку з врахуванням запальних патернів крові». Всеукраїнська НПК з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 5-6 листопада 2025 року, Чернівці.

РОЗДІЛ I

ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей

Астма створює важкий тягар захворюваності в дитинстві; вона вражає понад 10% дітей у Європі та Північній Америці, і, за оцінками, до 2025 року її кількість перевищить 400 мільйонів людей у всьому світі. Вона впливає на якість життя дітей, спричиняючи часті респіраторні симптоми, фізичні обмеження та пропуски в школі. Цей стан навантажує системи охорони здоров'я через повторні візити до лікарні, невідкладну допомогу та постійну потребу в лікуванні. Погано контрольована астма в дитинстві може призвести до довгострокових респіраторних проблем та психологічного стресу, що підкреслює необхідність ефективних стратегій лікування [6].

З огляду на гетерогенність астми, визначення надійних біомаркерів є важливим для розробки персоналізованих стратегій лікування. У клінічній практиці діагностика астми у дітей здебільшого ґрунтується на клінічних критеріях; проте оцінка як фізіологічних, так і патологічних процесів за допомогою біомаркерів дозволяє вдосконалити діагностику астми та допомагає в моніторингу захворювання, що додатково призводить до кращих результатів лікування та зниження захворюваності [7]. Останнім часом ідентифікація та валідація біомаркерів при дитячій астмі стала головним пріоритетом для провідних експертів, дослідників та клініцистів. Більше того, впровадження визначення неінвазивних біомаркерів для оцінки та моніторингу дітей з астмою було пріоритетним; однак лише частина з них наразі включена в клінічну практику [8]. Хоча використання неінвазивних біомаркерів широко підтримується в останніх рекомендаціях щодо астми для документування діагнозу та підтримки моніторингу пацієнтів з астмою, дані щодо дитячої популяції обмежені.

Інвазивність визначення біомаркерів бронхоальвеолярного лаважу та біопсія бронхів, значно обмежує їх використання у більшості дітей з астмою, що має ознаки контрольованого або частково контрольованого перебігу. Існують обмежені дані щодо дослідження показників індукованого мокротиння, напівінвазивного та технічно складного методу, особливо для дітей молодшого віку, та лише для дітей з тяжкою, резистентною до терапії астмою. Таким чином, використання неінвазивних біомаркерів зараз активно обговорюються в таких рекомендаціях, як Глобальна ініціатива з астми (GINA) та Національним інститутом охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE), для підтримки діагностики, класифікації та спостереження за дітьми, хворими на бронхіальну астму [9]. Незважаючи на нові дані щодо нових біомаркерів, лише деякі з них наразі використовуються в клінічній практиці, тоді як багато з них застосовуються лише у високоспеціалізованих центрах [10]. Найбільш вивченими біомаркерами є спірометричні показники та маркери алергічної сенсibiliзації, а також фракційний видихуваний оксид азоту (FeNO), хоча останній може відігравати певну роль у виявленні запалення Th-2 типу, а його роль у моніторингу астми все ще обговорюється.

Визначення еозинофілів у крові – це простий тест обстеження, навіть у первинній ланці медичної допомоги, і наразі розглядається як показник еозинофілії дихальних шляхів та відповіді на лікування астми, особливо за наявності застосування глюкокортикостероїдів та антиеозинофільних моноклональних антитіл [11]. В останні роки оцінка доцільності визначення кількості еозинофілів у крові для діагностики астми у дошкільнят з астмою була запропонована для оцінки ефективності лікування (чутливість до стероїдів), при цьому підвищений рівень еозинофілів у крові ($\geq 250/\text{мм}^3$) тісно пов'язаний з частими нападами астми/нічними симптомами та стійким хрипами у подальшому [12]. Однак слід зазначити, що еозинофіли в крові не корелюють точно з еозинофілією дихальних шляхів, особливо у дошкільнят з астмою. Хоча дослідження на дорослих показали, що

периферична еозинофілія та еозинофілія дихальних шляхів суттєво корелюють, дані щодо дітей є неоднозначними, оскільки підвищений рівень еозинофілів може бути виявлений навіть у здоровому стані, що змінює порогову норму. Крім того, сама атопія та тригери/активність астми впливають на значення периферичних еозинофілів [13].

За даними науковців встановлено зв'язок між вищим рівнем еозинофілів та нейтрофілів у крові та вищою частотою загострень астми у загальній популяції Данії віком 20–100 років. У великій когорті з 15 019 дорослих з астмою, Tsiavia T, *та ін.* виявили, що запальні фенотипи крові були пов'язані з виникненням та інтенсивністю симптомів, а також нападів астми [14]. Згідно з 12-річним подальшим дослідженням, проведеним у Фінляндії за участю 203 осіб з астмою, нейтрофільні та змішані запальні фенотипи (класифіковані за пороговими значеннями $0,3 \times 10^9$ та $4,4 \times 10^9$ для еозинофілів та нейтрофілів крові) були пов'язані з більшою кількістю позапланових респіраторних візитів та підвищеною тяжкістю астми. Дослідження, проведене на 38 дітях, показало значно нижчий показник ОФВ1 від прогнозованого та вищі рівні ІЛ-17 та ІЛ-8 у мокротинні в групі з нейтрофільною астмою порівняно з еозинофільною, пауцигранулоцитарною та здоровими дітьми, тоді як рівень ІЛ-5 у мокротинні був значно вищим в еозинофільній групі порівняно з нейтрофільною та пауцигранулоцитарною групами [15]. Водночас, еозинофільний фенотип переважно характеризується високим рівнем цитокінів, пов'язаних з Т-хелперами 2, таких як ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13.

Однак не всі випадки дитячої астми відповідають парадигмі 2 типу. У деяких дітей, особливо у випадках астми, пов'язаної з ожирінням, описано низький фенотип 2 типу, що характеризується нейтрофільним або пауцигранулоцитарним запаленням [16]. Ці випадки створюють унікальні терапевтичні проблеми, оскільки вони, як правило, менш чутливі до кортикостероїдів і можуть вимагати альтернативних підходів до лікування.

1.2. Оцінка стратегій контролювальної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Незважаючи на прогрес у розумінні патофізіології та варіантів лікування, дебати щодо оптимальних підходів до ведення пацієнтів тривають [17]. Ці суперечки включають вибір та час фармакологічних втручань, таких як належне використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) та бета-агоністів тривалої дії (LABA) при легкій астмі, де балансування мінімального впливу ліків з ефективним контролем симптомів залишається проблемою [18]. Персоналізована медицина, яка адаптує лікування до індивідуальних генетичних, екологічних та клінічних профілів, може як спростити, так і ускладнити прийняття рішень залежно від клінічного контексту. Крім того, біологічна терапія, спрямована на специфічні запальні шляхи при тяжкій астмі, викликала занепокоєння щодо довгострокової ефективності, безпеки та доступності в педіатричній практиці.

Водночас, ІГКС залишаються наріжним каменем лікування астми. ІГКС спрямовані на запалення дихальних шляхів, зменшуючи вироблення медіаторів запалення та покращуючи як контроль симптомів, так і частоту загострень [19]. Згідно з Глобальною ініціативою з астми (GINA), щоденний прийом ІГКС рекомендується дітям різного ступеня тяжкості, починаючи з кроку 2 поетапного підходу до лікування. При легкій астмі перевага надається низьким дозам ІГКС для контролю запалення та запобігання загостренням. У дітей з періодичними симптомами режим прийому ІГКС у низьких дозах з бета-агоністами короткої дії (SABA) за потреби може забезпечити як полегшення симптомів, так і протизапальну користь [20].

Для дітей віком 6–11 років з астмою середнього та тяжкого ступеня LABA, такі як сальметерол та формотерол, є важливими компонентами комбінованої терапії з ІКС [21]. LABA забезпечують стійку бронходилатацію, покращуючи контроль симптомів, функцію легень та якість життя. Сальметерол використовується для довготривалого контролю, тоді як формотерол, завдяки швидкому початку дії, є кращим у підлітків для

підтримуючої та полегшувальної терапії. Однак LABA завжди слід використовувати в поєднанні з ІГКС для впливу на основне запалення та запобігання загостренням.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (LTRA), такі як монтелукаст, вважаються альтернативними або додатковими методами лікування, особливо алергічної астми або симптомів, викликаних фізичним навантаженням [22]. Хоча LTRA загалом добре переносяться, вони менш ефективні, ніж інгалятори (ІГКС), у контролі запалення. Занепокоєння щодо нейропсихіатричних побічних ефектів, включаючи зміни настрою та порушення сну, вимагає ретельного моніторингу.

