

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

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

**Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису**

Буринюк-Глов'як Христина Петрівна

УДК: 616.248-053.2-07-085.357:612.015.32

**ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІЧНО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ФОСФОРНО-
КАЛЬЦІЄВОГО ТА ВУГЛЕВОДНЕВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ НА ТЛІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

22. Охорона здоров'я

228. Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
Результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Х.П. Буринюк-Глов'як

Науковий керівник: Колоскова Олена Костянтинівна, доктор медичних наук,
професор

Чернівці - 2021

АНОТАЦІЯ

Буринюк-Глов'як Х.П. Клінічно-параклінічні особливості регуляції фосфорно-кальцієвого та вуглеводневого обміну у хворих на бронхіальну астму дітей на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними препаратами – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Метою роботи було для підвищення ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку вивчити показники вуглеводневого обміну, маркери фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляцію залежно від обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів. Для досягнення мети роботи і виконання поставлених завдань методом простої випадкової вибірки комплексно обстежено когорту зі 158 дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму (пБА). За величиною еквіпотентних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), які у складі базисної терапії БА отримували обстежені пацієнти, створено три клінічні групи порівняння. Першу (I) групу утворили 57 дітей, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у низьких дозах (36,1 %), II (другу) групу порівняння сформували 60 пацієнтів, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у середніх дозах (38,0 %), а III (третью) групу – 23 їх однолітка, які контролювали БА за допомогою високих доз ІГКС (14,5 %). З урахуванням сумарної тривалості курсів базисного протизапального лікування препаратами ІГКС, 52 дітей (36,1 %), які впродовж від одного до двох років отримували в середньому 2,13 курсів лікування ІГКС, увійшли до складу групи А, і 79 хворих, які сумарно отримували у середньому 4,21 курсів ІГКС впродовж 3-х років та більше створили групу Б. Контрольною групою виступали 27

пацієнтів, які не одержували жодного курсу протизапального лікування ІГКС, оскільки при актуальному обстеженні у них був визначений дебют БА. За основними клінічними ознаками групи вважалися співставними.

У клінічних групах порівняння, сформованих з урахуванням призначення еквіпотентних доз препаратів ІГКС у режимі низьких, середніх і високих доз, однією з найбільш вагомих анамнестичних ознак виявилася характеристика вигодовування дітей на 1-му році життя. Так, у роботі показано, що штучний характер вигодовування на 1-му році життя дітей, які в подальшому хворіли на БА, значно підвищував ризик потреби у високих дозах ІГКС як препаратів базисного лікування (відносно контрольної групи: СШ=6,0, ВР=1,9, АР=38,4 %; відносно І групи: СШ=3,0, ВР=1,6, АР=26,1 %). У роботі показано, що у І, II і III групах хворих найчастіше персистування хвороби мало середньо-тяжкий характер, а за фенотипу астми раннього дебюту зростали шанси призначення ІГКС у складі базисної протизапальної терапії: у режимі низьких еквіпотентних доз (СШ=4,3); середніх доз (СШ=4,0); високих доз (СШ=4,3). У хворих III групи найчастіше траплялися ознаки змішаної форми захворювання, що підвищувало шанси призначення високих доз ІГКС (СШ=2,7), проте коморбідність з алергічним ринітом відмічалася рідше з кращим контролем над його симптомами за шкалою TNSS. У хворих III групи порівняно з представниками І групи вірогідно зростав ризик перевищення вмісту загального IgE у сироватці крові - значення 600 МО/мл (СШ=3,2), а також шанси перевищення сироваткового вмісту IL-4 - значення 8 пг/мл (СШ=4,0).

У роботі показана тенденція до зниження співвідношення ОФВ1 до ФЖЕЛ (індекс Генслера), у клінічних групах порівняння у міру збільшення навантаження препаратами ІГКС. Зокрема, шанси зменшення даного індексу менше 0,9 ум.од., свідчило про збереження прихованого бронхоспазму, у хворих III групи порівняно з представниками І групи становили: СШ=2,1, ВР=1,4, АР=18,7 %. Результати бронхопровокаційної стандартної проби з фізичним навантаженням свідчили про статистично вірогідне переважання реакції бронхоспазму (ІБС більше 15 %) у хворих III групи порівняно до дітей І групи

(СШ=2,7), а у кожного п'ятого хворого (22,2 %) ІБС перевищував 20 % від вихідних значень ОФВ₁. При цьому шанси перевищення ІБД у відповідь на інгаляцію 200 мкг сальбутамолу більше 35 % у хворих ІІІ групи відносно пацієнтів І групи становили: СШ=3,0, ВР=1,5, АР=25,3 %.

Важливі результати отримано при аналізі ефективності швидко-допоміжної терапії нападів пБА в умовах стаціонару у дітей з альтернативним обсягом базисного лікування препаратами ІГКС. Діти ІІІ групи в переважній більшості випадків (69,6 %) отримували комплекс препаратів β2-агоністів зі холінолітиками та системними глюкокортикостероїдами (СГКС), що по відношенню до контрольної групи характеризувалося статистично значущим ризиком даної події (СШ=6,0).

Проведений аналіз обміну глюкози при госпіталізації хворих до стаціонару дозволив встановити, що частота рівня глікемії більше 5,5 ммоль/л у І клінічній групі становила 64,3 %, у ІІІ групі - 50,0 % ($p>0,05$), а у ІІ клінічній групі - 25,7 % ($p_{I,II,III}<0,05$). Після проведення забору крові для визначення рівня глікемії через дві години після стандартного сніданку показало, що частота глікемії більше 5,5 ммоль/л мала місце у всіх хворих ІІІ групи, 40,0 % хворих ІІ групи і лише у чверті дітей І клінічної групи ($p_{I,II,III}<0,01$).

Проведено визначення концентрації у сироватці крові аутоантитіл до інсуліну (IgGins), які відносяться до класу IgG, у дітей груп порівняння. У І групі вміст IgGins становив $17,7\pm 2,31$ Од/мл, у ІІ групі - $22,5\pm 4,97$ Од/мл, у ІІІ групі - $26,1\pm 8,43$ Од/мл ($p>0,05$), а клініко-епідеміологічний ризик вмісту IgGins більше 10,0 од/мл у пацієнтів ІІІ групи відносно хворих І групи був наступним: СШ=1,8, ВР=1,4, АР=15,2 %. Не виявлено ознак пригнічення кортизол-продукувальної функції наднирників у дітей клінічних груп порівняння, оскільки у хворих І групи середній вміст кортизолу сироватки крові становив $138,9\pm 8,31$ нмоль/л, у представників ІІ групи - $135,2\pm 9,74$ нмоль/л, у пацієнтів ІІІ групи - $138,3\pm 7,32$ нмоль/л, у дітей контрольної групи - $142,3\pm 51$ нмоль/л ($p>0,05$).

У роботі показано, що вміст у сироватці крові та сечі хворих дітей кальцію і фосфору за середніми значеннями відповідав показникам норми і не залежав

від обсягу базисного лікування ІГКС. Рівень кальціємії більше 2,4 ммоль/л траплявся у 56,3 % хворих III групи і статистично значуще переважав над результатами, отриманими у I групі пацієнтів (32,5 % випадків, $p=0,05$). Отримані результати визначення середніх рівнів паратгормону та вітаміну D, які регулюють фосфорно-кальцієвий обмін, показали, що вони не залежали від обсягу базисного лікування ІГКС, проте встановлене зменшення вмісту вітаміну D та тенденція до підвищеного рівня паратгормону у сироватці крові дітей III групи. Так, концентрація вітаміну D менше 30,0 нг/мл найчастіше траплялася у хворих III групи, що сягало 21,7 % випадків, і жодного разу не була відмічена у контрольній групі ($p<0,01$). Концентрація паратгормону у сироватці крові менша за 10 пг/мл у хворих I групи реєструвалась у 43,2 % випадків, у дітей II групи – 54,2 % спостережень, а у представників III групи – у 80,0 % хворих ($p<0,05$).

Відповідно до мети і завдань дослідження, вивчено клінічно-параклінічні особливості перебігу персистувальної БА у групах хворих шкільного віку з альтернативною тривалістю базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС.

Всупереч відсутності принципових відмінностей за формою астми, терміном її дебюту в групах А і Б, серед пацієнтів групи А переважали хворі на середньо-тяжку астму, а серед дітей групи Б – пацієнти з тяжким перситуванням БА (в обох випадках $p<0,05$), що при однаковій тривалості астми (у середньому 5,1 роки у групі А та 5,7 роки у групі Б) підкреслювало виразнішу її тяжкість в останніх зі відповідно вищими шансами тяжкого перситування БА (СШ=5,9).

У роботі показано, що коморбідний перебіг астми з алергічним ринітом вірогідно частіше траплявся у хворих групи Б (69,6 % проти 51,9 %) та у 91,1 % спостережень перситував цілорічно з відповідним зростанням шансів порівняно до хворих групи А (СШ=4,6) та важчим клінічним перебігом при оцінці за шкалою TNSS (у середньому $5,5\pm 0,29$ балів проти $3,7\pm 0,40$ балів у групі А та $2,9\pm 0,58$ балів у контрольній групі; $p_{A,K:B}<0,05$). У роботі показано, що у хворих групи Б порівняно до дітей групи А та контролю переважала виразна шкірна гіперчутливість до епідермальних, пилоквих та харчових алергенів, а клінічні

прояви алергії в анамнезі характеризувалися частішою реакцією на медикаменти та полівалентною сенсibilізацією.

Переважаючо еозинофільний запальний паттерн у хворих групи Б підтверджували показники клініко-епідеміологічного ризику відносної еозинофілії крові більше 7 % відносно дітей, які отримували базисне лікування ІГКС упродовж не більше 2-х років: СШ=3,1, ВР=1,7, АР=27,6 %. Проведений аналіз показників киснезалежної мікробіцидності еозинофілів крові за НСТ-тестом за Віллоксоном, дозволив підтвердити, що активація даного метаболізму еозинофільних гранулоцитів відбувалася у групі Б у 62,0 % пацієнтів, а у групі А – у 17,0 % випадків ($p < 0,0001$).

У роботі показано, що у дітей, які в комплексі базисного лікування персистувальної БА отримували ІГКС упродовж трьох років та більше сумарно, основні спірографічні показники були гіршими, ніж у дітей групи А та контрольної групи. Так, шанси зменшення ОФВ на 1 секунді менше 80 % від норми, у дітей групи Б були вірогідно вищими, ніж у хворих групи А і становили: СШ=2,5, ВР=1,5, АР=22,3 %, результати індексу бронходилатції, які перевищували 10% від вихідного значення, траплялися у 30,8 % хворих групи А та 50,7 % дітей групи Б ($p < 0,05$), ризик результатів показника лабільності бронхів більше 15 % (СШ=2,1, ВР=1,4, АР=17,8 %).

У роботі проведено поглиблений аналіз показників вуглеводного обміну у групах дітей з альтернативною тривалістю призначення препаратів ІГКС у складі базисної терапії пБА, який показав, що засвоєння глюкози було порушеним. Так, при поступленні до стаціонару перевищення рівня глікемії натщесерце значення 5,5 ммоль/л визначалося у 45,0 % дітей групи А, 42,6 % хворих групи Б та у 46,7 % школярів контрольної групи, то через дві години після стандартного сніданку наведений рівень вмісту глюкози крові реєструвався відповідно у 71,4 %, 11,1 % спостережень ($p < 0,0001$), і не траплявся у жодному випадку дітей контрольної групи. Більш глибокі порушення засвоєння глюкози у дітей групи Б відображалися у результатах визначення середнього вмісту (IgGins), який у хворих групи А становив $17,3 \pm 3,78$ Од/мл, а групи Б – $22,8 \pm 3,61$

Од/мл та дітей контрольної групи – $15,5 \pm 3,69$ Од/мл (в усіх випадках $p > 0,05$), а перевищення вмісту аутоантитіл до інсуліну у периферичній крові більше 10 Од/мл мало місце у 41,7 % хворих групи А, 67,9 % пацієнтів групи Б ($p < 0,05$).

У роботі показано, що середні показники вмісту кальцію і фосфору у сироватці крові та сечі хворих з альтернативною тривалістю призначення препаратів ІГКС принципово не відрізнялися, що могло забезпечуватися, зокрема, напруженістю регуляторних систем. Так, середній вміст вітаміну D у сироватці крові дітей групи А становив $44,7 \pm 1,95$ нг/мл, у дітей групи Б – $40,2 \pm 1,42$ нг/мл ($p = 0,05$), що підкреслювало антагоністичну взаємодію між глюкокортикостероїдами та вітаміном D. Так, зменшення сироваткової концентрації вітаміну D нижче оптимальної (менше 30 нг/мл) у хворих групи Б відносно контрольної групи мало наступні показники ризику: СШ=6,1, ВР=1,8, АР=38,0 %. Показано, що концентрація паратгормону у сироватці крові у середньому у хворих групи А становила $15,5 \pm 7,59$ пг/мл, групи Б – $17,2 \pm 6,96$ пг/мл та групи контролю – $41,1 \pm 12,20$ пг/мл ($p > 0,05$). Отже, зазначені результати свідчать про те, що підтримання нормального вмісту кальцію у сироватці крові у хворих групи Б досягається за рахунок підвищеного синтезу паратгормону на тлі зменшення концентрації вітаміну D у сироватці крові внаслідок антагонізму між ним та глюкокортикостероїдними препаратами.

Таким чином, дисертаційне дослідження поглиблює знання про патогенетичні механізми розвитку порушень вуглеводного та фосфорно-кальцієвого обміну за різного обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів дітей, хворих на бронхіальну астму.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, глюкокортикостероїди, обмін вуглеводів, лікування.

ANNOTATION

Buryniuk-Hloviak H.P. Clinical-Paraclinical Peculiarities of Phosphorus-Calcium and Carbohydrate Metabolism Regulation in Children Suffering from Bronchial Asthma and Underlying Basic Therapy with Glucocorticoids – Qualification scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain an academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 228 – Pediatrics. – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

In order to improve the efficacy of anti-inflammatory treatment of bronchial asthma in children of a school age the objective of the research was to study the parameters of carbohydrate metabolism, markers of phosphorus-calcium metabolism and their regulation depending on the volume and period of the basic anti-inflammatory treatment with inhalation glucocorticoids. To achieve the purpose and carry out the tasks assigned the cohort of 158 children of a school age suffering from persisting bronchial asthma (pBA) were examined comprehensively by means of simple random sampling. Three clinical groups of comparison were formed according to the amount of equipotential doses of inhalation glucocorticoids (iGC) included into the basic therapy of BA received by the patients examined. The first (I) group included 57 children who received iGC in the regimen of equipotential iGC in low doses (36,1 %), II (second) group included 60 patients who received iGC in the regimen of equipotential iGC in average doses (38,0 %), and III (third) group – their 23 peers who controlled BA by means of high doses of iGC (14,5 %). Considering the total period of courses of basic anti-inflammatory treatment by means of iGC, 52 children (36,1 %) who on an average received 2,13 courses of iGC treatment from one to two years were included into A group. 79 patients who totally received 4,21 courses of GC during three years on an average formed B group. The control group included 27 patients who did not receive any course of anti-inflammatory treatment with iGC, since their

comprehensive examination found BA debut. The groups were considered to be matched by the main clinical signs.

One of the most valuable signs from the past medical history found in the clinical groups of comparison formed with consideration of equipotential doses of iGC administered in the regimen of low, average and high doses was a type of feeding children under one year of age. Thus, formula feeding of children under one year of age who further developed BA was found to increase the risk of high doses of iGC as the drugs of basic treatment required (concerning the control group: OR=6,0, RR=1,9, AR=38,4 %; concerning I group: OR=3,0, relative risk (RR)=1,6, absolute risk (AR) =26,1 %). The research indicated that in I, II and III groups of patients the diseases persistence was most often of a moderate-severe character, and with early asthma debut the chances to include iGC into the basic anti-inflammatory therapy increased: in the regimen of low equipotential doses (OR=4,3); average doses (OR=4,0); high doses (OR=4,3). The signs of a mixed form of the diseases occurred in III group of patients more often which increased the chances to indicate high doses of iGC (OR=2,7), though comorbidity with allergic rhinitis was found less frequently and better control over its symptoms by the Total Nasal Symptom Score (TNSS). The patients of III group in comparison with the representatives from I group the risk of a high content of total IgE in the blood serum increased reliably to the value of 600 MO/ml (OR=3,2), as well as the chances of an increased IL-4 in the blood serum to the value of 8 pg/ml (OR=4,0).

The research found a tendency to reduced ratio of forced expiratory vital capacity (FEV₁) to forced inhaled vital capacity (FVC) (FEV₁/FVC – Gensler index) in the clinical groups of comparison with increasing load by iCG. Thus, the chances of the index decrease less than 0,9 standard units which was indicative of latent bronchial spasm maintained among the patients from III group in comparison with the representatives of I group were the following: OR=2,1, RR=1,4, AR=18,7 %. The results of bronchial provocation test with physical exercises were indicative of statistically reliable prevailing bronchial spasm reaction (bronchial spasm index (BSI) more than 15 %) in patients from III group in comparison with the children of I group

(OR=2,7). BSI was 20 % higher than the initial indices of FEV₁ in every fifth patient (22,2 %). At the same time, the chances of 35 % increase of BSI in the patients from III group in comparison with I group in response to Salbutamol inhalation in the dose of 200 mkg were the following: OR=3,0, RR=1,5, AR=25,3 %.

Analysis of the effect of the rapidly adjuvant therapy of pBA attacks in children at hospitals with an alternative amount of the basic treatment by means of iGC obtained important results. The children from III group in the majority of cases (69,6 %) received a complex of drugs β 2-agonists with cholinergic antagonists and systemic glucocorticoids, which was characterized by a considerable risk of the event (OR=6,0) in comparison with the control group.

Analysis of glucose metabolism made on admission of patients to the hospital enabled to determine that glycemia level more than 5,5 mmol/L in I clinical group was 64,3 %, in III group - 50,0 % ($p>0,05$), and in II clinical group - 25,7 % ($p_{II:I,III}<0,05$). When blood was taken two hours after standard breakfast, glycemia rate more than 5,5 mmol/L was found in all the patients from III group, 40,0 % of patients from II group and only a quarter of children from I clinical group ($p_{I,II:III}<0,01$).

The concentration of autoantibodies to insulin belonging to IgG class in the blood serum was determined in the children from the groups of comparison. In I group IgGins content was $17,7\pm 2,31$ U/ml, in II group - $22,5\pm 4,97$ U/ml, in III group - $26,1\pm 8,43$ U/ml ($p>0,05$). Clinical-epidemiological risk of IgGins content more than 10,0 U/ml in patients from III group in comparison with I group was the following: OR=1,8, RR=1,4, AR=15,2 %. The signs of inhibition of cortisol-producing function of the adrenal glands were not found in children from the clinical groups of comparison, since an average content of serum cortisol in patients from I group was $138,9\pm 8,31$ nmol/L, in representatives from II group - $135,2\pm 9,74$ nmol/L, in patients from III group - $138,3\pm 7,32$ nmol/L, and in children from the control group - $142,3\pm 6,51$ nmol/L ($p>0,05$).

The research showed that the content of calcium and phosphorus in the blood serum and urine of sick children by their average values was equal to the norm and it did not depend on the amount of the basic treatment with iGC. Calcemia level more

than 2,4 mmol/L was found in 56,3 % of patients from III group and was statistically significant prevailing over the results obtained in I group of patients (32,5 % cases, $p=0,05$). The results obtained concerning average levels of parathyroid hormones and vitamin D regulating phosphorus-calcium metabolism showed that they did not depend on the amount of the basic treatment with iGC. Meanwhile, a lower content of vitamin D and a tendency to an increased level of parathyroid hormone in the blood serum of children from III group were found. Thus, vitamin D concentration less than 30,0 ng/ml occurred most often in patients from III group – in 21,7 % of cases, and it was not found in the control group at all ($p<0,01$). Parathyroid hormone concentration in the blood serum less than 10 pg/ml in patients from I group was registered in 43,2 % of cases, among children from II group – 54,2 % cases, and in representatives of III group – in 80,0 % of patients ($p<0,05$).

According to the objective and tasks of the research clinical-paraclinical peculiarities of persisting BA were studied in the groups of patients of a school age with an alternative duration of basic anti-inflammatory therapy by means of iGC.

Contrary to the lack of principal differences by the form of asthma, terms of its debut in A and B groups, moderate-severe form was found mainly among the patients of A group, and severe persisting BA was diagnosed in B group (in both cases $p<0,05$), which with similar duration of asthma (on an average 5,1 years in A group and 5,7 years in B group) emphasized its more pronounced severity in the latter with higher chances of severe persisting BA respectively (OR=5,9).

The research indicated that comorbid course of asthma and allergic rhinitis occurred more often in patients from B group (69,6 % against 51,9 %) and in 91,1 % of cases it was persisting the whole year with appropriate increase of chances in comparison with patients from A group (OR=4,6) and more severe clinical course according to TNSS estimation ($5,5\pm 0,29$ points on an average against $3,7\pm 0,40$ points in A group and $2,9\pm 0,58$ points in the control group; $p_{A,c:B}<0,05$). The research found that pronounced skin hypersensitivity to epidermal, pollen and food allergens prevailed in patients from B group in comparison with children from A group. Moreover, clinical signs of allergy in the anamnesis were characterized by more

frequent reaction to pharmacological agents and polyvalent sensitization.

Mainly eosinophil inflammatory pattern in patients from B group was confirmed by the indices of clinical-epidemiological risk of relative blood eosinophilia more than 7 % concerning the children who received basic treatment with iGC no more than 2 years: OR=3,1, RR=1,7, AR=27,6 %. Analysis of eosinophil oxygen-dependent microbicidal parameters in the blood by means of non-parametric statistical Wilcoxon test (NPS test) confirmed that activation of metabolism of eosinophil granulocytes occurred in 62,0 % of patients from B group, and in A group – in 17,0 % of cases ($p<0,0001$).

In the course of the study the main spirometry parameters were found to be worse in children who during three years and longer received iGC in the complex of basic treatment of persisting BA than those among children from A group and control group. Thus, the chances of reduced FEV₁ 80 % less than that of the norm were reliably higher among children from B group than among those from A group. They were the following: OR=2,5, RR=1,5, AR=22,3 %. The results of bronchial dilation index more than 10 % from the initial value occurred in 30,8 % of patients from A group and 50,7 % of children from B group ($p<0,05$), the risk of bronchial instability index more than 15 % (OR=2,1, RR=1,4, AR=17,8 %).

A comprehensive analysis of carbohydrate metabolism indices was made in the study involving children from the groups with an alternative duration of iGC administration added to the basic therapy of pBA, which showed that glucose metabolism was disturbed. Thus, on admission to hospital increased glycemia level on an empty stomach in the value of 5,5 mmol/L was found in 45,0 % of children from A group, 42,6 % of patients from B group and 46,7 % schoolchildren from the control group. Two hour later after a standard breakfast the above glucose level was registered in 71,4 % and 11,1 % of cases respectively ($p<0,0001$). It was not detected in any case of children from the control group. Deeper disorders of glucose metabolism in children from B group were found in the results of an average content of antibodies to insulin (IgGins). It was $17,3\pm 3,78$ U/ml in patients from A group, $22,8\pm 3,61$ U/ml in B group, and in the control group of children it was $15,5\pm 3,69$ U/ml (in all the cases $p>0,05$).

An increase content of autoantibodies to insulin in the peripheral blood more than 10 U/ml was registered in 41,7 % of patients from A group, and 67,9 % of patients from B group ($p < 0,05$).

Average indices of calcium and phosphorus level in the blood and urine of patients with an alternative duration of iGC administration were not found to differ principally, which could be maintained by the intensity of the regulatory systems in particular. Thus, an average content of vitamin D in the blood serum of children from A group was $44,7 \pm 1,95$ ng/ml, in B group – $40,2 \pm 1,42$ ng/ml ($p = 0,05$), which was indicative of an antagonistic interaction between glucocorticoids and vitamin D. Thus, lower than that of the optimal serum concentration of vitamin D (less than 30 ng/ml) in patients from B group concerning the control group was characterized by the following risk indices: OR=6,1, RR=1,8, AR=38,0 %. Parathyroid hormone concentration in the blood serum was found to be on an average $15,5 \pm 7,59$ pg/ml in A group, $17,2 \pm 6,96$ pg/ml in B group and $41,1 \pm 12,20$ pg/ml in the control group ($p > 0,05$). Therefore, the results mentioned are indicative of the fact that normal calcium content in the blood serum in patients from B group is maintained at the expense of an increased synthesis of parathyroid hormone with underlying reduced concentration of vitamin D in the blood serum due to antagonism between the vitamin and glucocorticoids.

Thus, the research of the thesis extends the knowledge concerning pathogenic mechanisms promoting development of carbohydrate and phosphorus- calcium metabolism disorders with different volume and duration of basic anti- inflammatory treatment of children suffering from bronchial asthma by means of inhalation glucocorticoids .

Key words: children, bronchial asthma, glucocorticoids, carbohydrate metabolism, therapy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Shakhova O, Buryniuk-Glovyak K, Lobanova T. Peculiarities of Bronchial Hyperactivity in Children with the Phenotype of Late Onset Asthma Depending On Acetylation Status. International Journal of Medical Science and Innovative Research. 2018;3(6):245-51. (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку)

2. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Korotun O, Buryniuk Glovjak K, Diakl M. Peculiarities of Clinical Effectiveness of the Anti-Inflammatory Treatment in Childhood Asthma Depending On Airway Remodeling Risk. International Journal of Medical Science and Innovative Research. 2018;3(5):214-22. (Здобувач запропонувала ідею публікації, проводила обстеження пацієнтів та приймала участь у обробці результатів)

3. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Buryniuk-Glovyak K, Korotun O, Shchudrova T. Clinical and spirographic features of bronchial asthma in schoolchildren depending on the different regimens of basic anti-inflammatory therapy. Wiad Lek. 2020;73(1):31-5. doi:[10.36740/WLek202001105](https://doi.org/10.36740/WLek202001105) (Здобувач виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

4. Буринюк-Глов'як ХП, Колоскова ОК. Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(1):47-51. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199126> (Здобувач провела клінічні дослідження запропонувала ідею публікації, та приймала участь у підготовці статті до друку)

5. Буринюк-Глов'як ХП, Ортеменка ЄП. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків. ScienceRise: MedicalScience. 2019;6:26-31. doi: [10.15587/2519-4798.2019.185635](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.185635) (Здобувач

проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку)

6. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників, у дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму. In:4th International Scientific Conference, Science progress in European countries: new concepts and modern solutions; 2018 Dec28; Stuttgart, Germany. Stuttgart: ORT Publishing and The Center for Scientific Research; 2018, 122-30.. (Здобувач запропонувала ідею публікації, самостійно проводила обстеження пацієнтів та приймала участь у обробці результатів)

7. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персистувальну бронхіальну астму школярів. In:5th International conference Science and society; 2018 Jun 15; Hamilton, Canada. Hamilton: Accent Graphics Communications & Publishing; 2018, p. 293-307. (Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці матеріалів до друку)

8. Буринюк-Глов'як ХП, Мислицька ГО. Особливості перебігу нападів бронхіальної астми у дітей за різної схеми базисного протизапального лікування. В: Матеріали V Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. ВІМСО Journal. 2018;2018:293. (Здобувач виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці матеріалів до друку)

9. Buryniuk-Golovyak KP. Peculiarities of bronchial asthma treatment in children with comorbid chronic allergic rhinitis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют11,13,18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 304.

10. Буринюк-Глов'як ХП. Щодо можливої участі процесів ремоделінгу бронхів у коморбідному перебігу бронхіальної астми і алергічного риніту у дітей

шкільного віку. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:318.

11. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Буринюк ХП, Микалюк ЛВ, Копчук ТГ. Проблеми менеджменту бронхіальної астми за коморбідного перебігу з хронічним алергічним ринітом. В: Матеріали II Конгресу дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю Актуальні питання дитячої оториноларингології; 2018 Жов 12-13; Київ. Київ; 2018, с. 26-7. (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці матеріалів до друку)

12. Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції окремих гормонів у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 283.

13. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Гарас МН. Імунологічні характеристики фенотипу тяжкої бронхіальної астми у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(3):25-6. (Здобувач виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці матеріалів до друку).

14. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. До питання регуляції фосфорно-кальцієвого гомеостазу на тлі базисного лікування глюкокортикостероїдами хворих на бронхіальну астму дітей. В: Матеріали наук.-практ.конф. з міжнар. участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей; 2019 Жов17-18; Чернівці.Київ; 2019, с.26-7 (Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці матеріалів до друку)

15. Буринюк-Глов'як КП. Значение содержания кальция и глюкозы а также кортизол-продуцирующей функции надпочечников, в зависимости от

тяжести течения бронхиальной астмы, у детей школьного возраста. In:XXII International scientific and practical conference Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice; 2020 Jun22- 23; Helsinki, Finland. Helsinki; 2020, p. 132-4.

16. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Крецу НМ. Особливості персистування бронхіальної астми у школярів залежно від кортизол-продукуючої функції надниркових залоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(2):128-133.doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100600 (Здобувач запропонувала ідею публікації, проводила обстеження пацієнтів та приймала участь у обробці результатів)

17. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції кальцієвого гомеостазу у школярів, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдними препаратами.In: International scientific and practical conference New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sep 25-26; Lublin, Poland. Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2020,p. 105-9.doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.29> (Здобувач виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці матеріалів до друку).

18. Buryniuk-Glovyak KP. Glycemia regulation and glyceimic type in children suffering from bronchial asthma. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету;2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 264.

19. Колоскова ОК, Тарнавська СІ, Буринюк-Глов'як ХП, Крецу НМ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей. Патент України № 124386. 2018 Кві 10. (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці матеріалів до друку).

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	20
Вступ	21
Розділ 1. Сучасні підходи до лікувально-профілактичних заходів при бронхіальній астмі у дітей та вплив на вуглеводневий і фосфорно-кальцієвий обміни та їх регуляцію (огляд літератури)	28
1.1. Місце глюкокортикостероїдів у базисному протизапальному лікуванні персистувальної бронхіальної астми у дітей.	28
1.2. Сучасні дані відносно побічних ефектів при застосуванні ІГКС	33
1.2.1. Наукові твердження щодо впливу препаратів ІГКС на функціональну активність вісі «гіпоталамус-гіпофіз-наднирники»	34
1.2.2. Побічні впливи препаратів ІГКС на обмін кальцію і фосфору в організмі	36
1.2.3. Результати досліджень обміну вуглеводнів на тлі використання препаратів ІГКС	42
1.2.4. Вплив терапії препаратами ІГКС на інші органи та системи організму	44
Розділ 2. Матеріал і методи	47
2.1. Загальна характеристика хворих	47
2.2. Методи об'єктивного дослідження	50
2.3. Методи статистичного аналізу	53
2.4. Дотримання принципів біоетики	54
Розділ 3. Особливості персистування бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від обсягу і тривалості базисної терапії препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів	55
3.1. Клінічно-параклінічні особливості персистування бронхіальної астми у дітей за різного обсягу базисного лікування	55
3.2. Клінічно-параклінічні особливості персистування бронхіальної астми у дітей шкільного віку з урахуванням тривалості базисного	83

протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів	
РОЗДІЛ 4. Особливості вуглеводного та фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на персистувальну бронхіальну астму дітей шкільного віку з урахуванням обсягу і тривалості базисного лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів	112
4.1. Обмін глюкози та його регуляція у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням обсягу базисного лікування препаратами ІГКС	112
4.2. Фосфорно-кальцієвий обмін та його регуляція у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням обсягу базисного лікування препаратами ІГКС	118
4.3. Обмін глюкози та його регуляція у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням тривалості базисного лікування препаратами ІГКС	123
4.4. Маркери фосфорно-кальцієвого обміну та його регуляції у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням тривалості базисного лікування препаратами ІГКС	127
РОЗДІЛ 5. Ефективність швидко-допоміжної терапії при персистувальній бронхіальній астмі у дітей залежно від обсягу та тривалості базисної терапії препаратами ІГКС	132
5.1. Швидко-допоміжна терапія у хворих з альтернативним обсягом базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС.	132
5.2. Особливості швидко-допоміжної терапії нападів астми залежно від тривалості курсів базисної терапії препаратами ІГКС	138
Розділ 6. Аналіз та узагальнення	142
Висновки	159
Практичні рекомендації	162
Перелік використаних джерел	163
Додатки	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

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

ВСТУП

Актуальність роботи. Бронхіальна астма - це доволі поширене хронічне запальне захворювання у дітей, в яких неспецифічна гіперчутливість дихальних шляхів супроводжується клінічними ознаками утруднення дихання і обмеження проведення потоку повітря, зокрема непостійними у часі та виразності рецидивними респіраторними симптомами, кашлем, хрипами, задишкою, відчуттям нестачі повітря [1]. Найбільш ефективними в лікуванні астми вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) [2], які запобігають загостренням, покращують роботу легень та якість життя пацієнтів, зменшують кількість госпіталізацій та смертність [3]. Побічні ефекти ІГКС є менш частими та серйозними порівняно з пероральними кортикостероїдами, проте проблеми з безпекою при застосуванні високих доз ІГКС все ще залишаються актуальними [4].

Вплив ІГКС на фосфорно-кальцієвий та вуглеводневий обмін у дітей є ключовими питаннями, що продемонстровано при застосуванні високих доз ІГКС, проте не низьких та середніх [5]. Вважається, що індуковане глюкокортикостероїдами посилення активності остеокластів та пригнічення функції остеобластів, що призводить до резорбції кісток, впливає на ріст і кістковий метаболізм [6] та супроводжується напруженням компенсаторних механізмів. Глюкокортикостероїди здатні посилювати інактивацію вітаміну D шляхом регуляції активності 24-гідроксилази. Внаслідок гідроксилювання бічного ланцюга вітаміну D₃ зменшується вміст 1,25-дигідрокси-холекальцеферолу як фізіологічно найбільш активної форми вітаміну D₃, що підвищує ризик резорбції кістки.

Показаний ефект [7] гіпофункції надниркових залоз в результаті пригнічення вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, який відмічається навіть при застосуванні помірних доз інгаляційних стероїдів [8-9] та зберігається впродовж року після припинення терапії [10].

Сучасні дослідження клінічної і прогностичної ролі імунологічних

маркерів хронічних захворювань, з точки зору накопичення автоантитіл, є доволі перспективними, зокрема, при таких захворюваннях як цукровий діабет I типу, оскільки дозволяють на доклінічному етапі спрогнозувати дебют захворювання [11]. За даними таких досліджень, вони визначаються не більше ніж у 1,0 % в загальній популяції, проте їх асоціація із тривалим та/або високодозовим лікуванням ІГКС у хворих на астму дітей не досліджувалася. Даний аспект є доволі важливим, оскільки підвищене навантаження на острівцевий апарат підшлункової залози спровокованою ІГКС гіперглікемією спричинює гіперінсулінемію та може виступати тригером утворення антитіл до інсуліну [12], а високі дози ІГКС сприяють підвищенню ризику дебюту та прогресування цукрового діабету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [13].

Виходячи з цього, дослідження впливу високодозового та/або тривалого лікування препаратами ІГКС на фосфорно-кальцієвий і вуглеводневий обмін у дітей [14] є актуальним, важливим і до кінця не дослідженим завданням сучасної наукової і практичної педіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету: «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку» № державної реєстрації 0117U002358. Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета: для підвищення ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку вивчити показники вуглеводневого обміну, маркери фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляцію залежно від обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів.

Завдання дослідження:

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

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

3. Оцінити маркери вуглеводного і фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості приймання інгаляційних глюкокортикостероїдів.

4. Встановити особливості регуляції обміну глюкози, кальцію та фосфору залежно від тривалості та обсягу базисної терапії астми за допомогою інгаляційних глюкокортикостероїдних препаратів.

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

Об'єкт дослідження: обмін глюкози кальцію та фосфору у хворих на персистувальну бронхіальну астму дітей.

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

Методи дослідження: клінічні (збір скарг та анамнестичних даних, об'єктивне обстеження), загальні клініко-лабораторні дослідження, біохімічні, інструментальні (спірографія), гістохімічні (тест гранулоцитів із нітросинім тетразолієм), імуноферментний (вміст у сироватці крові інтерлейкінів -4,-5,-8, загального імуноглобуліну Е, вітаміну D, кортизолу, паратгормону, антитіл до інсуліну), математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0»).

Наукова новизна отриманих результатів.

На підставі всебічного аналізу результатів комплексного обстеження

хворих на персистувальну бронхіальну астму дітей отримано науково обгрунтоване нове рішення актуальної задачі педіатрії покращення менеджменту захворювання на підставі аналізу показників вуглеводного обміну, маркерів фосфорно-кльцієвого обміну та їх регуляції залежно від обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів.

Отримано нові дані щодо ролі штучного характеру вигодовування на 1-му році життя як фактора ризику необхідності у призначенні високих доз ІГКС у когорті хворих на бронхіальну астму (СШ=3,0, ВР=1,6, АР=26,1%).

Пріоритетним є отримане наукове підтвердження формування порушеної толерантності до глюкози у хворих, які отримують високі дози ІГКС порівняно з дітьми, які використовують низькі дози даних середників (СШ=4,0, ВР=1,9, АР=33,2 %).

Вперше на підставі вивчення сироваткового вмісту аутоантитіл до інсуліну (IgGIns) у сироватці крові хворих показано, що за використання високих доз та/або при сумарній тривалості терапії більше 3-х років трапляється посилення аутоагресії до острівцевого апарату підшлункової залози зі зростанням шансів активації синтезу IgGIns (відповідно СШ=1,8, ВР=1,4, АР=15,2 % та СШ=3,0, ВР=1,7, АР=26,4 %).

Уперше показано, що незалежно від кумулятивної дози ІГКС, існує статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнем постпрандіальної гіперглікемії та концентрацією IgGIns у сироватці крові ($r=0,5$, $p=0,05$), що значно розширює погляди на побічний вплив даних препаратів на обмін глюкози.

Отримано нові дані щодо значущості 25-гідроксихолекальциферолу (вітаміну D) у хворих, які отримують у складі базисного лікування препарати ІГКС, оскільки при використанні високих доз даних препаратів зменшення його концентрації нижче оптимального має місце у кожного п'ятого хворого (21,7 %, $p<0,001$), що поєднується зі зростанням шансів втрати з сечею кальцію

(СШ=3,8, ВР=1,9, АР=32,4 %) та фосфору (СШ=1,5, ВР=1,2, АР=10,1 %) та корелює з втратою контролю над симптомами астми ($r=-0,24$, $p=0,01$), а також зі посиленням її тяжкості ($r=-0,19$, $p=0,016$). За кумулятивної тривалості застосування препаратів ІГКС більше 3-х років у шість разів зростають шанси зниження сироваткової концентрації вітаміну D нижче оптимального рівня (СШ=6,1, ВР=1,8, АР=38,0 %).

Вперше отримані дані, які свідчать про напруженість і виснаження регуляції фосфорно-кальцієвого обміну прищитовими залозами, оскільки на тлі використання високих еквіпотентних доз ІГКС у 80,0 % хворих трапляється зниження концентрації паратгормону у сироватці крові, і лише у 10,0 % спостережень вміст паратгормону відповідає показникам норми ($p<0,05$).

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі проведеного кластерного аналізу розширено наукові уявлення про фенотипову неоднорідність бронхіальної астми, зокрема, з огляду на відповідь препаратів ІГКС у складі базисної терапії, а також особливості кальцій-фосфорного та вуглеводневого обміну та їх регуляцію.

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

Застосування способу прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей (патент № 124386 UA МПК А61В 5/0205, БДМУ. – №u20109596; заявл. 02.10.2017, опубл. 10.04.2018, бюл.№7) дозволить персоналізувати призначену протизапальну та швидко-допоміжну терапію, уникати життєво небезпечних ускладнень при нападах БА, при цьому запобігати поліпрагмазії, що дозволить досягти як медичного, так соціального і економічного ефектів.

Доведено необхідність у контролі показників обміну глюкози, кальцію та фосфору, а також автоантитіл до інсуліну, вітаміну D та паратгормону, що оптимізує менеджмент астми та покращить якість життя хворих.

Особистий внесок здобувача. Науково-дослідна робота є особистою

працею здобувача. Автором самостійно опрацьовані дані літератури з проблеми, що вивчалася, спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн та методологію. Здобувач самостійно аналізувала дані історій хвороб дітей, хворих на бронхіальну астму, створила клінічні групи порівняння, проводила комплексне обстеження. Дисертантка брала участь у визначенні лабільності бронхів, заборі крові для дослідження, проведенні внутрішньошкірних алергопроб. Здобувачем самостійно створено комп'ютерну базу даних, проведено їх всебічний статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку наукові праці та написані розділи дисертації. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації, забезпечено їх упровадження в практику охорони здоров'я.

Апробація результатів дослідження. Основні положення, висновки та практичні рекомендації обговорювалися та доповідались на: V, VI Медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих учених ВІМСО (Чернівці, 2018-2019 рр.), 100-ій, 101-ій, 102-ій підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2019-2021 рр.), II Конгресі дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика) «Актуальні питання дитячої оториноларингології», (Київ, 12-13 жовтня 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей» (Київ-Чернівці, 17-18 жовтня 2019 р.), XXII th International scientific and practical conference «Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice» (Helsinki, Finland, 22-23 June 2020), International scientific and practical conference «New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine» (Lublin, Republic of Poland, 25-26 September

2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (Київ, 15-16 квітня 2021 р.), науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб», пам'яті видатного українського вченого-педіатра академіка НАМН України В.Г. Майданника, (Київ, 22-23 квітня 2021 р.), IV Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (Чернівці, 19-21 травня 2021 р).

Публікації. За темою наукової роботи опубліковано 19 робіт: 5 статей (з них 2 у фахових виданнях, 3 за кордоном), 13 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів різного рівня, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг роботи. Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 3 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота викладена на 215 сторінках, основний текст займає 143 аркушів. Матеріал ілюстрований у 30 таблицях та 28 рисунках. Показчик літератури містить 224 джерела.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ТА ВПЛИВ НА
ВУГЛЕВОДНЕВИЙ І ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ ОБМІНИ
ТА ЇХ РЕГУЛЯЦІЮ (огляд літератури)

1.1. Місце глюкокортикостероїдів у базисному протизапальному лікуванні персистувальної бронхіальної астми у дітей.

Бронхіальна астма - це хронічне запальне респіраторне захворювання, поширеність якого у світі невпинно зростає. У економічно розвинених країнах основною причиною захворюваності та великих витрат на охорону здоров'я вважають саме дане захворювання [15]. У дитячій популяції попри прогрес у розумінні патогенезу захворювання та чіткі лікувальні настанови, астма все ще виступає значною невирішеною проблемою та навантаженням на систему охорони здоров'я через смертність, необхідність у частій госпіталізації внаслідок тяжких загострень та низький рівень контролю над симптомами [16].

Патогенетичною основою формування астма-фенотипу є запалення та гіперреактивність дихальних шляхів [17], що супроводжуються гіперсекрецією слизу, набряком, формуванням запальних клітинних інфільтратів, ексфоціацією епітеліальних клітин, гіпертрофією непосмугованих м'язів та підслизовим фіброзом [18]. Дані процеси зумовлені активацією клітин імунної системи, зокрема Th2- лімфоцитів [19].