Водночас, слід відзначити, що впровадження щоденного прийому інгаляторів-кортикостероїдів (ІГКС) для лікування астми наприкінці 1980-х років стало переломним моментом у лікуванні астми, значно знизивши рівень смертності у всіх вікових групах, включаючи дітей та підлітків [23]. До цього прогресу астму переважно лікували лише бронходилататорами. Незважаючи на доведені переваги ІГКС, багато пацієнтів з періодичними симптомами продовжували покладатися виключно на SABA - як режим лікування лише для полегшення симптомів [24]. Однак, було показано, що цей підхід збільшує ризик тяжких загострень через зниження регуляції бета-рецепторів та рикошетну гіперчутливість.

Дотримання щоденної терапії ІГКС залишається проблемою, особливо у дітей, де такі фактори, як погана техніка інгаляції, непослідовне дотримання режиму та уявлення про низьку необхідність підтримуючої терапії, сприяють неоптимальному контролю захворювання [25]. Навіть за умови постійного навчання, включаючи поведінкові втручання, дотримання режиму часто залишається недостатнім. Для вирішення цих проблем необхідне поєднання технологічних інновацій та адаптованих поведінкових стратегій. Найближчим часом соціально допоміжні роботи можуть підвищити мотивацію та залученість до лікування, пропонуючи інтерактивну освіту та зворотний зв'язок у режимі реального часу щодо техніки інгаляції.

Крім того, очікується, що поступове впровадження розумних інгаляторів, мобільних додатків та портативних пристроїв (наприклад, трекерів дотримання режиму на основі смартфонів та смарт-годинників) покращить персоналізовані нагадування, відстеження доз та зворотний зв'язок для покращення дотримання режиму. Окрім технологій, поведінкові втручання, спеціально розроблені для дітей та підлітків, такі як гейміфікація, системи на основі винагород та моделі взаємодопомоги, можуть ще більше посилити дотримання режиму. Ці стратегії особливо актуальні для підлітків, які часто сприймають свою астму як періодичний стан і надмірно покладаються на ліки за потреби, а не на постійну терапію ІГКС [26]. Багатогранний підхід, що поєднує освіту, поведінкові втручання та цифрові рішення у сфері охорони здоров'я, є важливим для оптимізації дотримання режиму лікування та довгострокового контролю астми у дітей.

Щоб вирішити проблему надмірного використання SABA та недостатнього використання ІГКС, GINA з 2019 року рекомендує або симптоматично-орієнтовані, або щоденні схеми лікування ІКС для лікування легкої та персистоючої астми відповідно, з метою покращення результатів та зниження ризиків [27]. Цей підхід рекомендується для дітей віком від 6 років з 2021 року. Хоча існує загальна згода щодо початку регулярної щоденної терапії ІГКС для дітей з персистоючою астмою (етап 2 GINA) та використання комбінації ІГКС та SABA за потреби для осіб з легкою астмою (етап 1 GINA, що характеризується виникненням симптомів менше двох разів на місяць), залишається кілька проблем. Примітно, що існує обмежена кількість доказів, що підтверджують ефективність схеми ІГКС- SABA у дітей, а також відсутність консенсусу щодо оптимального дозування ІГКС для цієї вікової групи. Крім того, потенційні побічні ефекти, пов'язані з регулярним використанням ІГКС, такі як пригнічення росту та інші системні ефекти, продовжують створювати проблеми в лікуванні астми у дітей [28]. Щодо підходу ІГКС-SABA за потреби, докази щодо дітей особливо обмежені. На сьогоднішній день лише одне рандомізоване, подвійне сліпе,

плацебо-контрольоване дослідження проведено у дітей з легкою астмою: дослідження TREXA. Це дослідження охопило 843 дітей віком 4–11 років з легкою персистуючою астмою та продемонструвало, що щоденна терапія ІГКС була ефективнішою, ніж лише рятувальна терапія SABA, для запобігання загостренням [29]. Зовсім недавно в дослідженні MANDALA оцінювалося використання за потреби двох фіксованих комбінацій альбутеролу та будесоніду (180/160 мкг та 90/80 мкг відповідно), що подаються за допомогою дозованого інгалятора під тиском, у понад 3000 пацієнтів з неконтрольованою астмою середнього ступеня тяжкості, порівняно з використанням лише альбутеролу [30]. У цьому дослідженні було включено 100 підлітків разом із 83 дітьми віком 4–11 років, яких було рандомізовано для отримання комбінації з нижчою дозою або лише альбутеролу. Хоча в загальній досліджуваній популяції комбінація альбутеролу та будесоніду у вищих фіксованих дозах значно знижувала ризик тяжкого загострення астми порівняно з альбутеролом окремо, у педіатричній підгрупі суттєвої різниці в ризику загострень не спостерігалось [31]. Ці обмежені результати підкреслюють необхідність подальших досліджень для кращої оцінки безпеки та ефективності режимів ІГКС- SABA та усунення існуючих прогалин у доказах для цієї вразливої групи населення.

Незважаючи на обмеженість доказів щодо дітей, використання ІГКС у поєднанні з SABA як стратегії для полегшення симптомів астми є найбільш оптимальною [12]. Однак цей підхід потребує подальших досліджень, особливо щодо довгострокової безпеки періодичного застосування ІГКС. Однак багато питань залишаються без відповіді, включаючи відповідну кількість доз, які пацієнти повинні отримувати на день. Концепція «за потреби» може бути неправильно інтерпретована пацієнтами та батьками, що потенційно може призвести до надмірного використання обох препаратів, як це раніше спостерігалось при монотерапії SABA [21]. Крім того, наразі немає даних, які б керували оптимальним дозуванням для періодичного застосування ІГКС. Натомість, щоденні схеми застосування ІГКС

підтримуються рекомендаціями GINA, які містять детальні рекомендації щодо низьких, помірних та високих доз для часто використовуваних ІГКС та пристроїв [26]. У дітей зазвичай перевага надається низьким дозам, щоб мінімізувати ризик побічних ефектів, зокрема потенційного впливу ІГКС на ріст. Ці прогалини в доказах підкреслюють нагальну потребу в подальших дослідженнях для оптимізації періодичних схем ІГКС- SABA, забезпечуючи як безпеку, так і ефективність у педіатричній популяції.

Щодо довгострокових результатів застосування ІГКС, окремі дослідження показали, що хоча щоденні ІГКС ефективні для контролю симптомів астми, вони, здається, не змінюють природний перебіг захворювання, навіть якщо їх розпочати на ранніх стадіях. Наприклад, у дослідженні REAK було оцінено 285 дітей дошкільного віку з позитивним прогностичним індексом астми, яких лікували щодня флутиказону пропіонатом або плацебо протягом 2 років, а потім протягом 1 року без ліків. Дослідження показало, що під час фази лікування діти, які отримували флутиказон, мали кращий контроль симптомів, з більшою часткою днів без епізодів та зниженою частотою загострень. Однак у період спостереження не спостерігалось суттєвих відмінностей між двома групами щодо днів без епізодів, частоти загострень або функції легень. Незважаючи на ці висновки, важливо визнати, що хоча ІГКС можуть не завжди призводити до ремісії астми, усунення основного запалення дихальних шляхів у дитинстві має ширші наслідки. Ефективне раннє лікування не тільки полегшує симптоми, але й може зменшити ризик ремоделювання дихальних шляхів та уповільнити траєкторію зниження функції легень, потенційно пом'якшуючи тягар астми в дорослому віці. Таким чином, стратегічне використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) у дітей залишається критично важливим компонентом лікування астми [25].

Водночас встановлено, що потенційні побічні ефекти ІГКС залишаються суттєвою проблемою та предметом постійних дискусій. Щодо збільшення ваги, нещодавнє дослідження когорти COPSAC оцінило 932 дітей

(віком 6 років), які використовували ІГКС до 6 років. Дослідження показало, що використання ІГКС у ранньому дитинстві було пов'язане зі збільшенням z-показника індексу маси тіла (ІМТ) у віці 6 років. Крім того, діти, у яких діагностовано астму віком від 5 до 8 років, мають на 51% підвищений ризик розвитку ожиріння в дитинстві та підлітковому віці протягом 10-річного спостереження порівняно з однолітками, які не хворіють на астму. Цей ризик виявляється більш вираженим при тяжкій астмі, як продемонстровано в дослідженні 93 пацієнтів дитячого віку з астмою середнього та важкого ступеня. Застосування високих доз ІГКС у цих пацієнтів призвело до значно більшого щорічного збільшення траєкторії ІМТ ($0,369 \text{ кг/м}^2$) порівняно з низькими дозами ІГКС ($0,195 \text{ кг/м}^2$; $p < 0,05$), що підтверджує дозозалежний ефект.

Зниження зросту є ще однією задокументованою проблемою під час застосування ІГКС. У Кокранівському огляді 2014 року повідомлялося, що у дітей та підлітків з астмою легкого та середнього ступеня тяжкості, які регулярно отримували низькі та середні дози ІГКС, спостерігалось середнє зниження лінійної швидкості росту на $0,48 \text{ см/рік}$ та зменшення зросту на $0,61 \text{ см}$ протягом 12-місячного періоду лікування. Інший Кокранівський огляд виявив невелике, але статистично значуще зниження швидкості росту ($0,2 \text{ см/рік}$) у дітей шкільного віку препубертатного віку, які отримували середні дози ІГКС порівняно з низькими, що свідчить на користь використання низьких доз. Кумулятивний ефект на зріст у дорослому віці оцінюється як зменшення приблизно на 1 см . Однак нещодавні дані ряду досліджень щодо великої когорти суб'єктів показують, що дитяча астма, особливо якщо її діагностувати в ранньому віці, невід'ємно пов'язана зі зниженням зросту в дорослому віці, з більш чіткими оцінками серед пацієнтів, які використовували ІГКС [23].

Щоб пом'якшити ці потенційні побічні ефекти, регулярний моніторинг росту та траєкторії ваги має бути невід'ємною частиною лікування астми у дітей, які отримують ІГКС. Аналогічно, слід періодично оцінювати ІМТ, а

також враховувати такі втручання, як консультивання з питань харчування та сприяння фізичній активності, особливо у пацієнтів, які приймають високі дози ІГКС, або тих, хто має ризик ожиріння.

Також важливо зазначити, що погано контрольована астма сама по собі створює ризики, включаючи зниження зросту та збільшення ваги у дорослому віці, частково через повторне застосування пероральних кортикостероїдів та зниження фізичної активності через респіраторні симптоми загострень хвороби. Використання найнижчої ефективної дози ІГКС залишається кращою стратегією для балансування контролю астми з мінімальними побічними ефектами. Крім того, вибір молекули препарату та інгаляційного пристрою відіграє вирішальну роль у системних ефектах, оскільки біодоступність та проковтнута частина інгаляційної дози залежать від форми та методики доставки. Наприклад, дані свідчать про те, що флутиказон в еквівалентних дозах пов'язаний з меншим затримкою росту порівняно з беклометазоном або будесонідом. Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), що охопило 477 дітей препубертатного віку (хлопчики віком від 5 до < 9 років та дівчатка віком від 5 до < 8 років; з анамнезом астми ≥ 6 місяців та контрольованою астмою), підтвердило відсутність впливу на швидкість росту (см/рік) після 1 року щоденного інгаляційного лікування 50 мкг флутиказону фууроату порівняно з плацебо. Ці міркування підкреслюють важливість індивідуалізованих стратегій лікування, що гарантують, що кожна дитина отримує мінімальну ефективну дозу, необхідну для контролю астми. Крім того, при прийнятті рішення про початок безперервного лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС) слід провести ретельне діагностичне обстеження, щоб з достатньою впевненістю підтвердити астму та оцінити тяжкість стану, щоб запобігти надмірному лікуванню.

Розділ 2. Матеріал і методи дослідження.

2.1. Загальна характеристика хворих

Для реалізації мети дослідження, із застосуванням методу простої випадкової вибірки, було сформовано когорту зі 120 дітей шкільного віку із верифікованим діагнозом «бронхіальна астма» (БА). Базою для проведення дослідження слугувала Обласна дитяча клінічна лікарня м. Чернівці, де пацієнти отримували стаціонарне лікування.

Дизайн дослідження передбачав стратифікацію пацієнтів на чотири клінічні групи залежно від клітинного складу периферичної крові, а саме — кількісного вмісту гранулоцитів та визначеного запального патерну:

- **I група** (n=34) — пацієнти з **гіпогранулоцитарним** типом запалення (вміст еозинофілів < 250 клітин/мм³, нейтрофілів < 5000 клітин/мм³ рис. 1).
- **II група** (n=60) — діти з домінуючим **еозинофільним** патерном (вміст еозинофілів > 250 клітин/мм³; рис. 2).
- **III група** (n=14) — хворі з **нейтрофільним** варіантом запальної відповіді (вміст нейтрофілів > 5000 клітин/мм³; рис. 3).
- **IV група** (n=12) — пацієнти зі **змішаним (гіпергранулоцитарним)** типом запалення (одночасне підвищення рівня еозинофілів > 250 клітин/мм³ та нейтрофілів > 5000 клітин/мм³; рис. 4).

Деталізована клініко-анамнестична характеристика груп порівняння наведена в **таблиці 2.1**. Аналіз отриманих даних дозволяє констатувати, що сформовані групи були репрезентативними та співставимі за основними клінічними параметрами.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Кількість хворих	Вік, роки	Хлопчики, %	Сільські мешканці, %
I група	34	13,7±2,6	64,7±3,6	64,7±3,6
II група	60	12,8±2,9	70±2,2	61,6±2,8
III група	14	12,6±2,7	64,3±8,4	71,4±8,6
IV група	12	14,9±1,9	58,3±8,6	58,3±8,3

P I:II:III:IV	>0,05	>0,05	>0,05
---------------	-------	-------	-------

Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, тривалістю захворювання, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

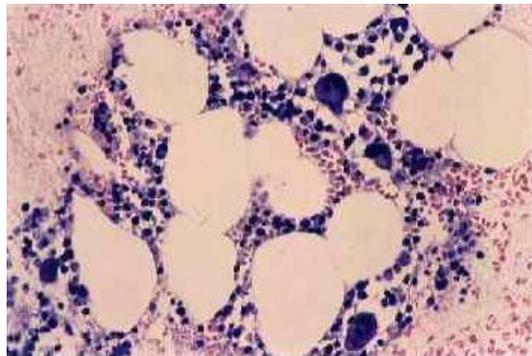


Рис. 1. Гіпогранулоцитарний запальний паттерн крові в дітей, хворих на бронхіальну астму.

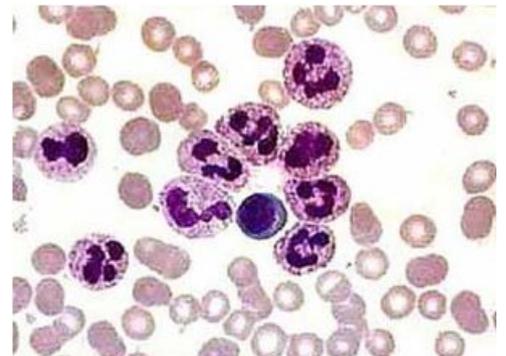


Рис. 3. Нейтрофільний фенотип бронхіальної астми в дітей.