Атопія характеризується високим синтезом IgE у відповідь на алергени навколишнього середовища, на відміну від неатопиків, які синтезують інші типи імуноглобулінів (IgG та IgM), при незначній секреції IgE [20-21]. Ця багатоклітинна відповідь характеризується, перш за все, реакціями еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів CD4+ Т - лімфоцитів, В - лімфоцитів і опасистих клітин [22]. Відомо, що Т-лімфоцити та еозинофіли мають вирішальне значення

у розвитку астми [23], яка піддається лікуванню [24].

Склад клітинних інфільтратів переважно представлений еозинофілами, нейтрофілами, опасистими клітинами, лімфоцитами, базофілами та макрофагами з різним їх кількісним співвідношенням [25], залежно від якого існує поділ на фенотипи бронхіальної астми (БА): еозинофільний, нейтрофільний та пауцигранулоцитарний. Еозинофільний фенотип характеризується посиленою еозинофільною інфільтрацією дихальних шляхів. Наведені імунopatологічні особливості впливають на відповідь хворих на призначену базисну протизапальну терапію, наріжним каменем якої наразі залишаються препарати ІГКС [26]. Так, хворі на еозинофільну БА, як правило, найбільш чутливі до таких лікарських засобів, натомість зазвичай хворі на нейтрофільну астму недостатньо реагують на ІГКС.

Стероїдні протизапальні препарати (глюкокортикостероїди – ГКС) широко використовуються у клінічній практиці з метою контролю над запальним процесом при гострих інфекціях [27-28], септичних станах [29], хронічних бронхообструктивних захворюваннях [30] тощо.

Стратегія лікування БА передбачає дві цільові групи препаратів: засоби контролюючого впливу [31] та швидкодопоміжної терапії, які у свою чергу, представлені наступним чином: (1) інгаляційні β 2-агоністи короткої дії, бронходилататори, (2) інгаляційні антихолінергічні засоби короткої дії та (3) інгаляційні кортикостероїди у низьких дозах та β 2-агоністи тривалої дії. До контролюючих симптомів БА медикаментів відносять ІГКС, β 2-агоністи тривалої дії, кромони та модифікатори лейкотрієнових рецепторів. Окрім того, для досягнення та утримання контролю наразі застосовують: системні глюкокортикостероїди, інгаляційні антихолінергічні засоби тривалої дії, гуманізовані антитіла до IgE та ІЛ-5. На даний час кортикостероїди є найефективнішими препаратами, що використовуються для контролю та лікування астми [32]. Існує чотири основних типи інгаляційних стероїдів, які широко доступні для лікування пацієнтів, а саме; беклометазон дипропіонат,

будесонід, флутиказон пропіонат та мометазон фураат. Відносно новіші молекули інгаляційних стероїдів включають циклесонід та флунізолід [33].

Наразі препарати ІГКС вважаються найбільш ефективними засобами, які використовуються для досягнення контролю над симптомами БА, оскільки вони забезпечують протизапальний ефект шляхом регуляції синтезу прозапальних білків [34-35], впливають на окремі компоненти структурних змін, спричинених астмою (ремоделінг дихальних шляхів), зокрема, новоутворення судин бронхіальної стінки [36].

Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) ефективно контролюють алергічне запалення та гіперреактивність дихальних шляхів, а отже, зменшують ризик загострень БА [37]. Вони можуть зменшити кількість еозинофілів, Т-лімфоцитів, тучних клітин під час запалення дихальних шляхів; пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів і, таким чином, вплинути на частоту загострень астми і бронхоспазм фізичного зусилля [38-40]. Досягнення такого клінічного ефекту задля попередження загострень БА представляє актуальну і невирішену задачу сучасних настанов з лікування і профілактики БА .

Наразі під загостренням БА розуміють «епізоди прогресуючого посилення задишки, кашлю, хрипів або стиснення в грудях, або комбінацію цих симптомів» [41-42], або розцінюють як «погіршення астми, що вимагає застосування системних кортикостероїдів для запобігання серйозних наслідків» [43]. Загострення симптомів (напад БА) є типовим ускладненням захворювання. яке почасти залежить від тяжкості захворювання [44], контрольованості симптомів за допомогою препаратів базисної протизапальної терапії [45] та впливу тригерних чинників.

За даними багатоцентрового дослідження, проведеного у відділеннях невідкладної допомоги у США [46], частота звернень з приводу нападу БА сягала 23 %, проте європейське дослідження показало, що лише близько 7 % усіх пацієнтів із загостренням астми потребують госпіталізації [47]. Водночас, за даними інших дослідників [48], серед хворих на тяжку форму астми

госпіталізація через напади БА трапляється до 40 % випадків, що підкреслює важливість ефективного попередження загострень астми та їх наслідків за допомогою базисного протизапального лікування.

Ефективність ІГКС для купірування нападів БА доведена у порівняльних дослідженнях з плацебо, де показано, що застосування ІГКС у високих дозах (більше 1 мг будесоніду або флутиказону) у пацієнтів з тяжкими загостреннями перевищує ефект плацебо [49]. Разом з тим, проведені дослідження були доволі неоднорідними за тяжкістю астми, дозами, частотою введення ІГКС та оцінкою результатів.

Показано [50], що препарати ІГКС (хоча і у високих дозах: 750 мкг флутиказону двічі на добу впродовж 10 діб) дозволяють доволі ефективно зменшити потребу у використанні системних препаратів при загостреннях БА у дітей, спровокованих перебігом інфекції верхніх дихальних шляхів. При цьому, системні ефекти можуть залежати від типу стероїду та використовуваної дози, особливостей фармакокінетики, типу інгалятора та способу введення з індивідуальними відхиленнями пацієнтів у сприйнятливості та реакції, у відповідь на препарати [51].

Результати рандомізованих сліпих досліджень щодо порівняння ефективності системних та ІГКС надають доволі суперечливі висновки про перевагу системних стероїдів у зменшенні загострень БА [52] чи відсутність різниці в показниках ефективності [53], або вищу ефективність у попередженні загострень щодо ІГКС [54]. Слід зауважити, що переважно такі результати отримані за використання високих доз ІГКС.

Але разом з тим, у пацієнтів, яким призначали системні та ІГКС після виписки, відміна системних кортикостероїдів через 1 тиждень призвела до відновлення рівня оксиду азоту у легеневому експіраті пацієнтів вже через 2 тижні після виписки, незважаючи на продовження прийому ІГКС без зміни у потребі використання препаратів швидкодіючої терапії, або впливу на спірографічні показники [55].

Інгаляційні кортикостероїди у високих дозах як доповнення до системних кортикостероїдів у лікуванні загострень БА та у міжприступному періоді дозволяли досягти зменшення частоти рецидивів [56], проте не впливали на пікову швидкість видиху [57]. На противагу цьому, покращення показників пікової об'ємної швидкості видиху було показане у порівняльному дослідженні з додаванням небулізованого будесоніду проти плацебо до метилпреднізолону у 26 дітей, які страждали на БА середнього ступеня тяжкості [58], хоча невеликий розмір вибірки і ненадійність даного маркера пікфлоуметрії слід враховувати [59]. Дослідження інших авторів [48] показало більшу користь від використання високих доз ІГКС (будесоніду (1500 мкг) при лікуванні загострення середньо-тяжкої і тяжкої форми БА у дітей віком від 2-х до 12 років, проте виключно у підгрупі пацієнтів, які страждають на тяжку астму.

Наукові свідчення у даному розрізі містить систематичний огляд 12 рандомізованих клінічних досліджень, результати яких викладено на шпальтах Кокрайнівської бібліотеки де показана відсутність значущих переваг від додавання ІГКС до системних кортикостероїдів щодо впливу на зменшення частоти нападів захворювання [60].

Слід визнати, що основні настанови та гайдлайнси з лікування БА не дають конкретних рекомендацій щодо місця системних і топічних глюкокортикостероїдів. Так, за даними GINA "ІГКС слід вважати ефективними як частини терапії при загостренні астми ..., дані препарати можуть бути такими ж ефективними, як пероральні кортикостероїди для запобігання рецидивів" [42]. Європейські ж рекомендації є більш стриманими, та за рекомендаціями EPR3 «високі дози ІКС можуть використовуватися при наданні невідкладної допомоги, хоча нинішніх доказів недостатньо, щоб зробити висновки щодо використання саме ІГКС, а не пероральних системних кортикостероїдів, під час загострень захворювання» [61].

1.2. Сучасні дані відносно побічних ефектів при застосуванні ІГКС

Тривале застосування системних стероїдів може мати багато побічних ефектів, зокрема пригнічення темпів росту, збільшення ризику остеопорозу, надниркової недостатності та діабету [62-65]. Якщо побічні ефекти внаслідок тривалого використання пероральних стероїдів здавна і добре відомі, системні ефекти інгаляційних препаратів розглядаються рідше, оскільки саме для усунення побічних ефектів системних стероїдів були розроблені топічні.

За даними літератури [66] побічні ефекти ІГКС можна розподілити за тривалістю виникнення на: 1) короткотермінові ефекти (кашель, дисфонія, кандидоз, зниження базальної секреції кортизолу, АКТГ та кортикотропін-рилізінг фактору, гальмування росту й формування кісток, зниження секреції статевих гормонів); 2) проміжні ефекти (пригнічення вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, зменшення темпів лінійного зростання, зниження щільності кісток, збільшення ваги, синдром Кушинга, перепади настрою, психози, гіпокаліємія, гіперглікемія, стоншення й атрофія шкіри, екхімози, глаукома); 3) довгострокові побічні ефекти (надниркова недостатність і кризи, пригнічення зросту, недосягнення очікуваного зросту у дорослому віці, остеопороз та переломи кісток, катаракта).

З метою доставки ІГКС безпосередньо у зону запалення використовують спеціальні пристрої, що дозволяє обмежити системний вплив, підвищити терапевтичну ефективність та мінімізувати побічні ефекти. Однак під час інгалювання лише частина (від 10 % до 40 % залежно від пристрою доставки) осідає в дихальних шляхах, а решта заковтується, потрапляє до шлунково-кишкового тракту, звідки всмоктується. І хоча більша частина препарату інактивується при першому пасажі через печінку, невелика частка біодоступної фракції потрапляє до системного кровообігу, та ще її певна частка в кінцевому підсумку досягає дихальних шляхів, впливаючи на запалення так само, як і топічно введена доза. Місцево депонований кортикостероїд з часом теж з'являється в системному кровообігу, тому розрізняють біодоступність

легеневу та пероральну, які в сумі визначають загальну системну біодоступність (тобто кількість інгаляційного кортикостероїду, який потрапляє в системний кровообіг). Легенева біодоступність визначається тим, що увесь топічно уведений кортикостероїд врешті-решт потрапляє до системного кровообігу. Натомість оральна біодоступність відрізняється для кожного препарату ІГКС, і це є надважливим, оскільки для зменшення системних побічних явищ інгаляційний кортикостероїд слід якомога швидше виводити із системного кровообігу. Так, беклометазону монопропіонат має найвищу пероральну біодоступність (~ 25 %), тоді як і флутиказону пропіонат, і циклесонід не мають значної пероральної біодоступності.

Оскільки ІГКС рекомендовані для лікування хронічних запальних респіраторних захворювань, таких як астма та ХОЗЛ [67], надзвичайно важливо, щоб їх системні ускладнення оцінювались та регулярно переглядались лікуючим лікарем.

1.2.1. Наукові твердження щодо впливу препаратів ІГКС на функціональну активність вісі «гіпоталамус-гіпофіз-наднирники»

Побічні ефекти та ускладнення використання ІГКС трапляються на вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (ГГН) [68], у кістковій системі, на шкірі, а також торкаються органу зору, темпів зростання та формування імунного захисту.

Екзогенно введені глюкокортикостероїди впливають на гіпоталамус і передню частку гіпофіза, викликають негативний зворотній зв'язок, що зменшує вивільнення кортизолу з кори надниркових залоз [69], що може спричинити атрофію кори наднирників внаслідок гіпофункції. З клінічної точки зору це є надважливим у ситуаціях, коли раптово припиняється введення препаратів (синдром відміни), або у момент підвищеної потреби у викиді кортизолу в стресових ситуаціях (гострі інфекції, хірургічне втручання, травми

тощо). Відсутність адекватної ендогенної глюкокортикоїдної реакції (через атрофію надниркових залоз) може призводити до гострої адреналової недостатності (кризи).

Розвиток адреналової недостатності вивчався у 10 рандомізованих, одно- або подвійних сліпих контрольованих дослідженнях у дорослих і дітей, які приймали 3 та більше доз ІГКС. Наявність гіпофункції кори наднирників встановлена у 7 з 8 досліджень з використанням флутиказону (від 9 % до 78 %), в 1 з 5 досліджень - будесоніду (від 14 % до 46 % залежно від тесту), у 2 з 2 трайлів по беклометазону (6 % і 36 %), та в 1 з 2 протоколів з триамцинолону (34 %). За допомогою метааналізу 27 досліджень встановлено, еквівалент наднирникової гіпофункції для преднізолону в дозі 10 мг і флутиказону в дозі 1 мг, а також зростання ризику наднирникової недостатності за використання флутиказону в порівнянні з беклометазоном (у 1,9 рази), триамцинолону (у 3,7 рази) і будесоніду (у 4,3 рази) [70-71].

У порівняльних дослідженнях щодо впливу різних доз ІГКС на вісь ГГН показано, що низькі дози (0,4 мг/добу), незалежно від пристрою чи препарату, не спричиняють пригнічення надниркових залоз [72]. Натомість при застосуванні вищих доз (>0,4 мг/добу) продемонстровано, пригнічення надниркових залоз за вмістом кортизолу в сечі, хоча даний ефект торкався флутиказону, проте не будесоніду [73]. При порівнянні впливу високих доз ІГКС флутиказону пропіонат та беклометазону дипропіонат характеризувалися більшим впливом на вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, ніж будесонід [74]. Таким чином, флутиказон більш потужно пригнічує функціональну вісь ГГН, що залежить від добової дози. З огляду на велику кількість даних, що свідчать про вплив ІГКС на вісь ГГН, клініцисти повинні регулярно оцінювати функцію надниркових залоз, особливо у пацієнтів, які отримують високі дози флутиказону [75].

Ще менш активно пригнічують функціональну вісь ГГН циклесонід та флунізолід, які є новішими молекулами ІГКС [76-77] і можуть бути кращим

варіантом лікування пацієнтів, проте не у дитячій популяції.

Отже, маніпулювання дозами ІГКС дозволяє зменшити тяжкість і частоту нападів персистувальної астми і, таким чином, позитивно вплинути на необхідність застосування системних препаратів даної групи та їх негативні побічні ефекти. Виразність впливу глюкокортикостероїдів на активність вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники залежить від дози препарату, в першу чергу, в площині великих доз, а також від самого препарату, оскільки найменшу пригнічувальну активність демонструють (у порядку зростання) будесонід, циклесонід та флунізолід.

1.2.2. Побічні впливи препаратів ІГКС на обмін кальцію і фосфору в організмі

Функції кальцію в організмі є доволі багатограними [78]. Передумовою фізіологічного кісткового метаболізму є збалансований метаболізм кальцію. Постійний рівень кальцію в сироватці крові також важливий для стабілізації функцій клітинних мембран - особливо м'язових клітин та нейронів - і, отже, є необхідною умовою життєво важливої нервово-м'язової функції. Окрім того, рівень кальцію в сироватці крові також відіграє важливу роль у фізіологічних процесах, пов'язаних зі згортанням крові. Причинами клінічно значущих порушень обміну даного показника переважно є: недостатнє надходження кальцію, порушення всмоктування кальцію, підвищена втрата кальцію [79].

Основним джерелом надходження та засвоєння кальцію, як відомо, є харчовий раціон та продукти харчування, від чого безпосередньо залежать метаболічні процеси у кістках. Всмоктування кальцію в кишечнику, переважно з просвіту дванадцятипалої кишки, відбувається переважно через кальцієві канали (TRPV6) сімейства перехідних рецепторних потенціалів (TRP) в апікальній (просвітній) мембрані ентероцитів. Це передумова збалансованого обміну кальцію. Абсорбція кальцію відбувається двома шляхами: активним (крізь клітини) і пасивним (парацелюлярно). Активне засвоєння кальцію з

просвіту кишечника відбувається на тлі градієнта його концентрації, що залежить від енергії та вітаміну D [80]. Внутрішньоклітинно кальцій зв'язується з білками і транспортується в напрямку базолатеральної мембрани ентероцитів, де вивільняється у позаклітинний простір за допомогою Ca-АТФ-ази РМСА1b. Пасивне засвоєння кальцію залежить від заряду і лінійно від градієнта концентрації та не залежить від вітаміну D, а рушійною силою цього шляху є поглинання кальцію, яке відбувається переважно в клубовій кишці і відповідає за 80 % поглинання кальцію [81].

Засвоєння кальцію залежить напряду від щоденного ентерального споживання, а його максимум становить лише близько 30 % [82]. Втрати кальцію відбуваються з фекаліями через неабсорбований харчовий кальцій з кишковим епітелієм, а також шляхом потовиділення і випадання волосся та із сечею. Понад 80 % кальцію фільтрується з первинною сечею, реабсорбується через TRP-кальцієві канали, зв'язується внутрішньоклітинно з розщепленням у епітелії дистального відділу каналців нефрона. За допомогою натрієво-кальцієвого каналу та Ca-АТФ-ази кальцій повертається до крові через базолатеральну мембрану клітини [83-84].

Кальцій у сироватці крові жорстко регулюється і не коливається при зміні споживання їжі; організм використовує кісткову тканину (у ній міститься 99 % запасів кальцію [85]) як джерело запасу кальцію для підтримки балансу кальцію в плазмі та позаклітинних рідинах [86]. Потреби в кальції для різних вікових груп були переглянуті у 2013 році і на підставі розрахунків можуть бути наступними : еталонні значення для немовлят становлять 220 мг/добу для немовлят до < 4 місяців та 330 мг/добу для немовлят віком від 4 до < 12 місяців; для дітей, підлітків та дорослих рекомендоване споживання кальцію коливається між 600 мг/добу для дітей віком від 1 до < 4 років та 1200 мг/добу для підлітків у віці від 13 до < 19 років; для дорослих - 1000 мг/добу [87].

Цілий ряд систем, представлених паратиреоїдним гормоном (ПТГ), стероїдними гормонами, вітаміном D та естрогенами є відповідальними за

гормональну регуляцію гомеостазу кальцію. Так, ПТГ сприяє або стимулює вивільнення кальцію з кісткової тканини остеокластами, дистальну канальцеву реабсорбцію кальцію у нирках, а також функцію проксимальної канальцевої 1α -гідроксилази і, отже, утворення активного метаболіту вітаміну D 1,25-дигідроксихолекальциферолу, який сприяє абсорбції або реабсорбції кальцію в кишці та нирках. Взаємовідносини у цій складній регуляторній системі відбуваються за принципом зворотнього зв'язку. Так, секреція ПТГ регулюється кальцієвими рецепторами клітин прищитових залоз: збільшення концентрації іонів кальцію активує рецептори паратиреоїдних клітин, що супроводжується пригніченням секреції ПТГ та поділу паратиреоїдних клітин. І навпаки, дефіцит іонів кальцію призводить до збільшення виділення ПТГ.

Ентеральне, переважно дуоденальне всмоктування кальцію залежить від вітаміну D і може бути оптимізоване шляхом забезпечення нормального рівня вітаміну D. Показано, що естрогени сприяють як всмоктуванню кальцію в кишечнику, так і його нирковій реабсорбції. Естрогени можуть сприяти експресії кишкових рецепторів до вітаміну D та нирковій активності 1α -гідроксилази [88].

Дефіцит споживання кальцію та вітаміну D з їжею є поширеною причиною порушення обміну кальцію. Рекомендована добова норма споживання кальцію становить від 700 до 1300 мг, рекомендована добова доза вітаміну D - від 400 до 1500 МО залежно від віку та ситуацій особливого ризику, таких як вагітність та годування грудьми [89-90]. Оскільки молоко є дуже багатою на кальцій їжею, непереносимість лактози при послідовному униканні молока та молочних продуктів призводить до дієти з дефіцитом кальцію [91-92].

Щоденні втрати кальцію організмом можуть сягати до 300 мг та особливо зростати при дієтичних обмеженнях. Так, одним з Європейських проєктів [93] показано, що атопія у вигляді алергії до білків коров'ячого молока, яка вимагає дієтичних обмежень власне справляє негативний вплив на мінералізацію кісток

та обмін кальцію в організмі. Так, у дітей, котрі страждають на алергію до білків коров'ячого молока, показники концентрації кальцію в сироватці крові та сечі були нижчими відносно групи контролю (сироватка: $2,06 \pm 0,06$ проти $2,26 \pm 0,03$ ммоль/л, $P=0,008$; сеча: $0,36 \pm 0,30$ проти $1,51 \pm 0,68$ ммоль/кг/добу, $P=0,008$). Лужна фосфатаза та її кісткова ізоформа, які свідчать про збільшення обміну у кістковій тканині, були значно підвищеними відносно контролю ($P < 0,001$) без відмінностей у вмісті остеокальцину.

На всмоктування кальцію впливає час пасажу їжі по кишечнику, тому дієта з високим вмістом жиру з тривалим часом проходження сприяє засвоєнню кальцію, тоді як дієта з високим вмістом клітковини з більш швидким пасажем зменшує всмоктування кальцію, а також інші компоненти їжі здатні модифікувати засвоєння кальцію. [94-95]. Синдроми мальабсорбції і мальдигестії [96], можуть негативно позначитися на споживанні кальцію та вітаміну D внаслідок швидкого пасажу та всмоктування, або зменшення поверхні ворсин кишечника.

Окремі медикаментозні засоби також впливають на метаболізм кальцію і вітаміну D [97]. Так, довготривале призначення фенітоїну або фенобарбіталу прискорюють печінковий метаболізм і, таким чином, інактивацію вітаміну D за рахунок зменшення активності печінково-мікросомального ферменту цитохрому P450. При зниженні рівня 25-гідроксі-вітаміну D формується вторинний гіперпаратиреоз. Окрім того, протиепілептичні препарати також призводять до підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, в результаті чого загальний рівень тестостерону в сироватці падає [98-100].

Глюкокортикоїди впливають безпосередньо на метаболізм кісток і кальцію, пригнічуючи функцію остеобластів і стимулюючи розпад кісток, а також зменшують кишкову абсорбцію кальцію за рахунок зменшення експресії кальцієвих каналів в ентероцитах та пригнічують утворення активних метаболітів вітаміну D [101-102]. Кокрайнівський огляд, на підставі 25 досліджень за участі 8471 (5128 лікованих ІГКС та 3343 групи контролю) дітей,

хворих на легку і середньотяжку персистувальну астму, продемонстрував вплив препаратів ІГКС (беклометазону дипропіонат, будесонід, циклезонід, флунізолід, флутиказону пропіонат, мометазону фууроат) у низьких або середніх добових дозах із тривалістю використання від трьох місяців до чотирьох-шести років на процеси росту хворих. Показано, що порівняно з плацебо або нестероїдними препаратами, ІГКС сприяли статистично значущому зниженню лінійної швидкості росту протягом одного року лікування. Причому встановлено значущі відмінності гальмування лінійного росту дітей залежно від добової (низької або середньої) дози препарату ІГКС [103].

Терапія ІГКС була пов'язана з дозозалежним впливом на метаболізм кісток у дорослих, що також залежить від тривалості лікування, проте невизначеною залишається точна безпечна розподільча точка. Ситуація у дитячій практиці також залишається невизначеною. Докази, представлені на засіданнях Європейського респіраторного та Американського торакальних товариств у 90-х роках минулого століття, розподілялися на такі, які заперечували негативний вплив ІГКС на кістковий метаболізм, і ті, що очевидно демонстрували значні побічні ефекти. Ці суперечливі висновки можуть відображати недосконалість загальноприйнятих маркерів метаболізму кісток, а отже, наразі слід дотримуватися титрування дози інгаляційної терапії кортикостероїдами до найнижчого рівня, достатнього і необхідного для підтримки оптимального контролю [104].

Фосфор - ще один важливий елемент в організмі, половина його у формі вільних іонів $H_2PO_4^-$ та HPO_4^{2-} ; 10 % зв'язано з білком і 40 % пов'язано з іншими компонентами. Вільні іони виконують різні функціональні ролі, такі як: підтримка нормального рН, транспорт, накопичення та передача енергії, активація багатьох каталітичних білків шляхом фосфорилування. На відміну від кальцію, дефіцит фосфору - явище рідкісне, але за важкого дефіциту фосфору виникають неврологічні, м'язові, гематологічні та ниркові порушення.

Існує багато суперечок щодо впливу ГКС на здоров'я кісток. Вплив

глюкокортикостероїдів на формування та резорбцію кістки здійснюється різними шляхами; через зменшення тривалості життя остеобластів і остеокластів шляхом апоптозу, а також уповільненням диференціювання даних клітин з клітин-попередників. Багатогранним є вплив ГКС на всмоктування та виведення кальцію: шляхом безпосереднього впливу на ниркові канальці, або модуляцією зв'язування кальцію в кишечнику [105].

В окремих дослідженнях показано, що ризик переломів кісток збільшує не використання ІГКС, а сам хронічний запальний процес органів дихання [106]. Автори вважають, що за остеопороз у дорослих пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням дегень відповідають гіперкапнія, низький індекс маси тіла та тютюнопаління [107]. З такими поглядами також узгоджуються і результати інших досліджень, що також не довели збільшення ризику переломів при застосуванні ІГКС [108].

Всупереч цьому, результати, отримані при порівнянні ризику переломів на тлі прийому ІГКС відносно застосування β 2-агоністів [109] довели, що використання високих доз (>1500 мкг/добу) ІГКС асоціюється із збільшенням ризику переломів хребців та остеопорозу, що узгоджується з результатами інших науковців щодо зростання такого ризику при збільшенні добової дози ІГКС [110]. Виявлено від'ємний кореляційний зв'язок у хворих на БА, які отримували ІГКС, щодо загальної мінімізованої дози препаратів та щільністю мінеральних речовин у кістках [111].

Окрім того, проявом системного ефекту ІГКС на кальцій-фосфорний обмін є також вплив на зубо-щелепну систему, оскільки доведено підвищення частоти формування хибного прикусу та відкритого прикусу у дітей, які використовують ІГКС [112].

1.2.3. Результати досліджень обміну вуглеводнів на тлі використання препаратів ІГКС

Початкові дослідження виявили важливий зв'язок між еозинофільними інфільтратами, які супроводжують БА та підвищеною реактивністю дихальних шляхів, оскільки еозинофіли вивільняють білки, які можуть пошкодити епітеліальний бар'єр, викликаючи ферментативне розщеплення медіаторів або ослаблення протекторних ефектів [113]. Клінічні [114] та експериментальні дані [115-116] припускають, що імунна відповідь порушена у хворих на цукровий діабет 1 типу. Існують дані, які свідчать, що дебют цукрового діабету 1 типу у пацієнтів, яким раніше діагностували астму, покращує перебіг астми, але, водночас, лікування хворих на цукровий діабет інсуліном, який зазвичай використовується для лікування СД1, посилює симптоми астми [117].

Хоча раніше було виявлено, що високі дози протизапальних стероїдів підвищують рівень глюкози в крові, наразі отримані свідчення того, що і низькі дози системних стероїдів мають подібний ефект, який зумовлений контрінсулярним ефектом та стимуляцією вироблення глюкози з глікогену печінки, що призводить до зростання рівня глюкози в периферійній крові. Так, дослідження впливу низьких доз протизапальних стероїдів (6 мг преднізолону впродовж 10 днів) на здатність організму метаболізувати глюкозу, продемонструвало гостре порушення усіх аспектів вуглеводного обміну, зокрема індукцію печінкової резистентності до інсуліну та зменшення периферичного засвоєння глюкози. Навіть через тиждень збільшувалась кількість глюкози, що виробляється в організмі під час голодування, а пацієнти виявляли меншу чутливість до інсуліну [118].

Відомо, що в основі гіперглікемічного ефекту ГКС лежать два основні механізми: посилення глюконеогенезу в печінці (включаючи збільшення вивільнення глюкагону, що стимулює глюконеогенез) та зниження засвоєння глюкози в печінці та адипоцитах внаслідок зменшення зв'язування інсуліну

[119].

Водночас, як і при застосуванні системних кортикостероїдів, використання ІГКС асоціюється з підвищеним ризиком розвитку діабету, а також погіршенням рівня глікемічного контролю у пацієнтів із встановленим діабетом. Проте, існує доволі обмежена кількість наукових свідчень того, що у пацієнтів за використання високих доз ІГКС відбувалося погіршення вуглеводного обміну та рівня глікемічного контролю (HbA1c) [120]. Відсутність такого небажаного побічного ефекту впродовж шести тижнів лікування ІГКС у пацієнтів за коморбідного перебігу БА та цукрового діабету показано на невеликій вибірці хворих [121], але протилежні результати у вигляді підвищення ризику розвитку та прогресування діабету за призначення високих доз ІКС, отримали канадські вчені. Їх результати свідчили про статистично значуще зростання показника частоти цукрового діабету II типу у пацієнтів, які отримували високі дози ІГКС [122]. А отже, коморбідний перебіг порушень вуглеводного обміну та БА, яка контролюється за допомогою ІГКС, потребує ретельного контролю рівня глікемії.

Великий Кокрайнівський огляд на підставі результатів 17 рандомізованих клінічних досліджень, до яких залучено 2264 пацієнти (у 13 досліджень увійшли 1954 дорослих, а до чотирьох – 310 дітей), які мали ознаки пневмонії та отримували системні глюкокортикостероїди, свідчив про те, що у дорослих хворих вірогідно та практично вдвічі зростав ризик гіперглікемії (RR 1.72, 95 % CI 1.38 - 2.14) [123].

Роль інсуліну у даних реакціях також до кінця не вивчена. Згідно даних літератури, на експериментальних моделях показано, що інсулін модулює розвиток пізньої легеневої алергічної запальної реакції при експериментальному діабеті завдяки своїй здатності відновлювати (а) ERK 1/2 MAP-кінази, JNK та STAT 3 в легенях; (б) профіль імуноглобулінів, присутніх у сироватці крові (IgG1 та IgE); (с) концентрації цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , VEGF та TGF- β) у гомогенатах легенів; (д) міграція клітин у BALF; (д)

профіль імунних клітин (CD4, CD8, T γ δ , NK1.1, CD19, CD22, SIGLE-f та CD11b) у кістковому мозку, легенях, тимусі та селезінці та (f) гіперреактивність дихальних шляхів. Лікування інсуліном може посилювати ремоделінг дихальних шляхів, оскільки виявлено вищі відкладення колагену в дихальних шляхах і гіперсекрецію слизу [124], а також відновлювати різні популяції лімфоцитів [125]. Ці результати показують причетність імунологічної системи до патофізіологічного розвитку метаболічних відхилень, механізмів, що пов'язують імунітет із порушеннями обміну речовин, такими що потребують визначення рівня інсуліну [126].

Дані епідеміологічних досліджень у дітей з цукровим діабетом 1 типу [127-128] свідчать про зворотну залежність між атопією та цукровим діабетом, тобто астма пригнічується у хворих на цукровий діабет I типу через відносну нестачу інсуліну. Інсулін також регулює метаболічну активність, транскрипцію генів та ріст декількох типів клітин, модулюючи активність кількох білків, що беруть участь у внутрішньоклітинній передачі сигналів під час розвитку запальної реакції [129], зокрема інсулін сприяє диференціації T-лімфоцитів у клітини Th2, зменшуючи частку клітин Th1 і, таким чином, зменшуючи співвідношення IFN- γ /IL-4 [130], проте водночас іншими дослідниками показана негативна кореляція між астмою і діабетом, схожу на кореляцію між Th1 і Th2 – клітинами [131-132]. Всупереч цьому, рядом досліджень, проведених у дорослій популяції пацієнтів, показано, що приймання ІГКС для підтримання контролю над симптомами астми може спровокувати розвиток цукрового діабету або прогресування вже діагностованого діабету [133]. Отже, це питання залишається суперечливим і не вирішеним остаточно.

1.2.4. Вплив терапії препаратами ІГКС на інші органи та системи організму

З-поміж інших ускладнень ГКС-терапії доволі добре вивчена катаракта, яка має переважно центральне заднє розташування, основним постульованим механізмом якої виступає транскрипція генів, індукована глюкокортикоїдами в епітелії кришталика. Разом з тим, обговорюються інші непрямі механізми формування катаракти, зокрема вплив на фактори росту і розвитку кришталика та гомеостаз [134]. Описане накопичення рідини у волокнах кришталика, аглютинація білку кришталика в результаті інгібування натрієво-калієвого насоса в його епітелії.

Повідомлялося, що ІГКС спричиняють й інші серйозні очні ускладнення, такі як глаукома з відкритим кутом, що може призвести до пошкодження очей, якщо не вжити належних заходів. Так, регулярне та тривале (3 місяці і більше) застосування ІГКС або інтраназального кортикостероїду призводять до підвищеного ризику глаукоми з відкритим кутом [135]. Інші менш часті побічні ефекти включають періоральний дерматит, фарингіт і відчуття спраги [136-137].

Таким чином, у порівнянні з системними побічними ефектами, місцеві побічні ефекти ІГКС, як вважається, зазвичай нечасті і становлять невеликі проблеми. Такі побічні ефекти (хрипота, дисфонія, кандидоз порожнини рота, кашель тощо) добре задокументовані у дорослих, де показано, що вони викликають швидкий клінічний дискомфорт для пацієнтів і потенційно здатні змінити комплайєнс у лікуванні, проте дослідження і публікації про місцеві побічні ефекти ІГКС у дітей трапляються у літературі зрідка.

Фактори, що впливають на розвиток місцевих побічних ефектів представлені: а) залишком препарату у ротоглотці, що залежить від інгаляційної техніки, типу інгалятора та інш.; б) типу використовуваного лікарського засобу (проліки, наприклад Ciclesonide, vs активні лікарські

засоби); с) частоти використання ІГКС; і д) дози ІГКС. Способами уникнення місцевих побічних ефектів слід визнати використання мінімально достатніх доз ІГКС та частоти інгаляцій, полоскання рота і ротоглотки кожного разу після інгаляцій, використання спейсера, застосування проліків, які не асоціюють з побічними ефектами з боку ротоглотки [138]

Резюме. Застосування у високих дозах ІГКС може супроводжуватися системними побічними ефектами, найбільш тривожним з них є пригнічення функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі з ризиком розвитку надниркової недостатності [139].

Підвищення концентрації глюкози в крові є загальновідомим ускладненням при пероральному введенні кортикостероїдів, оскільки дані препарати збільшують глюконеогенез і зменшують утилізацію глюкози печінкою і адипоцитами за рахунок зниження зв'язування з інсуліном. На думку ряду вчених [140] на відміну від дорослих, призначення ІГКС у дітей не супроводжується порушенням толерантності до глюкози, про що свідчать нормальні значення глюкозо-толерантного тесту і HbA1c.

Інші системні побічні ефекти тривалого використання високих доз ІГКС полягають у пригніченні росту дітей, зниженні мінеральної щільності кісткової тканини, очних побічних ефектах (глаукома і катаракта), витонченні шкіри та виникненні синців, а також у підвищеному ризику інфекційних ускладнень. Описаний зв'язок ІГКС з розвитком пневмонії, ризиком перелому кісток, виникненням туберкульозу і діабету. У великому ретроспективному дослідженні оцінювалася асоціація доза - ефект між дозою ІГКС і ризиком розвитку пневмонії, інфекції нижніх дихальних шляхів і туберкульозу [141-142].

Наведений огляд, таким чином, підкреслює актуальність теми дисертаційного дослідження, нечіткість і невизначеність окремих положень, які вивчаються у даній роботі.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення мети дослідження та вирішення поставлених задач методом простої випадкової вибірки комплексно обстежено когорту зі 158 дітей шкільного віку, хворих на пБА. У роботі використана класифікація і менеджмент БА за відповідним протоколом діагностики та лікування захворювання в дітей [143]. Середній вік хворих становив $10,56 \pm 0,28$ року, хлопчиків було 69,0 %, дівчаток – відповідно 31,0 % ($P > 0,05$). Середній вік, коли дебютувала БА, становив $2,09 \pm 0,01$ року, тобто захворювання розпочалося у переважної більшості дітей у ранньому віці. За місцем проживання розподіл був наступним: 43,04 % мешкали у місті та поселеннях міського типу, а решта (56,96 %) хворих – у сільській місцевості ($P > 0,05$).

У третини дітей (38,6 %) відмічено тяжкий персистувальний перебіг астми, у 51,3 % - середньотяжкий і лише у 10,1 % пацієнтів зареєстрована легка БА ($P_f > 0,05$).

У 54,4 % відмічена атопічна форма БА, а у решти дітей – змішана форма. У вигляді монопатології астма перебігала у 44 хворих (27,8 %), ознаки атопічного дерматиту були присутніми лише в 3 дітей (1,9 %). Натомість у 58,2 % школярів відмічений коморбідний перебіг БА із алергічним ринітом, а поєднання більше двох алергічних захворювань траплялося у 12,0 % обстежених дітей.

Критерії включення в дослідження наступні: наявність персистуючої БА, діагноз якої верифіковано у відділенні ОДКЛ згідно діючих узгоджувальних протоколів і наказів МОЗ України; вік хворих – від 3-х до 17-ти років, що передбачає задовільну кооперацію з дослідником при проведенні досліджень за умови відсутності факторів, які могли би вплинути на їх результат;

інформаційна згода батьків і пацієнтів на проведення запланованого обстеження.

Критерії виключення з дослідження такі: наявність хронічних та вроджених захворювань, які перебігають із рецидивним бронхообструктивним синдромом чи могли вплинути на результати дослідження (муковісцидоз, дефіцит альфа₁-антитрипсину, імунодефіцитні стани та інші); наявність злоякісних захворювань; вживання алкогольних напоїв та/або наркотичних засобів.

Згідно до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [144] встановлювали величину еквіпотентних доз ІГКС у складі базисної терапії БА отримували обстежені пацієнти, вирізняючи тим самим режим низьких, середніх та високих доз даних препаратів (Додаток А). Так, найменша частка дітей отримувала низькі дози ІГКС (34,2 %) та середні дози препаратів (36,7 % хворих), а високі дози – решта 14,6 % пацієнтів.

Таким чином, залежно від середньодобових доз ІГКС, які у складі базисного лікування отримували обстежені хворі, створено три клінічні групи порівняння. Першу (I) групу утворили 57 дітей, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у низьких дозах (36,1 %), II (другу) групу порівняння сформували 60 пацієнтів, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у середніх дозах (38,0 %), а III (третю) групу – 23 їх однолітка, які контролювали БА за допомогою високих доз ІГКС (14,5 %). Для порівняння отриманих результатів сформована контрольна група дітей, хворих на БА, які за період спостереження не отримували жодного призначеного курсу ІГКС (18 дітей, 11,4 %).

Загальна клінічна характеристика хворих груп порівняння на момент спостереження наведена у табл. 2.1.

Загальна характеристика дітей груп порівняння

Клінічні групи	Кількість хворих	Частота випадків, %		Вік (роки)
		Чоловіча стать	Мешканці сільської місцевості	
I група	57	70,2	49,1	9,8±0,45
II група	60	68,3	58,3	10,8±0,43
III група	23	65,2	69,6	11,5±0,78
Контрольна група	18	72,2	61,1	11,4±0,95
Pφ, t		> 0,05	> 0,05	> 0,05

* Примітка. P_t – критерій Стьюдента

Виходячи з мети роботи, спираючись на літературні дані, нами проаналізовано особливості перебігу БА у дітей, залежно від тривалості використання курсів ІГКС, які призначалися з протизапальною метою у складі базисної терапії. За основу групового розподілу брали наявність двох і більше курсів базисного протизапального лікування впродовж одного календарного року. Таким чином, 52 дітей (36,1 %) впродовж від одного до двох років отримували всередньому 2,13 курсів лікування ІГКС (група А), і 79 хворих отримували всередньому 4,21 курсів ІГКС на рік впродовж 3-х років та більше (група Б). Контрольною групою виступали 27 пацієнтів, які не одержували жодного курсу протизапального лікування ІГКС, оскільки при актуальному обстеженні у них був визначений дебют БА.

Загальна клінічна характеристика хворих груп порівняння на момент спостереження наведена у табл. 2.2. Групи загалом не відрізнялися за тривалістю захворювання (5,08 років у групі А проти 5,68 років у групі Б, p>0,05).

Таблиця 2.2

Загальна характеристика дітей груп порівняння

Клінічні групи	Кількість хворих	Частота випадків, %		Вік (роки)
		Чоловіча стать	Мешканці сільської місцевості	
Група А	52	66,9	50,0	11,0±0,51
Група Б	79	62,0	60,8	10,4±0,39
Контрольна група	27	74,1	59,3	10,2±0,70
Рф, t		> 0,05	> 0,05	> 0,05

* Примітка. Р_t – критерій Стьюдента

Отже, за основними клінічними характеристиками групи порівняння були співставлюваними, а встановлені незначні відмінності не мали суттєвого впливу на результати дослідження, що свідчило про мінімальний ризик систематичної помилки.

У таблиці 2.3 наведена частота отримуваних препаратів інгаляційних глюкокортикостероїдів у складі базисної протизапальної терапії дітьми клінічних груп порівняння.

Таблиця 2.3

Частота отримуваного препарату базисного протизапального лікування у дітей груп порівняння, у %

Клінічні групи	Беклометазон, %	Будесонід, %	Флютиказон, %
I група	66,7	12,3	21,0
II група	58,3	11,7	30,0
III група	69,6	4,3	26,1
Р	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Група А	59,6	11,5	28,8
Група Б	65,8	11,4	22,8
Р	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Виявлено, що вірогідних відмінностей за отримуваним препаратом ІГКС не було, хоча дітям клінічних груп порівняння частіше призначали беклометазон і дещо рідше будесонід та флютиказон, що відображає рекомендації GINA.

2.2. Методи об'єктивного дослідження

Дослідження проведене в паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом випадкової вибірки, методом „випадок-контроль”, з дотриманням основних вимог до нього. Дизайн досліджень передбачав виявлення відмінностей у характеристиках перебігу пБА у хворих шкільного віку з урахуванням особливостей базисного протизапального лікування за допомогою ІГКС-препаратів.

Обстеження проведене в пульмо-алергологічному відділенні КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці після відміни препаратів, які могли впливати на результати дослідження.

При надходженні хворих до стаціонару під час періоду загострення захворювання тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) оцінювали за бальною шкалою (додаток Б) [232]. Зростання оцінки за бальною шкалою відображало посилення проявів БОС, а різниця між вихідною та актуальною сумою балів відображувала ступінь дезобструкції бронхів.

Бальна оцінка контролю БА здійснювалася за допомогою клінічно-інструментальної оціночної шкали (КІО) (додаток В) [145], згідно якої 10 і нижче балів відображували контрольовану БА, 11-16 балів - частково контрольоване захворювання, а вище 17 балів – неконтрольований варіант БА.