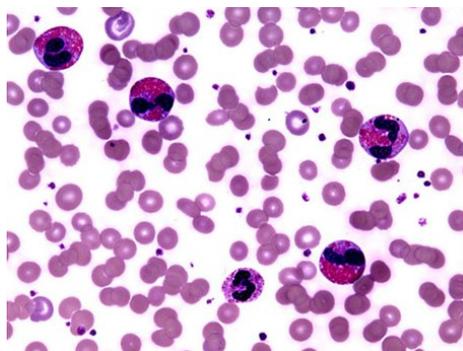


Рис.2. Еозинофільний запальний паттерн крові в дітей, хворих на бронхіальну астму

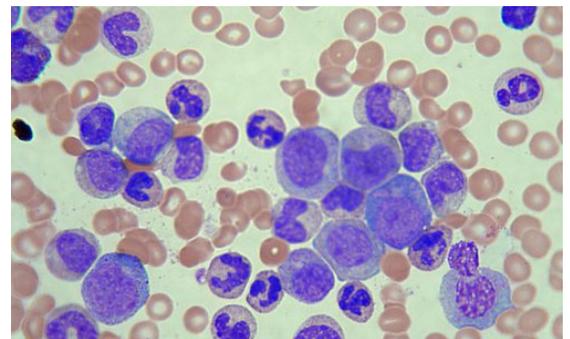


Рис.4 Гіпергранулоцитарний запальний паттерн крові в дітей, хворих на бронхіальну астму

2.2. Методи дослідження.

У роботі використана класифікація бронхіальної астми згідно протоколу діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей, затвердженого МОЗ України (№ 2856 від 23.12.2021р.), а також відповідно до міжнародної глобальної ініціативи щодо діагностики та лікування БА (GINA-2025) [1].

Усім дітям проводилося комплексне клінічне обстеження, зокрема:

I. Алергологічне дослідження, яке включало:

1. Ретельний аналіз сімейного анамнезу за atopічними захворюваннями та бронхіальною астмою, який оцінювали за показниками генеалогічним індексом (ГІ).
2. Гематологічне обстеження проводилось з використанням гематологічного аналізатора ABX Micros 60 (Франція; визначає 18 параметрів крові), який здійснював автоматизований підрахунок у венозній крові хворих кількості лейкоцитів (WBC), абсолютної та відносної кількості лімфоцитів (LYM ABS, LYM %), моноцитів (MON ABS, MON %), гранулоцитів (GRA ABS, GRA %), що включали сумарну кількість нейтрофілів, еозинофілів, базофілів.
3. Шкірну чутливість негайного типу до побутових, харчових, епідермальних та пилкових алергенів із вмістом 10000 PNU в 1 мл. (виробництво ТОВ „Імунолог”, м. Вінниця, Україна) визначали методом внутрішньошкірних прік-тестів та проводили її оцінку згідно існуючих рекомендацій.

Наведений перелік методів обстеження дає можливість стверджувати, що вони адекватні поставленим задачам та є достатніми для їх вирішення.

2.3. Методи статистичного аналізу

Дослідження проведене у паралельних клінічних групах, сформованих за принципом простої вибірки, методом „випадок-контроль”, із дотриманням основних вимог до нього. Одержані 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. Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), стандартну похибку

(m), стандартне відхилення (SD), максимальне та мінімальне значення. При оцінці вірогідності різниці показників враховували коефіцієнт Ст'юдента (t).

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату. Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% ДІ)

Ефективність лікування оцінювали за зниженням абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР) з врахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ) з обчисленням довірчих інтервалів для ЗВР і МКХ.

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проведене з дотриманням правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 44 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

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.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ВРАХУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ КРОВІ

З метою ідентифікації специфічних рис запальних фенотипів бронхіальної астми здійснено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних характеристик пацієнтів відповідно до визначеного запального патерну периферичної крові. Зокрема, досліджено вікову структуру маніфестації (дебюту) захворювання у групах спостереження (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Розподіл пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку початку хвороби з врахуванням запального паттерну крові (%)

Клінічні групи	Вік дебюту бронхіальної астми		
	До 3-х років	Від 3 до 6 років	Після 6 років
I група (n=34)	26,5	26,5	47,0
II група (n=60)	28,3	20,0	51,7
III група (n=14)	28,6	28,6	42,8
IV група (n=12)	33,3	16,7	50
p	>0,05	>0,05	>0,05

Аналіз термінів маніфестації захворювання у групах спостереження виявив загальну тенденцію до домінування фенотипу «астма пізнього початку». Водночас, специфічною особливістю IV клінічної групи стала статистично значуща перевага частки пацієнтів із дебютом БА у ранньому віці порівняно з дошкільним періодом (33,3% проти 16,7%; $p < 0,05$). З огляду на дискусійність наявних у літературі даних щодо прогностичного впливу характеру вигодовування та atopічного анамнезу першого року життя на ризик розвитку бронхіальної астми, проведено детальний аналіз зазначених показників (рис. 5).

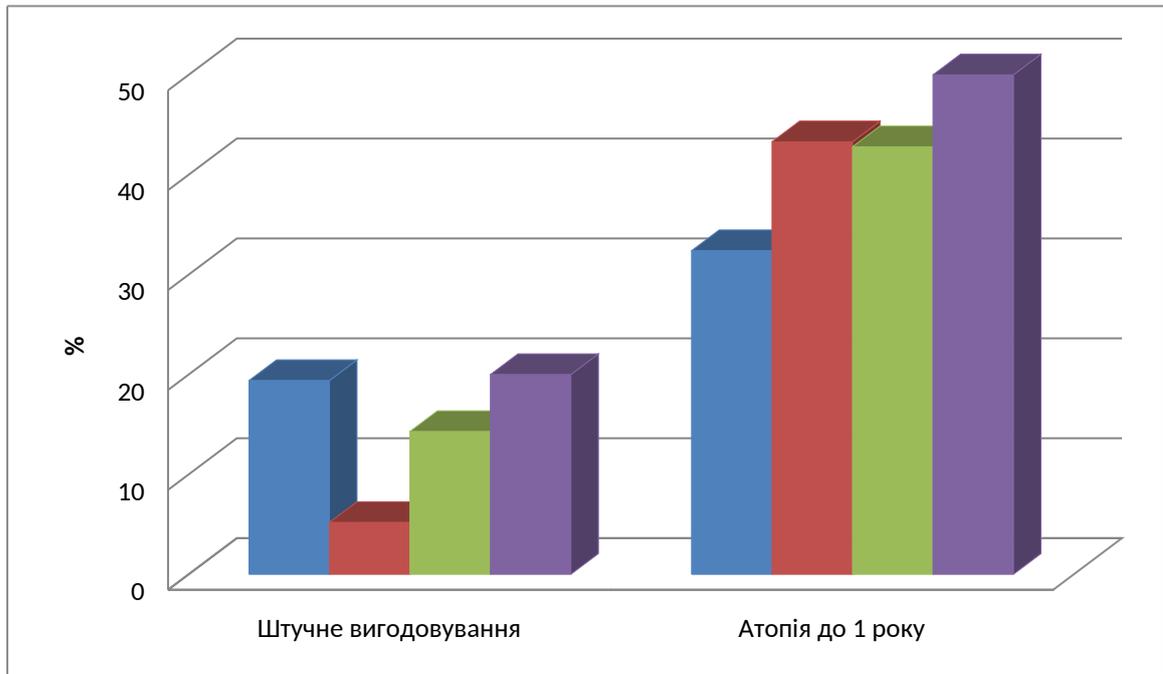


Рис.5. Частота реєстрації штучного вигодовування та проявів атопії на 1-му році життя у дітей груп спостереження

Статистично значущих міжгрупових відмінностей за характером вигодовування на першому році життя та частотою атопічних проявів у цілому не виявлено. Водночас, детальний аналіз дозволив встановити певні особливості у пацієнтів із гіпергранулоцитарним фенотипом (IV група). Зокрема, частка дітей, що перебували на штучному вигодовуванні, у цій когорті становила 20,0% (кожен п'ятий пацієнт), тоді як у II групі цей показник не перевищував 5,0%. Крім того, у 50,0% хворих IV групи в анамнезі зафіксовано шкірні прояви атопії у грудному віці. Варто зазначити, що в сучасній науковій літературі питання асоціації штучного вигодовування та ранньої сенсibilізації з ризиком розвитку бронхіальної астми залишається дискусійним і потребує подальшого вивчення. Враховуючи, що надлишкова маса тіла розглядається як обтяжливий фактор перебігу БА, здійснено оцінку нутритивного статусу пацієнтів за індексом маси тіла (ІМТ) (рис. 6). В результаті аналізу встановлено статистично значущо вищі показники ІМТ у пацієнтів IV групи порівняно з представниками II та III клінічних груп ($p < 0,05$).