В усіх дітей, які не мали протипоказів, вивчали неспецифічну реактивність бронхів методом спірографії з урахуванням рекомендацій із застосуванням проби з непрямим (на фізичне навантаження) бронхопровокаційним стимулом та наступною інгаляцією 200 мкг сальбутамолу. Інгаляційний провокаційний тест із фізичним навантаженням проводили на спірографі (Microlab, Англія, серійний № 445501). При цьому лабільність дихальних шляхів за даними форсованого видиху на 1 секунді (ФОВ₁) оцінювали за допомогою „показника лабільності бронхів” (ПЛБ), що є сумою величин індексу бронхоспазму (ІБС) та індексу бронходилатції (ІБД), з огляду на те, що величина ПЛБ більше 20 % зазвичай

асоціює з підвищеною реактивністю бронхів. Індекс бронхоспазму визначали за формулою:

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

Індекс бронходиляції обчислювали за формулою:

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

Обчислювали також індекс Генслера (модифікація індексу Тіфно) як співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ) з огляду на те, що у здорових хлопчиків його величина (за М.П. Дементьєвою, 1995) коливається у межах 84,2–109,6 %; у дівчаток – 85,8–108,7 % і мало залежить від віку й антропометричних даних [146].

Комплексне обстеження дітей передбачало загальноклінічні, біохімічні, алергологічні, спірографічні дослідження, які проводили у сертифікованих лабораторіях ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня м. Чернівці» та навчально-науковій лабораторії БДМУ (свідоцтво про технічну компетентність №071/20).

Рівень глікемії визначали натщесерце до приймання будь-яких лікарських середників, а також через 2 години після сніданку, за допомогою глюкометра.

У навчально-науковій лабораторії БДМУ досліджували вміст кальцію в сироватці крові та в сечі (ACCENT-200 Calcium, виробник Cormay, Польща), фосфору (ACCENT-200 Phosphorus, виробник Cormay, Польща).

Разом з тим, за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу у сертифікованій навчально-науковій лабораторії БДМУ визначали вміст у сироватці крові IgG до інсуліну (аналізатор Magnum IAA (CLIA), виробництва «Shenzhen New I.V.E.Co», КНР) (реагенти виробництва GmBH, Німеччина). При цьому, негативним вважаються результати тесту, які не досягають 10 Од/мл, а позитивним є тест із результатами більше 10 Од/мл.

Вміст загального імуноглобуліну Е (tIgE, МО/мл) визначали з використанням двосайтового імуноферментного аналізу (реагенти виробництва

«Гранум» Україна).

Дослідження сироваткової концентрації інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-8 (реактиви «Вектор Бест», РФ), а також визначення вмісту в сироватці крові інтерлейкіну-5 (ORGENTEC, GmbH, Німеччина) здійснювали у лабораторії КНП «Обласна дитяча клінічна лікарні м. Чернівці» методом імуноферментного аналізу.

Визначення сироваткового вмісту гідрохолекальциферолу (вітаміну D) здійснювали методом конкурентного імунохемілюмінесцентного аналізу (аналізатор Magnumi 25-ОН вітамін D (IXIA), виробництва "Shenzhen New I.V.E.Co, КНР) (реагенти виробництва GmbH, Німеччина) у навчально-науковій лабораторії БДМУ.

Дослідження концентрації кортизолу сироватки (EIA-1887 ELISA) проводили натще між 8-00 та 10-00 годинами ранку за допомогою імуноферментного аналізу (реактиви виробництва DRG, Німеччина) з урахуванням того, що коридор нормальних значень, за даними виробника, становить від 50 до 230 нг/мл (136-635 нмоль/л).

Дослідження вмісту в сироватці паратиреоїдного гормону (EIA-36456 PTH Intact) здійснювали за допомогою ІФА (реактиви DRG, США), з урахуванням того, що діапазон нормальних значень відповідає 10,4-66,5 пг/мл.

2.3. Методи статистичного аналізу

Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології. При нормальному розподілі та великих вибірках використовували параметричні методи аналізу, а в малих вибірках – непараметричні. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету програм Statistica-v.8.0 (StatSoft, USA). При порівнянні середніх абсолютних значень використовували критерій Стьюдента (Pt), а для порівняння двох часток (у %) – критерій кутового перетворення

Фішера (Pф). Розбіжності вважали вірогідними при результатах $P_t/P_\phi < 0,05$. З метою встановлення кореляційних зв'язків використовували метод непараметричної кореляції Спірмена (R), а при проведенні популяційного аналізу оцінювали відносний ризик (ВР), атрибутивний ризик (АР), а також відношення шансів (ВШ) реалізації події з обчисленням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ).

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH [147-148], з дотриманням етичних принципів та рекомендацій з залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи нездатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Протокол біоетичної експертизи затверджено 26.10.2017 року (Протокол №3).

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідувач кафедри – проф. Колоскова О.К.) Буковинського державного медичного університету (в.о.ректора – проф. Максим'юк В.В).

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Буринюк-Глов'як ХП, Мислицька ГО. Особливості перебігу нападів бронхіальної астми у дітей за різної схеми базисного протизапального лікування. В: Матеріали V Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. ВІМСО Journal. 2018;2018:293.

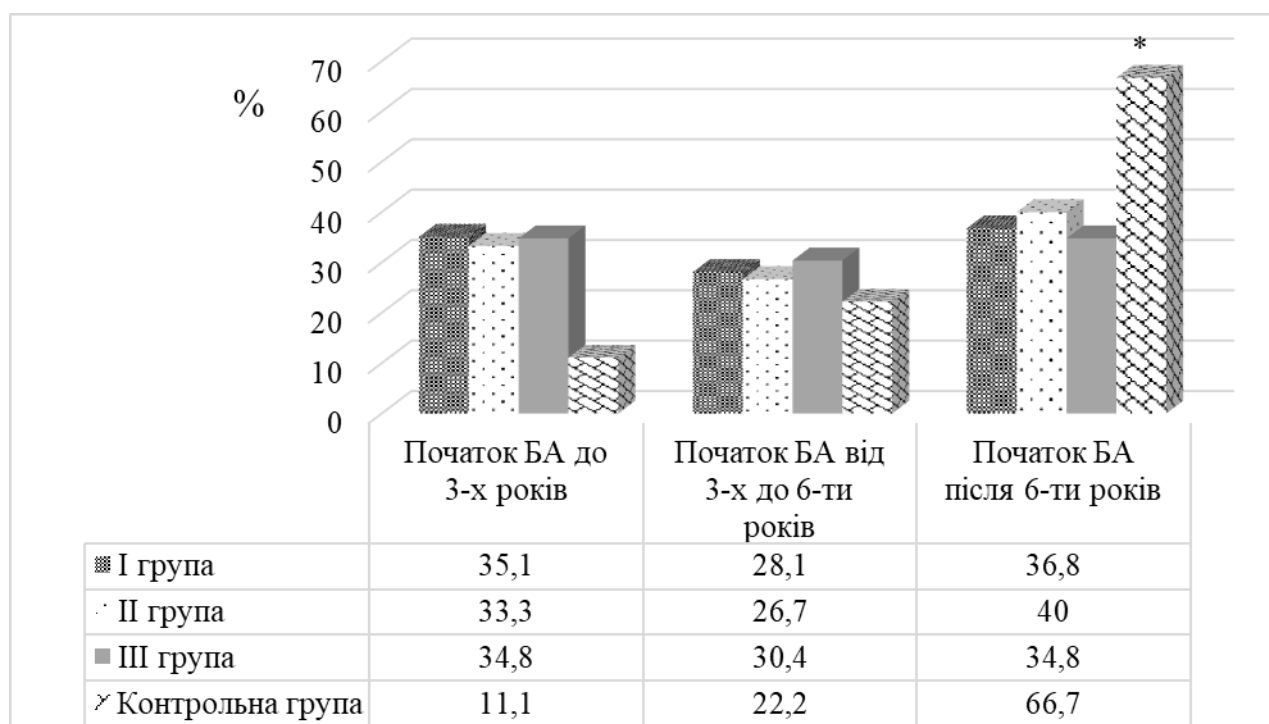
РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСИСТУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ
ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ОБСЯГУ І ТРИВАЛОСТІ
БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ІНГАЛЯЦІЙНИХ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

3.1. Клінічно-параклінічні особливості персистування бронхіальної астми у дітей за різного обсягу базисного лікування

Виходячи із поставленої мети, проведено комплексне обстеження 158 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. Залежно від обсягу базисного лікування глюкокортикостероїдними препаратами, дітей розподіляли на такі групи: першу (I) групу склали 57 дітей, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у низьких дозах (36,0 %), II (другу) групу порівняння сформували 60 пацієнтів, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у середніх дозах (38,0 %), а III (третю) групу – 23 їх однолітки, які контролювали БА за допомогою високих доз ІГКС (14,6 %). Для порівняння отриманих результатів сформована контрольна група дітей, хворих на БА, які за період спостереження не отримували жодного призначеного курсу ІГКС (18 дітей, 11,4 %). Середній вік хворих I групи становив $9,8 \pm 0,45$ років, частка хлопчиків, відповідно, 70,2 %, а частка сільських мешканців 49,1 %. Середній вік пацієнтів II групи сягав $10,8 \pm 0,43$ років, частка хлопчиків 68,3 %, частка сільських мешканців 58,3 %, середній вік представників III групи - $11,5 \pm 0,78$ років, частка хлопчиків 65,2 %, частка сільських мешканців 69,6 %. А середній вік дітей контрольної групи - $11,4 \pm 0,95$ років, частка хлопчиків 72,2 %, частка сільських мешканців 61,1 % ($p > 0,05$).

Для оцінки впливу обсягу базисної терапії на показники вуглеводного обміну та фосфорно-кальцієвого метаболізму вважали доцільним дослідити особливості клінічного перебігу БА у дітей груп порівняння. Так, виявлено, що

так званий фенотип «астми пізнього початку» мав місце у 66,7 % дітей контрольної групи, що достовірно перевищувало даний показник у всіх трьох клінічних групах порівняння. Разом із тим, дебют астми у дітей, які не досягли трирічного віку, вірогідно частіше визначався у хворих I, II, III груп порівняння відносно представників, які не отримували базисну терапію препаратами ІГКС ($p < 0,05$). Таким чином, можна зробити попереднє припущення стосовно того, що затримка з призначенням базисного лікування призводить до необхідності в подальшому, при збільшенні стажу хвороби, використовувати препарати ІГКС в режимі еквіпотентних доз. На рис. 3.1 наведено розподіл пацієнтів клінічних груп порівняння за терміном дебюту захворювання.



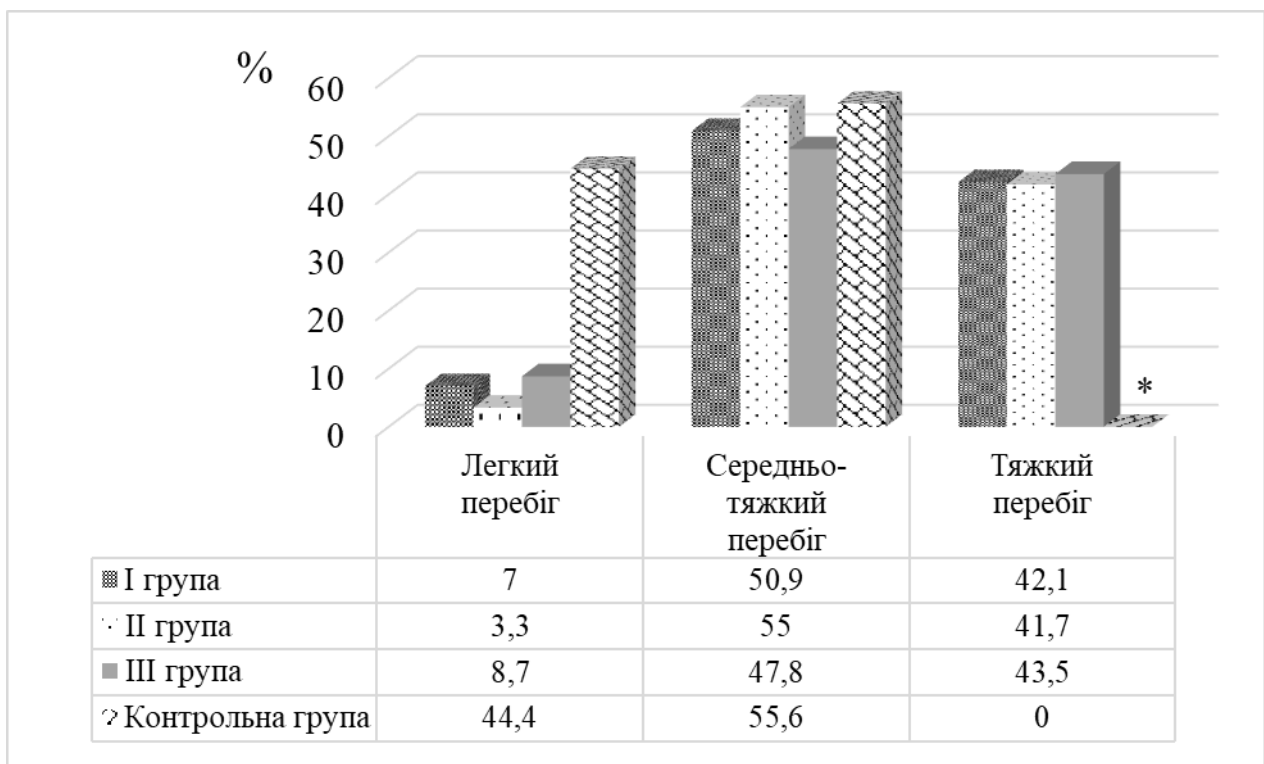
Примітка: * $p < 0,05$ за умови I,II,III до контрольної групи

Рис. 3.1. Особливості дебюту бронхіальної астми у дітей клінічних груп порівняння

Як впливає з наведених даних фенотип астми «раннього дебюту» асоціював зі зростанням шансів призначення ІГКС у складі базисної протизапальної терапії: у режимі малих еквіпотентних доз (СШ=4,3, ВР=1,8, АР=33,8 %); середніх доз (СШ=4,0, ВР=1,7, АР=32,1 %); високих доз (СШ=4,3,

BP=1,8, AP=33,5 %).

Наведена на рис. 3.2 характеристика персистування БА у хворих клінічних груп порівняння дозволяє підкреслити коректність їх формування, оскільки відмічені статистично вірогідні розбіжності за частотою легкої форми захворювання у хворих контрольної групи порівняно до представників основних клінічних груп порівняння. Разом з тим, слід зазначити, що тяжке персистування астми мало місце більше, ніж у 40,0 % дітей I, II і III клінічних груп ($p < 0,05$), а найчастіше у цих групах персистування хвороби мало середньо-тяжкий перебіг ($p > 0,05$).



Примітка: * $p < 0,05$ за умови I,II,III до контрольної групи

Рис. 3.2. Тяжкість персистування бронхіальної астми у дітей клінічних груп порівняння

З урахуванням рекомендацій стосовно складу й обсягу базисної терапії можна вважати, що у представників I і II клінічних груп тяжка форма захворювання контролювалася за допомогою комбінації ІГКС у низьких і середніх дозах із протизапальними препаратами інших груп. Незначна кількість

дітей, які отримували в анамнезі курс базисного лікування високими дозами ІГКС, демонструвало при актуальному дослідженні легкий перебіг БА, що зайвий раз підкреслювало ефективність такого лікування.

У роботі показано, що застосування оціночних шкал для визначення контролю над перебігом БА, вцілому, відображало гірший менеджмент у пацієнтів основних клінічних груп порівняно до групи контролю. На рис. 3.3 наведений розподіл пацієнтів за ступенем контролю симптомів БА з використанням клінічно-інструментальної оціночної шкали (дод. В).



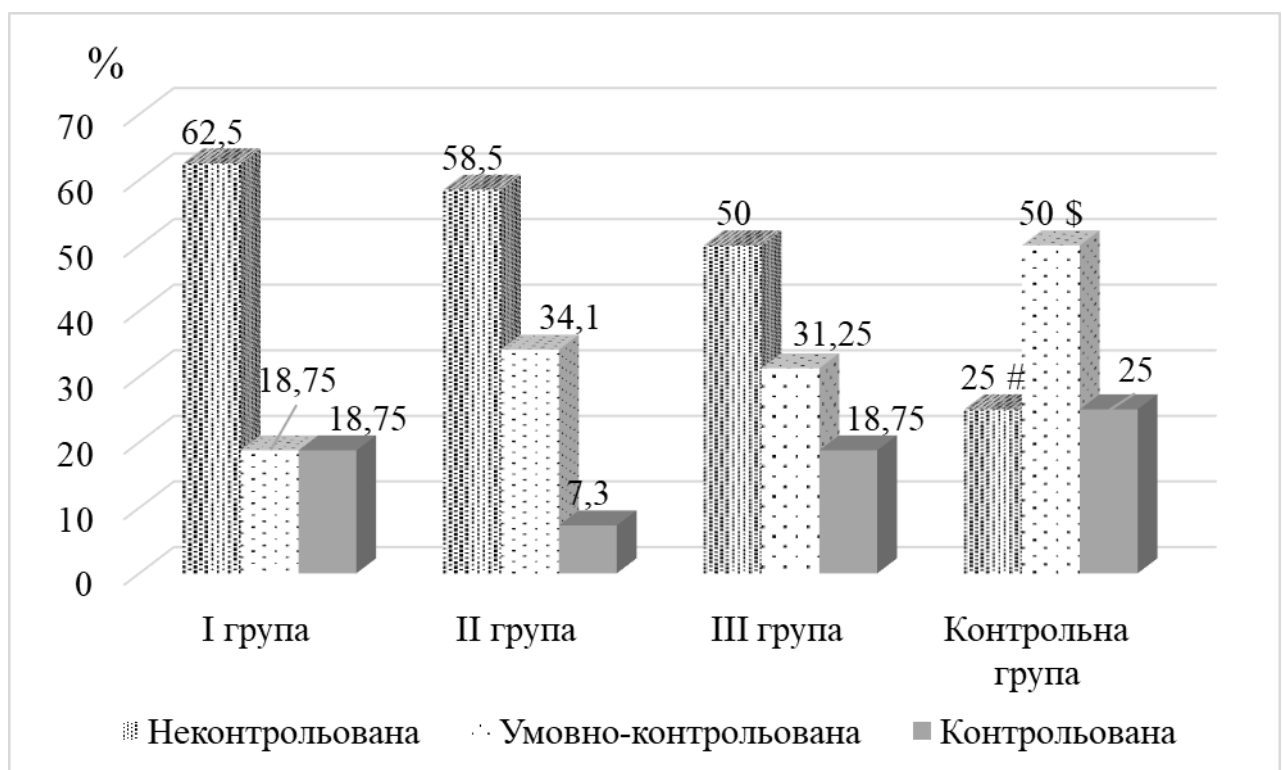
Примітка: * $p < 0,05$ за умови I, II, III до контрольної групи

Рис. 3.3. Оцінка контролю симптомів астми за клінічно-інструментальною оціночною шкалою у дітей клінічних груп порівняння

Представлені дані дозволяють вважати, що більша частина представників основних клінічних груп порівняння мали недостатній рівень контролю над симптомами захворювання, а контрольований перебіг траплявся у цих групах не більше ніж у 10,5 % випадків. Всупереч цьому, пацієнти контрольної групи, які не отримували препаратів ІГКС, характеризувалися контрольованим і частково контрольованим перебігом у 40,0 % випадків. Як впливає з

наведених даних, пацієнти основних клінічних груп порівняно до групи контролю мали значно гірші показники щодо утримання контролю над симптомами астми, що проявлялося підвищеними шансами його втрати відносно представників контрольної групи: для хворих I групи - СШ=6,8, ВР=2,1, АР=42,1 %, для дітей II групи – СШ=5,7, ВР=2,0, АР=39,1 %), а для пацієнтів, які отримували високі дози ІГКС - СШ=8,0, ВР=2,1, АР=44,5 %.

На рис. 3.4 наведений розподіл пацієнтів за ступенем контролю симптомів БА з використанням опитувальника АСТ.



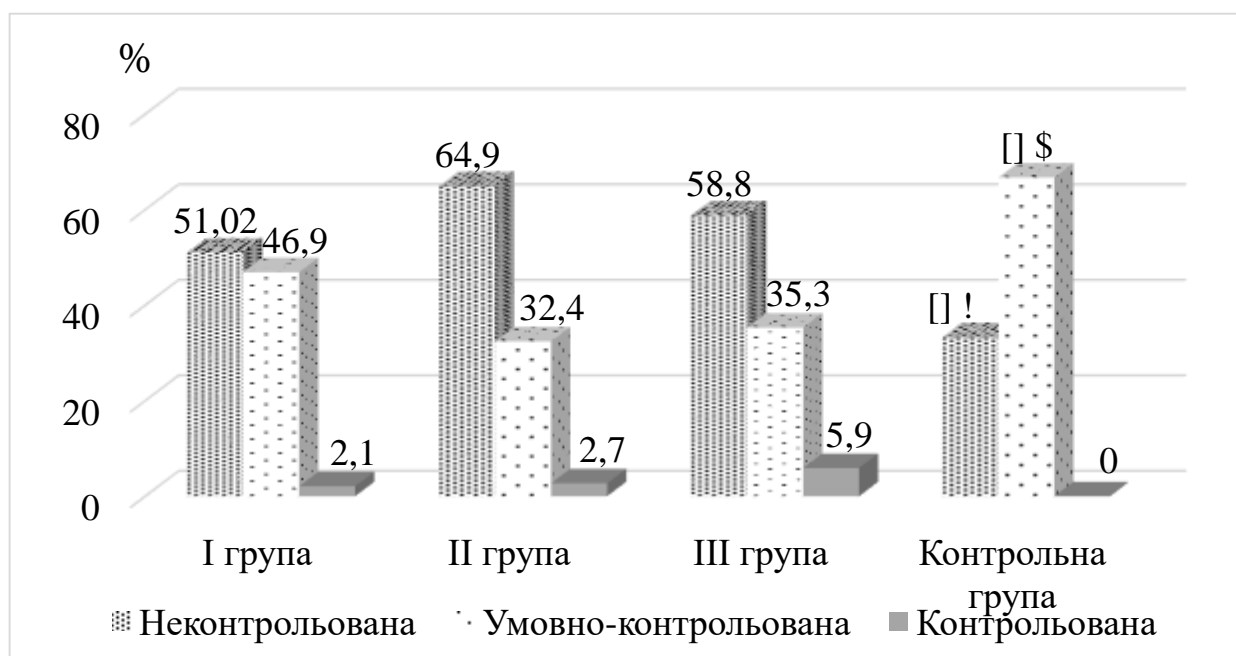
Примітка: # $p < 0,05$ за умови I, II до контрольної групи; \$ $p < 0,05$ за умови I до контрольної групи

Рис. 3.4. Оцінка контролю симптомів бронхіальної астми за опитувальником АСТ у дітей клінічних груп порівняння

Використання опитувальника АСТ дозволило показати, що низькі дози ІГКС у хворих I клінічної групи вірогідно частіше дозволяли досягти контрольованого перебігу захворювання порівняно до дітей II клінічної групи

($p=0,05$), проте частка неконтрольованої астми була вірогідно більшою порівняно до представників контрольної групи ($p<0,01$). Аналогічно цьому, порівняно до групи контролю, втратою менеджменту над симптомами захворювання вірогідно вирізнялася II клінічна група ($p<0,05$). У хворих, які отримували високі дози ІГКС порівняно до пацієнтів контрольної групи в 1,6 раза рідше траплялася частково контрольована БА ($p>0,05$) та удвічі частіше втрата контролю над симптомами хвороби ($p>0,05$). Разом із тим, ІГКС у високих дозах дозволяли підвищити шанси досягнення контролю над симптомами пБА порівняно до результатів застосування середніх еквіпотентних доз цих препаратів у пацієнтів II клінічної групи: СШ=2,9 (95 % ДІ: 1,18-7,25), ВР=1,5, АР=25,3 %, що ж до частоти неконтрольованих випадків БА, то опитувальник АСТ продемонстрував подібні результати відносно даних, наведених на рисунку 3.3, а також результатів, отриманих за допомогою оцінки контролю симптомів БА за опитувальником GINA.

На рис. 3.5 наведений розподіл пацієнтів за ступенем контролю симптомів БА із використанням опитувальника GINA.



Примітка: $p < 0,05$ за умови I, II, III:к; ! II:к

Рис. 3.5. Оцінка контролю симптомів бронхіальної астми за опитувальником GINA у дітей клінічних груп порівняння

Таким чином, оціночна шкала контролю астми GINA дозволила встановити статистично значущі відмінності за частотою умовно-контрольованої БА між групою контролю та пацієнтами II і III клінічних груп. Зокрема, порівняно до контрольної групи випадки зі зазначеним характером персистування хвороби вдвічі рідше мали місце у II і III клінічних групах.

Попри відсутність статистично значущих відмінностей за частотою контрольованої БА у пацієнтів основних клінічних груп все ж вони траплялися вдвічі частіше у хворих, яким застосовували високі дози ІГКС, що у загальних тенденціях зберігалось за даними усіх 3-х оціночних шкал. Разом із тим, частка дітей із неконтрольованим перебігом пБА у III групі у 10 разів переважала над відсотком контрольованої астми, що, мабуть, свідчить про необхідність перегляду такої терапії у бік комбінації дещо нижчих доз ІГКС з препаратами інших протизапальних груп. У цілому, проведений аналіз дозволяє стверджувати, що переважній більшості пацієнтів не вдавалося досягти оптимального рівня контролю над симптомами БА за використання призначеного обсягу базисного протизапального лікування.

З огляду на це, проаналізовано вплив на бронхіальну гіперчутливість, яка визначає тяжкість хронічного алергічного запалення і віддзеркалюється обсягом протизапальної базисної терапії препаратами ІГКС, такого патогенного чинника як контакт із тютюновим димом. Показано, що такий контакт відбувався у 22,8 % представників I групи, 15,0 % II групи, 17,4 % III групи та лише 11,1 % пацієнтів контрольної групи ($p > 0,05$). Даний фактор міг виступати як причинний щодо недосягнення контролю над симптомами БА, зокрема, у більшій частини дітей основних клінічних груп порівняння.

Серед соціальних чинників ризику звертав на себе увагу такий фактор як виховання хворої дитини у неповній родині, оскільки частота його реєстрації у I клінічній групі 5,3 %, у контрольній групі – 5,6 %, у II групі – 18,3 %, а в III групі – 26,1 % ($p_{I,II,III} < 0,05$).

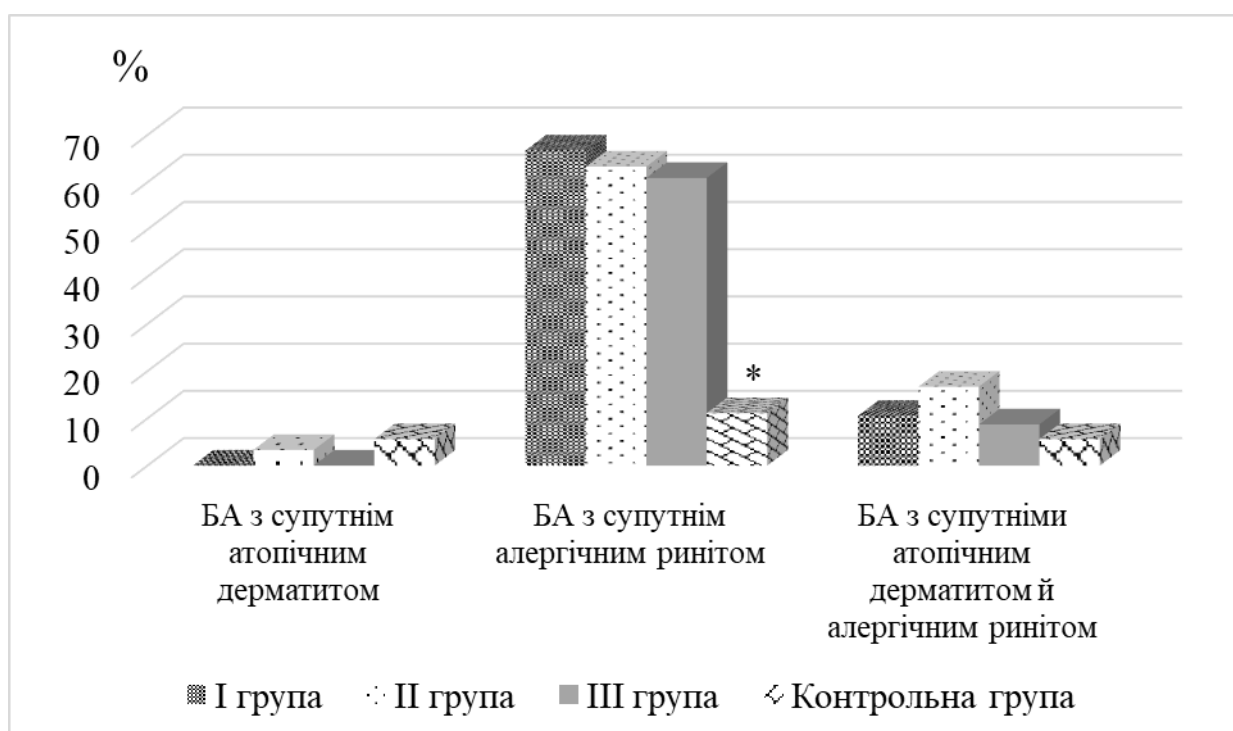
Алергічна форма БА траплялася у 63,2 % хворих I групи, 55,0 % пацієнтів

II групи, 39,1 % представників III групи та 44,4 % дітей контрольної групи (відповідно змішана форма - у 36,8 %, 45,0 %, 60,9 % і 55,6 % випадках), $p < 0,05$ за умови I:III. Необхідність у застосуванні високих доз ІГКС у складі базисної терапії пБА, мабуть, спричинювалася наявністю іншого (неалергічного) патогенетичного механізму формування і підтримання бронхіальної гіперчутливості, що підтверджувалося зростанням ризику такого відносно агресивного лікування у пацієнтів зі змішаною формою астми: СШ=2,7 (95 % ДІ: 1,51-4,74), ВР=1,6, АР=24,1 %. Отже, менша кількість алергічної форми астми та незначна кількість контрольованих випадків, наведена вище, у представників III клінічної групи, мабуть, додатково свідчила про необхідність корекції базисного лікування не шляхом збільшення дози ІГКС, а шляхом впливу на інші (можливо, інфекційно-залежні) механізми хронічного алергічного запалення бронхів.

Дане припущення частково підтверджується особливостями алергічної коморбідності у пацієнтів клінічних груп порівняння, яка траплялася у 77,2 % дітей I групи, у 83,3 % хворих II групи та лише 69,6 % представників III клінічної групи, що, в свою чергу, свідчила про найменшу виразність атопічної реактивності у хворих, які отримували високі дози ІГКС.

Слід зауважити, що ознаки цілорічного алергічного риніту персистували у 82,5 % хворих I групи, 76,7 % дітей II групи і 78,3 % випадків III клінічних груп порівняння і лише у 33,3 % спостережень у групі контролю ($p < 0,01$). Оцінка важкості перебігу алергічного риніту співпадала з викладеним вище припущенням, оскільки середня оцінка за шкалою тяжкості симптомів алергічного риніту (TNSS) становила: $5,0 \pm 0,36$ балів у дітей I групи, $4,6 \pm 0,35$ балів у пацієнтів II групи, $4,9 \pm 0,71$ балів у представників III групи та $1,7 \pm 0,49$ балів у дітей контрольної групи ($p_{I,II,III,K} < 0,05$). Тяжкість персистування бронхіальної астми, яку віддзеркалював обсяг базисного протизапального лікування препаратами ІГКС, асоціювала з характером розподілу оцінки за TNSS шкалою важкості перебігу АР. Так, оцінка більше 5 балів, яка свідчить

про виразне персистування алергічного риніту, у I групі визначалася у 59,6 % випадків, у II групі – у 55,2 % спостережень, у III групі мала місце у 47,8 % дітей, а у контрольній групі реєструвалася лише у 16,7 % хворих ($p_{I,II,III:k} < 0,05$). Відповідно до цього, назальні ГКС препарати з метою контролю над симптомами алергічного риніту отримували відповідно 54,4 %, 48,3 %, 43,5 % і тільки 22,2 % хворих ($p_{I,II,III:k} < 0,05$). Отже, можна припустити, що у дітей, які отримували високі дози ІГКС та мали алергічну форму захворювання, така терапія краще контролювала перебіг супутньої алергічної патології, ніж у дітей клінічних груп порівняння.



Примітка: * $p < 0,05$ за умови I,II,III:k

Рис. 3.6. Розподіл алергічної коморбідної патології у дітей клінічних груп порівняння

Дані результати підкреслювали наявність так званої «indoor» сенсibilізації дітей у домашньо-побутових умовах. Це, мабуть, було визначальним фактором щодо тяжкості, контролюваності перебігу БА, а також відносної резистентності до призначених обсягів базисної терапії. Цьому сприяла і генетична детермінованість захворювання, оскільки практично половина представників основних клінічних груп порівняння мала вказівки на

обтяжений алергічними захворюваннями родинний анамнез. Причому алергічними захворюваннями за родоводом батька у 28,1 % хворих I групи, 15,0 % дітей II групи ($p=0,05$), а обтяженість за родоводом матері мала місце у кожної п'ятої дитини цих клінічних груп порівняння. Алергічні захворювання в родинному анамнезі обидвох батьків найчастіше траплялися у хворих II (5,0 %) і III груп порівняння (4,3 %), і в жодному випадку не мали місце у представників контрольної групи. Таким чином, можна припустити, що по мірі збільшення ролі генетичного фактора в успадкуванні алергічної патології в обстежених дітей збільшувалася тяжкість симптомів захворювання, які потребували більшого обсягу препаратів ІГКС у складі базисного лікування, проте із достатньо непоодинокими випадками невідповідного контролю.

У таблиці 3.1 наведені результати шкірних прик-тестів зі стандартними небактеріальними алергенами у пацієнтів клінічних груп.

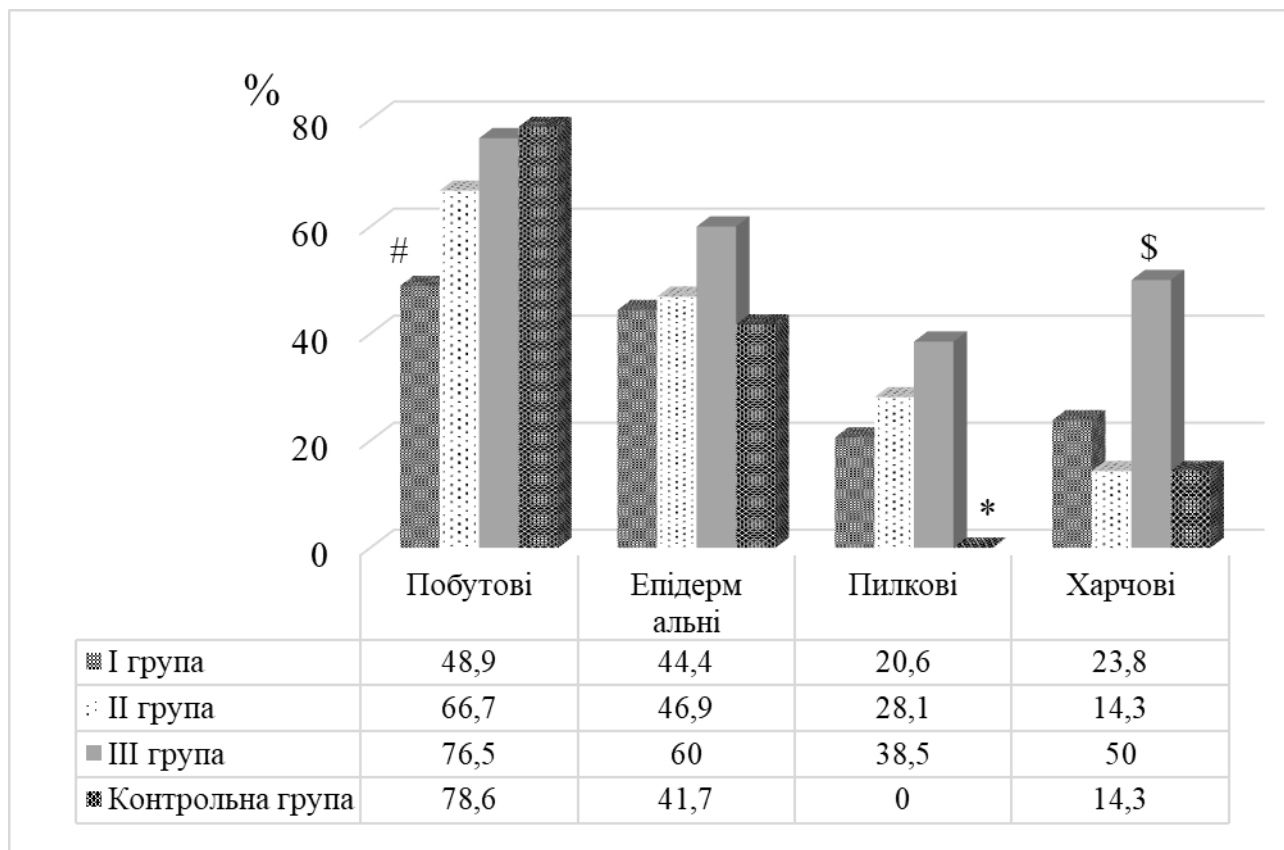
Таблиця 3.1

Результати шкірних прик-тестів зі стандартними небактеріальними алергенами у дітей груп порівняння, у мм папули

	Побутові, мм	Епідермальні, мм	Пилкові, мм	Харчові, мм
I група	17,9±1,40	13,4±1,31	9,9±1,33	10,3±1,86
II група	17,1±1,51	14,8±1,23	11,5±1,36	9,9±2,10
III група	21,1±2,23	17,5±2,19	12,5±1,67	13,0±2,06
Контрольна група	18,1±1,93	12,3±1,44	5,9±1,20	7,4±2,27
p	> 0,05	III:k	I,II,III:k	> 0,05

Таким чином, попри відсутність принципових розбіжностей, загальні тенденції свідчать про те, що при втраті симптомами пБА і відповідному збільшенні обсягу базисного протизапального лікування препаратами ІГКС, зростає шкірна гіперчутливість до небактеріальних алергенів. Так, на рис. 3.7 наведений розподіл результатів шкірних прик-тестів за частотою виявлення

реакції у вигляді папули розміром більше 15 мм.



Примітка: $p < 0,05$ за умови * I,II,III:к, # I:III,к, S I,II,к:III

Рис. 3.7. Характер розподілу шкірної реакції (папула більше 15 мм) у шкірних прик-тестах з небактеріальними алергенами

Як видно з наведеного рисунку обсяг базисного протизапального лікування препаратами ІГКС асоціював зі зростанням шкірної чутливості до небактеріальних алергенів зі збільшенням частоти виявлення у вигляді папули розміром більше 15 мм. Виходячи з наведених даних, клініко-епідеміологічний ризик такої відповіді у шкірних прик-тестах з небактеріальними алергенами у дітей III групи відносно пацієнтів, які отримували низькі дози ІГКС, становив: для епідермальних – СШ=1,9, ВР=1,4, АР=15,6 %; для пилоквих – СШ=2,4, ВР=1,5, АР=21,5 %; для харчових – СШ=3,2, ВР=1,7, АР=28,1 % та для побутових – СШ=3,4, ВР=1,9, АР=29,5 %.

Таким чином, можна припустити, що обсяг базисного лікування у даних дітей визначався не лише резистентністю до препаратів ІГКС із подальшим збільшенням їх дози, але й виразністю атопічної реактивності організму,

зокрема, й до небактеріальних алергенів, у вигляді папули розміром більше 15 мм, а також коморбідним перебігом atopічних захворювань.

Детальне вивчення особистого алергологічного анамнезу обстежених дітей узгоджувалося із результатами проведених прик-тестів зі стандартними небактеріальними алергенами та дозволило встановити, що у 56,5 % дітей, які отримували високі дози ІГКС, в анамнезі траплялися алергічні реакції, зумовлені контактами з побутовими алергенами, а у представників I та II груп такі реакції траплялися дещо рідше: у 47,4 % та 38,3 % випадків відповідно ($p > 0,05$). При цьому у кожного четвертого хворого I клінічної групи (26,3 % випадків) визначалася в анамнезі алергічна гіперреактивність на харчові і побутові алергени, що було вірогідно більшим, ніж у пацієнтів III групи (8,7 %, $p < 0,05$). У цілому слід зазначити, що прояви полівалентної алергії були притаманні виключно пацієнтам основних клінічних груп порівняння, і не траплялися у жодному випадку у дітей контрольної групи. Показники клініко-епідеміологічного ризику полівалентної алергії у дітей, які отримували ІГКС у режимі високих еквіпотентних доз, були вірогідно вищими, ніж у представників I клінічної групи: СШ=8,2, ВР=1,9, АР=40,9 %, а частота реєстрації випадків полівалентної алергії наведена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Частота реєстрації полівалентної алергії у пацієнтів клінічних груп, у %

	I група, n=57	II група, n=60	III група, n=23	Контрольна група, n=18	p
Алергічні реакції на побутові і харчові алергени	26,3	21,7	8,7	27,8	$> 0,05$ I:III
Полівалентна алергічна реактивність	1,8	6,7	13,0	0	$> 0,05$ II:k

Шкірна гіперчутливість до небактеріальних, у першу чергу побутових, алергенів, яка переважала у пацієнтів III клінічної групи, знайшла своє відображення в особливостях анамнезу захворювання обстежених дітей. Так, у

хворих, які отримували базисну терапію в обсязі високих доз ІГКС, у 95,7 % випадків в анамнезі визначалися рецидиви бронхообструктивного синдрому, що було достовірно більшим порівняно до дітей І групи (80,7 % спостережень, $p < 0,05$), ІІ групи (71,9 % випадків, $p < 0,05$) та групи контролю (77,8 %, $p > 0,05$) з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику персистування бронхіальної обструкції відносно І групи (СШ=5,3, ВР=3,0, АР=36,0 %), відносно ІІ групи (СШ=8,7, ВР=4,3, АР=43,8 %) та відносно групи контролю (СШ=6,4, ВР=3,4, АР=38,9 %). Епізоди позалікарняної пневмонії траплялися в анамнезі у 3,3 % хворих ІІ групи, а вказівки захворювання на пневмонію, ускладнену синдромом бронхіальної обструкції мали місце у 15,8 % дітей І групи, у 20,0 % ІІ, і лише у 4,3 % ІІІ групи ($p_{I,II,III} < 0,05$).

Характер вигодовування на першому році життя за даними наукових джерел є вагомим фактором, який впливає на розвиток харчової сенсibiliзації і формування атопічного фенотипу, що здатен реалізуватися у вигляді бронхіальної гіперчутливості. Виходячи з цього, нами проаналізовані особливості харчового анамнезу на першому році життя дітей, які отримували альтернативний обсяг базисного протизапального лікування препаратами ІГКС. Показано, що вигодовування сумішами на основі коров'ячого молока мало місце у 10,5 % хворих І групи, у 13,3 % дітей ІІ групи й у кожного четвертого пацієнта (26,1 %) представників ІІІ групи ($p > 0,05$). У групі контролю на штучному вигодовуванні впродовж першого року життя знаходилося лише 5,6 % пацієнтів, що було вірогідно меншим при порівнянні з представниками ІІІ групи ($p < 0,05$). У роботі показано, що штучний характер вигодовування на 1-му році життя дітей, які в подальшому хворіли на БА, значно підвищував ризик, по-перше, призначення високих доз ІГКС як препаратів базисного лікування (показники ризику відносно групи контролю – СШ=6,0, ВР=1,9, АР=38,4 %), а по-друге, необхідності у застосуванні високих доз ІГКС (відносно І групи – СШ=3,0, ВР=1,6, АР=26,1 %). Отже, попри відсутність статистично достовірних відмінностей за даним показником в основних клінічних групах

порівняння ці закономірності могли вплинути на формування харчової гіперчутливості у 13,3 % дітей, які отримували високі дози ІГКС (див. табл. 3.1).