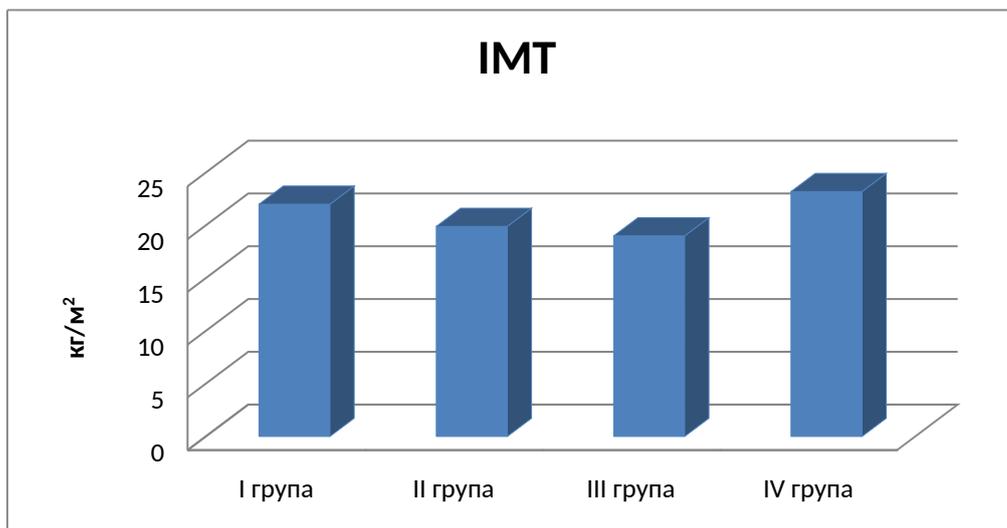


Рис.6. Показники індексу маси тіла в дітей груп спостереження.

З огляду на значну роль спадкових факторів у патогенезі бронхіальної астми, проведено кількісну оцінку обтяженості сімейного анамнезу atopічними захворюваннями з використанням генеалогічного індексу (ГІ). У ході порівняльного аналізу встановлено статистично значуще підвищення значень ГІ у пацієнтів із гіпергранулоцитарним патерном запалення (IV група) порівняно з хворими, що мають нейтрофільний фенотип (III група). Водночас, достовірних відмінностей за величиною цього індексу між представниками IV групи та пацієнтами I і II клінічних груп не виявлено (рис. 7).

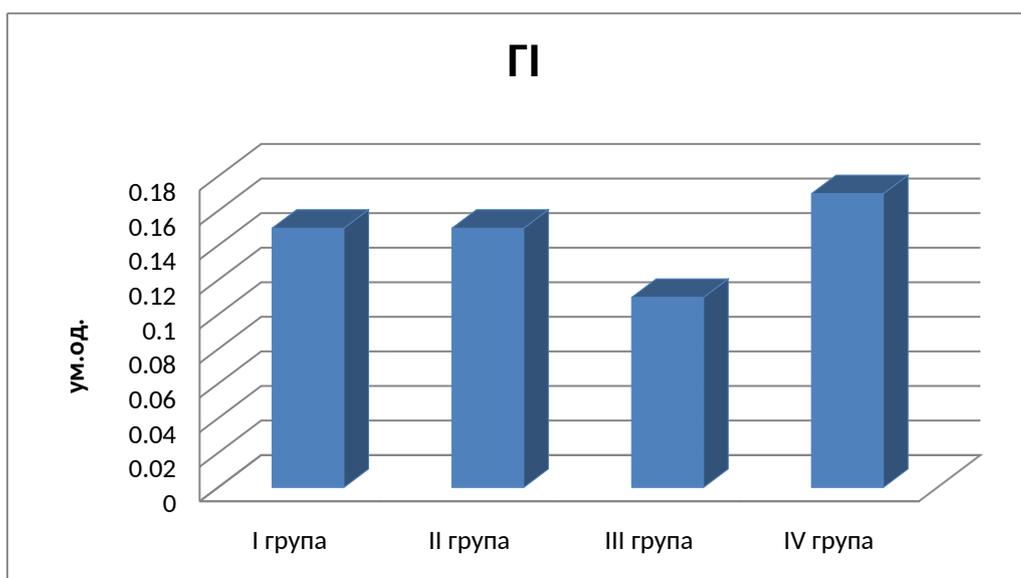


Рис.7. Показники генеалогічного індексу за atopічними захворюваннями в пацієнтів груп спостереження.

Шляхом порівняльного аналізу анамнестичних даних у клінічних групах виявлено специфічні особливості перебігу захворювання залежно від типу запалення. Встановлено, що для нейтрофільного фенотипу БА (III група) характерними є осінньо-зимова сезонність загострень (66,7% випадків) та домінування неспецифічних тригерних чинників у провокації нападів (83,4% спостережень). Натомість, весняні загострення із залученням специфічних тригерних чинників найчастіше фіксувалися у пацієнтів з еозинофільним фенотипом (45,6%). У хворих із гіпогранулоцитарним та гіпергранулоцитарним патернами частка весняних загострень склала 24,0% та 33,3% відповідно. Аналіз тригерних факторів показав, що специфічні стимули (харчові, інгаляційні, побутові алергени) виступали причиною загострення переважно у представників I та II груп (39,0% та 50,0% випадків відповідно). Водночас, клінічною особливістю хворих із гіпергранулоцитарним патерном (IV група) виявилася висока чутливість до зміни метеорологічних умов — метеофактори ініціювали загострення у 75,0% пацієнтів цієї когорти.

Базуючись на виявлених клініко-анамнестичних відмінностях, проведено оцінку ступеня тяжкості перебігу БА (табл. 3.2). Результати свідчать, що тяжкий персистуючий перебіг захворювання достовірно частіше реєструвався у пацієнтів із гіпергранулоцитарним типом запалення порівняно з представниками I, II та III клінічних груп ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2.

Розподіл пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості перебігу хвороби з врахуванням запального паттерну крові, (%)

Клінічні групи	Персистувальний перебіг бронхіальної астми		
	легкий	середньотяжкий	тяжкий
I група	17,6	38,2	44,2
II група	11,7	50	38,3
III група	21,4	35,7	42,9

IV група	-	25	75
P I:II:IV	<0,05	>0,05	<0,05

Поглиблений аналіз критеріїв тяжкості перебігу БА (рис. 8) виявив суттєві особливості у пацієнтів із гіпергранулоцитарним фенотипом. Зокрема, у чверті хворих цієї групи (25,0%) реєструвалися часті епізоди нічних симптомів (понад 1–3 рази на тиждень).

Маркером неконтрольованого перебігу захворювання стала висока потреба у симптоматичній терапії: 33,3% пацієнтів (кожен третій) потребували застосування бронхолітиків короткої дії у дозі, що перевищувала 4 інгаляції на добу. Клінічну картину відсутності контролю над захворюванням у даній когорті підтверджувала висока частота госпіталізацій, яка перевищувала 3 випадки на рік.