При об'єктивному обстеженні дітей, які поступали на стаціонарне лікування, показано, що маса тіла, яка відповідала фізіологічній нормі, визначалася у I групі у 57,9 %, у II групі – у 61,7 % пацієнтів, та у 69,6 % хворих III групи. У дітей групи контролю частота даного маркера фізичного розвитку не відрізнялася і становила 66,7 % спостережень. Решта дітей контрольної групи (33,3 %) мали ознаки підвищеного живлення, а у дітей основних клінічних груп порівняння частота підвищеної маси тіла реєструвалася у 19,3 % випадків у I групі, 26,7 % у II групі та 21,7 % спостережень у групі дітей, які отримували високі дози ІГКС ($p > 0,05$).

Розподіл показника індексу маси тіла свідчив про те, що його знижені значення були притаманні 19,2 % дітей I групи, 16,7 % пацієнтів II групи та лише 8,7 % дітей III групи ($p > 0,05$). Натомість перевищував середні нормальні значення індекс маси тіла у третини (29,8 %) дітей I групи, в аналогічному процентному відношенні у II групі (33,3 %) та у III групі (34,8 %), $p > 0,05$. Перевищення нормальних значень індексу маси тіла у групі контролю визначалися у 44,4 % випадків, а зниження індексу маси тіла у даній групі не спостерігалось. З наведених даних можна зробити висновок, що в обстеженій когорті пацієнтів обсяг базисного лікування ІГКС не мав суттєвого впливу на показники фізичного розвитку дітей.

Клінічна картина періоду загострення БА у дітей груп порівняння за окремими симптомами і симптомокомплексами збігалася і відповідала типовій картині нападу захворювання з ознаками респіраторного дистресу, викликаного утрудненням проходження повітря по дихальних шляхах (табл. 3.3). Зазначені вище клінічні симптоми, виявлені при об'єктивному обстеженні хворих з аналогічною частотою відмічалися й у дітей контрольної групи. Разом з тим, вважали необхідним провести порівняльний аналіз ефективності швидко-

допоміжної дезобструктивної терапії у хворих, які отримували різний обсяг базисного протизапального лікування ІГКС, наведений у розділі 5.

Таблиця 3.3

Частота реєстрації симптомів загострення БА у дітей клінічних груп, у %

	I група, n=57	II група, n=60	III група, n=23	P
Кашель, що значно погіршує якість життя	93,0	95,5	95,7	> 0,05
Задишка	91,2	90,0	91,3	> 0,05
Відчуття стиснення в грудях	33,3	31,7	21,7	> 0,05
Здута грудна клітка	75,4	73,3	82,6	> 0,05
Тимпаніт при перкусії легень	70,2	75,0	73,9	> 0,05
Свистячі хрипи при аускультатії легень	96,5	98,3	100,0	> 0,05

В умовах стаціонару ОДКЛ діти клінічних груп порівняння були комплексно обстежені з залученням загально-клінічних, біохімічних, імунологічних та інструментальних методів обстеження. Нами проаналізовано результати гемограми периферичної крові, яку проводили на початку лікування та перед випискою хворих зі стаціонару. Показники червоної крові, які оцінювалися за абсолютним вмістом еритроцитів, гемоглобіну, кольорового показника в цілому у клінічних групах збігалися і не залежали від обсягу призначеного базисного лікування (табл. 3.4).

Як впливає з наведених даних середні показники червоної крові у хворих клінічних груп порівняння та у групі контролю знаходилися у межах фізіологічної норми з чіткою тенденцією до їх покращення у результаті лікування у стаціонарних умовах з приводу нападу пБА. Разом з тим, якщо у дітей, які отримували низькі та середні дози ІГКС відбулося статистично значуще покращання показників червоної крові, то у хворих III та контрольної груп достовірного покращення не відбулося. При тому, що хворі, які отримували високодозову терапію ІГКС мали нормальні показники вмісту еритроцитів та гемоглобіну як при поступленні, так і при виписці, можна

думати про наявність компенсаторного викиду з кісткового мозку еритроцитів в умовах хронічної гіпоксемії, викликаним тяжким і недостатньо контрольованим перебігом пБА.

Таблиця 3.4

Динамічні зміни у показниках червоної крові у процесі стаціонарного лікування у дітей клінічних груп ($M \pm m$)

Клінічні групи / показники	I група, n=57	II група, n=60	III група, n=23	Контрольна група, n=18
Еритроцити при поступленні, Т/л	3,77 ± 0,05	3,96 ± 0,07	3,93 ± 0,09	3,91 ± 0,08
Еритроцити перед випискою, Т/л	4,16 ± 0,07	4,17 ± 0,07	4,10 ± 0,10	3,95 ± 0,07
<i>V, Z, p-value</i>	163,0; 4,36; 0,0001	260,0; 3,36; 0,0008	80,5; 1,49; 0,14	74,5; 0,09; 0,92
Гемоглобін при поступленні, г/л	115,6 ± 1,24	121,7 ± 1,93	121,3 ± 2,32	119,9 ± 2,30
Гемоглобін перед випискою, г/л	127,3 ± 1,95	127,4 ± 2,37	127,1 ± 2,78	120,0 ± 2,01
<i>V, Z, p-value</i>	114,5; 4,95; 0,00001	337,5; 2,90; 0,004	66,0; 1,72; 0,09	80,5; 0,22; 0,83

Примітка: *V* – критерій Вілкоксона для залежних вибірок, *Z* - величина наближеної нормальної *Z*-анпроксимації, *p-value* – вірогідність відмінностей за критерієм Вілкоксона.

У таблиці 3.5 наведений порівняльний аналіз лейкограми периферичної крові при поступленні дітей до стаціонару. Наведені дані, всупереч відсутності статистично вірогідних розбіжностей, відображали тенденцію до збільшення відносного вмісту у периферичній крові клітин гранулоцитарного ряду, що можна було пов'язати із обсягом базисного протизапального лікування препаратами ІГКС.

Показники лейкограми периферійної крові хворих клінічних груп ($P \pm m$)

Клінічні групи	Лейкоцити (Г/л)	Відносний вміст (%):				
		еозинофіли	Нейтрофіли		лімфоцити	моноцити
			паличко-ядерні	сегменто-ядерні		
I група	$7,0 \pm 0,34$	$6,6 \pm 0,71$	$6,2 \pm 0,61$	$44,1 \pm 1,87$	$40,4 \pm 1,71$	$2,8 \pm 0,21$
II група	$7,1 \pm 0,37$	$7,3 \pm 0,90$	$7,3 \pm 0,71$	$45,0 \pm 1,76$	$38,2 \pm 1,72$	$2,4 \pm 0,27$
III група	$7,6 \pm 0,49$	$7,8 \pm 1,61$	$8,1 \pm 0,99$	$46,5 \pm 3,17$	$34,7 \pm 2,91$	$2,7 \pm 0,29$
Контрольна група	$7,5 \pm 0,43$	$6,2 \pm 1,21$	$10,6 \pm 3,06$	$41,4 \pm 2,66$	$41,2 \pm 3,33$	$4,6 \pm 1,74$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

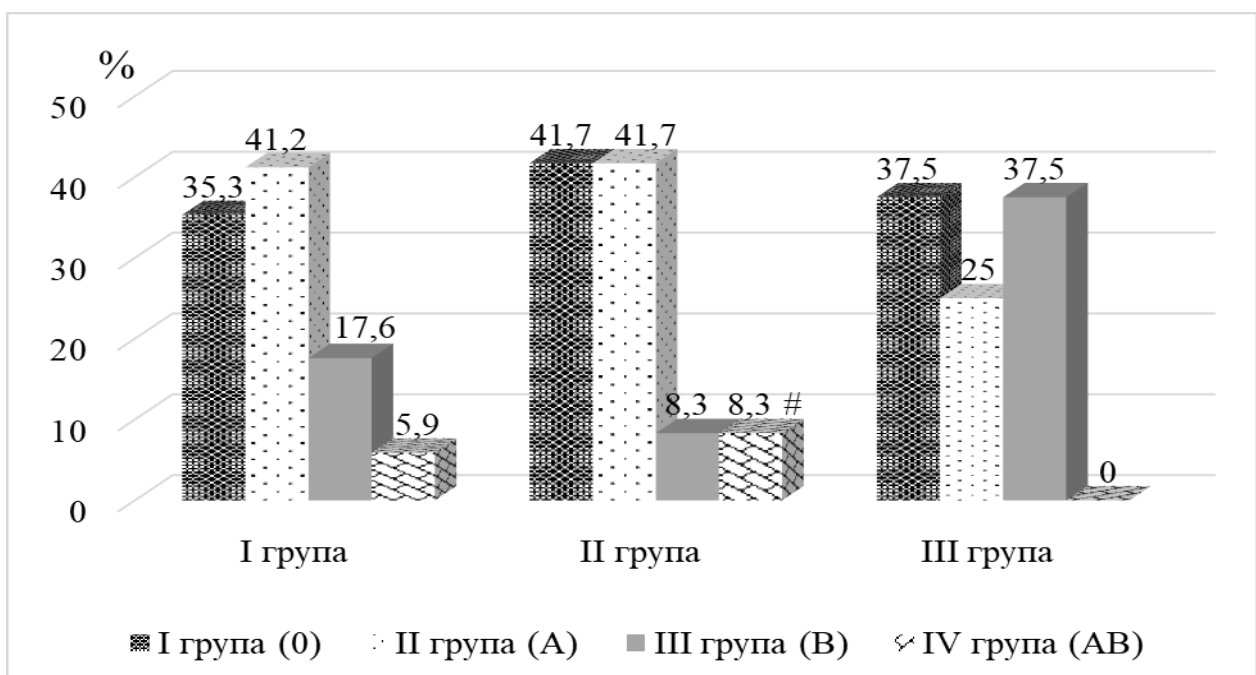
* Примітка. P – критерій Стьюдента

Разом з тим, з іншої точки зору можна припустити, що наявність окремих фенотипових розбіжностей у характеристиках БА, вимагала більшого обсягу базисного протизапального лікування та вирізнялася певною торпідністю до призначених препаратів, можливо, через наявність інфекційно-залежного варіанту захворювання, що відображалось підвищеною кількістю молодих форм нейтрофілів. Так, відносний вміст паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів, який перевищував 7 %, визначався більше ніж у половини представників III групи (52,2 %) і тільки у 40,4 % дітей, які отримували низькі дози ІГКС ($p > 0,05$), що асоціювало з ризиком даної події у хворих III групи: СШ=1,6, ВР=1,3, АР=11,9 %.

При цьому тенденції до зростання відсоткового вмісту ацидофільних гранулоцитів у периферичній крові дітей основних клінічних груп порівняння могли свідчити про виразніший алергічний запальний процес бронхів у хворих, які отримували більший обсяг базисного лікування.

Виходячи з даних літератури, які визначають певну генетичну схильність

носіїв окремих груп крові до atopічних захворювань у цілому та бронхіальної астми зокрема [149], нами вивчався розподіл генотипів за АВО-системою у дітей клінічних груп порівняння, сформованих за обсягом базисних груп порівняння препаратами ІГКС. Отримані дані свідчили про те, що 0(I) група крові траплялася приблизно з однаковою частотою у пацієнтів усіх клінічних груп порівняння, що становило 35,3 % у I групі, 41,7 % у II та 37,5 % у III групі. Разом із тим, пацієнти III клінічної групи вирізнялися переважанням носіїв В(III) групи крові і меншою часткою дітей, які мали генотип А(II) групи крові (рис. 3.8).



Примітка: $p < 0,05$ за умови # II:III,к

Рис. 3.8. Розподіл дітей клінічних груп порівняння за генами груп крові за системою АВО (у %)

Представлені на рис. 3.8 дані у цілому співпадають з даними літератури [150] і свідчать про те, що В(III) група крові асоціює з тяжким перебігом БА, віддзеркаленням чого у даній роботі був обсяг базисного протизапального лікування. Отже, наявність В(III) групи крові у дитини, хворої на БА, підвищує шанси потреби у високих дозах ІГКС для досягнення контролю над симптомами, з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику

(СШ=2,8, ВР=1,6, АР=24,9 %).

Виходячи з отриманих даних вважали за доцільне дослідити функціональну активність ацидофільних гранулоцитів крові, які розглядаються ефекторними клітинами алергічного запального процесу [151]. Так, фагоцитарна активність цих клітин у периферичній крові дітей збільшувалася по мірі збільшення обсягу базисного лікування з 58,2±2,39 % у I групі, 67,7±2,3 % у II групі, 74,0±1,83 % у III групі (pI:II<0,05). Середньо групові показники фагоцитарного числа еозинофільних гранулоцитів периферичної крові становили відповідно 3,18±1,54 ум.од. у I групі, 2,71±0,09 ум.од. у II групі, 5,30±0,74 ум.од. у III групі (pII:III<0,05). Таким чином, як і за показниками відносного вмісту еозинофілів у лейкограмі периферичної крові, так і за їх фагоцитарними функціями, зростання обсягу базисної терапії асоціювало із активацією даних лейкоцитів крові.

У таблиці 3.6 наведені показники киснезалежної мікробіоцидності еозинофілів крові у дітей клінічних груп порівняння.

Таблиця 3.6

Показники НСТ-тесту еозинофілів крові у дітей груп порівняння (M ± m)

Клінічні групи	% формазаан-позитивних клітин		ЦХК, у.о.		Резерв
	Спонтанний тест	Стимульований тест	Спонтанний тест	Стимульований тест	
I група	12,9 ± 1,12	14,8 ± 1,29	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,02	1,87
II група	12,5 ± 1,54	13,6 ± 1,60	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,02	1,13
III група	13,5 ± 1,56	16,2 ± 2,25	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,02	2,68
Контрольна група	14,4 ± 1,56	15,4 ± 1,70	0,17 ± 0,02	0,17 ± 0,02	1,00
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента

Як впливає з наведених даних, здатність еозинофілів периферійної крові до респіраторного вибуху у відповідь на подразнення антигеном свідчила про підвищення процесів киснезалежної мікробіцидності, яка асоціювала зі зростанням обсягу базисного протизапального лікування. Це могло пояснюватися як глибиною алергічного запалення дихальних шляхів, так і недостатністю контролю над симптомами астми і свідчила про те, що навіть високі дози ІГКС не здатні адекватно купірувати даний процес. Слід зауважити, що в таких випадках ескалація обсягу глюкокортикостероїдної терапії може скоріше призводити до низки побічних ефектів, ніж надавати лікувальний.

З огляду на роль порушення імунологічних процесів у формуванні пізньої фази алергічного запалення, яка лежить в основі дебюту і персистування БА, вважали за доцільне дослідити рівень основних маркерів імунологічних реакцій, які передбачали оцінку клітинного та віддзеркалювали механізми гуморального імунітету. На рис. 3.9 наведений вміст основних субпопуляцій лімфоцитів у периферійній крові дітей клінічних груп порівняння.

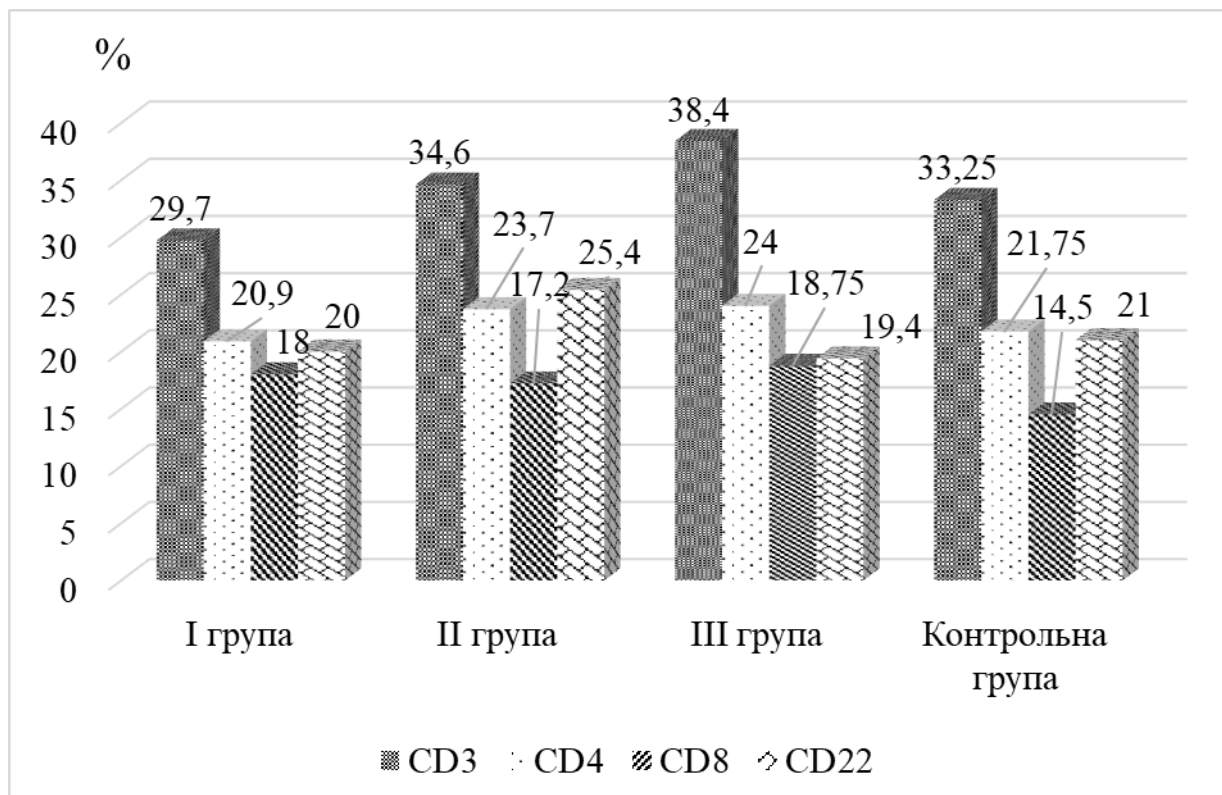


Рис. 3.9. Відносний вміст окремих субпопуляцій лімфоцитів (у %) в лейкограмі периферійної крові хворих

Як впливає з наведених даних, зростання обсягу базисного лікування у хворих дітей асоціювало зі зростанням абсолютного вмісту Т-лімфоцитів переважно за рахунок хелперної субпопуляції. Якщо вміст Т-супресорів істотно не залежав від обсягу базисного лікування, то по мірі його зростання у дітей відмічалася тенденція до зменшення відносного вмісту В-лімфоцитів, зокрема, рецепторів до CD-22. Не виключено, що високі дози препаратів ІГКС гальмували активність В-лімфоцитів, впливаючи на синтез антитіл. Разом із тим, імунорегуляторний індекс, що обчислюється за співвідношенням субпопуляцій хелперів до супресорів, мав чітку тенденцію до збільшення по мірі зростання обсягу базисного лікування БА. Таким чином, виявлені закономірності за показниками клітинного імунного захисту могли віддзеркалювати або більш глибокі, і недостатньо контрольовані запальні механізми, або ж бути наслідком високодозового лікування імуносупресивними препаратами. Виходячи з цього, вважали логічним дослідити вміст окремих інтерлейкінів у сироватці крові дітей клінічних груп порівняння, які демонстрували б здатність імуноцитів до їх синтезу у відповідь на антигенну стимуляцію (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Сироватковий вміст загального імуноглобуліну Е та окремих інтерлейкінів у крові дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	Ig E, МО/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-5, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл
I група	615,7 ± 87,94	7,8 ± 2,43	5,1 ± 0,99	9,6 ± 1,56
II група	546,2 ± 54,86	7,2 ± 2,35	4,0 ± 2,22	9,3 ± 2,24
III група	800,6 ± 62,59	11,3 ± 3,62	10,3 ± 3,92	16,3 ± 4,61
Контрольна група	421,5 ± 48,51	9,3 ± 2,63	7,4 ± 2,94	11,2 ± 1,56
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

Попри відсутність статистично значущих розбіжностей у даних, наведених у таблиці 3.7, все ж слід зауважити, що обсяг призначеного

базисного лікування препаратами ІГКС асоціює зі зростанням рівня сенсibiliзації та відповідним вмістом у сироватці загального імуноглобуліну Е, а також проявляється активним синтезом гранулоцитами прозапальних і протизапальних інтерлейкінів. Мабуть, це відображає активніший та гірше контрольований хронічний алергічний запальний процес, зокрема, у представників ІІІ групи. Так, патологічно підвищений вміст загального ІgЕ у сироватці крові, який перевищував значення 600 МО/мл, траплявся у І групі у 38,7 %, у ІІ групі – 25,9 %, а у дітей, які отримували високі дози ІГКС – у 66,7 % випадків, що асоціювало з показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події у хворих ІІІ групи порівняно до І наступним чином: СШ=3,2, ВР=1,8, АР=28,1 %.

Узгоджувався з даними, наведеними на рисунку 3.9 і підвищений вміст ІЛ-4 у хворих ІІІ групи, який перевищував значення 8 пг/мл у половини хворих; при цьому порівняно до дітей І клінічної групи ризик даної події у хворих, які отримували високі дози ІГКС, сягав наступного рівня: СШ=4,0 (95 % ДІ: 2,14-7,49), ВР=1,9, АР=33,0 %. Це свідчило про підвищену активність з одного боку диференціювання на рівні хелперів у Th-клітини ІІ порядку, а з іншого, - про їх активний синтез даного протизапального інтерлейкіну.

Попри відсутність достовірних розбіжностей за даними лейкограми у показниках відносного вмісту еозинофілів крові, все ж активніший їх рекрутинг з кісткового мозку визначався у пацієнтів ІІІ групи, виходячи з результатів вмісту у сироватці ІЛ-5, значення якого вище 6 пг/мл траплялися у 45,5 % пацієнтів даної групи. Попри відсутність статистичних відмінностей у середніх показниках концентрації даного протизапального інтерлейкіну у сироватці крові дітей клінічних груп порівняння, показники клініко-епідеміологічного ризику перевищення його значень більше 6 пг/мл у дітей ІІІ групи порівняно до І групи становили: СШ=2,5, ВР=1,5, АР=22,5 %. Можливо, це відображувало недостатню ефективність впливу базисного лікування на процеси хронічного алергічного запалення, а отже, високодозова терапія препаратами ІГКС

потребувала корекції з точки зору більш адресного та комбінованого призначення препаратів інших груп.

Останнє припущення підтверджувалося також і вищими показниками вмісту у сироватці крові потужного прозапального ІЛ-8, який відповідає за рекрутинг нейтрофілів із кісткового мозку. На наш погляд, це відображало фенотипову неоднорідність III клінічної групи та підтверджувало необхідність перегляду складу базисного лікування. Так, вміст ІЛ-8, що перевищував 12 пг/мл визначався у сироватці крові у дітей I групи у 22,7 % випадків, у пацієнтів II групи – 38,9 %, у дітей III групи 52,5 % спостережень ($p_{I:III} < 0,05$), що асоціювало із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події у хворих, які отримували високі дози ІГКС: СШ=2,6, ВР=2,4, АР=34,7 %.

При цьому слід зазначити, що статистично значущих змін у біохімічних показниках периферичної крові у хворих на БА дітей залежно від доз ІГКС, які вони отримують у складі базисного протизапального лікування, нами не встановлено (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Середні показники біохімічних маркерів крові у дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Біохімічний показник	I група (n=57)	II група (n=60)	III група (n=23)	Pt
Загальний білірубін (мкмоль/л)	15,2±0,47	14,4±0,66	16,6±0,56	> 0,05
Білірубін непряний (мкмоль/л)	12,1±0,42	11,8±0,63	13,4±0,51	> 0,05
Білірубін прямий (кмоль/л)	3,2±0,20	2,8±0,14	3,4±0,16	> 0,05
Тимолова проба (од.)	1,03±0,06	1,08±0,07	1,09±0,14	> 0,05
АлАТ (Од/мкмоль сек)	0,4±0,02	0,4±0,03	0,6±0,07	> 0,05
АсАТ (Од/мкмоль сек)	0,3±0,02	0,3±0,02	0,4±0,03	> 0,05
Креатинін (кмоль/л)	71,8±1,67	70,3±1,57	76,7±3,26	> 0,05
Сечовина (ммоль/л)	5,5±0,16	5,3±0,17	5,5±0,36	> 0,05
Загальний білок (г/л)	70,7±1,13	71,3±0,91	74,0±1,97	> 0,05
Лужна фосфатаза (Од/л)	124,3±33,75	137,0±14,05	163,0±30,00	> 0,05

Виходячи з наведених даних слід зауважити, що середньогрупові значення використаних біохімічних маркерів уклалися в показники вікової норми.

У міжнападному періоді на тлі відміни препаратів, які можуть вплинути на результати, дітям, які увійшли до складу клінічних груп порівняння, проведено спірографічне дослідження, що включало вихідну спірографію та провокаційну пробу з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією 200 мкг швидкодіючого β_2 -агоніста короткої дії (сальбутамолу) з визначенням об'єму форсованого видиху на 1 секунді (ФОВ₁), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), їх співвідношення (ОФВ₁/ФЖЕЛ), а також індекс бронхоспазму (ІБС), бронходилатції (ІБД) та показник лабільності бронхів.

У табл. 3.9 наведені порівняльні показники спірографічного обстеження дітей клінічних груп порівняння.

Таблиця 3.9

Середні показники спірографічного обстеження у дітей груп порівняння (M±m)

Спірографічний показник	I група (n=57)	II група (n=60)	III група (n=23)	Pt
ОФВ ₁ (%)	87,4±2,29	83,8±2,54	88,0±4,95	> 0,05
ЖЄЛ (%)	92,4±2,45	90,3±2,38	98,8±4,69	> 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,94±0,03	0,90±0,02	0,89±0,03	> 0,05
ІБС ОФВ ₁ (%)	7,7±2,16	10,6±2,18	9,1±3,19	> 0,05
ІБД ОФВ ₁ (%)	10,1±1,69	13,3±2,41	15,1±5,66	> 0,05
ПЛБ ОФВ ₁ (%)	19,3±2,50	21,3±3,36	23,0±5,28	> 0,05

Не дивлячись на відсутність статистичних розбіжностей за середніми показниками вихідної спірографії, нами відмічена тенденція до зниження співвідношення ОФВ₁ до ФЖЕЛ (індекса Генслера), у клінічних групах порівняння по мірі збільшення навантаження препаратами ІГКС. Так, частота результатів індексу Генслера, які не досягали 0,9 ум.од., у I групі становила

31,9 %, у II групі – 44,1 %, у III групі – 50,0 % спостережень, а у групі контролю – лише у 8,3 % випадків ($p_{I,II,III:k} < 0,05$). При цьому показники клініко-епідеміологічного ризику даної події при застосуванні високих доз ІГКС у дітей III групи відносно пацієнтів I групи сягали: СШ=2,1, ВР=1,4, АР=18,7 %. Зниження показника даного індексу менше 0,8 ум.од., яке відображає наявність порушення бронхіальної прохідності, визначалося у III групі у 27,8 % хворих, а у I та II групах порівняння – у 10,6 % та 23,5 % спостережень відповідно ($p > 0,05$), а в контрольній групі таких випадків не траплялося. Таким чином, клініко-епідеміологічні показники ризику даної події на тлі застосування високих доз ІГКС у дітей III групи порівняно до хворих I групи становили: СШ=3,2 (95 % ДІ: 1,50-7,03), ВР=1,6, АР=27,7 %.

Всупереч відсутності статистично вірогідних розбіжностей за показниками вихідної спірограми та маркерами лабільності бронхів все ж слід відмітити тенденцію до виразнішого бронхоспазму фізичного навантаження та відповіді на в2-агоністи у дітей III клінічної групи, що в цілому призводить до гіперлабільності бронхів у пацієнтів, які отримують високі дози ІГКС. Так, значення ІБС за ОФВ1 менше 5,0 % траплялися вірогідно рідше у хворих III групи порівняно до пацієнтів I групи (33,3 % проти 56,3 %, $p=0,05$), а значення менше 10,0 % реєструвалися у кожного другого хворого III групи та у 72,9 % випадків у I клінічній групі ($p=0,05$). При цьому значення ІБС, які свідчили б про гіперлабільність бронхів (більше 15,0 %), мали місце у 38,9 % дітей III групи і лише у 18,8 % пацієнтів, які отримували низькі дози ІГКС ($p=0,05$) при відповідних показниках клініко-епідеміологічного ризику даної події: СШ=2,7 (95 % ДІ: 1,45-5,23), ВР=1,6, АР=24,5 %.

Слід також відмітити, що кожна п'ята дитина, яка отримувала високі дози ІГКС (22,2 %) демонструвала у відповідь на дозоване фізичне навантаження бронхоспазм, який перевищував 20 % від вихідних значень. Аналогічні результати проби з фізичним навантаженням траплялися у 14,6 % хворих I групи, 14,3 % хворих II групи та у 23,5 % пацієнтів групи контролю ($p > 0,05$).

Індекс бронходиляції за ОФВ1, який перевищував 20 % від вихідних значень, траплявся у кожного четвертого хворого III клінічної групи (25,0 %), а в кожній десятій дитині (10,0 %) даний індекс перевищував 35,0 %. Наведені результати індексу бронходиляції у хворих, які отримували низькі дози ІГКС, траплялися відповідно у 14,3 % та 3,6 % випадків, що дозволило визначити клініко-епідеміологічний ризик розвитку даної події залежно від обсягу базисного лікування препаратами ІГКС. Так, шанси перевищення ІБД більше 20 % у хворих III групи відносно пацієнтів I групи становили: СШ=2,0, ВР=1,4, АР=16,9 %, а ризик ІБД більше 35 % на тлі високодозового лікування ІГКС сягав: СШ=3,0, ВР=1,5, АР=25,3 %.

У цілому розподіл сумарного показника лабільності бронхів у дітей клінічних груп порівняння відображав тенденцію до гіперлабільності бронхів у дітей, які сформували III клінічну групу, що утримувалася всупереч високодозовій терапії препаратами ІГКС. Так, діти, які не отримували даних протизапальних препаратів (контрольна група), майже утричі частіше характеризувалися результатами ПЛБ менше 5,0 % ніж діти III клінічної групи (відповідно 29,4 % проти 11,1 %, $p > 0,05$), а результати ПЛБ менше 10,0 % мали місце у 41,2 % дітей контрольної групи і лише у 16,7 % представників III клінічної групи ($p = 0,05$). Натомість більше половини хворих (55,6 %), які отримували високі дози ІГКС, характеризувалися значеннями ПЛБ більше 15,0 %, водночас частота таких результатів у контрольній групі становила 41,2 % випадків. Шанси наявності підвищеної лабільності бронхів у хворих, які отримували високі дози ІГКС порівняно до дітей контрольної групи були наступними: СШ=1,8, ВР=1,3, АР=14,4 %.

Таким чином, і за середніми результатами вихідного спірографічного дослідження, і за характером розподілу даних бронхопровокаційної проби з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією швидко-діючого β_2 -агоніста можна констатувати наявність резистентної до призначеного лікування підвищеної лабільності дихальних шляхів у хворих на БА дітей, які сформували

III клінічну групу та одержували високі дози препаратів ІГКС у складі базисного лікування.

Отже, проведений у даному розділі аналіз результатів поглибленого клініко-параклінічного обстеження хворих на пБА дітей шкільного віку дозволив виявити певні особливості персистування захворювання залежно від обсягу призначеного базисного лікування препаратами ІГКС. Даний аналіз видавався важливим з огляду на різнобічний вплив на показники вуглеводного та фосфорно-кальцієвого обміну різноманітних чинників. Так, виявлено, що у когорті зі 158 хворих фенотип астми «раннього початку» вірогідно переважав серед хворих, які отримували ІГКС у складі базисного лікування порівняно до представників контрольної групи, які отримували іншу протизапальну терапію і не мали ознак тяжкого персистування астми. Контроль над симптомами пБА виявився недостатнім у більшій частині дітей основних клінічних груп порівняння, що встановлено за допомогою КЮ-шкали та опитувальників АСТ і GINA. Практично у 2/3 хворих основних клінічних груп порівняння відмічено коморбідний перебіг бронхіальної астми і алергічного риніту, тяжкість проявів якого статистично вірогідно переважала при порівнянні з контрольною групою хворих. Показано, що зі зростанням обсягу базисного лікування препаратами ІГКС чітко асоціювали посилення обтяженості сімейного алергологічного анамнезу, штучне вигодовування упродовж перших 6 місяців життя, шкірна гіперчутливість до небактеріальних (у першу чергу, побутових) алергенів, полівалента алергія.

Попри відсутність принципових розбіжностей за тяжкістю перебігу БА, характеристика нападного періоду пБА свідчила про більшу резистентність до швидкодопоміжної терапії у хворих, які отримували високі дози ІГКС, що в цілому відповідало особливостям досягнення контролю над симптомами захворювання.

Показано, що по мірі збільшення обсягу базисної терапії ІГКС трапляються тенденції до зростання відносного вмісту у периферичній крові

клітин гранулоцитарного ряду, підвищенням фагоцитарної функції та киснезалежної мікробіцидності еозинофілів як основних клітин алергічного запалення.

Виявлено, що серед хворих, які отримували високі дози ІГКС, переважали носії В(III) групи крові, а дітей із АВ(IV) не було взагалі. Натомість серед хворих I та II групи порівняно до III переважали носії А(II) групи крові.

Серед імунологічних маркерів, які відображали вплив обсягу базисного лікування на перебіг пБА, привертала увагу підвищений синтез загального ІgЕ, протизапальних інтерлейкінів-4 і -5, а також прозапального інтерлейкіну-8, а серед спірографічних – ознаки підвищеної лабільності бронхів у бронхопровокаційній пробі з фізнавантаженням.

3.2. Клінічно-параклінічні особливості персистування бронхіальної астми у дітей шкільного віку з урахуванням тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів

Виходячи з мети роботи та спираючись на літературні дані [152], нами проаналізовано особливості перебігу бронхіальної астми у дітей, залежно від тривалості використання курсів ІГКС, які призначалися з протизапальною метою у складі базисної терапії. За основу групового розподілу брали наявність двох і більше курсів базисного протизапального лікування впродовж одного календарного року. Таким чином, 52 дітей (36,1 %) впродовж від одного до двох років отримували в середньому 2,13 курсів лікування ІГКС (група А), і 79 хворих отримували у середньому 4,21 курсів ІГКС на рік впродовж 3-х років та більше (група Б). Контрольною групою виступали 27 пацієнтів, які до періоду спостереження не одержували жодного курсу протизапального лікування ІГКС,

або отримували низькі дози ІГКС не більше одного курсу в дебюті захворювання.

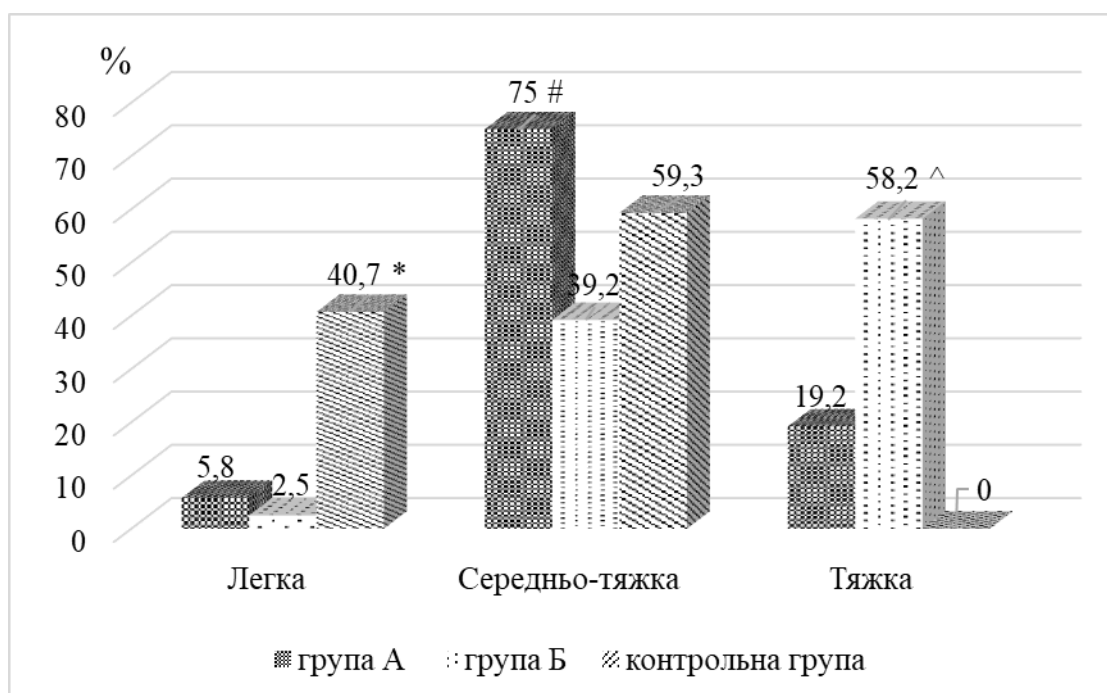
Слід зазначити, що в основних клінічних групах нами не встановлено значущих відмінностей щодо дебюту захворювання, оскільки фенотип ранньої астми мав місце у 30,8 % дітей групи А та 39,2 % пацієнтів групи Б ($p > 0,05$), а фенотип астми пізнього початку визначався відповідно у 42,3 % та 31,7 % спостережень ($p > 0,05$). Разом із тим, порівняно до основних клінічних груп порівняння фенотип астми раннього початку у дітей контрольної групи траплявся достовірно рідше (11,1 %), аніж у хворих групи А та представників групи Б ($p_{I,II:k} < 0,01$). Водночас, персистування БА у віці старше шести років мало місце у 66,7 % хворих контрольної групи і статистично значуще переважало даний показник у пацієнтів основних клінічних груп порівняння ($p_{I,II:k} < 0,05$).

З однаковою частотою у клінічних групах порівняння траплялися випадки atopічної та змішаної форм пБА, розподіл яких свідчив про те, що змішана форма траплялася незначно рідше (44,2 % у групі А та 45,6 % у групі Б) порівняно до atopічної форми астми (55,8 % та 54,4 % відповідно, $p > 0,05$). Аналогічний розподіл форм захворювання відмічався й у групі контролю, де atopічна астма реєструвалася у 51,9 % хворих, а змішана – відповідно у 48,1 % спостережень (в усіх випадках $p > 0,05$).

Виявлені відмінності певною мірою відображали коректність формування клінічних груп порівняння з урахуванням тривалості призначених препаратів ІГКС у вигляді курсів базисного протизапального лікування та їх відсутність у складі терапії у школярів із пізнім дебютом БА.

На рис. 3.10 наведена характеристика тяжкості перебігу пБА. Як випливає з наведених даних серед пацієнтів групи А переважали хворі на середньо-тяжку астму, а серед дітей групи Б – пацієнти із тяжким персистуванням БА (в обох випадках $p < 0,05$). Враховуючи те, що тривалість захворювання у цих групах

практично збігалася і становила у середньому 5,1 року у групі А та 5,7 року у групі Б, можна припустити, що більший обсяг і тривалість базисного протизапального лікування зумовлювалися важчим перебігом астми у дітей групи Б, що, можливо, впливатиме на результати подальшого обстеження. Показники клініко-епідеміологічного ризику відображали висловлене вище припущення і свідчили про те, що у дітей із тривалішим курсом ІГКС трапляються вищі шанси тяжкого перебігу персистуючої БА: СШ=5,9 (95 % ДІ: 3,10-11,08), ВР=2,2, АР=41,1 %.

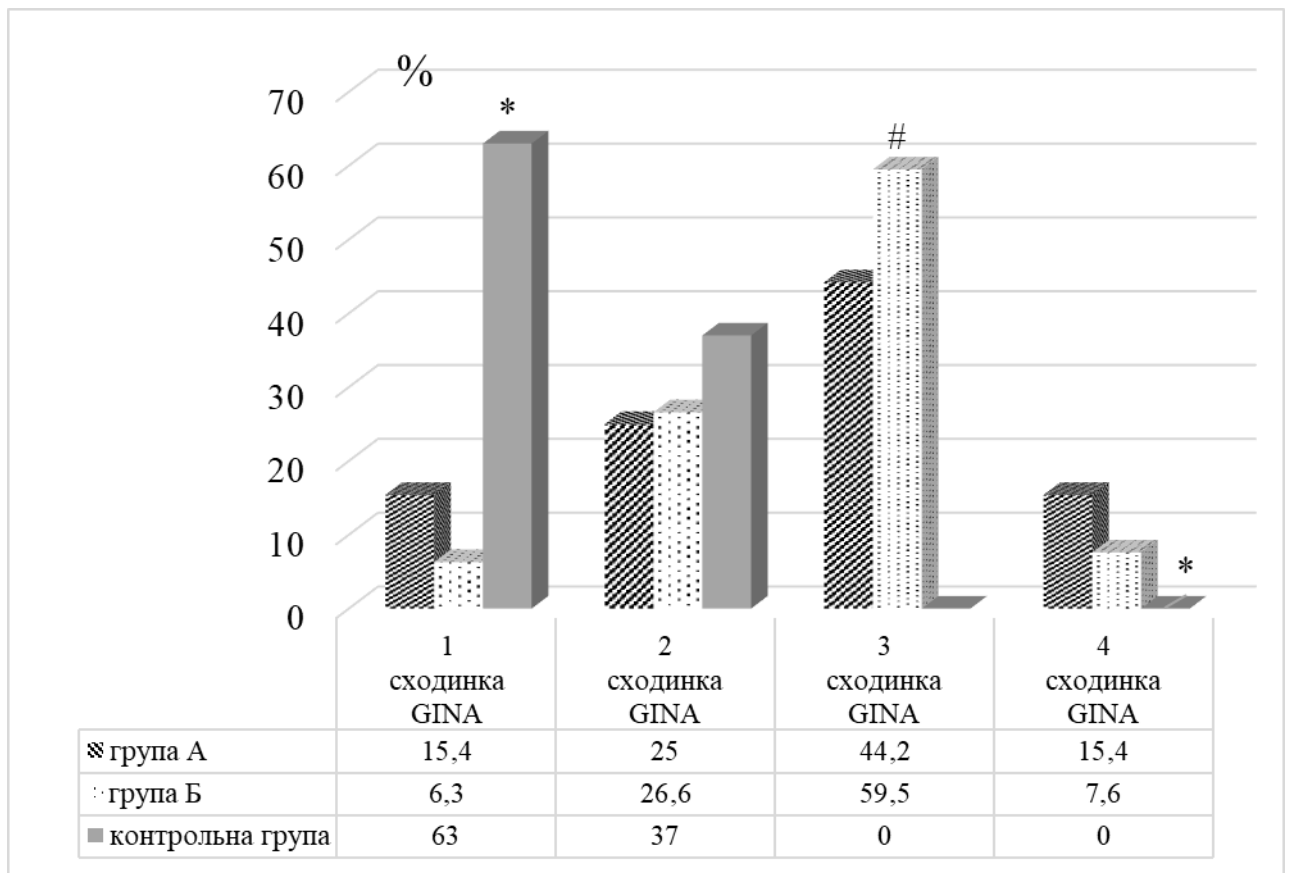


Примітка: $p < 0,05$ * А,Б:к; # А:Б; ^ Б:А,к

Рис. 3.10. Розподіл дітей груп порівняння за ступенем тяжкості перебігу бронхіальної астми

Разом із тим, у дітей групи контролю відмічено статистично вірогідне переважання хворих на легку пБА, яка мала місце у 40,7 % пацієнтів ($p_{I,II:k} < 0,01$). Таким чином, клініко-епідеміологічний ризик легкого перебігу астми у хворих контрольної групи порівняно до дітей, які увійшли до складу групи А, становив: СШ=11,1 (95 % ДІ: 4,40-28,21), ВР=2,3, АР=48,9 %. Наведена вище тяжкість персистування БА у дітей клінічних груп порівняння узгоджувалася з частотою розподілу окремого базисного лікування астми за

сходінками GINA (рис. 3.11). Як видно з представленою рисунка за частотою використання обсягів базисної терапії пБА, які відповідають першій-четвертій сходинок за GINA, в основних групах порівняння відмінностей не відмічено. Хворі групи А порівняно до хворих групи Б у 2,4 разу частіше отримували терапію в межах першої сходинок за GINA, та вдвічі частіше у межах четвертої сходинок. Кожний четвертий пацієнт обох клінічних груп отримували лікування, яке відповідало другій сходинок, а обсяг третьої сходинок частіше отримували представники групи Б (в усіх випадках $p > 0,05$).