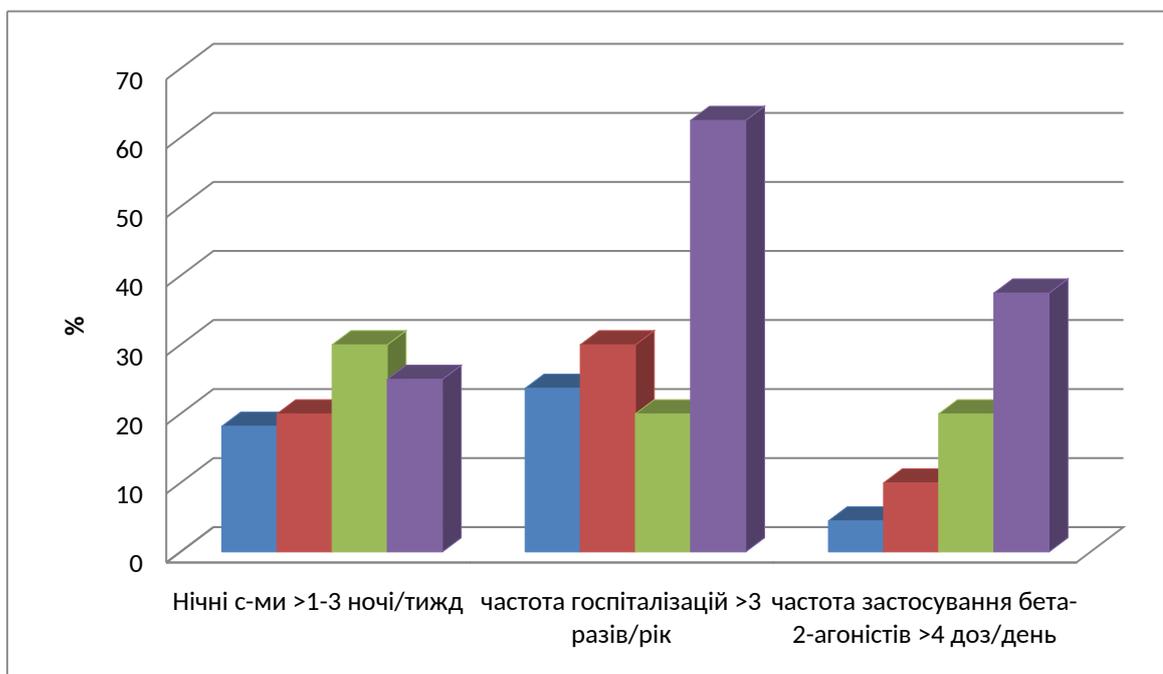


Рис.8. Клінічні показники тяжкості бронхіальної астми в дітей груп спостереження.

Аналіз показників тяжкості у пацієнтів із нейтрофільним фенотипом БА продемонстрував статистично значуще переважання частково контролюваного перебігу захворювання. Клінічно це проявлялося високою частотою нічних симптомів (30,0% випадків). Крім того, 20,0% дітей цієї групи мали потребу у

високих дозах β 2-агоністів короткої дії (понад 4 інгаляції на добу) та часті госпіталізації (понад 3 рази на рік) внаслідок загострень.

Узагальнюючи отримані результати, можна виділити характерні риси досліджуваних фенотипів:

Гіпергранулоцитарний фенотип: асоціюється з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), наявністю шкірних проявів atopії в ранньому анамнезі та високим генеалогічним індексом (ГІ) atopічної обтяженості. Для цього варіанту характерний вплив неспецифічних тригерів та тяжкий, неконтрольований перебіг.

Нейтрофільний фенотип: вирізняється низькими показниками генеалогічного індексу, сезонністю загострень в осінньо-зимовий період та домінуванням неспецифічних тригерних чинників на тлі частково контрольованого перебігу.

Еозинофільний фенотип: притаманний пацієнтам із нормальними показниками фізичного розвитку (ІМТ) та обтяженою спадковістю. Клінічно маніфестує весняними загостреннями у відповідь на специфічні алергени.

Розділ IV

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З УРАХУВАННЯМ ЗАПАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ КРОВІ

Оцінка ефективності інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) у дітей, хворих на бронхіальну астму, залишається одним із ключових напрямів сучасної педіатричної алергології. ІГКС є базисною протизапальною терапією, що забезпечує контроль симптомів, зменшення частоти загострень та покращення функції зовнішнього дихання [8]. Водночас клінічна відповідь на лікування може суттєво варіювати залежно від індивідуальних особливостей імунного запалення, що зумовлює необхідність персоналізованого підходу до терапії.

Особливу увагу привертає аналіз запальних патернів крові, зокрема еозинофільного, нейтрофільного, гіпер- та гіпогранулоцитарного типів запалення [11]. Еозинофільний патерн, який найчастіше асоціюється з атопічною бронхіальною астмою, зазвичай характеризується високою чутливістю до ІГКС та доброю клінічною відповіддю. Натомість у дітей з нейтрофільним або гіпогранулоцитарним запальним профілем ефективність ІГКС може бути нижчою, що проявляється збереженням симптомів та частішими загостреннями навіть на тлі адекватної базисної терапії.

Використання показників периферичної крові, таких як рівень еозинофілів, нейтрофілів та співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, дозволяє не лише об'єктивізувати активність запального процесу, але й прогнозувати відповідь на лікування ІГКС [12]. Таким чином, інтеграція даних клінічного перебігу бронхіальної астми з характеристикою запальних патернів крові сприяє оптимізації терапевтичної стратегії, підвищенню ефективності лікування та зниженню ризику медикаментозного навантаження у дітей.

Виходячи з вищенаведеного нами була проведена динамічна оцінка ефективності застосування ІГКС у пацієнтів груп порівняння. Оцінку проводили за результатами опитувальника АСТ, який віддзеркалює рівень

контролю астми. Оцінка контрольованості захворювання проведена двічі: на початку та через 3 міс лікування ІГКС. Результати оцінки наведені на рис. 9.

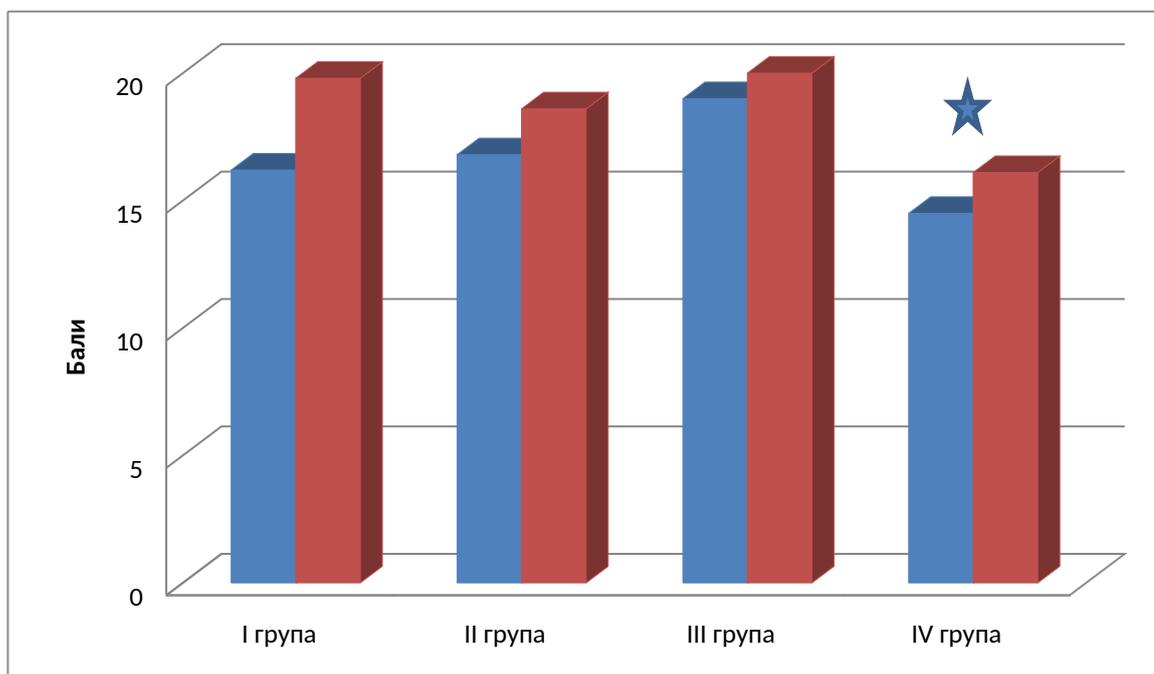


Рис.9. Динамічна оцінка ефективності базисної терапії ІГКС за результатами АСТ-тесті до та після 3 міс. лікування.

Примітка: ★ $p_{III:IV} < 0,05$

Оцінка отриманих даних показала, що в дітей із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові були найнижчі показники контролю бронхіальної астми за результатами АСТ-тесту. Зазначені показники були вірогідно нижчими у дітей IV групи порівняно до представників III групи. Серед пацієнтів I та II груп оцінка контролю астми за АСТ-тестом виявилася майже однаковою.

В подальшому нами оцінена частка дітей груп спостереження в яких перебіг захворювання мав ознаки не контрольованості (АСТ < 16 балів) (рис.10.). Оцінка проведена на початку та наприкінці 3 міс. лікування.

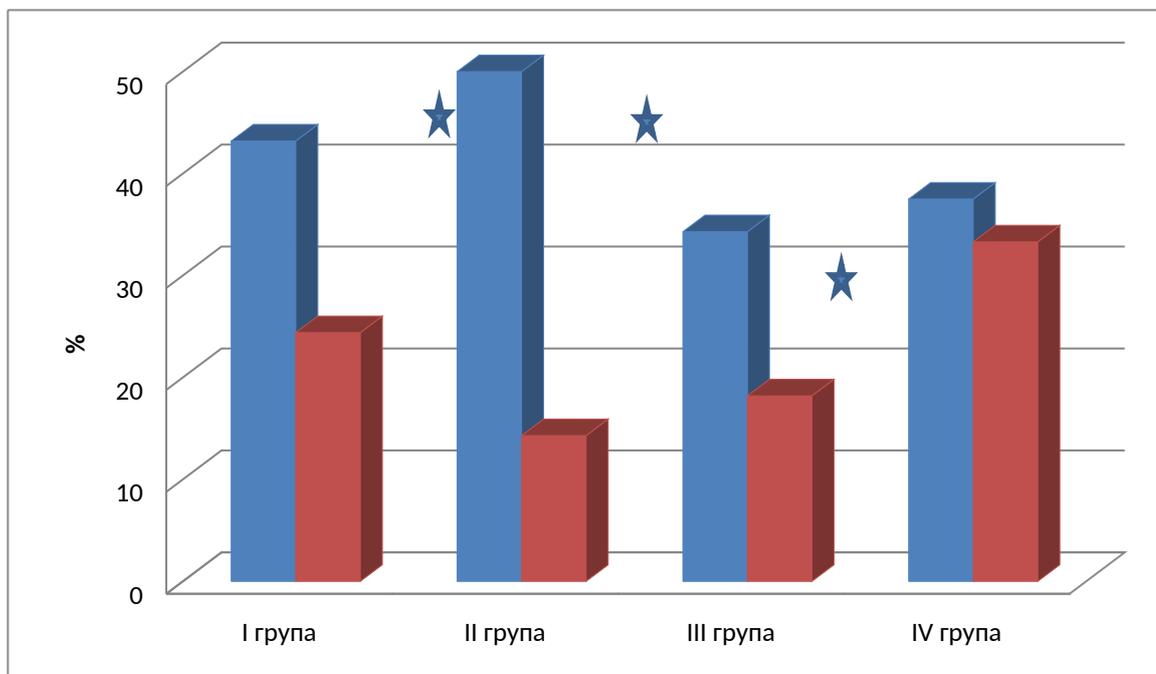


Рис.10. Динамічна оцінка частки пацієнтів груп порівняння (%), що мали ознаки неконтрольованої астми (ACT<16 балів) на початку та наприкінці лікування.

Примітка: ★ $p < 0,05$

Отримані результати показали, що ефективність базисної терапії ІГКС була вищою у пацієнтів II групи, оскільки частка дітей, які мали ознаки неконтрольованої астми зменшилась втричі з 50,0% до 14,3%. Серед пацієнтів I та III груп відбулося зменшення вдвічі частки дітей, в яких була неконтрольована астма. Таким чином, ефективність застосування ІГКС у пацієнтів з еозинофільним запальним патерном крові по відношенню до пацієнтів із гіпогранулоцитарним патерном показала зростання абсолютного ризику (ЗАР) на 17,0%, зростання відносного ризику (ЗВР) - 42,2% при мінімальній кількості хворих (МКХ), яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату -2,1. Водночас ефективність ІГКС порівняно до пацієнтів із нейтрофільним запальним патерном крові дорівнювала: ЗАР - 20,0% , ЗВР – 55,5% при МКХ – 1,8.

Водночас серед представників IV групи відзначена лише помірна динаміка ефективності лікування ІГКС, оскільки зменшення частки

неконтрольованої астми було достатньо помірним: з 37,5% на початку лікування до 33,3% наприкінці спостереження.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що найефективнішою базисна терапія ІГКС була притаманна пацієнтам з еозинофільним запальним патерном крові, що збігається з даними літератури. Майже однаково ефективним зазначена терапія була у дітей, хворих на бронхіальну астму з гіпогранулоцитарним та неїтрофільним запальним патерном крові. Водночас порівняно до еозинофільного запального фенотипу динаміка ефективності була менш виразною. Найменші показники динаміки ефективності лікування ІГКС виявилися у дітей із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові, що потребує більш активного базисного лікування із підвищенням кроку «вгору» або застосуванням імунобіологічної терапії.

Розділ V

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наразі бронхіальна астма розглядається як гетерогенне захворювання, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, для якого описано кілька фенотипів, пов'язаних з віком початку, симптомами, запальними характеристиками та відповіддю на лікування. Визначення запального фенотипу при астмі є дуже корисним, оскільки дозволяє як розпізнати астматичний тригерний фактор, так і оптимізувати лікування.

Виходячи з вищенаведеного, нами було обстежено 120 дітей шкільного віку з бронхіальною астмою (БА). Розподіл на групи за запальними патернами крові дозволив встановити, що найбільшу когорту склали пацієнти з еозинофільним типом (II група, n=60), тоді як найменш чисельною була група з гіпергранулоцитарним (змішаним) типом (IV група, n=12).

Аналіз антропометричних даних виявив суттєву роль нутритивного статусу у формуванні певних фенотипів. Зокрема, пацієнти IV групи мали статистично значущо вищі показники індексу маси тіла (ІМТ) порівняно з еозинофільним та нейтрофільним варіантами. Це підтверджує сучасну концепцію про те, що ожиріння та надлишкова вага виступають модифікуючими факторами, які сприяють формуванню тяжких, змішаних форм запалення.

Особливості маніфестації та генетичної обтяженості:

Встановлено, що в усіх групах домінував фенотип «астма пізнього початку» (дебют після 6 років). Проте IV група (гіпергранулоцитарний тип) продемонструвала специфічну рису: у цій когорті частка дітей із раннім дебютом (до 3-х років) була вдвічі більшою, ніж тих, хто захворів у дошкільному віці.

Генеалогічний аналіз показав, що змішаний тип запалення асоціюється з найвищим ступенем спадкової обтяженості atopічними захворюваннями. Навпаки, нейтрофільний фенотип (III група) характеризувався мінімальними

значеннями генеалогічного індексу, що може свідчити про більший внесок неімунних механізмів та зовнішніх чинників у розвиток захворювання.

Аналіз тригерних чинників дозволив ідентифікувати чітку специфіку: еозинофільний тип: весняна сезонність, реакція на специфічні алергени, нейтрофільний тип: осінньо-зимова сезонність, домінування неспецифічних чинників. Гіпергранулоцитарний тип: критична чутливість до метеорологічних умов (75% пацієнтів). Найбільш несприятливий прогноз щодо тяжкості перебігу встановлено для змішаного (IV) типу запалення. У 75% цих пацієнтів діагностовано тяжкий персистувальний перебіг. Клінічну картину в цій групі доповнювали часті нічні симптоми (25%), висока потреба у бронхолітиках (33,3%) та частота госпіталізацій понад 3 рази на рік.

Ефективність базисної терапії ІГКС. Динамічне спостереження протягом 3-х місяців виявило неоднорідність відповіді на терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС):

Максимальна ефективність: у групі з еозинофільним запаленням, де кількість неконтрольованих випадків зменшилася втричі (з 50,0% до 14,3%).

Помірна ефективність: у пацієнтів із гіпогранулоцитарним та нейтрофільним типами (зменшення частки неконтрольованої астми вдвічі).

Резистентність до терапії: у дітей із гіпергранулоцитарним патерном, де динаміка була мінімальною (з 37,5% до 33,3%).

Це свідчить про те, що змішане гіпергранулоцитарне запалення, яке є предиктором низької чутливості до стандартних доз ІГКС.

ВИСНОВКИ

1. Гіпергранулоцитарний фенотип БА є найбільш клінічно складним варіантом захворювання, що асоціюється з підвищеним ІМТ, високою генетичною обтяженістю по atopії, ранньою маніфестацією та метеозалежністю.