Примітка: $p < 0,05$ * А,Б:к; # Б:к

Рис. 3.11. Розподіл обсягу базисної терапії за сходинок GINA у дітей клінічних груп порівняння

Таким чином, клініко-епідеміологічний ризик потреби в обсягу базисного протизапального лікування в межах 3-ї сходинок GINA у хворих групи Б відносно представників групи А, був вірогідно вищим: СШ=1,9 (95 % ДІ: 1,06-3,25), ВР=1,4, АР=15,3 %. Водночас, у хворих контрольної групи не траплялося

випадків застосування базисної терапії у межах 3-ї та 4-ї сходинки за GINA, але шанси призначення обсягу в межах 1-ї сходинки значно переважали відносно пацієнтів групи А (СШ=9,4 (95 % ДІ: 4,75-18,43), ВР=2,6, АР=49,9 %) та групи Б (СШ=25,3 (95 % ДІ: 10,26-62,48), ВР=3,2, АР=62,6 %).

Виходячи з наведеного вище представлялося доцільним провести порівняльний аналіз контрольованості симптомів пБА у дітей клінічних груп порівняння. На рисунку 3.12 наведений порівняльний аналіз оцінки контролю симптомів пБА за КЮ-шкалою у дітей клінічних груп порівняння.



Примітка: $p < 0,05$ * Б:А,к

Рис. 3.12. Розподіл дітей клінічних груп за ступенем контролю над симптомами астми за КЮ-шкалою

Як видно з наведених даних симптоми пБА контролювалися у кожній третій дитині контрольної групи, проте в групі А контроль досягався у 3,8 рази рідше, а в групі Б - у 3 рази рідше, ніж у представників групи контролю, що узгоджувалося з даними про тяжкість персистування астми, наведеними на рис. 3.1. Більше ніж у половини хворих групи Б, у 47,8 % випадків у групі А і лише у кожного п'ятого пацієнта контрольної групи не вдавалося досягти контролю над симптомами астми. Частка хворих із умовно-контрольованою пБА у групі А і контрольній групі співпадала, проте була вдвічі меншою у групі

Б. Наведений розподіл віддзеркалює особливості формування клінічних груп порівняння за тривалістю базисного протизапального лікування ІГКС, а також узгоджувався із тяжкістю перебігу захворювання, яка значно переважала у хворих групи Б.

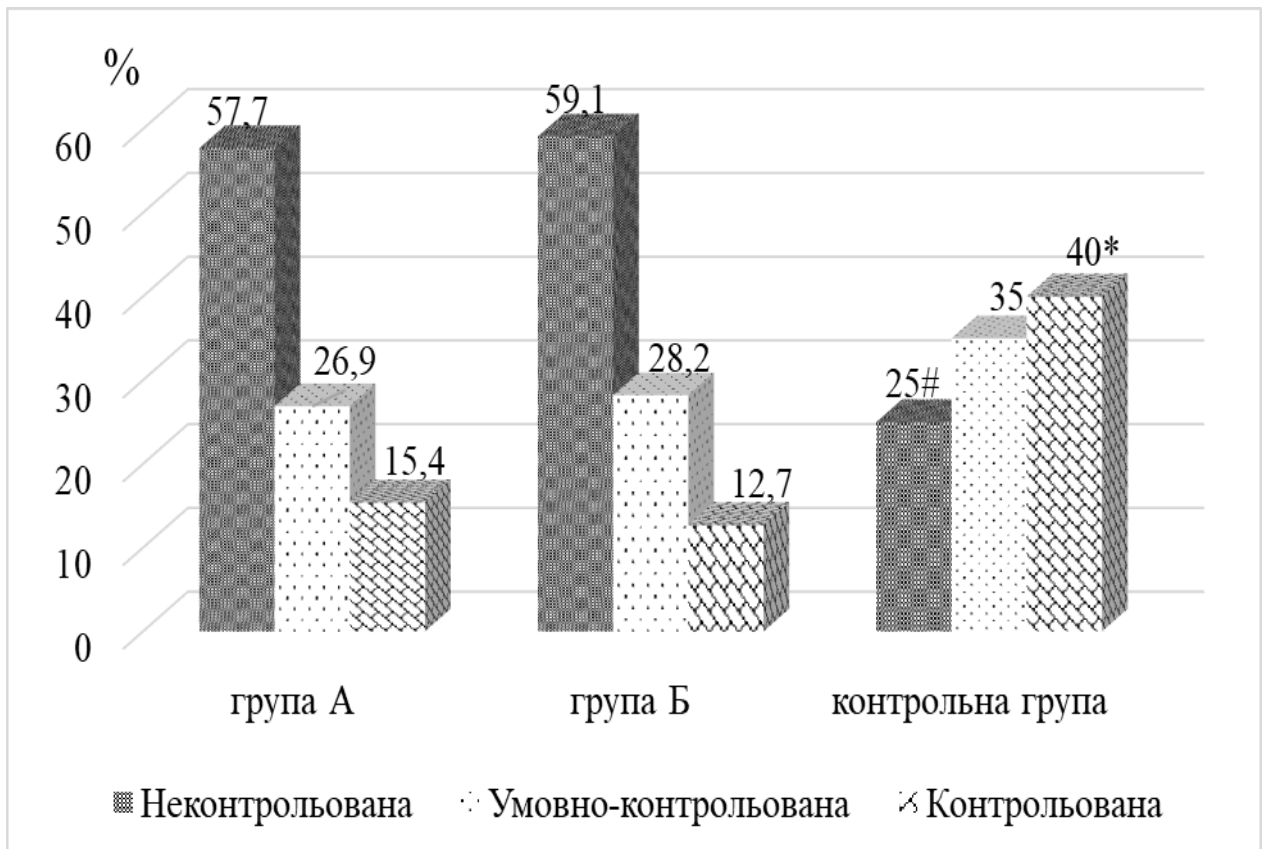
У таблиці 3.10 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику досягнення і втрати контролю над симптомами пБА у дітей клінічних груп порівняння.

Таблиця 3.10

Показники клініко-епідеміологічного ризику досягнення і втрати контролю над симптомами пБА за КІО-шкалою у дітей клінічних груп

	СШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	АР, %
Контрольована БА, А:к	5,2 (2,33-11,78)	1,9 (0,94-3,76)	37,1
Контрольована БА, Б:к	4,1 (1,94-8,78)	1,8 (0,94-3,31)	32,7
Умовно-контрольована БА, А:Б	2,9 (1,58-5,44)	1,6 (1,05-2,51)	26,0
Умовно-контрольована БА, к:Б	2,8 (1,51-5,22)	1,6 (1,03-2,47)	25,1
Неконтрольована БА, А:к	3,2 (1,74-5,93)	1,7 (1,12-2,59)	28,1
Неконтрольована БА, Б:к	7,3 (3,91-13,80)	2,6 (1,74-3,80)	46,0
Неконтрольована БА, А:Б	2,3 (1,29-4,06)	1,5 (1,20-1,96)	20,4

На рисунку 3.14 наведений розподіл частоти контролю над симптомами БА за опитувальником АСТ-тесту.



Примітка: $p < 0,05$ *Б:к; #А,Б:к

Рис. 3.14. Розподіл дітей клінічних груп за ступенем контролю над симптомами астми за опитувальником АСТ-тесту

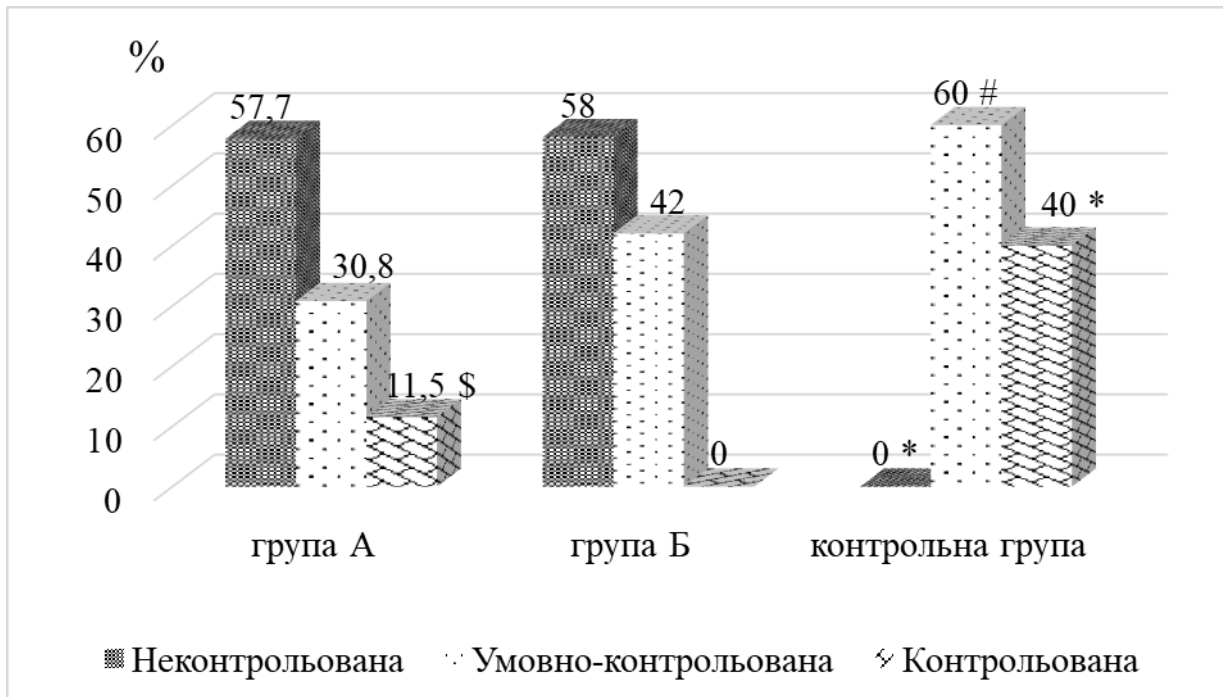
Слід зазначити, що наведені результати розподілу за ступенем контролю із використанням АСТ-тесту доволі чітко узгоджувалися з результатами оцінювання за КЮ-шкалою лише в дітей контрольної групи. При цьому розподіл контрольованості астми у дітей з альтернативною тривалістю курсів базисного лікування препаратами ІГКС видався більш конгруентним між собою та виразно відрізнявся від даних контрольної групи. У таблиці 3.11 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику утримання і втрати контролю над симптомами БА у дітей клінічних груп порівняння за використання АСТ-тесту.

Таблиця 3.11

Показники клініко-епідеміологічного ризику досягнення і втрати контролю над симптомами пБА за АСТ-тестом у дітей клінічних груп

	СШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	АР, %
Контрольована БА, А:к	3,7 (1,87-7,19)	1,7 (1,04-2,92)	30,7
Контрольована БА, Б:к	4,6 (2,25-9,34)	1,9 (1,06-3,29)	35,2
Неконтрольована БА, А:к	4,1 (2,24-7,47)	1,9 (1,32-2,83)	33,7
Неконтрольована БА, Б:к	4,3 (2,37-7,92)	2,0 (1,37-2,90)	35,0

На рисунку 3.15 наведений розподіл частоти випадків контролю над симптомами астми у хворих груп порівняння із використанням GINA-шкали, який показує достатньо високу узгодженість результатів із опитувальником АСТ. Слід відмітити, що на відміну від двох попередніх оціночних шкал, опитувальник GINA не дозволив виявити серед хворих групи Б дітей із контрольованою пБА, а серед представників контрольної групи – випадки втрати контролю над перебігом захворювання, таким чином, що в групі Б астма перебігала тільки у вигляді неконтрольованої та умовно-контрольованої форми, у групі контролю – у вигляді умовно-контрольованої та контрольованої астми, а у групі А – перебіг хвороби визначався втратою контролю більше ніж у половині випадків, умовно-контрольованим характером у третини дітей, а також втратою контролю у кожного десятого пацієнта. При цьому слід відмітити, що у хворих контрольної групи вищими були показники клініко-епідеміологічного ризику умовно-контрольованої астми порівняно до дітей групи А (СШ=3,4, ВР=1,8, АР=29,5 %), групи Б (СШ=2,1, ВР=1,4, АР=18,0 %), а також переважав ризик контрольованої форми пБА порівняно до хворих групи А (СШ=5,1, ВР=1,9, АР=37,3 %). У цьому відношенні отримані результати, на наш погляд, більшою мірою віддзеркалюють характеристику розподілу дітей на клінічні групи порівняння, які базувалися на загальній тривалості курсів базисного протизапального лікування.



Примітка: $p < 0,05$ * А,Б:к; # А:к; \$ А:Б

Рис. 3.15. Розподіл дітей клінічних груп за ступенем контролю над симптомами астми за GINA-шкалою

Наведені результати оцінки контролю узгоджувалися також із результатами такої оцінки у групах хворих, сформованих за відмінностями в обсягу базисного протизапального лікування препаратами ІГКС (див. підрозділ 3.1) і свідчили про те, що в більшій частці хворих клінічних груп порівняння, які отримували базисну терапію ІГКС, навіть за різної сумарної тривалості таких курсів все ж досягти контролю над симптомами захворювання не вдалося.

Пацієнти групи Б вирізнялися також певними відмінностями по показниках соціально-економічного статусу сімей, де вони виховувалися. Так, частота випадків, коли в родині був непрацевлаштований батько, у цій клінічній групі становила 51,1 % та статистично переважала над аналогічним показником у групі А (7,7 %, $p < 0,05$). У сім'ї, де офіційно непрацевлаштовані обидвоє батьків, виховувався кожний п'ятий (22,8 %) хворий групи Б та кожна

третя дитина (30,8 %) групи А, а в контрольній групі частка таких хворих становила 37,0 % ($p > 0,05$). У неповній сім'ї виховувалися 11,5 % дітей групи А, 16,5 % пацієнтів групи Б і лише 7,4 % контрольної групи ($p > 0,05$), хоча даний фактор підвищував ризик потреби у тривалому застосуванні ІГКС через недостатній контроль симптомів пБА (СШ=2,5, ВР=1,5, АР=21,6 %).

Український тяжкий напад пБА в анамнезі хворих, які отримували альтернативні за тривалістю курси ІГКС, траплявся з однаковою частотою (11,5 % у групі А та 11,4 % у групі Б, $p > 0,05$) та реєструвався утричі рідше у контрольній групі (3,7 %, $p > 0,05$).

Комплексне обстеження дітей клінічних груп порівняння проводилося з урахуванням особливостей анамнезу життя та захворювання пацієнтів клінічних груп порівняння. У періоді раннього віку ознаки атопічного дерматиту, які зазвичай описуються батьками як ознаки «ексудативно-катарального діатезу» мали місце у 32,7 % хворих групи А, у 46,8 % пацієнтів групи Б та у 40,7 % представників контрольної групи (в усіх випадках $p > 0,05$). Разом із тим, ознаки атопічного дерматиту у періоді ремісії визначалися у 9,6 % дітей групи А, 17,7 % хворих групи Б і 11,1 % представників групи контролю (в усіх випадках $p > 0,05$). Таким чином, анамнестичні дані узгоджуються з результатами дослідження шкірної гіперчутливості до стандартних алергенів, а також з даними алергологічного анамнезу дітей, з чого випливає більш виразна гіперчутливість у дітей групи Б, які отримували базисну протизапальну терапію препаратами ІГКС сумарно упродовж трьох і більше років.

Дослідження коморбідного перебігу БА з іншими алергічними захворюваннями свідчили про те, що у групі А такі випадки не реєструвалися у 38,5 % спостережень, у групі Б – у 12,7 % випадків, а в контрольній групі – 51,9 % ($p_{A,к:Б} < 0,05$). Серед коморбідних захворювань нами відмічене переважання алергічного риніту, який мав місце у 51,9 % у дітей групи А, в 69,6 % випадків у групі Б і лише у 37,0 % контрольної групи ($p_{A,к:Б} < 0,05$).

Серед усіх випадків алергічного риніту у хворих групи Б у 91,1 % мав

місце цілорічний алергічний запальний процес слизової оболонки носа, а в групі А такий характер риніту зустрічався лише у 57,7 % ($p < 0,01$) з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику: СШ=7,5 (95 % ДІ: 3,39-16,61), ВР=3,5, АР=43,8 %. Сезонний перебіг переважав у хворих групи А, сягаючи 15,4 % спостережень, у групі Б сезонний риніт мав місце у 3,8 % хворих, а в контрольній групі - 55,6 % ($p_{A,к:Б} < 0,05$). Таким чином, шанси розвитку сезонного алергічного риніту порівняно до таких у групі дітей, які увійшли до групи Б, були вищими у хворих групи А (СШ=4,6 (95 % ДІ: 1,44-14,70), ВР=1,7, АР=33,4 %) та дітей контрольної групи (СШ=31,7 (95 % ДІ: 10,57-95,09), ВР=3,0, АР=62,0 %).

Оцінка виразності симптомів персистуючого алергічного риніту за TNSS-шкалою свідчила про виразно тяжчий перебіг даної патології у представників групи Б. Так, середньогрупова оцінка симптомів алергічного риніту у групі А становила $3,7 \pm 0,40$ балів, у групі Б – $5,5 \pm 0,29$ балів, а в групі контролю - лише $2,9 \pm 0,58$ балів ($p_{A,к:Б} < 0,05$). Таким чином, можна говорити про те, що у хворих групи Б визначався тяжчий і гірше контрольований та коморбідний перебіг бронхіальної астми із виразнішими і гірше контрольованими симптомами хронічного алергічного риніту, що могло відображувати загальний алергічний запальний процес у представників даної групи.

Виходячи з цього, проведений аналіз розподілу випадків коморбідного перебігу астми і алергічного риніту з оцінкою симптомів останнього 5 балів і вище. Так, частка дітей із коморбідним перебігом астми і алергічного риніту з оцінкою важкості останнього п'ять балів і вище за TNSS-шкалою становила у групі А 38,0 %, у групі Б – 64,6 % випадків, а в контрольній групі – 37,0 % хворих ($p_{A,к:Б} < 0,05$). Таким чином, діти, які отримали тривалі курси ІГКС, вирізнялися вищими шансами тяжкого перебігу алергічного риніту на тлі пБА, які стосовно хворих групи А становили (СШ=3,0, ВР=1,7, АР=26,6 %), а відносно контрольної групи – СШ=3,1, ВР=1,8, АР=27,6 %.

З наведеного можна зробити висновок, що не лише частіше, але й тяжче

перебігав хронічний алергічний запальний процес слизової носа у дітей, які отримували ІГКС впродовж трьох і більше років. Разом із цим, назальні глюкокортикостероїди ці пацієнти отримували в 57,0 % випадків на відміну від групи А (40,4 %) та контрольної групи (29,6 %, $p_{A,к:Б} < 0,05$). При цьому у хворих групи Б визначався підвищений ризик у необхідності застосування назальних форм ІГКС з метою контролю над симптомами алергічного риніту, які стосовно дітей групи А (СШ=2,0, ВР=1,4, АР=16,6 %) та контрольної групи (СШ=3,2, ВР=1,7, АР=27,9 %).

Гіперчутливість до інгаляційних алергенів, яка проявлялася так званим «єдиним алергічним запальним процесом слизової оболонки дихального тракту» значною мірою відбивалася і на результатах шкірних прик-тестів зі стандартними небактеріальними алергенами, результати яких наведені у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Результати шкірних прик-тестів зі стандартними небактеріальними алергенами у дітей груп порівняння, у мм папули

	Побутові, мм	Епідермальні, мм	Пилкові, мм	Харчові, мм
Група А	14,2±2,76	17,2±3,15	10,2±2,78	7,5±2,50
Група Б	19,0±1,90	15,3±1,54	12,5±1,64	11,5±2,11
Контрольна група	14,2±1,24	12,3±1,57	8,4±1,19	6,5±2,44
Р	П:к	> 0,05	П:к	> 0,05

Як впливає з наведеного вище, ознаки атопічної реактивності, які відображають результати шкірних алерготестів із небактеріальними алергенами підкреслюють підвищену сприйнятливість до побутових, пилкових і харчових алергенів у представників клінічної Б групи, що в цілому відповідає особливостям тяжкості, контролю, коморбідності та загальної тривалості базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС.

Важливим вважали дослідити розподіл частоти виникнення шкірної реакції у відповідь на прик-тести зі стандартними небактеріальними алергенами у вигляді папули 15 мм та більше, що в цілому асоціює з виразною шкірною гіперсенситивністю. Результати такого аналізу наведені на рис. 3.16.

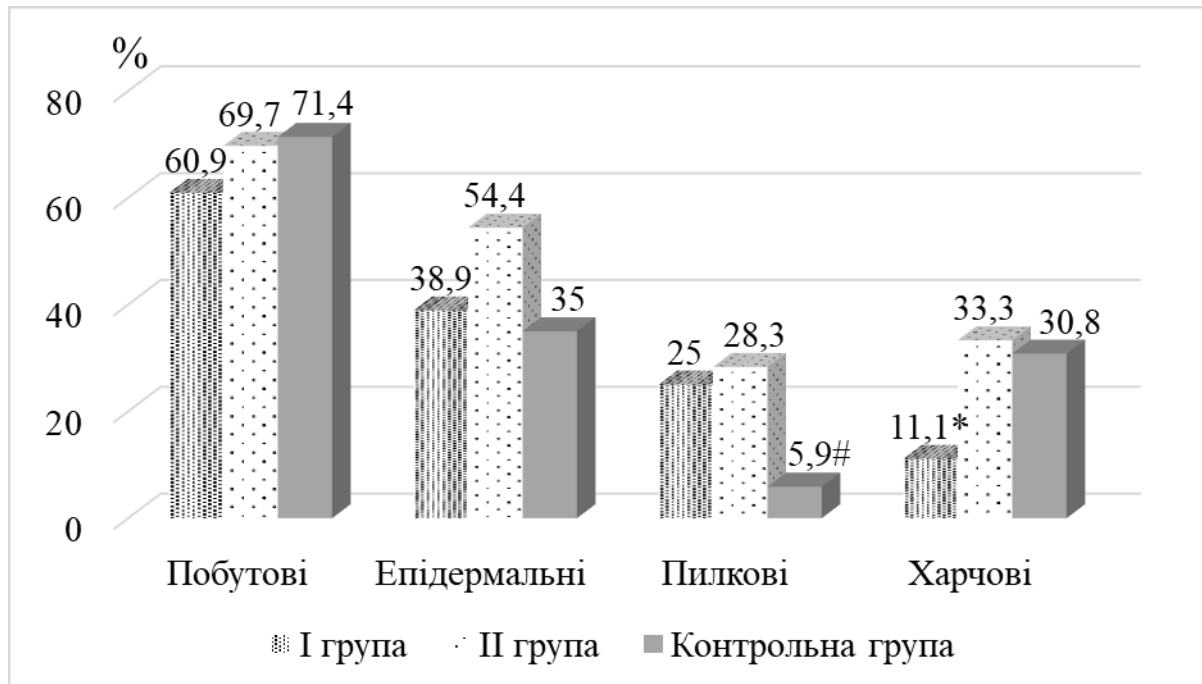


Рис. 3.16. Частота реєстрації виразної гіперчутливості шкіри (папула більше 15 мм) з стандартними небактеріальними алергенами

З наведених даних випливає, що у дітей всіх клінічних груп порівняння найбільш виразною виявилася гіперчутливість до стандартних побутових алергенів, оскільки шкірна папула розмірами більше 15 мм мала місце практично у двох третин усіх обстежених дітей, що співпадає з даними літератури [153-154]. Слід зауважити, що у представників групи Б порівняно до дітей групи А та контролю траплялася чітко виражена тенденція до переважання наявності виразної шкірної гіперчутливості до епідермальних ($p > 0,05$), пилкових ($p_{к:Б} < 0,05$) та харчових алергенів ($p_{А:Б} < 0,05$). Отже, виразна атопічна гіперчутливість спричиняла більш важкий ступінь хронічного алергічного запалення дихальних шляхів та вимагала більшої тривалості базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС у дітей, які сформували

клінічну групу Б.

З результатами шкірних тестів узгоджувалися вказівки батьків на наявність в анамнезі життя дітей реакції на різноманітні алергени. Так, у групі А реакція на побутові алергени визначалася у 44,2 % випадків, а на контакт з комбінацією харчових і побутових алергенів – у 26,9 % спостережень. У хворих клінічної групи Б реакція на побутові антигени визначалася в анамнезі у 46,8 % випадків, алергічна відповідь на контакт з комбінацією побутових із харчовими алергенами – у 21,5 %, а на виключно харчові – у 3,8 % спостережень. Недивлячись на відсутність статистично вірогідних відмінностей все ж існувала тенденція до переважання гіперсенситивності у хворих групи Б стосовно дітей, які увійшли до складу групи А, оскільки алергія на медикаменти у них траплялася вдвічі частіше (6,3 % проти 3,8 % у групі А), а полівалентна гіперчутливість – у чотири рази частіше (7,6 % проти 1,9 % відповідно, $p > 0,05$).

З урахуванням даних літератури, присвячених системним побічним ефектам високих доз ІГКС, а також з огляду на альтернативну тривалість курсів базисного лікування, представлялося доцільним оцінити показники фізичного розвитку у дітей клінічних груп порівняння при їх поступленні до стаціонару. У роботі показано, що маса тіла, яка відповідає віковій нормі, визначалася у 63,5 % дітей групи А, 58,2 % групи Б та 70,4 % контрольної групи ($p > 0,05$). Разом з тим, ознаки дефіциту маси тіла значно частіше траплялися у хворих групи А і становили 17,3 % випадків порівняно до групи Б, де такі зміни траплялися лише у 15,2 % та була вірогідно меншою у дітей групи контролю (3,7 %, $p_{к:А,Б} < 0,05$). Слід зазначити, що підвищена маса тіла траплялася у 19,2 % хворих групи А, 26,6 % пацієнтів групи Б та лише у 25,9 % дітей контрольної групи. Проте, індекс маси тіла, який перевищував нормальні значення для даного віку, визначався у кожного 4-го пацієнта групи А (25,0 %), у 40,7 % спостережень групи Б та у 36,7 % дітей групи контролю ($p > 0,05$). Виходячи з цих даних, можна зробити висновок про відсутність негативного впливу тривалих курсів базисного лікування ІГКС на показники зросту хворих дітей.

Клінічна картина періоду загострення БА у дітей груп порівняння свідчила про типовий перебіг нападного періоду і відсутність принципових розбіжностей за частотою окремих складових, які формують синдром бронхіальної обструкції (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Частота реєстрації симптомів загострення БА у дітей клінічних груп, у %

	Група А	Група Б	Контрольна група	р
Кашель	98,1	91,1	96,3	> 0,05
Задишка	86,5	77,2	81,5	> 0,05
Відчуття тиснення в грудях	26,9	30,4	22,2	> 0,05
Здута грудна клітина	75,0	73,4	74,1	> 0,05
Тимпаніт при перкусії легень	78,9	68,4	55,6	< 0,05
Свистячі хрипи при аускультатії легень	96,1	87,3	92,6	> 0,05

Як видно з представлених даних, тривалість призначення курсів глюкокортикостероїдної терапії принципово не вплинула на виразність клінічних симптомів нападного періоду, які відповідали типовим ознакам нападу пБА.

При надходженні до стаціонару всім дітям клінічних груп порівняння були проведені рутинні загально-клінічні обстеження, зокрема, загальний аналіз крові, сечі та ін. Показано, що за показниками червоної крові у представників клінічних груп порівняння траплялися певні відмінності, які свідчили про дещо нижчий вміст гемоглобіну та еритроцитів у дітей групи Б. Так, середній вміст гемоглобіну за результатами гемограми у хворих групи А – $122,2 \pm 2,10$ г/л, у хворих групи Б – $117,0 \pm 1,14$ г/л ($p < 0,05$), а у дітей групи контролю – $120,0 \pm 2,11$ г/л ($p > 0,05$). Середній вміст еритроцитів відповідно становив $3,98 \pm 0,07$ Т/л, $3,81 \pm 0,04$ Т/л ($p = 0,05$) та $3,91 \pm 0,08$ Т/л ($p > 0,05$).

Аналогічні відмінності отримані при оцінці розподілу нормальних

показників, які відображають стан червоної крові у клінічних групах порівняння. Так, вміст еритроцитів у гемограмі периферичної крові, який не досягав рівня 3,5 Т/л траплявся у 13,5 % дітей групи А, 12,7 % пацієнтів групи Б та лише у 7,4 % представників контрольної групи (в усіх випадках $p > 0,05$). Разом із тим, показник вмісту еритроцитів більше 3,9 Т/л визначався у 67,3 % хворих групи А та лише у 44,3 % дітей групи Б ($p < 0,05$), а також у 59,3 % контрольної групи ($p > 0,05$).

Відповідно до цього, рівень гемоглобіну, який не досягав 120 г/л у периферичній крові дітей групи А реєструвався у 38,5 % випадка, а у групі Б – у 57,0 % випадків ($p < 0,05$) з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події у дітей групи Б стосовно хворих групи А: СШ=2,1, ВР=1,5, АР=18,5 %. У групі контролю зазначений вміст гемоглобіну траплявся у 48,1 % випадків. Таким чином, у значної кількості хворих клінічних груп порівняння вміст гемоглобіну та еритроцитів не досягав вікової норми, що, в першу чергу, було характерно для хворих групи Б.

При повторному проведенні клінічного аналізу крові перед випискою зі стаціонару у показниках червоної крові дітей усіх клінічних груп порівняння відбулися позитивні зрушення у вигляді нормалізації рівня еритроцитів та гемоглобіну. Так, проведений аналіз Вілкоксона дозволив встановити статистично значуще покращення вмісту еритроцитів, гемоглобіну та рівня кольорового показника у хворих групи Б порівняно до групи А (табл. 3.14). Таким чином, найбільш виразними виявилися позитивні зрушення у показниках червоної крові у дітей, які сформували груп Б, що свідчило про виразніші гіпоксемічні зміни та/або спазм судин на периферії під час нападу бронхіальної астми у даних пацієнтів.

Таблиця 3.14

Динамічні зміни у показниках червоної крові у процесі стаціонарного лікування у дітей клінічних груп ($M \pm m$)

Клінічні групи	Група А	Група Б	Контрольна група
Еритроцити при поступленні, Т/л	3,98 ± 0,07	3,81 ± 0,04	3,91 ± 0,08
Еритроцити перед випискою, Т/л	4,16 ± 0,07	4,14 ± 0,05	4,05 ± 0,10
<i>V, Z, p-value</i>	<i>71,1; 2,43; 0,01</i>	<i>76,4; 4,36; 0,01</i>	<i>60,0; 0,80; 0,42</i>
Гемоглобін при поступленні, г/л	122,2 ± 2,10	117,0 ± 1,14	120,0 ± 2,11
Гемоглобін перед випискою, г/л	127,6 ± 2,47	126,8 ± 1,54	123,4 ± 3,08
<i>V, Z, p-value</i>	<i>67,5; 2,06; 0,04</i>	<i>75,3; 4,21; 0,01</i>	<i>60,0; 0,80; 0,42</i>
Кольоровий показник при поступленні, ум од.	0,91 ± 0,01	0,93 ± 0,01	0,93 ± 0,01
Кольоровий показник перед випискою, ум од.	0,92 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,92 ± 0,01
<i>V, Z, p-value</i>	<i>55,2; 0,37; 0,71</i>	<i>36,5; 2,02; 0,04</i>	<i>32,0; 1,60; 0,11</i>

Примітка: *V* – критерій Вілкоксона для залежних вибірок, *Z* - величина наближеної нормальної *Z*-анпроксимації, *p-value* – вірогідність відмінностей за критерієм Вілкоксона.

Останнє припущення підтверджувалося відсутністю статистично вірогідних змін в еритроцитометричних маркерах, які визначалися у дітей клінічних груп порівняння при госпіталізації до стаціонару (табл. 3.15). Середні показники вмісту тромбоцитів у периферичній крові, а також морфометричні тромбоцитарні індекси у дітей клінічних груп практично збігалися і не виходили за межі нормальних значень.

Таблиця 3.15

Показники еритроцитометричних індексів крові дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Показник гемограми	Клінічні групи			P
	Група А	Група Б	Контрольна група	
MCV (середній об'єм еритроциту), фл	93,1±1,77	91,0±1,75	90,5±1,87	> 0,05
MCH (середня насиченість гемоглобіном еритроцита), пг	27,0±0,39	27,5±0,23	27,2±0,43	> 0,05
MCHC (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті), г/л	290,7±3,06	297,5±2,25	301,2±3,05	> 0,05

* Примітка. P – критерій Ст'юдента

Разом із тим, виявлені певні закономірності у показниках лейкограми периферичної крові, які свідчили про переважно еозинофільний характер хронічного алергічного запального процесу у хворих групи Б. У таблиці 3.16 наведені середньо-групові показники лейкограми периферичної крові дітей при поступленні їх до стаціонару.

Таблиця 3.16

Показники лейкограми периферійної крові хворих клінічних груп ($P \pm m$)

Клінічні групи	Лейкоцити (Г/л)	Відносний вміст (%):				
		еозинофіли	Нейтрофіли		лімфоцити	моноцити
			паличко-ядерні	сегменто-ядерні		
Група А	7,9±0,42	5,7±0,99	8,0±0,76	48,1±1,93	36,4±2,01	2,8±0,29
Група Б	6,5±0,24	7,8±0,63	6,1±0,49	42,7±1,49	40,8±1,43	2,5±0,18
Контрольна група	7,8±0,45	7,0±1,24	10,1±2,15	42,7±2,73	37,7±2,46	4,0±1,18
P	A,к:Б<0,05	>0,05	A:Б<0,05	A:Б<0,05	>0,05	>0,05

* Примітка. P – критерій Ст'юдента

Таким чином, як впливає з наведених даних у дітей, які отримували

базисну протизапальну терапію препаратами ІГКС впродовж 3 і більше років загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові була вірогідно меншою, що торкалося у першу чергу нейтрофільних гранулоцитів. При цьому спостерігалася тенденція до вищого відносного вмісту ацидофільних гранулоцитів у периферичній крові, що підтверджувалося відмінностями у їх розподілі. Так, відносний вміст еозинофілів більше 5 % мав місце у 63,3 % дітей групи Б порівняно до 44,2 % групи А ($p < 0,05$). Вміст еозинофілів у периферичній крові, який перевищував 7 % у дітей групи Б траплявся у 55,7 % випадків, а більше 10 % ацидофільних гранулоцитів – у 36,7 % спостережень. Аналогічний вміст даних лейкоцитів у хворих групи А мав місце у 28,8 % та 15,4 % випадків (в усіх випадках $p < 0,05$). Показники клініко-епідеміологічного ризику відносної еозинофілії крові більше 7 % у дітей групи Б відносно дітей, які отримували базисне лікування ІГКС упродовж не більше 2-х років, становили: СШ=3,1, ВР=1,7, АР=27,6 %.

Разом із тим, ознаки зсуву ліворуч лейкоцитарної формули, які проявлялися збільшеним умістом паличкоядерних нейтрофілів у лейкограмі крові, були характерними переважно для дітей контрольної групи та групи А. Зокрема, відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів більше 6 % у групі А становив 57,7 %, а в групі Б – 46,8 %, що було вірогідно менше ніж у дітей контрольної групи (70,4 %, $p < 0,05$). Вміст паличкоядерних нейтрофілів, який перевищував 8 % реєструвався у 46,2 % дітей групи А, 51,9 % - контрольної групи та лише у 29,1 % спостережень хворих групи Б ($p < 0,05$), а вміст даних молодих форм нейтрофільних гранулоцитів, який перевищував 10 %, відповідно - у 34,6 %, 37,0 % та 16,5 % спостережень ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що особливості розподілу абсолютного вмісту лейкоцитів свідчили про те, що лейкоцитоз більше 9 Г/л мав місце у третини пацієнтів групи А (34,6 %), кожного четвертого представника контрольної групи (25,9 %) та лише у 10,1 % випадків у групі Б ($p < 0,05$). Таким чином, порівняно до дітей, які отримували тривалі курси ІГКС, у представників групи А та хворих

контрольної групи зростали шанси наявності абсолютного лейкоцитозу більше 9 Г/л при загостренні пБА. Так, даний ризик для хворих групи А становив СШ=4,7 (95 % ДІ: 2,18-10,17), ВР=1,8, АР=35,3 %, а для дітей контрольної групи – СШ=3,1 (95 % ДІ: 1,41-6,85), ВР=1,6, АР=26,8 %.

Пацієнтам клінічних груп порівняння проводили комплексне біохімічне обстеження, результати якого наведені у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Середні показники біохімічних маркерів крові у дітей груп порівняння (M±m)

Біохімічний показник	Група А	Група Б	Контрольна група	Pt
Загальний білірубін (мкмоль/л)	12,7±0,81	16,1±0,35	16,4±0,45	А:Б,к<0,05
Білірубін непрямий (мкмоль/л)	9,6±0,73	13,3±0,29	13,3±0,28	А:Б,к<0,05
Білірубін прямий (кмоль/л)	3,1±0,23	3,1±0,13	3,2±0,20	>0,05
Тимолова проба (од.)	1,1±0,09	1,06±0,06	1,03±0,12	>0,05
АлАТ (Од/мкмоль сек)	0,43±0,04	0,48±0,03	0,48±0,03	>0,05
АсАТ (Од/кмоль сек)	0,33±0,03	0,29±0,02	0,26±0,02	>0,05
Креатинін (кмоль/л)	64,2±2,00	75,3±1,28	76,6±1,73	А:Б,к<0,05
Сечовина (ммоль/л)	4,9±0,18	5,6±0,14	6,0±0,33	А:Б,к<0,05
Загальний білок (г/л)	73,2±1,14	70,7±0,95	69,8±1,88	>0,05

Як впливає з наведених даних при збереженні нормального діапазону значень у дітей контрольної групи спостерігалися дещо підвищені показники вмісту непрямого та загального білірубину у сироватці крові, а у пацієнтів групи А траплялися найнижчі середні біохімічні маркери функції нирок.

З огляду на роль еозинофільних гранулоцитів у підтриманні хронічного алергічного запалення дихальних шляхів при пБА, вважалось доцільним вивчити показники функціональної активності еозинофільних гранулоцитів крові у дітей клінічних груп. Так, фагоцитарна активність еозинофілів дітей

групи А становила у середньому $79,0 \pm 2,60$ %, групи Б – $69,8 \pm 2,38$ % на противагу контрольній групі, де вона сягала $85,0 \pm 4,31$ % (в усіх випадках $p < 0,05$). Середні показники фагоцитарного числа ацидофільних гранулоцитів крові становили відповідно $9,1 \pm 0,62$ ум.од., $3,1 \pm 0,76$ ум.од. та $3,7 \pm 0,62$ ум.од. ($p_{A:B,k} < 0,05$). Отже, фагоцитарна активність еозинофільних гранулоцитів крові була значно зниженою у дітей, які отримували базисну терапію препаратами ІГКС упродовж трьох і більше років.

У таблиці 3.18 наведені показники киснезалежної мікробіцидності еозинофілів крові у дітей клінічних груп порівняння.

Таблиця 3.18

Показники НСТ-тесту еозинофілів крові у дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	% формазан-позитивних клітин		ЦХК, у.о.		Резерв
	Спонтанний тест	Стимульований тест	Спонтанний тест	Стимульований тест	
Група А	$9,7 \pm 1,23$	$11,0 \pm 1,43$	$0,10 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	1,29
Група Б	$13,2 \pm 0,99$	$14,1 \pm 0,93$	$0,15 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,04$	0,89
Контрольна група	$10,9 \pm 1,95$	$12,5 \pm 2,03$	$0,12 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,07$	1,56
Р	$A:B < 0,05$	$> 0,05$	$A:B < 0,05$	$A:B < 0,05$	$> 0,05$

Примітка: Р – критерій Ст'юдента

Як впливає з наведених даних у дітей групи Б реєструвалися напружені процеси киснезалежної мікробіцидності за даними тесту з нітросинім тетразолієм як у спонтанному, так і в стимульованому варіантах даного тесту, що сприяло зменшенню показника резерву здатності цих клітин до респіраторного вибуху у відповідь на антигенну стимуляцію. Так, інтегрований цитохімічний коефіцієнт (ЦХК) у спонтанному варіанті НСТ-тесту еозинофілів, який перевищував $0,15$ ум.од., мав місце у $35,5$ % дітей групи Б проти $11,8$ %

пацієнтів групи А ($p < 0,01$), а у групі контролю даний показник реєструвався у 31,3 % випадків ($p_{Б:к} = 0,05$). Показники клініко-епідеміологічного ризику підвищеної активності киснезалежного метаболізму еозинофілів крові (ЦХК з НСТ-теста спонтанного більше 0,15 ум.од.) у дітей, які тривало отримували ІГКС у складі базисного протизапального лікування відносно хворих групи А, становили: СШ=4,1 (95 % ДІ: 1,98-8,56), ВР=1,5, АР=18,1 %. Разом із тим, серед хворих групи А показник ЦХК спонтанного НСТ-тесту менше 0,12 мав місце у 64,7 % випадків, 62,5 % у контрольній групі та лише у 46,8 % спостережень у групі Б ($p_{А:Б} < 0,05$).

Розподіл результатів стимульованого варіанту НСТ-тесту еозинофілів крові свідчив про те, що процес активації киснезалежної мікробіцидності цих гранулоцитів у дітей, які отримували базисну терапію препаратами ІГКС упродовж трьох і більше років, у загальних тенденціях співпадав з даними пацієнтів, які не отримували такої терапії, але відрізнявся від даних, отриманих у дітей групи А. Так, результати ЦХК стимульованого НСТ-тесту еозинофілів крові, які були більше 0,20 ум.од., траплялися у 37,5 % дітей контрольної групи, 24,2 % у групі Б та лише у 5,9 % спостережень у групі А ($p_{А:Б,к} < 0,01$), а результати аналізу більше 0,24 ум.од. відповідно у 18,8 %, 19,4 % та 5,9 % спостережень ($p_{А:Б} < 0,05$). Показники клініко-епідеміологічного ризику підвищеної активності киснезалежного метаболізму еозинофілів крові (ЦХК з НСТ-теста стимульованого більше 0,20 ум.од.) у дітей групи Б відносно хворих групи А, становили: СШ=5,1 (95 % ДІ: 1,97-13,15), ВР=1,8, АР=35,8 %, а показника більше 0,24 ум.од. - СШ=3,8 (95 % ДІ: 1,46-10,10), ВР=1,7, АР=30,5 %.

Таким чином, підвищена активність киснезалежної мікробіцидності еозинофілів крові у дітей групи Б, яка у загальних тенденціях відповідала відносному вмісту еозинофілів крові, свідчила про підвищену рекрутизацію з кісткового мозку та готовність даних гранулоцитів до респіраторного вибуху у відповідь на антигенне подразнення. Діти, які отримували ІГКС упродовж

менше двох років, вирізнялися відносним пригніченням здатності даних клітин до здійснення процесів киснезалежного метаболізму. Це узгоджувалося із результатами аналізу за Вілкоксоном, який свідчив про те, що активація даного метаболізму еозинофільних гранулоцитів у групі Б у 62,0 % пацієнтів, а у групі А – у 17,0 % випадків ($p < 0,0001$).

Виходячи з мети та завдань роботи представлялося доцільним дослідити вміст загального імуноглобуліну Е та окремих протизапальних і прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові обстежених хворих з урахуванням тривалості застосування препаратів ІГКС (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Сироватковий вміст загального імуноглобуліну Е та окремих інтерлейкінів у крові дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	IgE, МО/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-5, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл
Група А	485,4 ± 88,49	7,5 ± 2,98	2,6 ± 0,64	14,1 ± 3,83
Група Б	675,0 ± 99,91	9,5 ± 1,88	8,3 ± 2,37	12,0 ± 2,63
Контрольна група	308,4 ± 87,92	3,9 ± 0,46	7,6 ± 1,69	10,3 ± 2,14
Р	> 0,05	Б:к < 0,05	А,к:Б < 0,05	> 0,05

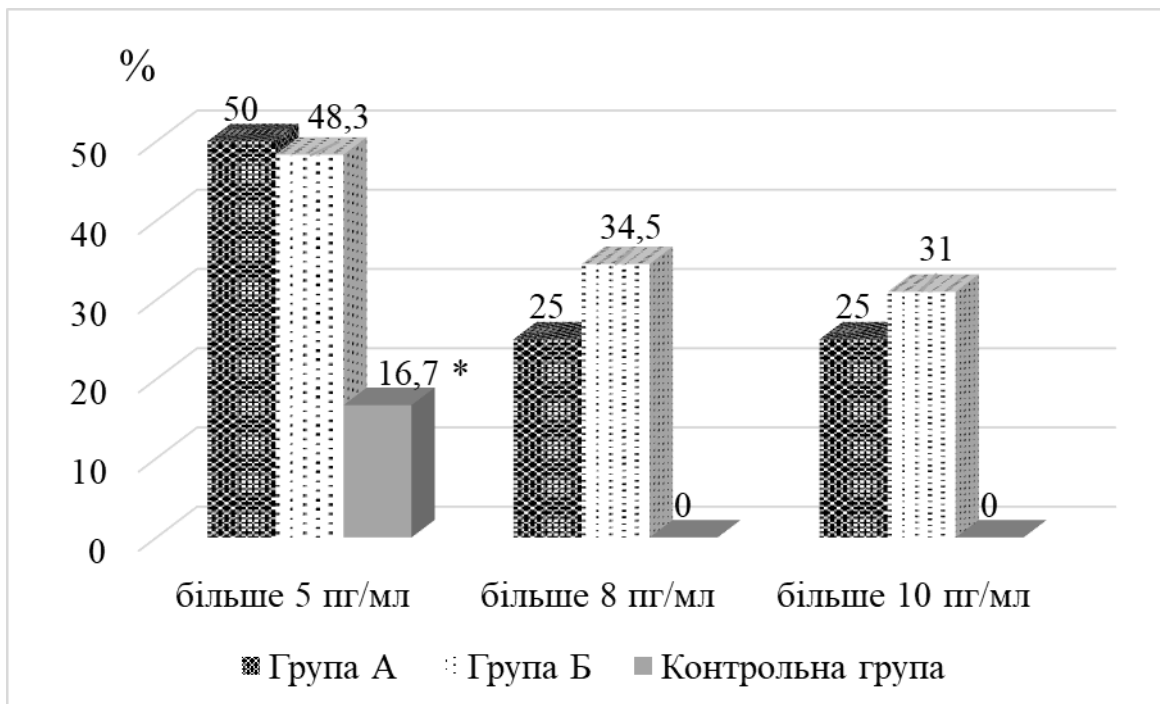
* Примітка. Р_t – критерій Стьюдента

При дискретному аналізі результатів визначення сироваткового вмісту загального IgE у сироватці крові обстежених дітей показано, що не дивлячись на відсутність статистично значущих відмінностей за середніми показниками, розподіл даного маркера атопії свідчив про його переважання у хворих, загальна тривалість курсів ІГКС у яких становила більше 3-х років. Так, вміст даного імуноглобуліну, який перевищував 300 МО/мл мав місце у 50,0 % хворих групи А, у 57,4 % дітей групи Б та лише у кожного четвертого (25 %) представника групи контролю (Р_{к:А,Б} < 0,05), а рівень концентрації більше 400 МО/мл відповідно у 27,8 %, 53,2 % та 25,0 % спостережень (Р_{Б:А,к} < 0,05). Перевищення вмісту в сироватці крові загального IgE рівня 500 МО/мл

траплялося у групах А, Б і контрольній з наступною відповідною частотою: 22,2 %, 48,9 % та 25,0 % (РБ:А,к<0,05), а вище значення 600 МО/мл – у 16,7 %, 44,7 % та 25,0 % (РБ:А,к<0,05).

Таким чином, якщо розглядати вміст загального IgE у сироватці крові як один з маркерів atopічної реактивності, то у хворих з тривалістю курсів ІГКС більше 3-х років вона була найвиразнішою та, мабуть, гірше контролювалася даними протизапальними препаратами, ніж у дітей з загальною тривалістю базисної протизапальної терапії до 2-х років.

Особливості розподілу результатів визначення концентрації ІЛ-4 у сироватці крові у цілому співпадали з відмінностями за середнім вмістом даного інтерлейкіну у групах порівняння та підкреслювали виразніший синтез даного цитокіну у хворих групи Б (рис. 3.17).



Примітка: * А,Б:к

Рис. 3.17. Розподіл результатів визначення сироваткового вмісту ІЛ-4 у дітей клінічних груп порівняння

Як показано у таблиці 4.8 найнижчі середні значення вмісту ІЛ-5 у периферичній крові траплялися у дітей, які сформували групу А, а найвищі переважали у хворих з тривалістю базисного лікування препаратами ІГКС три

роки і більше. Вміст даного цитокіну, який перевищував 4 пг/мл, мав місце лише у 16,7 % хворих групи А і достовірно відрізнявся від аналогічних результатів у дітей групи Б (63,2 %, $p < 0,001$) та представників контрольної групи (66,7 %, $p < 0,01$).

У таблиці 3.20 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику потреби у тривалій протизапальній терапії препаратами ІГКС у дітей клінічних груп порівняння.

Таблиця 3.20

Показники клініко-епідеміологічного ризику потреби у тривалій протизапальній терапії препаратами ІГКС у дітей клінічних груп

	СШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	АР, %
Ig E більше 400 МО/мл, Б:А	3,0 (1,64-5,32)	1,7 (1,16-2,41)	26,4
Ig E більше 500 МО/мл, Б:А	3,4 (1,82-6,19)	1,7 (1,14-2,64)	29,1
Ig E більше 600 МО/мл, Б:А	4,0 (2,09-7,78)	1,8 (1,19-2,98)	32,9
ІЛ-4 більше 4,0 пг/мл, Б:А	2,1 (1,16-3,87)	1,5 (1,22-1,82)	18,5
ІЛ-5 більше 4,0 пг/мл, Б:А	8,6 (4,41-16,47)	2,6 (1,63-4,10)	48,5

Таким чином, ризик тривалих (більше 3-х років курсів базисного лікування препаратами ІГКС) статистично вірогідно зростав при маргінально високому вмісті загального IgE у сироватці крові (від 2,9 до 4,03 раза), концентрації ІЛ-4 та ІЛ-5 більше 4,0 пг/мл (відповідно у 2,1 та 8,6 раза). На противагу цьому підвищена концентрація ІЛ-8 у сироватці крові (більше 12 пг/мл) асоціювала з меншою потребою у тривалих курсах препаратів ІГКС: СШ=3,7 (95 % ДІ: 2,04-6,62), ВР=1,9 (95 % ДІ: 1,32-2,64), АР=31,4 %.

В умовах стаціонару у міжнападному періоді за відміни препаратів, які можуть вплинути на результати, проведено спірографічне дослідження дітям, що включало вихідну спірографію та провокаційну пробу з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією 200 мкг швидкодіючого β_2 -агоніста

короткої дії (сальбутамолу) з визначенням об'єму форсованого видиху на 1 секунді (ОФВ1), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), їх співвідношення (ОФВ1/ФЖЕЛ), а також індекс бронхоспазму (ІБС), бронходиляції (ІБД) та показник лабільності бронхів. На рисунку 3.18 наведені результати найбільш значущих компонентів вихідної спірографії у вигляді об'єму форсованого видиху на 1 секунді у відсотковому відношенні до норми та життєвої ємності легень.

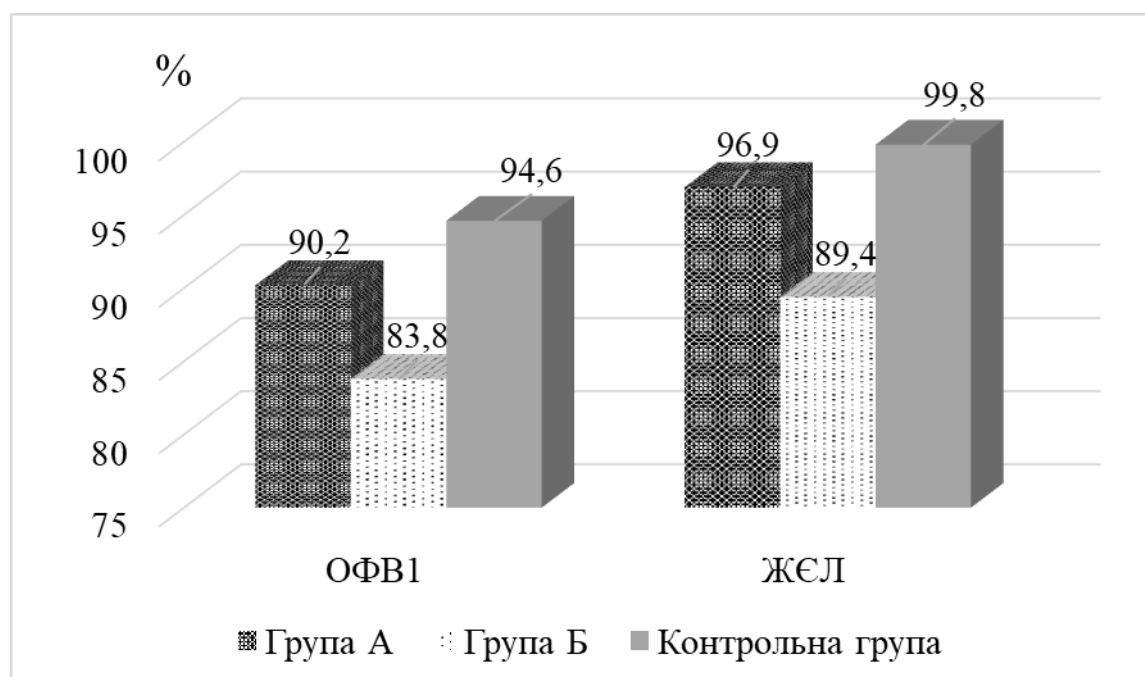


Рис. 3.18. Результати вихідного спірографічного обстеження у дітей клінічних груп (у % від вікової норми)

Як впливає з представленого малюнку у дітей, які в комплексі базисного лікування пБА отримували ІГКС упродовж трьох років та більше, основні спірографічні показники були гіршими ніж у дітей групи А та контрольної групи. За умови відсутності принципових розбіжностей за основними показниками у групах порівняння це могло свідчити про певну стероїдорезистентність захворювання у цих хворих, оскільки вони мали вищі шанси гірших інструментальних показників функції зовнішнього дихання. Так, шанси зменшення ОФВ на 1 секунді менше 80 % від норми, у дітей групи Б

були вірогідно вищими, ніж у хворих групи А і становили: СШ=2,5 (95 % ДІ: 1,34-4,63), ВР=1,5, АР=22,3 %, а стосовно хворих групи контролю дорівнювали - СШ=3,0 (95 % ДІ: 1,57-5,60), ВР=1,6, АР=26,2 %.

Аналогічним чином слід оцінювати клініко-епідеміологічний ризик зниження показника ЖЄЛ менше 80 % від норми у хворих, які сформували групу Б стосовно дітей з тривалістю лікування ІГКС менше 2-х років: СШ=3,4 (95 % ДІ: 1,63-7,04), ВР=1,7, АР=28,8 %, а також зниження значення інтегрального індексу Генслера менше 0,9 ум.од. порівняно до хворих контрольної групи: СШ=3,0 (95 % ДІ: 1,59-5,70), ВР=1,6, АР=26,6 %. Таким чином, незважаючи на тривале сумарне застосування препаратів ІГКС в комплексному базисному лікуванні дітей, які сформували групу Б, у них залишалися вірогідно вищими шанси гірших маркерів функції зовнішнього дихання при проведенні вихідної спірограми. Виходячи з цього, представлялося доцільним вивчити особливості відповіді на бронхопровокаційні тести у дітей клінічних груп порівняння (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Середні показники спірографічного обстеження у дітей груп порівняння (М±m)

Спірографічний показник	Група А	Група Б	Контрольна група	Pt
ІБС ОФВ ₁ (%)	9,0±3,00	9,4±1,54	5,7±1,89	> 0,05
ІБД ОФВ ₁ (%)	8,0±2,84	13,4±1,66	9,6±2,19	> 0,05
ПЛБ ОФВ ₁ (%)	16,8±4,05	20,8±2,24	18,0±3,77	> 0,05

Як впливає з наведених даних за середньо-груповими показниками відповіді бронхів у бронхо-провокаційному тесті достовірних відмінностей не відмічено, хоча тенденція до виразнішої дилатації бронхів при впливі 200 мкг в2-агоніста була виразнішою у хворих групи Б. Виходячи з цього, проведено дискретний аналіз, в якому показано, що результати індексу бронходилатції, які перевищували 10 % від вихідного значення, траплялися у 30,8 % хворих групи

А та 50,7 % дітей групи Б ($p < 0,05$), результати більше 15 % - відповідно у 20,5 % та 37,3 % ($p < 0,05$), а більше 20 % - у 15,4 % та 26,7 % спостережень при достовірній відмінності з дітьми групи контролю (7,7 %, $p < 0,05$). Таким чином, представлялося доцільним вивчити показники індексу бронходилатції на рівні бронхів різного калібру, результати чого наведені на рисунку 3.19.

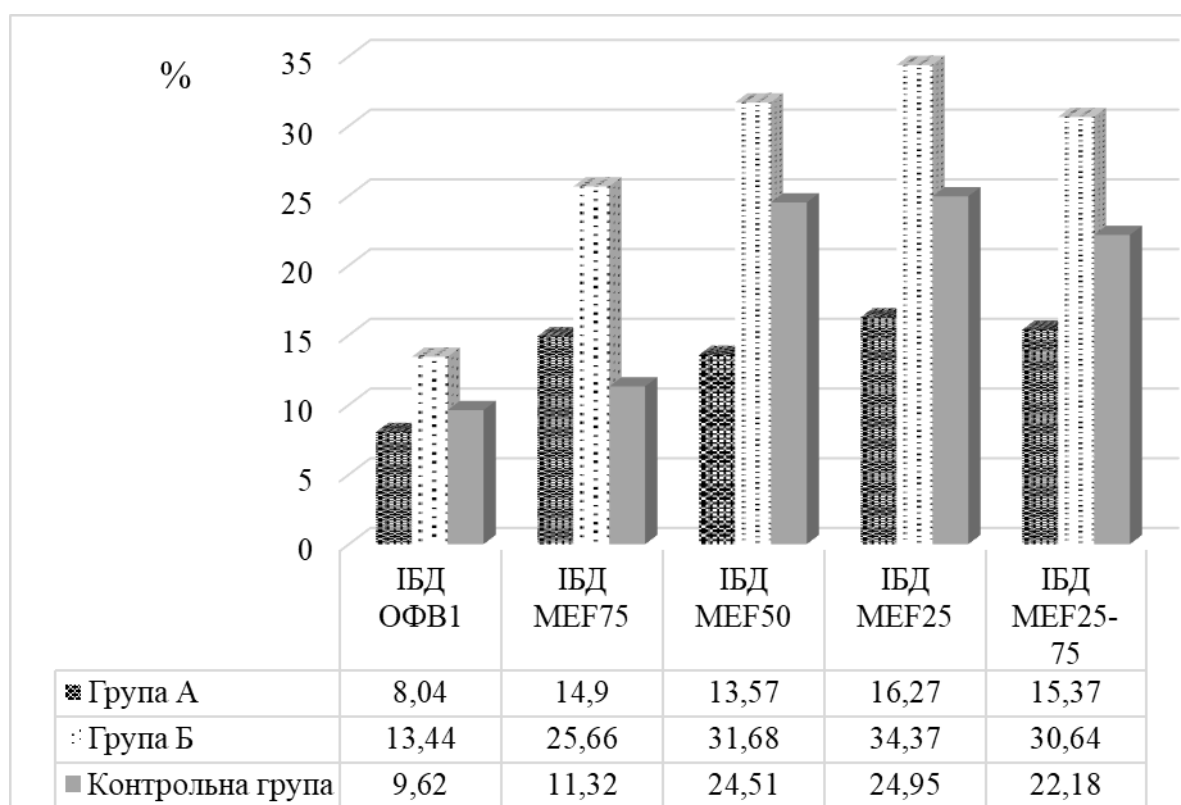


Рис. 3.19. Показники індексу бронходилатції на рівні бронхів різного калібру у дітей клінічних груп

Виходячи з даних, представлених на рисунку 3.19, можна припустити, що у хворих, які сумарно отримували ІГКС упродовж 3-х і більше років, має місце виразніша відповідь на симпатоміметики, з акцентом на бронхах дрібного калібру і статистично значущою перевагою при порівнянні як до дітей групи А, так і до хворих контрольної групи (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

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

Спірографічний показник	Група А	Група Б	Контрольна група	Pt
ІБД ОФВ1	8,04	13,44	9,62	> 0,05
ІБД МEF75	14,90	25,66	11,32	> 0,05
ІБД МEF50	13,57	31,68	24,51	< 0,05
ІБД МEF25	16,27	34,37	24,95	< 0,05
ІБД МEF25-75	15,37	30,64	22,18	< 0,05

У цілому такі результати вплинули на сумарний інтегральний показник лабільності бронхів, який характеризувався значеннями більше 10 % у 48,4 % хворих групи А, 70,3 % представників групи Б ($p < 0,05$) та лише у 34,8 % дітей контрольної групи. Результати ПЛБ більше 15 % траплялися відповідно у 35,5 %, 53,1 % ($p < 0,05$) та 43,5 % ($p > 0,05$). Зокрема, порівняно до хворих групи А у дітей, які отримували ІГКС сумарно упродовж 3-х і більше років статистично вірогідно зростав ризик результатів показника лабільності бронхів більше 10 % (СШ=2,5, ВР=1,6, АР=22,7 %) та більше 15 % (СШ=2,1, ВР=1,4, АР=17,8 %).

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Буринюк-Глов'як ХП, Ортеменка ЄП. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків. ScienceRise: MedicalScience. 2019;6:26-31. doi: [10.15587/2519-4798.2019.185635](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.185635)
2. Shakhova O, Buryniuk-Glovyak K, Lobanova T. Peculiarities of Bronchial Hyperactivity in Children with the Phenotype of Late Onset Asthma Depending On Acetylation Status. International Journal of Medical Science and Innovative Research. 2018;3(6):245-51

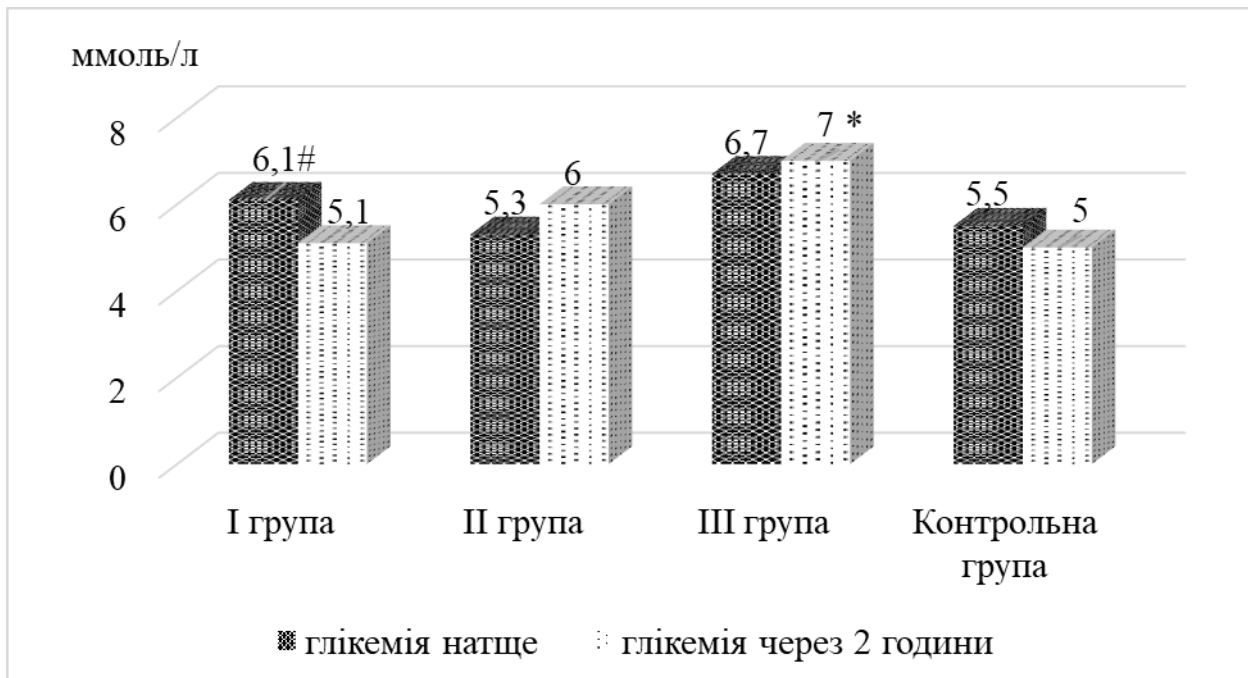
3. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Buryniuk-Glovyak K, Korotun O, Shchudrova T. Clinical and spirographic features of bronchial asthma in schoolchildren depending on the different regimens of basic anti-inflammatory therapy. *Wiad Lek.* 2020;73(1):31-5. doi:[10.36740/WLek202001105](https://doi.org/10.36740/WLek202001105)
4. Буринюк-Глов'як ХП. Щодо можливої участі процесів ремоделінгу бронхів у коморбідному перебігу бронхіальної астми і алергічного риніту у дітей шкільного віку. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. *ВІМСО Journal.* 2019;2019:318.
5. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Гарас МН. Імунологічні характеристики фенотипу тяжкої бронхіальної астми у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 2019;13(3):25-6.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНЕВОГО ТА ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУВАЛЬНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З УРАХУВАННЯМ ОБСЯГУ І ТРИВАЛОСТІ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

4.1. Обмін глюкози та його регуляція у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням обсягу базисного лікування препаратами ІГКС

Виходячи з отриманих даних, а також мети і завдань роботи, проведений порівняльний аналіз параклінічних показників, які відображають обмін глюкози та його регуляцію у дітей клінічних груп порівняння. На рисунку 4.1 наведені показники рівня глікемії натще та маркери утилізації глюкози через дві години після стандартного сніданку у дітей клінічних груп порівняння при поступленні до стаціонару.



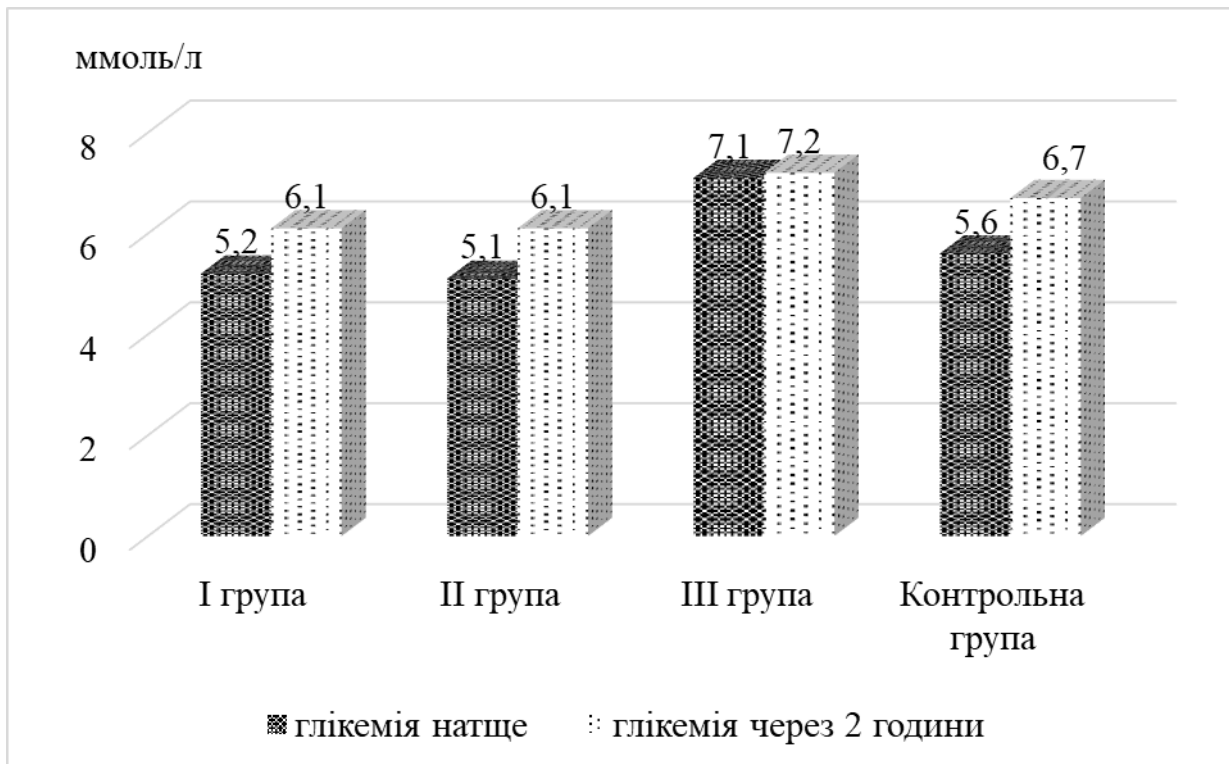
Примітка: $p < 0,05$ за умови * I,II,к:III, # I:II

Рис. 4.1. Результати визначення глікемії крові (у ммоль/л) у хворих груп порівняння при госпіталізації до стаціонару

Як видно з наведених даних у пацієнтів I, II і III груп, визначалися підвищені рівні глікемії натщесерце, що могло пояснюватися реакцією на стрес і загострення БА, а також психоемоційною відповіддю на госпіталізацію. Разом з тим, розподіл частоти показника рівня глікемії більше 5,5 ммоль/л натщесерце свідчив про більшу частку таких пацієнтів у I клінічній групі (64,3 %) та у половини хворих, які отримували високі дози ІГКС (50,0 %), $p > 0,05$. Значно менше таких випадків траплялося у II клінічній групі, що становило 25,7 % ($p_{II:I,III} < 0,05$), а в контрольній групі зазначений рівень глікемії реєструвався у 41,7 % дітей ($p > 0,05$ в усіх випадках). Дослідження крові на глікемію через дві години після стандартного сніданку показало, що частота глікемії більше 5,5 ммоль/л мала місце у всіх хворих III групи, 40,0 % хворих II групи і лише у чверті дітей I клінічної групи ($p_{I,II:III} < 0,01$). Варто відмітити, що в контрольній групі показник більше 5,5 ммоль/л не траплявся.

Слід зазначити, що при проведенні повторного визначення глікемії при виписці пацієнтів зі стаціонару дані показники свідчили про порушене засвоєння глюкози після проведення пробного стандартного сніданку у дітей усіх клінічних груп порівняння. Разом з тим, рівень глікемії натщесерце більше 5,5 ммоль/л визначався у 60,0 % хворих, які отримували високі дози ІГКС, у 27,3 % дітей I групи, 30,8 % хворих II групи та лише у 16,7 % спостережень у групі контролю ($p_{III:I,II,k} < 0,05$). Показники клініко-епідеміологічного ризику рівня глікемії більше 5,5 ммоль/л у хворих III групи порівняно до пацієнтів I клінічної групи становили: СШ=4,0 (95 % ДІ: 2,20-7,24), ВР=1,9, АР=33,2 %.

Проведення пробного стандартного сніданку з подальшим визначенням глікемії через дві години продемонструвало зростання частоти гіперглікемії більше 5,5 ммоль/л до 50,0 % хворих у I та II клінічних групах, а також до 66,7 % випадків у групі пацієнтів, які отримували високі дози ІГКС. На рисунку 4.2 наведені результати повторного визначення рівня глікемії натщесерце і після пробного сніданку у хворих клінічних груп порівняння при виписці зі стаціонару.



Примітка: $p < 0,05$ за умови * I,II,III:к, # I:II

Рис. 4.2. Результати повторного визначення глікемії крові (у ммоль/л) при виписці зі стаціонару хворих груп порівняння

Як видно з рисунку 4.2 у дітей I, II і контрольної груп порівняння відбулася нормалізація базового рівня глікемії за вмістом глюкози у сироватці крові натще, проте не відбулося нормалізації рівня постпрандіальної глікемії через дві години після стандартного сніданку. Разом з тим, у хворих, які отримували високодозовий обсяг базисних протизапальних ГКС як натщесерце, так і через дві години після стандартного сніданку, рівні глікемії залишалися високими. Після стандартного сніданку через дві години не відбулося відновлення рівня постпрандіальної гіперглікемії у половини хворих I та II клінічних груп порівняння на противагу 66,7 % дітей, які отримували високі дози ГКС.

Разом з тим, у загальній когорті пацієнтів встановлені статистично вірогідні кореляційні зв'язки між показником глюкози крові натще і через дві години після стандартного сніданку ($r=0,47$, $p=0,05$) при поступленні дітей до

стаціонару та при виписці на амбулаторно-поліклінічне лікування ($r=0,78$, $p=0,008$). Таким чином, аналізуючи наведене вище, можна припустити, що діти, які отримували високі дози ІГКС мали більший ступінь ризику формування порушеної толерантності до вуглеводів, що, можливо, пов'язане із перебігом основного захворювання.

Вивчення постглікемічного (гіпоглікемічного) коефіцієнта Рафальського, який обчислюється за різницею між рівнем постпрандіальної глікемії крові через дві години після навантаження вуглеводнями та вихідними значеннями рівня глікемії натщесерце [155] та непрямо відображає рівень інсулінемії у відповідь на стимуляцію глюкозою, дозволило дійти висновку, що за середніми значеннями клінічні групи хворих, сформовані за обсягом базисного протизапального лікування препаратами ІГКС, не відрізнялися. Проте, середні значення індексу Рафальського у хворих І групи мали від'ємні значення і становили $(-)0,2 \pm 0,17$ ум.од., що свідчило про високий рівень інсулінемії і швидку утилізацію глюкози. У пацієнтів II та III клінічних груп дані результати принципово не відрізнялися і відповідно становили $- 0,93 \pm 0,39$ ум.од. та $0,96 \pm 0,40$ ум.од. ($p > 0,05$).

Розподіл результатів індексу Рафальського, які виходили за межі фізіологічної норми у дітей клінічних груп порівняння свідчили про те, що показники менше $0,96$ ум.од. траплялися у всіх пацієнтів I клінічної групи, а у представників III клінічної групи лише у $40,0$ % випадків ($p < 0,01$), а також мали місце у половини ($50,05$ %) хворих групи контролю. У хворих II клінічної групи такі результати визначалися у $58,3$ % випадків, що було вірогідно менше порівняно з групою дітей, які отримували низькі дози ІГКС ($p < 0,05$).

На противагу цьому, результати індексу Рафальського, які перевищували фізіологічну норму, мали місце у $60,0$ % дітей III групи, $50,0$ % дітей контрольної групи ($p > 0,05$) та кожного четвертого хворого ($25,0$ %) II клінічної групи ($p < 0,01$). Серед хворих, які отримували низькі дози препаратів ІГКС у складі базисної терапії пБА, перевищення коефіцієнту Рафальського більше

1,04 ум.од. не траплялося, а клініко-епідеміологічний ризик його більше 1,04 ум.од. у пацієнтів III групи відносно хворих I групи становив: СШ=4,5, ВР=2,0, АР=35,8 %.

Таким чином, представлені дані підкреслюють тенденції до меншого рівня постпрандіальної інсулінемії у дітей, хворих на БА, яка контролювалася високими дозами препаратів ІГКС. Можливим поясненням цьому був вплив ГКС, які є представниками груп контрінсулярних гормонів.

Проведено визначення концентрації у сироватці крові аутоантитіл до інсуліну, які відносяться до класу IgG у дітей груп порівняння. Отримані результати свідчили про те, що у I групі вміст IgGins становив $17,7 \pm 2,31$ Од/мл, у II групі - $22,5 \pm 4,97$ Од/мл, у III групі - $26,1 \pm 8,43$ Од/мл ($p > 0,05$). При цьому у хворих контрольної групи, які не отримували ГКС препарати з метою досягнення контролю симптомів БА, цей показник наближався до нормальних значень і сягав $11,0 \pm 3,68$ Од/мл ($p_{II,III:k} = 0,05$).

Попри відсутність статистично вірогідних розбіжностей у показниках середнього вмісту IgGins у крові дітей клінічних груп порівняння, все ж розподіл показників, які перевищували нормальні значення, свідчив про переважання таких дітей у III клінічній групі порівняння. Так, у I групі частота значень IgGins $11,0$ ммоль/л та вище становила 57,8 % випадків, у II – 43,6 % та у III – 63,6 % спостережень ($p_{II,III}=0,05$), а клініко-епідеміологічний ризик вмісту IgGins більше 10,0 од/мл у пацієнтів III групи відносно хворих I групи становив: СШ=1,8, ВР=1,4, АР=15,2 %.

На наш погляд, отримані дані могли пояснюватися як наслідком використання високих доз ІГКС, так і недостатнім рівнем контролю БА, який почасти потребував введення СГКС, одним з побічних ефектів яких є підвищення рівня глікемії. Часті загострення пБА також сприяють надмірному викиду і накопиченню стрес-адаптаційних гормонів, зокрема глюкокортикостероїдних, із відповідною стрес-індукованою гіперглікемією. Останнє, в свою чергу, провокує розвиток гіперінсулінемії, що може

супроводжуватися сенсibiliзацією та активацією аутоагресії, чому, зокрема, сприяє стресове підвищення глюкози, гіпоксемія та часте використання швидкодіючих препаратів, викликане недостатнім контролем над симптомами БА.

Встановлений кореляційний зв'язок між рівнем постпрандіальної гіперглікемії та IgGins у сироватці крові хворих на БА дітей, незалежно від обсягу базисного лікування ($r=0,5$, $p=0,05$), що свідчить про те, що процеси аутоімунної агресії до ендogenous інсуліну асоціюють з розвитком порушення толерантності до вуглеводів. З огляду на це, по мірі збільшення обсягу базисного лікування препаратами ІГКС у дітей основних клінічних груп порівняння зростала частота епізодів порушеної толерантності до вуглеводів у вигляді вихідної (натщесерце) та постпрандіальної гіперглікемії на тлі значно підвищеного вмісту антитіл до ендogenous інсуліну. Ці показники можна розглядати з позицій можливих побічних ефектів від високодозового лікування препаратами ГКС, зумовлених наявністю системного впливу на показники вуглеводного обміну.

Вивчення вмісту кортизолу у сироватці крові дітей клінічних груп порівняння ми оцінювали з позицій можливого впливу препаратів ІГКС на функціональну активність вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, особливо з огляду результатів оцінки вуглеводного обміну. Показано, що ознак пригнічення кортизол-продукувальної функції наднирників у дітей клінічних груп порівняння не встановлено. Так, у дітей І групи середній вміст кортизолу становив $138,9 \pm 8,31$ нмоль/л, у хворих II групи – $135,2 \pm 9,74$ нмоль/л, у пацієнтів III групи - $138,3 \pm 7,32$ нмоль/л, у дітей контрольної групи - $142,3 \pm 6,51$ нмоль/л ($p > 0,05$). Отримані результати, на наш розсуд, підтверджували припущення стосовно накопичення контрінсулярних стрес-адаптаційних гормонів у крові хворих на бронхіальну астму.

Сироватковий рівень кортизолу менше 105 нмоль/л траплявся у 59,5 % представників I групи, у 50,0 % дітей II групи, у 40,0 % хворих III групи і лише

у 42,9 % пацієнтів контрольної групи ($p > 0,05$). З урахуванням відсутності вірогідних статистичних розбіжностей за частотою наведеного вище вмісту кортизолу у сироватці крові дітей клінічних груп порівняння, виявлені результати можна було пояснити реакцією організму хворих дітей на стрес, викликаний загостренням астми і забором крові для дослідження. Разом із тим, не встановлено пригнічувального впливу різного обсягу доз препаратів ІГКС у складі базисної терапії пБА на функціональну активність вісі «гіпоталамус-гіпофіз-наднирники».

Це підтверджувалося наявністю зворотного слабкого кореляційного зв'язку ($r = -0,22$, $p = 0,04$) між рівнем кортизолу та IgGins у периферичній крові дітей загальної когорти і позитивного кореляційного зв'язку ($r = 0,34$, $p = 0,002$) між пізнім дебютом захворювання та концентрацією кортизолу у сироватці. Виходячи з цього, описане в літературі пригнічення активності вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, спровоковане глюкокортикостероїдною терапією, можна очікувати при збільшенні тривалості персистування БА.

4.2. Фосфорно-кальцієвий обмін та його регуляція у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням обсягу базисного лікування препаратами ІГКС

Виходячи з завдань дослідження і мети роботи нами досліджувалися окремі маркери фосфорно-кальцієвого обміну та його регуляції у хворих на пБА дітей, залежно від обсягу базисного лікування препаратами ІГКС (табл. 4.1). Таким чином, вміст у сироватці та сечі хворих дітей кальцію і фосфору за середніми значеннями відповідав показникам норми і не залежав від обсягу базисного лікування ІГКС. Разом з тим, відмічено, що рівень кальціємії більше 2,4 ммоль/л траплявся у 56,3 % хворих III групи і статистично значуще переважав над результатами, отриманими у I групі пацієнтів (32,5 % випадків, $p = 0,05$), а у контрольній групі частота реєстрації такого рівня вмісту кальцію у сироватці крові спостерігалась у кожного третього хворого (33,3 %, $p_{II:k} < 0,05$).

Показники клініко-епідеміологічного ризику зазначеної події у хворих III групи по відношенню до дітей, які одержували низькі дози ІГКС, становили: СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,1 %.

Таблиця 4.1

Вміст кальцію і фосфору у біосередовищах дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	Са сироватки крові, ммоль/л	Са сечі, ммоль/л	Р сечі, ммоль/л	Частота фосфатурії, %
I група	2,38±0,02	3,1±0,21	26,4±1,64	12,3
II група	2,42±0,02	3,6±0,19	25,8±1,51	13,3
III група	2,47±0,05	3,9±0,28	31,2±3,33	17,4
Контрольна група	2,34±0,02	3,8±0,37	31,1±3,16	5,6
Pt	III: $k < 0,05$	I:III $< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

Розподіл показників кальційурії асоціював з обсягом базисного протизапального лікування, оскільки значення вище 4,0 ммоль/л мали місце у 25,7 % хворих I групи, 46,0 % дітей II групи ($pI:II < 0,05$) та у 57,1 % хворих, які отримували високі дози ІГКС ($pI:III < 0,05$), при значенні для пацієнтів контрольної групи 42,9 %. Показники клініко-епідеміологічного ризику реєстрації кальційурії вище 4,0 ммоль/л у хворих III групи порівняно до дітей, які одержували низькі дози ІГКС, становили: СШ=3,8, ВР=1,9, АР=32,4 %.

Аналогічна залежність визначалася й стосовно втрат солей фосфору із сечею, оскільки шанси фосфатурії у дітей III групи стосовно представників I виявилися наступними: СШ=1,5, ВР=1,2, АР=10,1 %.

Наявні відмінності, які свідчили про вищий рівень кальційурії, фосфатурії та кальціємії у хворих III групи, асоціювали з можливим напруженням регуляторних механізмів, що не виключено було пов'язане з впливом високих доз ІГКС та/або застосуванням системних глюкокортикостероїдів у складі швидко-допоміжної терапії при частих загостреннях пБА і недостатньому

контролі її симптомів.

Виходячи з цього, нами визначалися окремі маркери регуляторних систем обміну кальцію та фосфору в організмі, зокрема, сироваткова концентрація вітаміну D (гідроксихолекальциферол) та паратиреоїдного гормону (рис. 4.3).