2. Тяжкість захворювання безпосередньо корелює із запальним патерном крові: тяжкий персистувальний перебіг вірогідно частіше реєструється при

змішаному гіпергранулоцитарному типі запалення (75% випадків), тоді як еозинофільний та нейтрофільний типи частіше мають середньотяжкий перебіг.

3. Нейтрофільний варіант БА характеризується специфічною «холодовою» сезонністю та меншою залежністю від спадкового фактора, що потребує врахування впливу зовнішнього середовища при плануванні профілактичних заходів.

4. Ефективність базисної терапії суттєво варіює: еозинофільний патерн демонструє найкращу відповідь на ІГКС, зокрема по відношенню до пацієнтів із гіпогранулоцитарним патерном: ЗАР- 17,0%, ЗВР - 42,2% при МКХ - 2,1, а порівняно до пацієнтів із нейтрофільним запальним патерном крові дорівнювала: ЗАР -20,0% , ЗВР – 55,5% при МКХ – 1,8.

5. Гіпергранулоцитарний запальний патерн демонструє ознаки відносної стероїдорезистентності, зберігаючи низькі показники контролю за АСТ-тестом навіть після 3 місяців лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На етапі встановлення діагнозу та вибору базисної терапії доцільно проводити оцінку запального патерну крові (визначення рівнів еозинофілів та нейтрофілів) для прогнозування відповіді на ІГКС.

2. Пацієнтам з еозинофільним типом доцільно призначати стандартні дози ІГКС як першу лінію терапії.

3. При нейтрофільному типі слід приділяти особливу увагу елімінації неспецифічних тригерів та профілактиці загострень в осінньо-зимовий період.

4. Корекція терапії при гіпергранулоцитарному патерні: У разі виявлення змішаного типу запалення необхідно розглядати тактику «крок угору» (підвищення дози ІГКС) або раннє залучення імунобіологічної терапії, оскільки стандартні режими часто є недостатніми для досягнення контролю.

5. Моніторинг контролю: Оцінку ефективності лікування за допомогою АСТ-тесту у групах ризику (особливо IV група) проводити не рідше ніж раз на 3 місяці для своєчасної корекції терапевтичної схеми

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 update. Available from: <https://ginasthma.org>.
2. Alizadeh Bahmani AH, Vijverberg SJH, Hashimoto S, Wolff C, Almqvist C, Bloemsma LD, et al. Association of blood inflammatory phenotypes and asthma burden in children with moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res.* 2024;10(6):00222-2024. PMID: 39687398.
3. Papadopoulos NG, Bacharier LB, Jackson DJ, Deschildre A, Phipatanakul W, Szeffler SJ, et al. Type 2 inflammation and asthma in children: a narrative review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(9):2310-2324. PMID: 38878861.
4. Asseri AA. Distinguishing childhood asthma exacerbations from stable asthma: the utility of inflammatory white blood cell biomarkers. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(15):1663. PMID: 39125539.
5. Fitzpatrick AM, Grunwell JR, Cottrill KA, Mutic AD, Mauger DT. Blood eosinophils for prediction of exacerbation in preschool children with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(5):1485-1493.e8. PMID: 36738927.
6. Gaietto K, Han YY, Rosser FJ, Forno E, Canino G, Marsland AL, Celedón JC. Inhaled corticosteroid response in youth with asthma and history of child maltreatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024 Oct;35(10):e14252. PMID: 39350699.
7. Pilia MF, Espejo-Castellanos D, Romero-Mesones C, Muñoz-Gall X, Ojanguren-Arranz I. Glucocorticoid treatment in severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2025 Nov 28: (Online ahead of print). PMID: 41237810.
8. Ramadan AA, Gaffin JM, Israel E, Phipatanakul W. Asthma and corticosteroid responses in childhood and adult asthma. *Clin Chest Med.* 2019;40(1):163-177. PMID: 30691710.
9. Indolfi C, Klain A, Capuano MC, Colosimo S, Rappillo 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.

10. Nacaroglu A, et al. (review on eosinophil levels and steroid response in childhood asthma). *Romanian J Pediatr*. 2025;74(2):121.
11. Eller MCN, Pierantozzi Vergani K, Saraiva-Romanholo BM, et al. Bronchial eosinophils, neutrophils, and CD8+T cells influence asthma control and lung function in schoolchildren and adolescents with severe treatment-resistant asthma. *Respir Res*. 2022;23:335.
12. Asseri AA. (MDPI article version of inflammatory biomarkers in childhood asthma exacerbations) *Diagnostics*. 2024;14(15):1663.
13. Chung KF. Obesity-associated asthma: an important asthma phenotype. *Proc Am Thorac Soc*. 2023;20(2):112-21.
14. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157-71.
15. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and Management of Steroid-Resistant Asthma. *Chest*. 2020;163(3):511-23.
16. Tsiavia T, Henny J, Goldberg M, et al. Blood inflammatory phenotypes were associated with distinct clinical expressions of asthma in adults from a large population-based cohort. *EBioMedicine* 2022; 76: 103875.
17. Håkansson KEJ, Guerrero SC, Backer V, et al. Burden and unmet need for specialist care in poorly controlled and severe childhood asthma in a Danish nationwide cohort. *Respir Res* 2023; 24: 173. doi: 10.1186/s12931-023-02482-7
18. Flinkman E, Vähätalo I, Tuomisto LE, et al. Association between blood eosinophils and neutrophils with clinical features in adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 811–821. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.025
19. Wei Q, Liao J, Jiang M, et al. Relationship between Th17-mediated immunity and airway inflammation in childhood neutrophilic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17: 4. doi: 10.1186/s13223-020-00504-3
20. Andrenacci B, De Filippo M, Votto M, Prevedoni Gorone MS, De Amici M, La Grutta S, et al. Severe pediatric asthma endotypes: current limits and future perspectives. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(8):675–90.

21. Skov FR, Sultan T, Fischer-Rasmussen K, Chawes BL, Stokholm J, Vahman N, et al. Type 2-high airway inflammation in childhood asthma distinguishes a more severe phenotype. *Pediatr Allergy Immunol.* 2025;36(2): e70032.
22. Maria Elisa Di Cicco , Diego Peroni , Gian Luigi Marseglia, Amelia Licari Unveiling the Complexities of Pediatric Asthma Treatment: Evidence, Controversies, and Emerging Approaches *Paediatr Drugs.* 2025 Mar 22;27(4):393–404.
23. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagnoon M, Hu J, Liu AH, et al. Mepolizumab for Urban Children with Exacerbation-Prone Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(8):723-33.
24. Victor Gonzalez-Uribe, Sergio J. Romero-Tapia and Jose A. Castro-Rodriguez Asthma Phenotypes in the Era of Personalized Medicine. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 6207. <https://doi.org/10.3390/jcm12196207>
25. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes — How Should They Guide Evaluation and Management? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):1-12.
26. McDowell PJ, Heaney LG. Different Phenotypes and Endotypes of Severe Asthma. *Allergy.* 2020 Feb;75(2):302-310.
27. Bonnesen B, Jensen J-US, Mathioudakis AG, Corlateanu A and Sivapalan P Promising treatment biomarkers in asthma. *Front. Drug Saf. Regul.* 2023.3:1291471.
28. McIntyre AP, Viswanathan RK. Phenotypes and Endotypes in Asthma. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1426:119-142.
29. Bakakos, P. Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *J. Pers. Med.* 2022, 12, 1853.
30. Schleich F, Graff S, Bougard N, Frix AN, Peerboom S, Demarche S, Guissard F, Paulus V, Henket M, Calmès D, Moermans C, Louis R. [Asthma in clinical practice: from inflammatory phenotypes to personalized treatment]. *Rev Med Liege.* 2022 May;77(5-6):289-294.
31. Papapostolou N., Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. *J. Pers. Med.* 2022;12:1162.

31. Porpodis K., Tsiouprou I., Apostolopoulos A., Ntontsi P., Fouka E., Papakosta D., Vliagoftis H., Domvri K. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *J. Pers. Med.* 2022;12:1093.
32. Papaioannou A.I., Fouka E., Ntontsi P., Stratakos G., Papiris S. Paucigranulocytic Asthma, Potential Pathogenetic Mechanisms, Clinical Features and Therapeutic Management. *J. Pers. Med.* 2022;12:850.