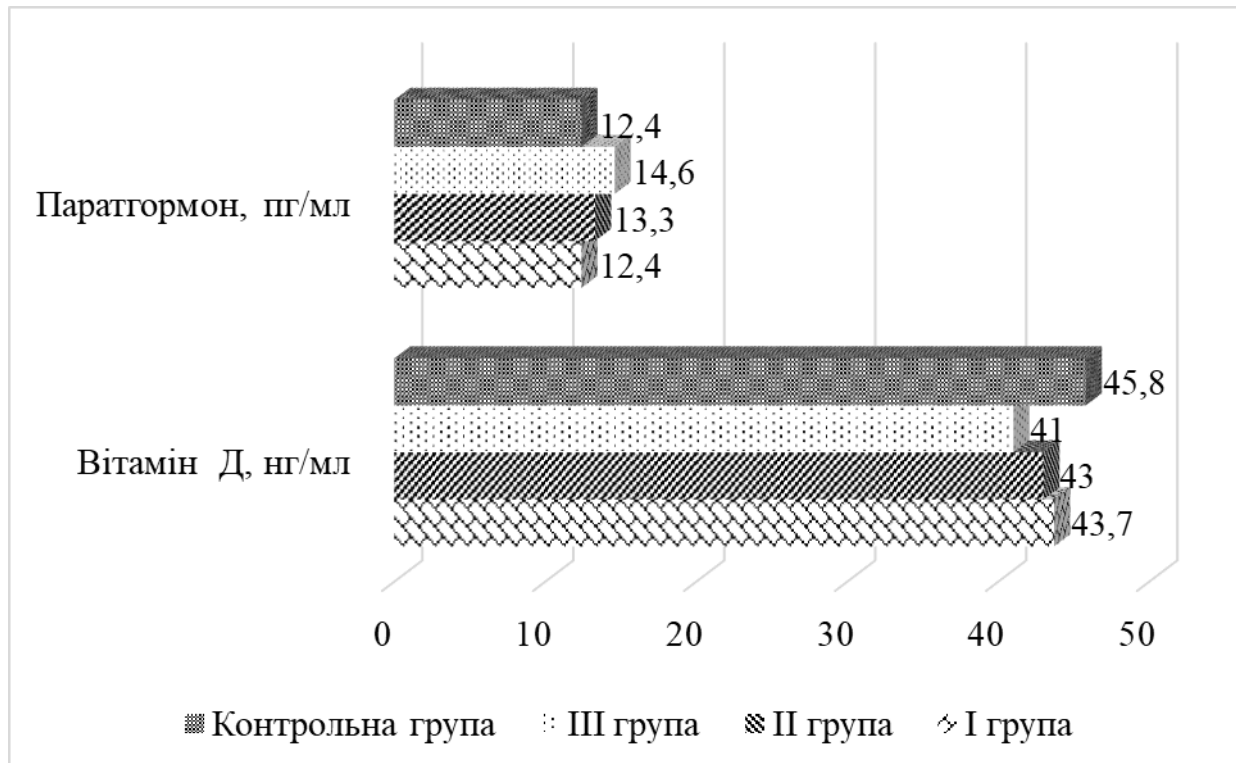


Рис. 4.3. Вміст вітаміну D і паратгормону у сироватці крові дітей груп порівняння

Як видно з наведених даних середні рівні гормонів, які регулюють фосфорно-кальцієвий обмін не залежали від обсягу базисного лікування ІГКС. Слід відзначити, що дещо нижчий вміст вітаміну D та тенденція до підвищеного рівня паратгормону у сироватці крові дітей III групи могли пояснювати підвищені втрати кальцію та фосфору з сечею. Спираючись на наведене вище, вважали за потрібне дослідити особливості розподілу результатів визначення досліджених гормонів у сироватці крові дітей клінічних груп порівняння. Так, концентрація вітаміну D менше 30,0 нг/мл найчастіше траплялася у хворих III групи, що сягало 21,7 % випадків, і жодного разу не була відмічена у контрольній групі ($p < 0,01$). Показник умісту в сироватці крові

вітаміну D менше 35 нг/мл траплявся з наступною частотою – у I групі – у 24,6 %, у II групі – у 30,4 %, у III групі – у 43,5 %, а в контрольній групі – у 5,6 % випадків ($p_{I,II,III:k} < 0,05$).

Особливо важливими отримані результати видаються з позиції існуючого антагонізму між гідроксихолекальциферолом та глюкокортикостероїдами, що стало підставою для визначення нами показників клініко-епідеміологічного ризику зменшення вмісту вітаміну D у хворих, які отримують високі дози ІГКС. Так, дана подія (вміст вітаміну D менше 30 нг/мл) у таких пацієнтів характеризувалася наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: СШ=1,3, ВР=1,2, АР=7,2 %.

Разом із тим, відмічені кореляційні зв'язки, які відображали залежність рівня вітаміну D від контрольованості симптомів БА. Так, зниження контролю симптомів астми мало обернений зв'язок із сироватковою концентрацією вітаміну D для КІО шкали на рівні $r = -0,24$ ($p = 0,01$), для опитувальника GINA - $r = -0,14$ ($p = 0,05$) а також відмічалось при посиленні тяжкості перебігу хвороби - $r = -0,19$ ($p = 0,016$). Виявлені кореляції є слабкими, проте статистично вірогідними, що визначає роль важливого регулятора фосфорно-кальцієвого обміну – гідроксихолекальциферолу, у клінічному перебігу та персистуванні бронхіальної астми у дітей.

З отриманих даних можна зробити висновок, що як в загальних тенденціях, так і в розподілі концентрації вітаміну D у сироватці крові дітей груп порівняння, визначаються чіткі ознаки напруження компенсаторних процесів, з одного боку, та з іншого, непоодинокі випадки недостатності вітаміну D у сироватці крові, що співпадає з даними літератури. Напруження регуляційних процесів відображала концентрація паратгормону у сироватці крові, яка була меншою за 10 пг/мл у хворих I групи траплявся у 43,2 % випадків, у дітей II групи – 54,2 %, у представників III групи – 80,0 % та у дітей контрольної групи у 71,4 % ($p > 0,05$) при наступних показниках клініко-епідеміологічного ризику для дітей III групи відносно хворих I групи: СШ=5,3,

BP=2,5, AP=38,9 %. Виявлені результати свідчили, ймовірно, про певне виснаження регуляторної здатності прищитових залоз стосовно регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що певною мірою залежало від обсягу базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС, оскільки лише у 10,0 % хворих III групи вміст паратгормону відповідав показникам норми.

Особливості вуглеводного обміну в обстежених дітей, визначені на підставі рівня глікемії натще і через 2 години після стандартного сніданку, свідчили про наявність гіперглікемії натще у представників основних клінічних груп порівняння з ознаками порушення утилізації глюкози у хворих II та контрольної груп. При повторному дослідженні гіперглікемія натще зберігалася тільки у хворих, які отримували високі дози ІГКС, а порушена толерантність зберігалася в усіх клінічних групах.

Аналіз розподілу результатів індексу Рафальського дозволив припустити нижчий рівень постпрандіальної інсулінемії у хворих III клінічної групи, що отримало підтвердження у визначенні IgGIns, які вдвічі перевищували показники контрольної групи, а у 63,6 % випадків перевищували порогові значення. З урахуванням кореляції між рівнем постпрандіальної гіперглікемії та концентрацією IgGIns у периферичній крові, отримані дані свідчать про посилення процесів аутоагресії, яка виступає частиною вадного кола при втраті контролю над симптомами захворюванн.

Нами не виявлено пригнічувального впливу обсягу базисного лікування препаратами ІГКС на активність вісі «гіпоталамус-гіпофіз-наднирники», проте тенденцію до зростання концентрації кортизолу при збільшенні добової дози даних препаратів пояснювали з позиції недостатнього контролю симптомів пБА.

До встановлених особливостей фосфорно-кальцієвого обміну у дітей, хворих на пБА, залежно від обсягу базисного лікування препаратами ІГКС можна віднести вищий рівень кальціємії, кальційурії а також тенденцію до збільшення втрат фосфору із сечею у дітей III клінічної групи. Не дивлячись на

відсутність відмінностей за середніми показниками вмісту в сироватці крові паратгормону та вітаміну D, як маркерів основних регуляторних щодо фосфорно-кальцієвого метаболізму систем, нами виявлені їх статистично вірогідні кореляції з рівнем контролю і тяжкістю перебігу пБА. При цьому вміст гідроксіхолекальциферолу нижче порогового значення мав місце у кожного п'ятого представника III клінічної групи, а менше 35 нг/мл – у 43,5 % випадків при одночасному зниженні концентрації паратгормону менше 15 пг/мл у 90,0 % спостережень.

4.3. Обмін глюкози та його регуляція у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням тривалості базисного лікування препаратами ІГКС

Виходячи з мети та завдань роботи нами проведений порівняльний аналіз показників, які відображують обмін глюкози в організмі та його регуляцію у дітей, залежно від тривалості застосування ІГКС як препаратів базисного лікування персистоючої БА. Виходячи з мети роботи та спираючись на літературні дані [156], нами проаналізовано особливості перебігу бронхіальної астми у дітей, залежно від тривалості використання курсів ІГКС, які призначалися з протизапальною метою у складі базисної терапії. За основу групового розподілу брали наявність двох і більше курсів базисного протизапального лікування впродовж одного календарного року. Таким чином, 52 дітей (36,1 %) впродовж від одного до двох років отримували в середньому 2,13 курсів лікування ІГКС (група А), і 79 хворих отримували у середньому 4,21 курсів ІГКС на рік впродовж 3-х років та більше (група Б). Контрольною групою виступали 27 пацієнтів, які до періоду спостереження не одержували жодного курсу протизапального лікування ІГКС, або отримували низькі дози ІГКС не більше одного курсу в дебюті захворювання.

На рис. 4.4 наведені результати визначення глікемії натщесерце і через дві години після стандартного сніданку при поступленні до стаціонару у дітей

клінічних груп порівняння.

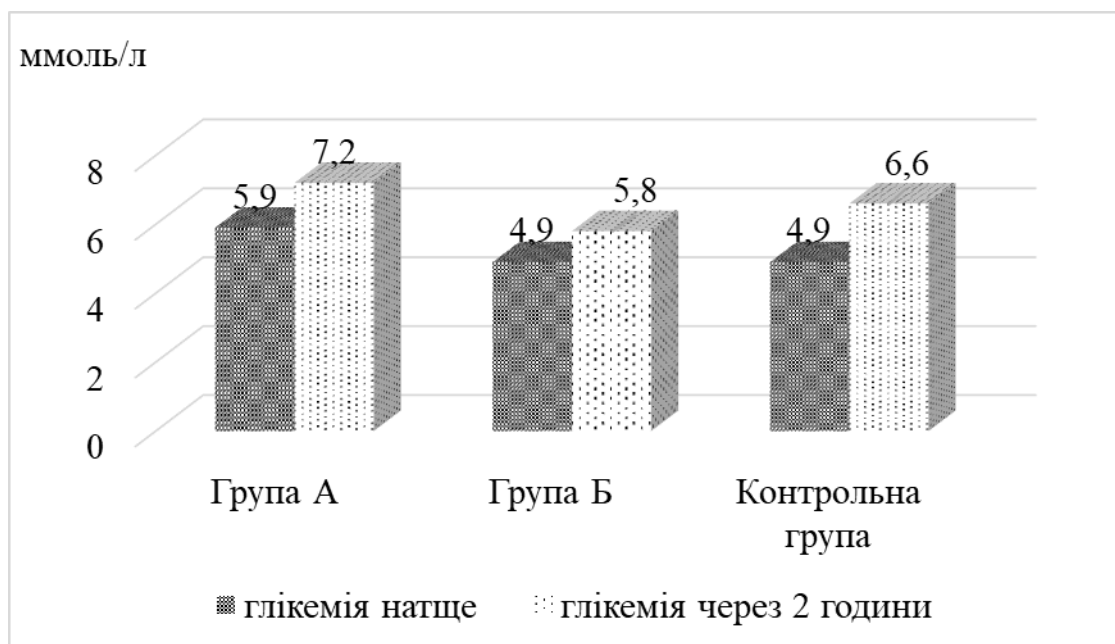


Рис. 4.4. Результати визначення глікемії крові (у ммоль/л) у хворих груп порівняння при госпіталізації до стаціонару

Як видно з представлених даних глікемія натщесерце у дітей клінічних груп порівняння практично укладалася у межах нормальних значень, але стан засвоєння глюкози видавався порушеним, зокрема, у хворих групи А та контрольної групи. Якщо при поступленні до стаціонару перевищення рівня глікемії натщесерце значення 5,5 ммоль/л визначалося у 45,0 % дітей групи А, 42,6 % хворих групи Б та у 46,7 % школярів контрольної групи, то через дві години після стандартного сніданку наведений рівень вмісту глюкози крові реєструвався відповідно у 71,4 %, 11,1 % спостережень ($p < 0,0001$), але не траплявся у жодному випадку дітей контрольної групи. При виписці зі стаціонару повторне дослідження рівня глюкози у крові дозволило припустити, що саме у дітей, які сформували групу Б, виявлені зміни були більш стійкими та виразними. Зокрема, рівень глюкози у крові натщесерце більше 5,5 ммоль/л спостерігався лише у 14,3 % пацієнтів групи А, проте у кожного третього хворого групи Б (32,3 %, $p < 0,05$) та представника контрольної групи (37,5 %, $p < 0,05$). Рівень засвоєння глюкози у хворих групи А був оптимальним і

перевищення показника 5,5 ммоль/л через дві години після стандартного сніданку у жодного хворого даної групи не відмічалось, натомість серед представників групи Б таких дітей було 62,5 %.

Порівняльний аналіз результатів глікемії у хворих клінічних груп порівняння наведений на рис. 4.5.

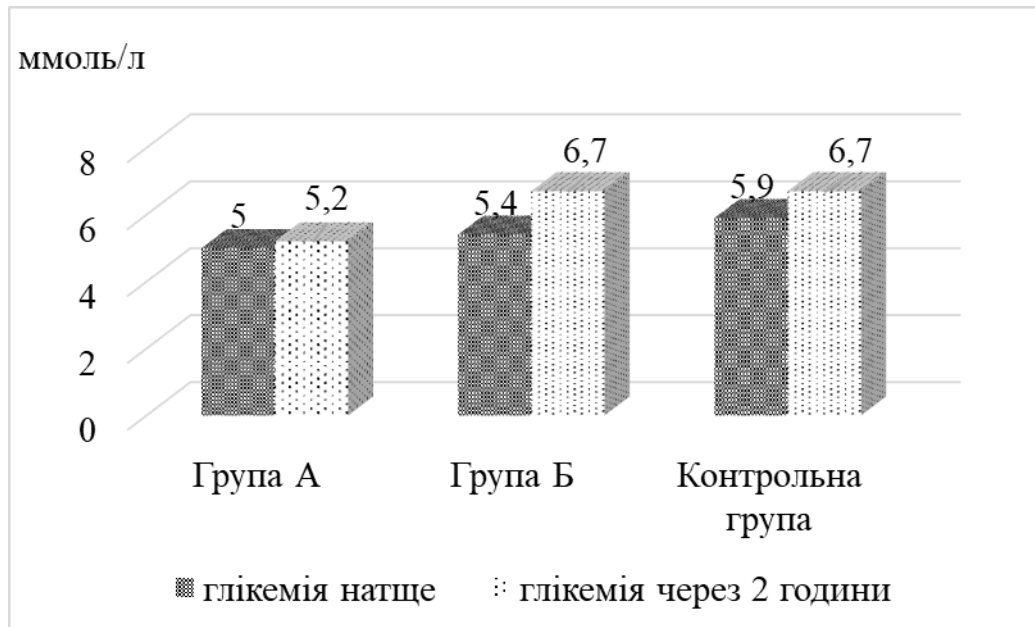


Рис. 4.5. Результати повторного визначення глікемії крові (у ммоль/л) при виписці зі стаціонару хворих груп порівняння

Як випливає з наведених даних найкращими показниками глікемії вирізнялися хворі групи А, а найгіршими – діти групи Б та контрольної групи. Виходячи з цього, представлялося доцільним дослідити особливості вмісту IgGins. Результати даного аналізу свідчили про те, що середній вміст IgGins у хворих групи А становив $17,3 \pm 3,78$ Од/мл, групи Б – $22,8 \pm 3,61$ Од/мл та дітей контрольної групи – $15,5 \pm 3,69$ Од/мл (в усіх випадках $p > 0,05$). Орієнтуючись на нормальні значення вмісту аутоантитіл до інсуліну у периферичній крові, які не повинні перевищувати 10 Од/мл, ми зауважили, що перевищення даної розподільчої точки мало місце у 41,7 % хворих групи А, 67,9 % пацієнтів групи Б ($p < 0,05$), а вміст антитіл більше 11 Од/мл реєструвався відповідно у 38,9 % та 60,4 % випадків ($p < 0,05$), при тому що у групі контролю ця частота в обох випадках дорівнювала 50,0 % хворих. Не дивлячись на відсутність статистично

достовірних відмінностей за середньо-груповими результатами визначення вмісту аутоантитіл до інсуліну, у дітей, які отримували ІГКС упродовж трьох і більше років відмічено вірогідне підвищення шансів зростання даного вмісту: вище 10 Од/мл – СШ=3,0, ВР=1,7, АР=26,4 %, а вище 11 Од/мл – СШ=2,4, ВР=1,5, АР=21,5 %.

Цікавими видавалися результати обчислення індексу Рафальського, який відображає стан засвоєння глюкози тканинами під впливом інсуліну. Так, результати даного індексу, які виходили за межі нормальних значень і не досягали 0,96 ум.од., траплялися у 82,4 % спостережень групи Б на противагу 12,5 % групи А ($p < 0,0001$), та мали місце у всіх представників групи контролю. На противагу цьому перевищення індексу Рафальського більше 1,04 ум. Од. переважали у хворих групи А (62,5 %) і мали місце лише у 17,6 % хворих групи Б ($p < 0,01$), проте не спостерігалися у жодного хворого контрольної групи. З цього можна зробити припущення, що у хворих, які отримували ІГКС упродовж трьох років та більше, на тлі підвищеного у 2,2 разу рівня антитіл до інсуліну, обмін глюкози характеризується підвищеними показниками натщесерце та постпрандіальної гіперглікемії. У хворих, які отримували ІГКС упродовж менше 2-х років, при виписці зі стаціонару індекс Рафальського свідчив про тенденцію до нормалізації показників гіперглікемії із відповідними коливаннями глікемічної кривої.

Одним з важливих контрінсулярних гормонів, які впливають на обмін вуглеводнів, виступає кортизол, визначення якого у дітей клінічних груп порівняння свідчило про незначну тенденцію до зниження секреції даного гормону у дітей з більшою тривалістю застосування ІГКС. Так, у хворих групи А середнє значення у сироватці крові даного гормону становило $118,4 \pm 17,82$ нмоль/л, у дітей, які отримували ІГКС сумарно більше 3-х років, - $109,1 \pm 9,67$ нмоль/л ($p > 0,05$) та у дітей контрольної групи – $128,4 \pm 18,63$ нмоль/л ($p > 0,05$).

Нами показано, що вміст кортизолу менше 120 нмоль/л мав місце у кожного другого пацієнта групи А і групи контролю та реєструвався у 54,2 %

дітей групи Б, а дітей зі значеннями вмісту даного гормону менше 140 нмоль/л у групі А було 56,2 %, а у групі Б – 68,7 % ($p>0,05$). Таким чином, нами не виявлено значущого впливу тривалості використання ІГКС у складі базисної терапії на синтез кортизолу корою наднирників. Разом із тим, встановлений слабкий позитивний кореляційний зв'язок між терміном початку захворювання і вмістом кортизолу у крові ($r=0,32$, $p=0,01$), який свідчив, що чим раніше розпочалася бронхіальна астма у дітей, тим нижчим був у них вміст кортизолу у крові, і, навпаки, при астмі пізнього дебюту, рівень кортизолу зростав.

4.4. Маркери фосфорно-кальцієвого обміну та його регуляції у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням тривалості базисного лікування препаратами ІГКС

Комплексне обстеження дітей клінічних груп порівняння дозволило встановити відсутність статистично значущих розбіжностей за вмістом кальцію та фосфору у сироватці крові та сечі у дітей, залежно від тривалості застосування препаратів ІГКС. Результати даного аналізу наведені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

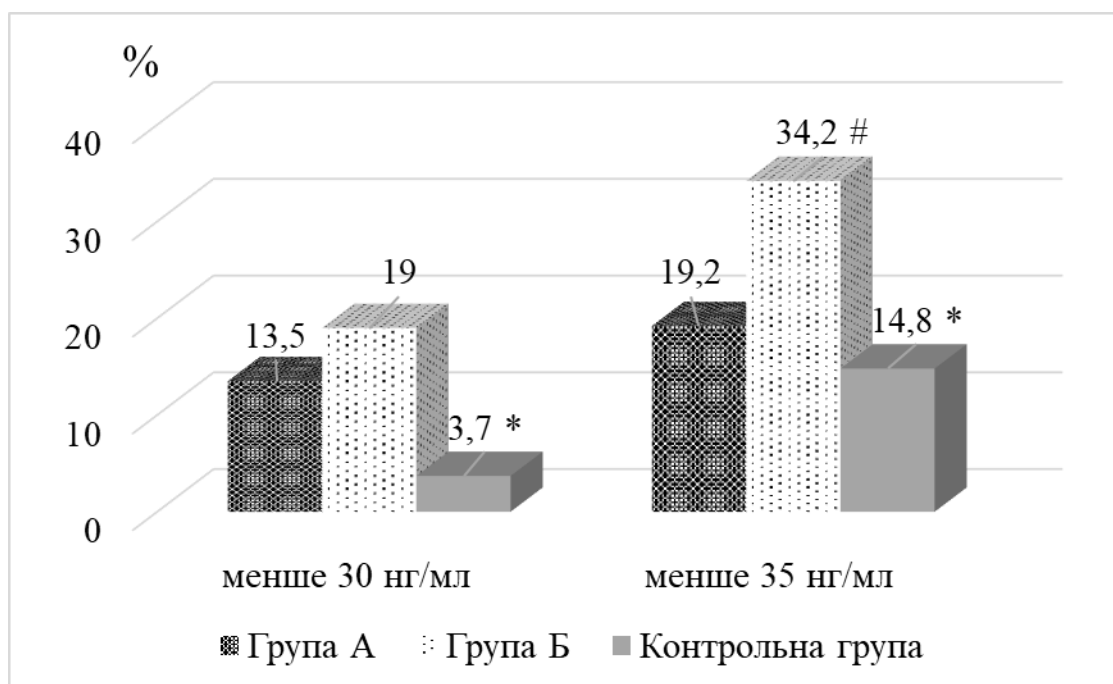
Вміст кальцію і фосфору у біосередовищах дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	Са сироватки крові, ммоль/л	Са сечі, ммоль/л	Р сечі, ммоль/л	Частота фосфатурії, %
Група А	2,40±0,03	3,7±0,21	28,1±1,54	13,5
Група Б	2,39±0,01	3,3±0,17	26,1±1,41	11,4
Контрольна група	2,40±0,01	3,2±0,40	26,2±3,88	11,1
Pt	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

Таким чином, середньогрупові значення визначених елементів у біосередовищах, уклалися у коридор нормальних значень, що забезпечувалося напруженістю регуляторних систем.

У роботі показано, що середній вміст вітаміну Д у сироватці крові дітей групи А становив $44,7 \pm 1,95$ нг/мл, у дітей групи Б – $40,2 \pm 1,42$ нг/мл ($p=0,05$), а у дітей групи контролю – $46,1 \pm 2,34$ нг/мл ($p_{Б:к} < 0,05$). З наведених даних можна зробити висновок, що у дітей, які отримували ІГКС сумарно три та більше років, вміст вітаміну Д у сироватці є вірогідно меншим, ніж у представників контрольної групи та хворих, які дані препарати отримували не більше 2-х років. Це підтверджував і розподіл частоти реєстрації рівня вітаміну Д у сироватці крові, який за даними літератури відображає недостатність його в організмі (рис. 4.6).



Примітка: * Б:к, # А:Б

Рис. 4.6. Розподіл результатів визначення сироваткового вмісту вітаміну Д у дітей клінічних груп

Таким чином, у дітей, які отримували ІГКС три роки та більше порівняно з контрольною групою визначався достовірно менший вміст вітаміну Д у сироватці крові, що супроводжувалося відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику ($p < 0,05$). Так, зменшення концентрації вітаміну Д нижче 30 нг/мл у хворих групи Б відносно контрольної групи мало наступні показники ризику: СШ=6,1 (95 % ДІ: 1,93-19,34), ВР=1,8 (95 % ДІ: 0,62-5,39), АР=38,0 %. Значення, які не досягали 35 нг/мл також асоціювали із тривалим застосуванням препаратів ІГКС, оскільки клініко-епідеміологічний ризик даної події у хворих групи Б по відношенню до групи А становив: СШ=2,2 (95 % ДІ: 1,15-4,18), ВР=1,4 (95 % ДІ: 0,88-2,32), АР=19,2 %, а по відношенню до групи контролю - СШ=3,0 (95 % ДІ: 1,50-5,96), ВР=1,6 (95 % ДІ: 0,93-2,76), АР=26,2%.

Таким чином, у хворих на фоні зниження вітаміну Д у сироватці крові, на тлі використання в базисній терапії ІГКС сумарно більше ніж впродовж трьох років, нормокальціємія і нормокальціурія повинні досягатися за рахунок активації функції прищитових залоз, що вимагало вивчення вмісту паратгормону у дітей клінічних груп порівняння.

Середньогрупові значення вмісту паратгормону у периферичній крові хворих груп порівняння свідчили про відсутність статистично значущих розбіжностей і становили у середньому у хворих групи А – $15,5 \pm 7,59$ пг/мл, групи Б – $17,2 \pm 6,96$ пг/мл та групи контролю – $41,1 \pm 12,20$ пг/мл (в усіх випадках $p > 0,05$). Не дивлячись на відсутність вірогідних розбіжностей за середньо-груповими значеннями вмісту паратгормону у сироватці крові, все ж його результати, які більше 15 пг/мл, визначалися найчастіше у дітей контрольної групи (35,7 %), дещо рідше у хворих групи Б (20,8 %, $p > 0,05$) та лише у 12,5 % хворих групи А ($p_{A:k} < 0,05$). Отже, зазначені результати свідчать про те, що напруження регуляції вмісту кальцію у сироватці крові за рахунок підвищеного синтезу паратгормону притаманне кожній 5-ій дитині, яка увійшла до складу групи Б і лише кожному 10-му пацієнту групи А. При цьому

підвищення секреції паратгормону трапляється найчастіше у дітей контрольної групи ніж у хворих групи А. Клініко-епідеміологічний ризик такого зростання активності прищитових залоз у дітей контрольної групи порівняно до хворих групи Б становив: СШ=2,1, ВР=1,4, АР=18,4 %, а по відношенню до пацієнтів групи А - СШ=3,9, ВР=1,7, АР=31,7 %.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Буринюк-Глов'як ХП, Колоскова ОК. Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(1):47-51. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199126>
2. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників, у дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму. In:4th International Scientific Conference, Science progress in European countries: new concepts and modern solutions; 2018 Dec28; Stuttgart, Germany. Stuttgart: ORT Publishing and The Center for Scientific Research; 2018, 122-30.
3. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персистувальну бронхіальну астму школярів. In:5th International conference Science and society; 2018 Jun 15; Hamilton, Canada. Hamilton: Accent Graphics Communications & Publishing; 2018, p. 293-307.
4. Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції окремих гормонів у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 283.

5. Бурынюк-Гловьяк КП. Значение содержания кальция и глюкозы а также кортизол-продуцирующей функции надпочечников, в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, у детей школьного возраста. In:XXII International scientific and practical conference Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice; 2020 Jun22- 23; Helsinki, Finland. Helsinki; 2020, p. 132-4.
6. Колоскова ОК,Тарнавська СІ,Бурынюк-Глов'як ХП,Крецу НМ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей. Патент України № 124386. 2018 Кві 10.

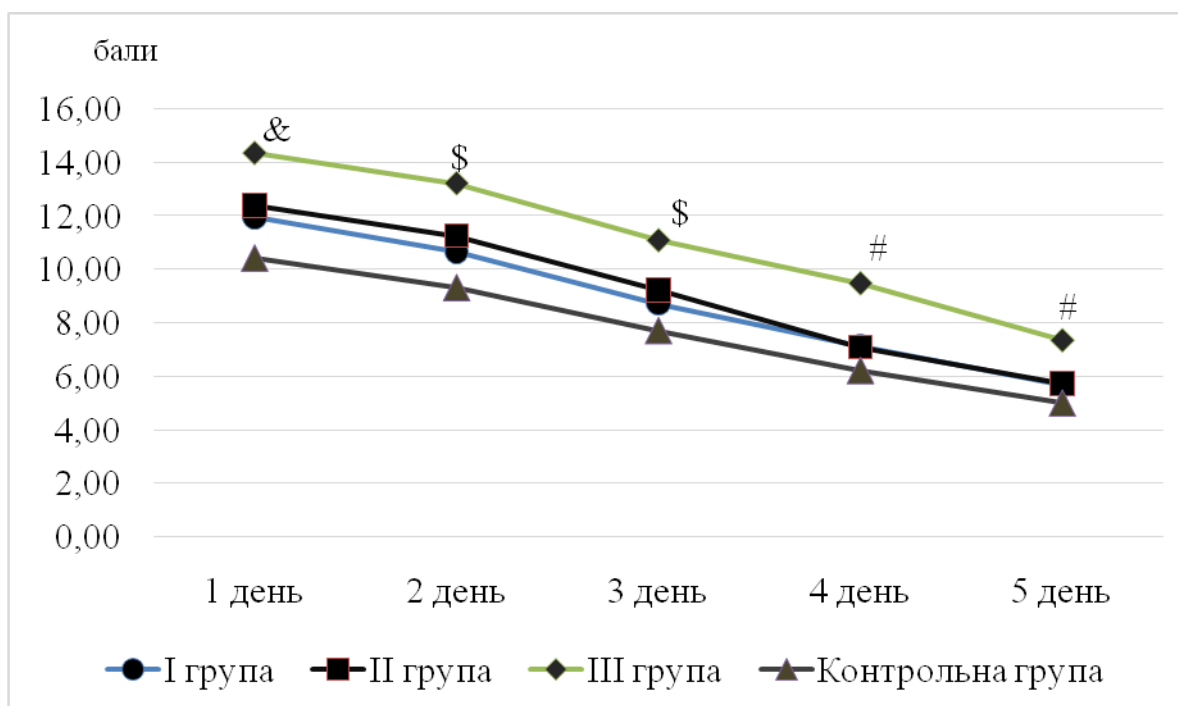
РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ШВИДКО-ДОПОМІЖНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПЕРСИСТУВАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ОБСЯГУ ТА ТРИВАЛОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ІГКС

5.1. Швидко-допоміжна терапія у хворих з альтернативним обсягом базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС.

Виходячи з того, що ефективність базисного контролюючого лікування визначається досягненням контролю над симптомами пБА, результати оцінки якого на догоспітальному етапі представлені у підрозділі 3.1, а виникнення загострення пБА означає втрату такого контролю [157], нами проведений порівняльний аналіз ефективності швидко-допоміжної терапії нападного періоду захворювання у дітей клінічних груп порівняння з урахуванням альтернативності обсягів базисної терапії препаратами ІГКС.

Для цього визначали особливості клінічної картини БОС впродовж перших п'яти днів стаціонарного лікування дітей клінічних груп порівняння. На рис. 5.1 наведена бальна оцінка виразності бронхообструктивного синдрому у дітей клінічних груп порівняння, яка віддзеркалювала швидкість і темпи дезобструкції бронхів упродовж 5 діб купірування нападу пБА.



Примітка: $p < 0,05$ за умови # I,II,к:III; \$ I,к:III; & к:III

Рис. 5.1. Бальна оцінка тяжкості бронхіальної обструкції у дітей клінічних груп порівняння

Як видно з представлених даних, темпи дезобструкції бронхів під впливом швидкодопоміжної терапії відрізнялися резистентністю до лікування дітей III клінічної групи і значно кращою відповіддю у представників контрольної групи [158]. При порівнянні отриманих даних із оцінкою тяжкості клінічного перебігу БА, а також характером контролю над симптомами захворювання можна припустити, що чутливість бронхів до β_2 -агоністів під час нападу астми асоціює переважно з рівнем контролю, ніж з визначеною тяжкістю хвороби. Так, якщо за тяжкістю перебігу статистично вірогідних розбіжностей в основних групах не траплялося і лише в контрольній групі тяжкого персистування не відмічено, то ступінь контролю симптомів БА чітко асоціював із обсягом призначеної терапії.

Орієнтуючись на бальну оцінку виразності бронхообструктивного синдрому та використовуючи як розділову точку середню оцінку тяжкості БОС у дітей контрольної групи, нами проведений дискретний аналіз частоти

переважання даного показника у клінічних групах порівняння. Так, оцінка виразності БОС більше 10 балів у перший день стаціонарного лікування відмічалася у 66,7 % дітей I групи, 65,0 % хворих II групи та 82,6 % пацієнтів III групи, а також 72,2 % у групі контролю ($p > 0,05$). Таким чином, у першу добу принципових відмінностей у відповідь на комплексну дезобструктивну терапію у клінічних групах порівняння не відмічалася. Починаючи з 2-го дня стаціонарного лікування нами відмічено статистично значуще переважання більш тяжкого перебігу синдрому бронхіальної обструкції, виходячи з його бальної оцінки, у дітей III клінічної групи. Так, на 2-гу добу госпіталізації бальна оцінка БОС 9 і більше балів відмічена у 64,9 % дітей I групи та 60,0 % дітей II групи у порівнянні з 87,0 % хворих, які отримували високі дози ІГКС ($p_{I,II,III} < 0,05$). Аналогічні вірогідні відмінності визначалися на 3-тю добу лікування за оцінкою тяжкості БОС більше 7 балів, що відповідно становило: 66,7 % випадків у I групі, 63,3 % спостережень у II групі та 87,0 % у III групі ($p_{I,II,III} < 0,05$). На 4-й день важкість БОС більше 6-ти балів мала місце відповідно у 59,6 %, 53,3 % та 82,6 % ($p_{I,II,III} < 0,05$), а на 5-ту добу стаціонарного лікування тяжкість БОС сумою більше 5 балів зберігалася у половини хворих II групи (50,0 %), 57,9 % пацієнтів I групи та у 73,9 % дітей III групи ($p_{II,III} < 0,05$).

Отже, збереження виразнішої тяжкості синдрому бронхіальної обструкції при загостренні БА, яким вирізнялися пацієнти III клінічної групи, свідчили про відносну торпідність цих хворих до швидко-допоміжної дезобструктивної терапії. У таблиці 5.1 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику виразнішої тяжкості БОС у хворих III групи під час лікування у стаціонарі з приводу загострення БА.

Таблиця 5.1

Показники клініко-епідеміологічного ризику торпідності до стандартної швидко-допоміжної терапії у хворих, які отримують високі дози ІГКС

		СШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	АР, %
1 день	III:I	2,4 (1,22-4,60)	1,6 (1,37-1,90)	21,0
>10 балів	III:II	2,6 (1,32-4,95)	1,7 (1,42-2,00)	22,8
2 день	III:I	3,6 (1,77-7,38)	2,1 (1,80-2,49)	30,2
>9 балів	III:II	4,5 (2,20-9,05)	2,4 (2,02-2,88)	34,6
3 день	III:I	3,3 (1,63-6,84)	2,0 (1,72-2,36)	28,6
>7 балів	III:II	3,9 (1,91-7,90)	2,2 (1,87-2,62)	31,7
4 день	III:I	3,2 (1,67-6,18)	1,9 (1,60-2,32)	28,0
>6 балів	III:II	4,2 (2,17-8,00)	2,2 (1,83-2,75)	33,6
5 день	III:I	2,1 (1,13-3,74)	1,5 (1,20-1,80)	17,8
>5 балів	III:II	2,8 (1,56-5,13)	1,7 (1,38-2,18)	25,3

Виходячи з даних, наведених у таблиці 5.1, можна було припустити, що в ході динамічного спостереження за перебігом загострення астми у дітей клінічних груп порівняння, мали місце певні відмінності в обсягу швидко-допоміжної терапії, яка призначалася дітям у стаціонарних умовах [159]. Дійсно, проведений аналіз показав, що відносно більшою агресивністю вирізнялася швидко-допоміжна терапія у дітей III клінічної групи, які в переважній більшості випадків отримували комплекс препаратів β_2 -агоністів із холінолітиками та системними глюкокортикостероїдами (табл. 5.2).

Частота прийому препаратів швидко допоміжної терапії
у дітей клінічних груп, у %

	I група, n=57	II група, n=60	III група, n=23	Контрольна група	p
β ₂ -агоністи	17,5	10,0	8,7	22,2	>0,05
β ₂ -агоністи + ГКС	33,3	35,0	17,4	27,8	>0,05
β ₂ -агоністи + холінолітики	3,5	8,3	4,3	16,7	>0,05
β ₂ -агоністи + ГКС + холінолітики	43,9	43,4	69,6	27,8	III:I,II,K <0,05
ГКС	1,8	3,3	0	5,5	>0,05

Як показано у таблиці 5.2 найбільш «агресивний» комплекс дезобструктивної терапії [160] найчастіше був використаний у хворих III групи, з однаковою частотою у хворих I та II групи і лише дещо більше, ніж у кожного четвертого хворого у групі контролю. Таким чином, стосовно до дітей, які не отримували ІГКС у пацієнтів усіх 3-х клінічних груп відмічався підвищений ризик тяжчого перебігу загострення із необхідністю у більшому обсязі швидко-допоміжної дезобструктивної терапії. Так, порівняно до контрольної групи показники клініко-епідеміологічного ризику, наведеного вище обсягу швидко-допоміжної терапії у хворих I групи становили: СШ=2,0, ВР=1,4, АР=17,5%, у хворих II групи сягали – СШ=2,0, ВР=1,4, АР=17,0%, та найвищими були для дітей III групи – СШ=6,0, ВР=2,4, АР=41,8%. Комбінацію з системних ГКС із В-агоністами у кожному третьому випадку призначали представникам I та II груп, виходячи з цього, шанси такого призначення порівняно до хворих, які одержували високі дози ІГКС, зростали наступним чином: для дітей I групи СШ=2,4, ВР=1,5, АР=21,0%, а для пацієнтів II групи – СШ=2,6, ВР=1,5, АР=22,8%. Логічним слід визнати і те, що монотерапію β₂-агоністами, найчастіше призначали представникам контрольної групи, у яких визначався

статистично значущий ризик такого лікування порівняно до хворих III групи: СШ=3,0, ВР=1,6, АР=25,8% [161].

Використовуючи бальну оцінку тяжкості БОС проведено впродовж 7 днів стаціонарного лікування як критерій ефективності дезобструктивної терапії, нами визначені маркери клініко-епідеміологічного ризику успішності даної терапії у дітей клінічних груп порівняння. Визнаючи таким критерієм ефективності бальну оцінку бронхіальної обструкції на 5 добу менше 3 балів і на 7 добу на рівні 0 балів, визначені показники зниження ризику у дітей клінічних груп порівняння (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники клініко-епідеміологічного ризику торпідності до стандартної швидко-допоміжної терапії у хворих, які отримують високі дози ІГКС

		ЗАР, %	ЗВР, %	МКХ, к-сть
5 день	I:III	19,4	69,0	1,4
<3 балів	II:III	29,6	77,3	1,3
	к:III	13,5	60,9	1,6
7 день	I:к	5,9	52,6	1,9
0 балів	II:к	2,8	25,0	4,0
	III:к	6,8	60,9	1,6

Таким чином, можна припустити, що ефективність дезобструктивної терапії на 5 день стаціонарного лікування не залежала від обсягу швидко-допоміжної терапії [162], а скоріше відображала рівень контролю симптомів персистувальної астми на догоспітальному етапі. На 7 добу виявлені закономірності свідчили про те, що пацієнти контрольної групи попри переважання монотерапії β_2 -агоністами мали кращі шанси досягнення повної

дезобструкції бронхів, можливо, через меншу виразність ремоделінгу, пов'язану із тривалим лікуванням. Виходячи з цього, вважали за потрібне провести аналогічний аналіз залежно від тривалості лікування препаратами ІГКС у складі базисного протизапального лікування.

5.2. Особливості швидко-допоміжної терапії нападів астми залежно від тривалості курсів базисної терапії препаратами ІГКС

Слід відзначити разом із тим незначно легший перебіг нападного періоду у хворих групи Б, що, можливо, пояснювалося щільністю рецепторів до ГКС, системні препарати яких використовуються у швидкодопоміжній терапії нападі БА. Це визначає більшу чутливість хворих групи Б до призначеної швидкодопоміжної терапії і проявляється збігом у тяжкості симптомів бронхообструктивного синдрому, наведених на рис. 4.7.

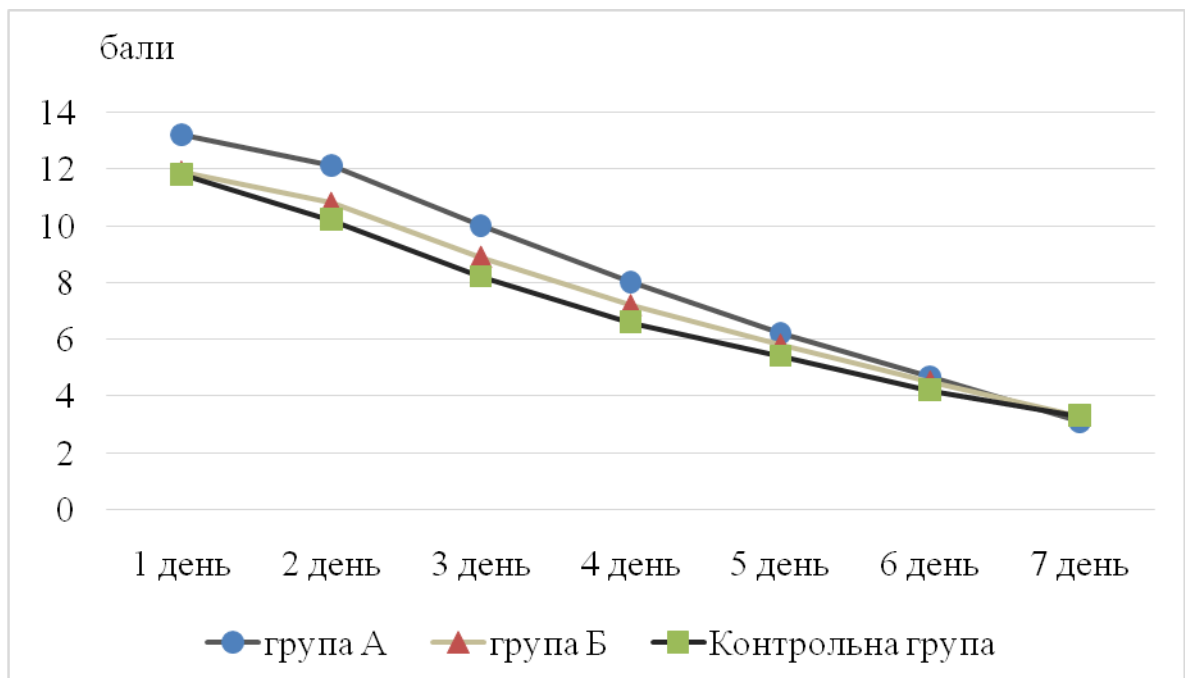


Рис. 4.7. Бальна оцінка тяжкості бронхіальної обструкції у дітей клінічних груп порівняння

Як впливає з даних, представлених на рис. 4.7, найбільш торпідним до призначеної дезобструктивної терапії виявився перебіг нападного періоду БА у представників групи А, а найлегше загострення перебігали у хворих контрольної групи. Можливо, це певною мірою пояснювалося недостатнім рівнем контролю симптомів БА у період клінічного благополуччя або співпадало з ознаками тяжкості захворювання у дітей клінічних груп порівняння.

Таким чином, залежно від сумарної тривалості базисної терапії препаратами ІГКС у групах порівняння не виявлено розбіжностей за показниками клінічної картини та виразності бронхообструктивного синдрому у нападному періоді пБА. Навпаки, відмічена тенденція до дещо легшого перебігу нападів у дітей групи Б і кращої відповіді на швидкопоміжну терапію, яка включала препарати системних ГКС, порівняно до хворих, які отримували ІГКС у період до двох років.

Разом з тим, частка дітей групи А, які отримували підтримуючу інфузійну терапію під час стаціонарного лікування загострення пБА, становила 44,2 % проти 35,4 % серед хворих групи Б, причому тривала (три та більше діб) інфузійна терапія здійснювалася вірогідно частіше у дітей групи Б. Так, зазначена тривалість інфузійної терапії мала місце у 81,5 % випадків серед хворих, які отримували базисну протизапальну терапію впродовж трьох і більше років, на противагу 65,2 % хворих, які в позанападний період отримували ІГКС упродовж менше двох років ($p < 0,05$). На наш погляд виявлені відмінності непрямо відображували важкість стану пацієнтів групи Б, яка могла зумовлюватися недостатнім контролем над симптомами пБА у періоді клінічного благополуччя.

У таблиці 4.3 наведені основні дезобструктивні засоби та їх комбінації, які використовувалися у хворих клінічних груп порівняння.

Таблиця 4.3

Частота прийому препаратів швидко допоміжної терапії у дітей клінічних груп,
у %

	Група А	Група Б	Контрольна група	р
β2-агоністи	5,8	20,2	11,1	А:Б <0,05
β2-агоністи + ГКС	44,2	27,8	14,8	А:к <0,05
β2-агоністи + холінолітики	7,7	5,1	11,1	>0,05
β2-агоністи + ГКС + холінолітики	40,4	44,3	59,3	>0,05
ГКС	1,9	2,6	3,7	>0,05

Як впливає з представлених даних кожний п'ятий хворий групи Б отримував монотерапію β2-агоністами швидкої та короткої дії, що статистично значуще відрізнялося від хворих групи А, причому в останніх по відношенню до контрольної групи статистично вірогідно переважала комбінація β2-агоністів ІГКС в отримуваній швидкодопоміжній терапії. Як і в попередньому розділі основною комбінацією у хворих групи Б, які отримували ІГКС упродовж трьох років і більше, була трикомпонентна схема, що передбачала поєднання β2-агоністів, ГКС з холінолітиками, причому таку схему отримували 60,0 % хворих контрольної групи. Орієнтуючись на відсутність принципових розбіжностей за тяжкістю перебігу бронхообструктивного синдрому у дітей клінічних груп порівняння при загостренні пБА, а також беручи до уваги тенденції до дещо більш активної швидкодопоміжної терапії нападу у хворих групи А, слід відмітити, що це клінічне співпадіння легше у цілому досягалося у хворих, які довший час отримували базисне лікування ІГКС [163].

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Korotun O, Buryniuk Glovjak K, Diakl M. Peculiarities of Clinical Effectiveness of the Anti-Inflammatory Treatment in Childhood Asthma Depending On Airway Remodeling Risk. *International Journal of Medical Science and Innovative Research*. 2018;3(5):214-22.
2. Buryniuk-Golovyak KP. Peculiarities of bronchial asthma treatment in children with comorbid chronic allergic rhinitis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11,13,18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 304.
3. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Буринюк ХП, Микалюк ЛВ, Копчук ТГ. Проблеми менеджменту бронхіальної астми за коморбідного перебігу з хронічним алергічним ринітом. В: Матеріали II Конгресу дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю Актуальні питання дитячої оториноларингології; 2018 Жов 12-13; Київ. Київ; 2018, с. 26-7.
4. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Крецу НМ. Особливості персистування бронхіальної астми у школярів залежно від кортизол-продукуючої функції надниркових залоз. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(2):128-133. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100600.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Методом простої випадкової вибірки комплексно обстежено когорту зі 158 дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму (пБА). За величиною еквіпотентних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), які у складі базисної терапії БА отримували обстежені пацієнти, створено три клінічні групи порівняння. Першу (I) групу утворили 57 дітей, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних [164] препаратів ІГКС у низьких дозах (36,1 %), II (другу) групу порівняння сформували 60 пацієнтів, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у середніх дозах (38,0 %), а III (третью) групу – 23 їх однолітка, які контролювали БА за допомогою високих доз ІГКС (14,5 %). З урахуванням сумарної тривалості курсів базисного протизапального лікування препаратами ІГКС, 52 дітей (36,1 %), які впродовж від одного до двох років отримували в середньому 2,13 курсів лікування ІГКС, увійшли до складу групи А, і 79 хворих, які сумарно отримували у середньому 4,21 курсів ІГКС впродовж 3-х років та більше створили групу Б. Підгрупу 1 сформували 17 пацієнтів, в яких низькі дози призначалися впродовж менше 2 років (тобто це поєднання групоформувальної ознаки I та А груп), а 38 хворих увійшли у підгрупу 2, яка об'єднувала групоформувальні ознаки групи III та Б. Контрольною групою виступали 27 пацієнтів, які не одержували жодного курсу протизапального лікування ІГКС, оскільки при актуальному обстеженні у них був визначений дебют БА. За основними клінічними ознаками групи та підгрупи вважалися зіставлюваними.

У клінічних групах порівняння, сформованих з урахуванням призначення еквіпотентних доз препаратів ІГКС у режимі низьких, середніх і високих доз, однією з найбільш вагомих анамнестичних ознак виявилася характеристика вигодовування дітей на 1-му році життя [165]. Так, у роботі показано, що штучний характер вигодовування на 1-му році життя дітей, які в подальшому

хворіли на БА, значно підвищував ризик потреби у високих дозах ІГКС як препаратів базисного лікування (відносно контрольної групи: СШ=6,0, ВР=1,9, АР=38,4%; відносно І групи: СШ=3,0, ВР=1,6, АР=26,1%) [166].

У роботі показано, що у І, II і III групах хворих найчастіше персистування хвороби мало середньо-тяжкий характер, а за фенотипу астми раннього дебюту [167] зростали шанси призначення ІГКС у складі базисної протизапальної терапії: у режимі низьких еквіпотентних доз (СШ=4,3, ВР=1,8, АР=33,8%); середніх доз (СШ=4,0, ВР=1,7, АР=32,1%); високих доз (СШ=4,3, ВР=1,8, АР=33,5%). Порівняно до представників контрольної групи визначено гірші показники контролю [168] над симптомами астми: у І групі - СШ=6,8, ВР=2,1, АР=42,1%, II групі - СШ=5,7, ВР=2,0, АР=39,1%), III групі - СШ=8,0, ВР=2,1, АР=44,5%. Разом з тим, ІГКС у високих дозах дозволяли підвищити шанси досягнення контролю над симптомами пБА [169] порівняно до результатів застосування середніх еквіпотентних доз препаратів у пацієнтів II клінічної групи: СШ=2,9, ВР=1,5, АР=25,3%. У хворих III групи найчастіше траплялися ознаки змішаної форми захворювання, що підвищувало шанси призначення високих доз ІГКС: СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,1%, проте коморбідність з алергічним ринітом [170] відмічалася рідше із кращим контролем над його симптомами за шкалою TNSS. Разом з тим, у представників III клінічної групи вищими були шанси шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів (папула більше 15 мм у стандартних прик-тестах) порівняно до хворих I групи: для епідермальних алергенів - СШ=1,9, ВР=1,4, АР=15,6%; для пилкових алергенів - СШ=2,4, ВР=1,5, АР=21,5%; для харчових - СШ=3,2, ВР=1,7, АР=28,1% та для побутових - СШ=3,4, ВР=1,9, АР=29,5%. Важливо відзначити зростання шансів полівалентної гіперчутливості у дітей [171], які отримували ІГКС у режимі високих еквіпотентних доз порівняно до представників I клінічної групи: СШ=8,2, ВР=1,9, АР=40,9%.

У роботі показано, що у хворих із В(III) групою крові за АВ0-системою зростають шанси потреби у високих дозах ІГКС для досягнення контролю над

симптомами астми (СШ=2,8, ВР=1,6, АР=24,9%), а у представників III клінічної групи вірогідно активнішими є еозинофільні гранулоцити крові [172], зокрема, підвищені маркери їх киснезалежної мікробіцидності та фагоцитарні функції [173]. У хворих III групи порівняно до представників I групи вірогідно зростав ризик перевищення вмісту загального IgE [174] у сироватці крові значення 600 МО/мл: СШ=3,2, ВР=1,8, АР=28,1%; а також шанси перевищення сироваткового вмісту ІЛ-4 [175] значення 8 пг/мл: СШ=4,0, ВР=1,9, АР=33,0 %, м для ІЛ-5 перевищення значення 6 пг/мл: СШ=2,5, ВР=1,5, АР=22,5 % [176]. Разом з цим, порівняно до хворих I групи у дітей, які отримували високі дози ІГКС, зростали шанси збільшення сироваткової концентрації прозапального ІЛ-8 вище 12 пг/мл: :СШ=2,6, ВР=2,4, АР=34,7%.

У роботі показана тенденція до зниження співвідношення ОФВ₁ до ФЖЕЛ [177] (індекса Генслера), у клінічних групах порівняння по мірі збільшення навантаження препаратами ІГКС. Зокрема, шанси зменшення даного індексу менше 0,9 ум.од., що свідчило про збереження прихованого бронхоспазму, у хворих III групи порівняно до представників I групи становили: СШ=2,1, ВР=1,4, АР=18,7%, а результати менше 0,8 умод. траплялися майже у 2,5 рази частіше на тлі використання високих доз ІГКС (СШ=3,2, ВР=1,6, АР=27,7%).

Результати бронхопровокаційної стандартної проби з фізичним навантаженням свідчили про статистично вірогідне переважання реакції бронхоспазму (ІБС більше 15%) у хворих III групи порівняно до дітей I групи (СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,5 %), а у кожного п'ятого хворого (22,2 %) ІБС перевищував 20 % від вихідних значень ОФВ₁. При цьому шанси перевищення ІБД у відповідь на інгаляцію 200 мкг сальбутамолу більше 20 % у хворих III групи відносно пацієнтів I групи становили: СШ=2,0, ВР=1,4, АР=16,9 %, а ризик ІБД більше 35 % на тлі високодозового лікування ІГКС сягав: СШ=3,0, ВР=1,5, АР=25,3%. Вцілому отримані дані підкреслювали наявність резистентної до призначеного лікування підвищеної лабільності дихальних

шляхів у хворих на БА дітей, які сформували III клінічну групу та одержували високі дози препаратів ІГКС у складі базисного лікування [178].

Важливі результати отримано при аналізі ефективності швидкодопоміжної терапії нападів пБА в умовах стаціонару у дітей із альтернативним обсягом базисного лікування препаратами ІГКС. Так, темпи дезобструкції бронхів під впливом швидкодопоміжної терапії відрізнялися резистентністю до лікування [179] дітей III клінічної групи [180] і значно кращою відповіддю у представників контрольної групи. При порівнянні отриманих даних з оцінкою тяжкості клінічного перебігу БА, а також характером контролю над симптомами захворювання можна припустити, що чутливість бронхів до β_2 -агоністів під час нападу астми асоціює переважно з рівнем контролю, ніж з визначеною тяжкістю хвороби [181], що відображено у меті клінічних настанов GINA. Використовуючи бальну шкалу оцінки тяжкості синдрому бронхіальної обструкції, нами показано, що починаючи з 2-ої доби госпіталізації у хворих III групи перебіг нападу пБА був вірогідно тяжким. Так, на 2-гу добу госпіталізації оцінка БОС 9 і більше балів відмічена у 64,9 % дітей I групи та 60,0 % дітей II групи і у 87,0 % хворих III групи ($p_{I,II,III} < 0,05$); на 3-тю добу оцінка тяжкості БОС більше 7 балів відповідно реєструвалась у 66,7 %, 63,3 % та 87,0 % випадків ($p_{I,II,III} < 0,05$); на 4-у добу тяжкість БОС більше 6 балів мала місце відповідно у 59,6 %, 53,3 % та 82,6 % спостережень ($p_{I,II,III} < 0,05$), а на 5-ту добу стаціонарного лікування оцінка БОС більше 5 балів у II групи траплялася у 50,0 % хворих, у 57,9 % пацієнтів I групи та у 73,9 % дітей III групи ($p_{II,III} < 0,05$).

При цьому проведений аналіз показав, що відносно більшою агресивністю вирізнялася швидкодопоміжна терапія у дітей III клінічної групи, які в переважній більшості випадків (69,6 %) отримували комплекс препаратів в-2-агоністів із холінолітиками та СГКС, що по відношенню до представників контрольної групи характеризувалося статистично значущим ризиком даної події: СШ=6,0, ВР=2,4, АР=41,8%.

Вагомим результатом проведеного аналізу є отримане зростання шансів

торпідності до швидкодопоміжної терапії у вигляді досягнення дезобструкції на 5-у і 7-у доби лікування у хворих III групи по відношенню до представників групи контролю, а також дітей, які отримували низькі та середні еквіпотентні дози препаратів ІГКС при мінімальній необхідній кількості пролікованих хворих від 1,3 до 1,9.

Проведений аналіз обміну глюкози при госпіталізації хворих до стаціонару дозволив встановити, що у пацієнтів I, II і III груп, визначалися підвищені рівні глікемії натщесерце [182], що могло пояснюватися реакцією на стрес і загострення БА, а також психоемоційною відповіддю на госпіталізацію. Частота рівня глікемії більше 5,5 ммоль/л у I клінічній групі становила 64,3 %, у III групі - 50,0 % ($p > 0,05$), а у II клінічній групі - 25,7 % ($p_{II:I,III} < 0,05$). Після проведення забору крові на глікемію через дві години після стандартного сніданку показано, що частота глікемії більше 5,5 ммоль/л мала місце у всіх хворих III групи, 40,0 % хворих II групи і лише у чверті дітей I клінічної групи ($p_{I,II:III} < 0,01$) [183]. При виписці зі стаціонару і завершенні лікування проведення повторного визначення глікемії свідчило про те, що показники глікемії свідчили про порушене засвоєння глюкози після проведення пробного стандартного сніданку у дітей усіх клінічних груп порівняння, проте зі зростанням шансів глікемії більше 5,5 ммоль/л у хворих III групи порівняно до пацієнтів I клінічної групи становили: СШ=4,0 (95% ДІ: 2,20-7,24), ВР=1,9, АР=33,2%. І хоча у дітей I, II і контрольної груп порівняння відбулася нормалізація базового рівня глікемії за вмістом глюкози у сироватці крові натще, проте не відбулося нормалізації рівня постпрандіальної глікемії [184]. Обчислення індексу Рафальського показало, що результати, які перевищували фізіологічну норму, мали місце у 60,0% дітей III групи, та кожного четвертого хворого (25,0%) хворого II клінічної групи ($p < 0,01$), а клініко-епідеміологічний ризик значень індексу Рафальського більше 1,04 ум.од. у пацієнтів III групи відносно хворих I групи становив: СШ=4,5, ВР=2,0, АР=35,8%..

Проведено визначення концентрації у сироватці крові IgGins, які відносяться до класу IgG у дітей груп порівняння. Отримані результати свідчили про те, що у I групі вміст IgGins становив $17,7 \pm 2,31$ Од/мл, у II групі - $22,5 \pm 4,97$ Од/мл, у III групі - $26,1 \pm 8,43$ Од/мл ($p > 0,05$). При цьому частота значень антитіл до інсуліну $11,0$ ммоль/л та вище у хворих I групи становила $57,8\%$ випадків, II групи - $43,6\%$ та III групи - $63,6\%$ спостережень ($p_{II,III} = 0,05$), а клініко-епідеміологічний ризик вмісту IgGins більше $10,0$ од/мл у пацієнтів III групи відносно хворих I групи був наступним: СШ= $1,8$, ВР= $1,4$, АР= $15,2\%$. Встановлений кореляційний зв'язок між рівнем постпрандіальної гіперглікемії та концентрації антитіл до інсуліну у сироватці крові хворих на БА дітей, незалежно від обсягу базисного лікування ($r = 0,5$, $p = 0,05$) свідчив про те, що у хворих на пБА дітей мають місце процеси аутоімунної агресії до ендogenousного інсуліну, які асоціюють з розвитком порушення толерантності до вуглеводнів [185].

Нами не виявлено ознак пригнічення кортизол-продукувальної функції наднирників у дітей клінічних груп порівняння, оскільки у хворих I групи середній вміст кортизолу сироватки становив $138,9 \pm 8,31$ нмоль/л, у представників II групи - $135,2 \pm 9,74$ нмоль/л, у пацієнтів III групи - $138,3 \pm 7,32$ нмоль/л, у дітей контрольної групи - $142,3 \pm 6,51$ нмоль/л ($p > 0,05$). Отримані результати, на наш погляд, підтверджували припущення стосовно накопичення контрінсулярних стрес-адаптаційних гормонів у крові хворих на БА.

У роботі показано, що вміст у сироватці та сечі хворих дітей кальцію і фосфору за середніми значеннями відповідав показникам норми і не залежав від обсягу базисного лікування ІГКС [186]. Рівень кальціємії більше $2,4$ ммоль/л траплявся у $56,3\%$ хворих III групи і статистично значуще переважав [187] над результатами, отриманими у I групі пацієнтів ($32,5\%$ випадків, $p = 0,05$) з наступними показниками ризику реалізації даної події: СШ= $2,7$, ВР= $1,6$, АР= $24,1\%$. При цьому шанси кальційурії вище $4,0$ ммоль/л у хворих III групи порівняно до дітей, які одержували низькі дози ІГКС,

становили: СШ=3,8, ВР=1,9, АР=32,4%, а фосфатурії у дітей ІІІ групи стосовно представників І виявилися наступними: СШ=1,5, ВР=1,2, АР=10,1%.

В основу аналізу особливостей регуляції обміну кальцію і фосфору за участі вітаміну D покладено розподіл його концентрації у сироватці крові, згідно якого оптимальний рівень забезпечення відповідає 30–50 нг/мл, субоптимальний - 20–30 нг/мл, недостатність трапляється при 10–20 нг/мл та дефіцит - менше 10 нг/мл. Отримані результати визначення середніх рівнів паратгормону та вітаміну D, які регулюють фосфорно-кальцієвий обмін, показали, що вони не залежали від обсягу базисного лікування ІГКС, проте встановлене зменшення вмісту вітаміну D та тенденція до підвищеного рівня паратгормону у сироватці крові дітей ІІІ групи, на наш погляд, могли пояснювати підвищені втрати кальцію та фосфору з сечею [188].

Так, концентрація вітаміну D менше 30,0 нг/мл найчастіше траплялася у хворих ІІІ групи, що сягало 21,7 % випадків, і жодного разу не була відмічена у контрольній групі ($p < 0,01$), що характеризувалося наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: СШ=1,3, ВР=1,2, АР=7,2 %. Більше того, виявлено, що зниження контролю симптомів астми мало обернений зв'язок з сироватковою концентрацією вітаміну D для КІО шкали на рівні $r = -0,24$ ($p = 0,01$), для опитувальника GINA $r = -0,14$ ($p = 0,05$) а також відмічалось при посиленні тяжкості перебігу хвороби - $r = -0,19$ ($p = 0,016$) [189]. Виявлені кореляції є слабкими, проте статистично вірогідними, що визначає роль важливого регулятора фосфорно-кальцієвого обміну – гідроксихолекальциферолу, у клінічному перебігу та персистуванні бронхіальної астми у дітей [190].

Напруження регуляції фосфорно-кальцієвого обміну відображала концентрація паратгормону у сироватці крові хворих клінічних груп порівняння, яка була меншою за 10 нг/мл у хворих І групи у 43,2 % випадків, у дітей ІІ групи – 54,2 % спостережень, а у представників ІІІ групи – у 80,0 % хворих ($p < 0,05$) при наступних показниках клініко-епідеміологічного ризику

для дітей III групи відносно хворих I групи: СШ=5,3, ВР=2,5, АР=38,9 %. Виявлені результати свідчили, ймовірно, про певне виснаження регуляторної здатності прищитових залоз стосовно регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що певною мірою залежало від обсягу базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС, оскільки лише у 10,0 % хворих III групи вміст паратгормону відповідав показникам норми.

Отже, не дивлячись на відсутність відмінностей за середніми показниками вмісту в сироватці крові паратгормону та вітаміну D, як маркерів основних регуляторних щодо фосфорно-кальцієвого метаболізму систем, нами виявлені їх статистично вірогідні кореляції з рівнем контролю і тяжкістю перебігу пБА.

При цьому вміст гідроксіхолекальциферолу нижче порогового значення мав місце у кожного п'ятого представника III клінічної групи, а менше 35 нг/мл – у 43,5 % випадків при одночасному зниженні концентрації паратгормону менше 15 пг/мл у 90,0 % спостережень.

Відповідно до мети і завдань дослідження, вивчено клінічно-параклінічні особливості перебігу персистувальної БА у групах хворих шкільного віку з альтернативною тривалістю базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС.

Всупереч відсутності принципових відмінностей за формою астми, терміном її дебюту в групах А і Б, серед пацієнтів групи А переважали хворі на середньо-тяжку астму, а серед дітей групи Б – пацієнти із тяжким персистуванням БА (в обох випадках $p < 0,05$), що при однаковій тривалості астми (у середньому 5,1 року у групі А та 5,7 року у групі Б) підкреслювало виразнішу її тяжкість в останніх з відповідно вищими шансами тяжкого персистування БА: СШ=5,9, ВР=2,2, АР=41,1 %. Не дивлячись на те, що за середніми груповими показниками частоти використання обсягів базисної терапії пБА, які відповідають першій-четвертій сходинкам за GINA, в основних групах порівняння відмінностей не відмічено, у хворих групи Б відносно представників групи А, була майже удвічі вищою потреба в обсягу базисного протизапального лікування в межах 3-ї сходинки: СШ=1,9, ВР=1,4, АР=15,3 %.

Проте у 67,7 % хворих групи Б, у 47,8 % випадків у групі А і лише у кожного п'ятого пацієнта (22,2 %) контрольної групи не вдавалося досягти контролю над симптомами астми.

У роботі показано, що коморбідний перебіг астми з алергічним ринітом [191] вірогідно частіше траплявся у хворих групи Б (69,6 % проти 51,9 %) та у 91,1 % спостережень персистував цілорічно з відповідним зростанням шансів порівняно до хворих групи А: (СШ=4,6 (95 % ДІ: 1,44-14,70), ВР=1,7, АР=33,4 %) та важчим клінічним перебігом при оцінці за шкалою TNSS (у середньому $5,5 \pm 0,29$ балів проти $3,7 \pm 0,40$ балів у групі А та $2,9 \pm 0,58$ балів у контрольній групі; $p_{A,к:Б} < 0,05$). У цілому це підкреслювало тяжчий і гірше контрольований та коморбідний перебіг бронхіальної астми [192] у хворих групи Б з виразнішими і гірше контрольованими симптомами хронічного алергічного риніту. При цьому у хворих групи Б визначався підвищений ризик у необхідності застосування назальних форм ІГКС з метою контролю над симптомами алергічного риніту [193]: стосовно групи А (СШ=2,0, ВР=1,4, АР=16,6 %) та контрольної групи (СШ=3,2, ВР=1,7, АР=27,9 %). При цьому у хворих групи Б визначався підвищений ризик у необхідності застосування назальних форм ІГКС з метою контролю над симптомами алергічного риніту, які стосовно дітей групи А (СШ=2,0, ВР=1,4, АР=16,6 %) та контрольної групи (СШ=3,2, ВР=1,7, АР=27,9 %). У роботі показано, що у хворих групи Б порівняно до дітей групи А та контролю переважала виразна шкірна гіперчутливість (у прік-тестах відповідь у вигляді папули більше 15 мм в діаметрі) до епідермальних ($p > 0,05$), пилоквих ($p_{к:Б} < 0,05$) та харчових алергенів ($p_{А:Б} < 0,05$), а клінічні прояви алергії в анамнезі характеризувалися: удвічі частішою реакцією на медикаменти (6,3 % проти 3,8 % у групі А) та у чотири рази частішою (7,6 % проти 1,9 % відповідно, $p > 0,05$) полівалентною сенсibiliзацією [194].

Розподіл хворих клінічних груп порівняння за груповою належністю крові за АВ0-системою показав, що 0 (І) група визначалася у кожного третього

хворого усіх груп порівняння (у 30,0 % у групі А, 37,5 % групі Б та 33,3 % групі контролю, $p > 0,05$), А(II) переважала в групі Б (у 45,8 % хворих проти 30,0 % у групі А, $p = 0,05$), В(III) переважала у хворих групи А (30,0 % проти 12,5 % у групі Б, $p < 0,05$), а АВ (IV) удвічі переважала у представників групи А (10,0 % проти 4,2 % у групі Б, $p > 0,05$). У 50,0 % представників групи контролю визначено В(III) групу крові, що статистично переважало над результатом у групі Б.

У загальному клінічному аналізі крові звертала на себе увагу частота зниження рівня гемоглобіну нижче значення 120 г/л, яка в дітей групи А становила 38,5 %, а у групі Б – у 57,0 % спостережень ($p < 0,05$) з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику: СШ=2,1, ВР=1,5, АР=18,5 %. Разом з тим у процесі лікування досягнуто найбільш виразних позитивних змін у показниках червоної крові у дітей, які сформували груп Б, що свідчило про виразніші гіпоксемічні зміни та/або спазм судин на периферії під час нападу бронхіальної астми у даних пацієнтів.

Переважно еозинофільний запальний паттерн у хворих групи Б підтверджували показники клініко-епідеміологічного ризику відносної еозинофілії крові більше 7 % відносно дітей, які отримували базисне лікування ІГКС впродовж не більше 2-х років: СШ=3,1, ВР=1,7, АР=27,6 %. Разом з тим, аналіз функціональної здатності цих клітин свідчив про зниження фагоцитарних функцій, виснаження резерву на тлі напруження процесів киснезалежного метаболізму у дітей, які сформували групу Б. Так, шанси активації киснезалежної мікробіцидності еозинофілів крові у спонтанному варіанті НСТ-тесту (ЦХК більше 0,15 ум.од.) у дітей, які тривало отримували ІГКС відносно хворих групи А, становили: СШ=4,1, ВР=1,5, АР=18,1 %, а у стимульованому варіанті ((ЦХК більше 0,20 ум.од.) дорівнювали: СШ=5,1, ВР=1,8, АР=35,8 %. Проведений аналіз даних показників за Вілкоксоном, дозволив підтвердити, що активація даного метаболізму еозинофільних гранулоцитів відбувалася у групі Б у 62,0 % пацієнтів, а у групі А – у 17,0 %

випадків ($p < 0,0001$).

У хворих групи Б вищою виявилася сироваткова концентрація загального IgE, зокрема частота реєстрації його рівня більше 500 МО/мл траплялося у групах А, Б і контрольній з наступною відповідною частотою: 22,2 %, 48,9 % та 25,0 % ($p_{Б:А,к} < 0,05$), а значення вище 600 МО/мл – у 16,7 %, 44,7 % та 25,0 % випадках відповідно ($p_{Б:А,к} < 0,05$). Це асоціювало зі зростанням вмісту в сироватці крові ІЛ-4 та ІЛ-5, концентрація яких статистично переважала у хворих групи Б відносно контрольної групи та представників групи А. Так, у роботі показано, що за тривалих (сумарно більше 3-х років курсів базисного лікування препаратами ІГКС) статистично вірогідно зростали шанси високого вмісту загального IgE у сироватці крові (від 2,9 до 4,03 рази), а також збільшення сироваткової концентрації ІЛ-4 та ІЛ-5 більше 4,0 пг/мл (відповідно у 2,1 та 8,6 рази). Всупереч цьому, шанси зростання вмісту в периферичній крові прозапального ІЛ-8 (більше 12 пг/мл) переважали у хворих групи А порівняно до представників групи Б: СШ=3,7, ВР=1,9, АР=31,4 %.

У роботі показано, що у дітей, які в комплексі базисного лікування персистуючої БА отримували ІГКС упродовж трьох років та більше сумарно, основні спірографічні показники були гіршими, ніж у дітей групи А та контрольної групи. Так, шанси зменшення ОФВ на 1 секунді менше 80% від норми, у дітей групи Б були вірогідно вищими, ніж у хворих групи А і становили: СШ=2,5 (95 % ДІ: 1,34-4,63), ВР=1,5, АР=22,3 %, а стосовно хворих групи контролю дорівнювали - СШ=3,0 (95 % ДІ: 1,57-5,60), ВР=1,6, АР=26,2 %, а шанси зниження показника ЖЕЛ менше 80 % від норми - СШ=3,4 (95 % ДІ: 1,63-7,04), ВР=1,7, АР=28,8 %, а також зниження значення інтегрального індексу Генслера менше 0,9 ум.од. порівняно до хворих контрольної групи: СШ=3,0 (95% ДІ: 1,59-5,70), ВР=1,6, АР=26,6%. При цьому за допомогою дискретного аналізу результатів бронхопровокаційної проби з фізичним навантаженням та наступною інгаляцією з 200 мкг сальбутамолу виявлено, що аналіз, в якому показано, що результати індексу бронходилатції, які

перевищували 10 % від вихідного значення, траплялися у 30,8 % хворих групи А та 50,7 % дітей групи Б ($p < 0,05$), результати більше 15 % - відповідно у 20,5 % та 37,3 % ($p < 0,05$), а більше 20 % - у 15,4 % та 26,7 % спостережень при достовірній відмінності з дітьми групи контролю (7,7 %, $p < 0,05$). Показано також, що у хворих групи Б має місце виразніша відповідь на симпатоміметики, з акцентом на бронхах дрібного калібру і статистично значущою перевагою при порівнянні як до дітей групи А, так і до хворих контрольної групи. У цих хворих порівняно до хворих групи А статистично вірогідно зростав ризик результатів показника лабільності бронхів більше 10 % (СШ=2,5, ВР=1,6, АР=22,7 %) та більше 15% (СШ=2,1, ВР=1,4, АР=17,8 %).

Як і у групах, створених виходячи з альтернативного обсягу базисної протизапальної терапії препаратами ІГКС, вивчено особливості відповіді на заходи стаціонарної швидкодопоміжної терапії у хворих з врахуванням тривалості такого лікування. Незалежно від сумарної тривалості базисної терапії препаратами ІГКС у групах порівняння А і Б не виявлено розбіжностей за показниками клінічної картини та виразності бронхообструктивного синдрому у нападному періоді пБА. Навпаки, відмічена тенденція до дещо легшого перебігу нападів у дітей групи Б і кращої відповіді на швидкодопоміжну терапію [195], яка включала препарати системних ГКС, у порівнянні з хворими, які отримували ІГКС у період до двох років. Проте тривалість інфузійної терапії більше 3-х діб мала місце у 81,5 % випадків серед хворих, які отримували базисну протизапальну терапію впродовж трьох і більше років, на противагу 65,2 % хворих групи А ($p < 0,05$). На наш погляд, виявлені відмінності непрямо відображали тяжкість стану пацієнтів групи Б, зумовлену недостатнім контролем над симптомами пБА у періоді клінічного благополуччя. Як і в групах з альтернативним обсягом терапії препаратами ІГКС, хворі з більшою тривалістю їх застосування частіше отримували комбінацію β 2-агоністів з системними ГКС і холінолітиками, і лише 5,1 % хворим призначали комбінацію β 2-агоністів з холінолітиками без залучення системних ГКС. На тлі

загострення астми відбувалося загострення алергічного риніту, що відображалося у призначенні назальних форм ІГКС у 40,4 % хворих групи А і 58,2 % дітей групи Б ($p < 0,05$), місцевих судинно-звужувальних препаратів відповідно у 51,9 % та у 92,4 % ($p < 0,01$), та підкреслювало вищий рівень атопії у хворих групи Б.

У роботі проведено поглиблений аналіз показників вуглеводного обміну у групах дітей з альтернативною тривалістю призначення препаратів ІГКС у складі базисної терапії пБА. Таким чином, якщо глікемія натщесерце у дітей клінічних груп порівняння практично укладалася у межі нормальних значень, то засвоєння глюкози - було порушеним [196]. Так, при поступленні до стаціонару перевищення рівня глікемії натщесерце значення 5,5 ммоль/л визначалося у 45,0 % дітей групи А, 42,6 % хворих групи Б та у 46,7 % школярів контрольної групи, то через дві години після стандартного сніданку наведений рівень вмісту глюкози крові реєструвався відповідно у 71,4 %, 11,1 % спостережень ($p < 0,0001$), і не траплявся у жодному випадку в дітей контрольної групи. При виписці зі стаціонару повторне дослідження рівня глюкози у крові дозволило припустити, що саме у дітей, які сформували групу Б, виявлені зміни мали стійкий характер, оскільки вихідний рівень глікемії більше 5,5 ммоль/л спостерігався лише у 14,3 % пацієнтів групи А, проте у кожного третього хворого групи Б (32,3 %, $p < 0,05$), а порушення засвоєння глюкози (більше 5,5 ммоль/л через дві години після стандартного сніданку) мало місце у 62,5 % хворих групи Б і не визначалося у дітей групи А [197].

Більш глибокі порушення засвоєння глюкози у дітей групи Б відображалися у результатах визначення середнього вмісту IgGins, який у хворих групи А становив $17,3 \pm 3,78$ Од/мл, а групи Б – $22,8 \pm 3,61$ Од/мл та дітей контрольної групи – $15,5 \pm 3,69$ Од/мл (в усіх випадках $p > 0,05$). Орієнтуючись на нормальні значення вмісту IgGins у периферичній крові, які не повинні перевищувати 10 Од/мл, ми зауважили, що перевищення даної розподільчої точки мало місце у 41,7 % хворих групи А, 67,9 % пацієнтів групи Б ($p < 0,05$), а

вміст антитіл більше 11 Од/мл реєструвався відповідно у 38,9 % та 60,4 % випадків ($p < 0,05$). Порівняно до хворих групи А у представників групи Б статистично вірогідно зростали шанси надмірного утворення IgGIns вище 10 Од/мл: СШ=3,0, ВР=1,7, АР=26,4 % [198].

За дискретним аналізом розподілу показників індексу Рафальського отримано результати, які свідчили, що у хворих, які сумарно отримували ІГКС впродовж трьох років та більше, на тлі підвищеного у 2,2 разу рівня антитіл до інсуліну, обмін глюкози характеризується підвищеними показниками натщесерце та постпрандіальної гіперглікемії, а у дітей, які отримували ІГКС впродовж менше 2-х років, при виписці зі стаціонару індекс Рафальського свідчив про тенденцію до нормалізації показників гіперглікемії із відповідними коливаннями глікемічної кривої.

Аналіз показників вмісту в сироватці крові кортизолу, як і у групах з альтернативним обсягом терапії ІГКС, у хворих груп А і Б не виявив принципових розбіжностей, хоча у хворих групи А він становив у середньому $118,4 \pm 17,82$ нмоль/л, у дітей, які отримували ІГКС сумарно більше 3-х років, - $109,1 \pm 9,67$ нмоль/л ($p > 0,05$) та у дітей контрольної групи - $128,4 \pm 18,63$ нмоль/л ($p > 0,05$). Разом із тим, встановлений слабкий позитивний кореляційний зв'язок між терміном початку захворювання і вмістом кортизолу у крові ($r = 0,32$, $p = 0,01$) свідчив, що чим раніше розпочалася бронхіальна астма у дітей, тим нижчим був у них вміст кортизолу у крові [199] і, навпаки, при астмі пізнього дебюту, рівень кортизолу не зменшувався [200].

У роботі показано, що середні показники вмісту кальцію і фосфору у крові та сечі хворих із альтернативною тривалістю призначення препаратів ІГКС принципово не відрізнялися, що могло забезпечуватися, зокрема, напруженістю регуляторних систем [201]. Так, середній вміст вітаміну D у сироватці крові дітей групи А становив $44,7 \pm 1,95$ нг/мл, у дітей групи Б - $40,2 \pm 1,42$ нг/мл ($p = 0,05$), а у дітей групи контролю - $46,1 \pm 2,34$ нг/мл ($p_{Б:к} < 0,05$), що підкреслювало антагоністичну взаємодію між

глюкокортикостероїдами та вітаміном D [202]. Так, зменшення сироваткової концентрації вітаміну D нижче оптимальної (менше 30 нг/мл) у хворих групи Б відносно контрольної групи мало наступні показники ризику: СШ=6,1, ВР=1,8, АР=38,0 %. Отже, у хворих групи Б нормокальціємія на тлі зменшення концентрації вітаміну D в сироватці крові [203] досягалася за рахунок активації інших регуляторних систем.

Показано, що концентрація паратгормону у сироватці крові у середньому у хворих групи А становила $15,5 \pm 7,59$ пг/мл, групи Б – $17,2 \pm 6,96$ пг/мл та групи контролю – $41,1 \pm 12,20$ пг/мл ($p > 0,05$). Уміст паратгормону у сироватці крові, який перевищував 15 пг/мл, визначався у хворих групи Б у 20,8 % випадків і лише у 12,5 % хворих групи А ($p < 0,05$). Отже, зазначені результати свідчать про те, що підтримання нормального вмісту кальцію у сироватці крові у хворих групи Б досягався за рахунок підвищеного синтезу паратгормону на тлі зменшення концентрації вітаміну D в сироватці крові [204] внаслідок антагонізму між ним та ГКС препаратами.

На завершальному етапі роботи проведено кластерний аналіз результатів комплексного обстеження дітей, хворих на пБА з альтернативним обсягом або тривалістю використання препаратів ІГКС [205]. Показано, що найбільш виразні маркери кластеризації виявлені у представників третього кластеру, для якого характерним була виразніша тяжкість перебігу бронхіальної астми з раннім її початком, причому повсякчас з запаленням легеневої паренхіми, та утриманням упродовж усього періоду моніторингового спостереження недостатнього контролю над симптомами хвороби, що потребувало призначення більшого й тривалішого обсягу базисної протизапальної терапії. У цих пацієнтів частіше відмічалися прояви хронічного алергічного риніту з виразними його проявами, а також харчової алергії, хоча ця когорта дітей дещо частіше вигодовувалася сумішами аніж грудним молоком матері. Особливостями параклінічного обстеження даного кластеру хворих слід вважати дефіцит вітаміну D, підвищений уміст антитіл до інсуліну та

схильність до порушеної толерантності до вуглеводів. Водночас, у цих пацієнтів реєструвалася гіпервідповідь на інгаляційні β_2 -агоністи при пробі з фізичним навантаженням, що супроводжувалося підвищенням таких маркерів запального процесу та ремоделінгу бронхів як церулоплазміну, катіонних білків та ендотеліального фактору росту судин VEGF у надосадовій рідині мокротиння на тлі гіпогранулоцитарного характеру мокротиння.

Представники другого кластеру пацієнтів характеризувалися середньо-тяжким перебігом бронхіальної астми з помірним контролем симптомів захворювання, пізнім початком астми у вигляді хронічного обструктивного бронхіту. У цих пацієнтів траплялися непоодинокі випадки хронічного алергічного риніту з високою його оцінкою за TNSS-шкалою тяжкості симптомів захворювання, що поєднувалося з виразними проявами алергії на епідермальні чинники. До характерних ознак даного кластеру можна віднести утримання активного запального процесу за показником вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря, почасти нейтрофільного характеру за показниками мокротиння, причому зпідвищеною продукцією інтерлейкінів-5 та -8 у сироватці крові. Разом з тим, саме у цієї когорти пацієнтів реєструвалися найвищі рівні паратгормону та кортизолу у сироватці крові.

Обстежені діти, які сформували перший кластер, характеризувалися середніми показниками між другим та третім кластером. До характерних ознак даного кластеру слід віднести виснаження показників киснезалежного метаболізму еозинофілів крові при найвищому їх вмісті у мокротинні, високими показниками інтерлейкіну-6 та матриксної металопротеїнази-9 у надосадовій рідині мокротиння, схильністю до швидкого метаболізму за даними ацетиляторного тесту з сульфадимезином. Слід відмітити, що пацієнти цього кластеру були дещо меншими за віком й отримували ІГКС найкоротший період серед усіх обстежених дітей, хоча саме у них відмічалася найгірша

ефективність базисної протизапальної терапії за даними опитувальників щодо контрольованості симптомів бронхіальної астми.

Отже, виявлені відмінності за кластерним аналізом обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, дозволяють підтвердити мультифакторіальність даного захворювання, його певні особливості перебігу, зокрема, й особливості кальцій-фосфорного та вуглеводневого обміну.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. До питання регуляції фосфорно-кальцієвого гомеостазу на тлі базисного лікування глюкокортикостероїдами хворих на бронхіальну астму дітей. В: Матеріали наук.-практ.конф. з міжнар. участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей; 2019 Жов17-18; Чернівці.Київ; 2019, с.26-7
2. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції кальцієвого гомеостазу у школярів, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдними препаратами.In: International scientific and practical conference New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sep 25-26; Lublin, Poland.Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2020,p. 105-9.doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.29>
3. Buryniuk-Glovyak KP. Glycemia regulation and glyceimic type in children suffering from bronchial asthma. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету;2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 264.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено результати поглибленого вивчення клінічно-параклінічних особливостей персистування бронхіальної астми, зокрема, досліджені особливості регуляції та обміну глюкози та фосфорно-кальцієвого гомеостазу, у дітей, які отримують альтернативну за обсягом та тривалістю базисну протизапальну терапію препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів.

1. Показане зростання ризику необхідності у високих дозах ІГКС у дітей, які на першому році життя вигодовувалися штучними замінниками грудного молока (СШ=6,0, ВР=1,9, АР=38,4 %), були носіям В(III) групи крові за АВ0-системою (СШ=2,8, ВР=1,6, АР=24,9 %), за наявності в дітей фенотипу астми раннього дебюту (СШ=4,3, ВР=1,8, АР=33,5 %), а також при змішаній формі захворювання (СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,1 %). За сумарної тривалості використання ІГКС упродовж 3 років і більше у хворих, які у 45,8 % ($p=0,05$) мали А(II) групову приналежність крові, у чотири рази частіше (7,6 % проти 1,9 %, $p>0,05$) траплялися клінічні ознаки полівалентної алергії, а також зростали шанси тяжкого персистування астми (СШ=5,9, ВР=2,2, АР=41,1 %), коморбідності з алергічним ринітом (СШ=4,6, ВР=1,7, АР=33,4 %) та необхідності у призначенні обсягу базисного лікування у межах 3-ї сходинки за GINA (СШ=1,9, ВР=1,4, АР=15,3 %), проте контролю не вдавалося досягти у 67,7 % хворих ($p<0,05$). У хворих, які отримували високі дози ІГКС, визначено недостатній контроль над симптомами захворювання (СШ=8,0, ВР=2,1, АР=44,5 %), високий ризик полівалентної шкірної гіперчутливості (СШ=8,2, ВР=1,9, АР=40,9 %).

2. У хворих, які отримували високі дози ІГКС, вищими є шанси зростання сироваткової концентрації маркерів алергічного запалення, зокрема загального IgE > 600 МО/мл (СШ=3,2, ВР=1,8, АР=28,1 %), ІЛ-4 > 8 пг/мл (СШ=4,0, ВР=1,9, АР=33,0 %), ІЛ-5 > 6 пг/мл (СШ=2,5, ВР=1,5, АР=22,5 %), що у цілому співпадало з аналогічним ризиком у групі хворих з тривалістю

лікування ІГКС більше 3 років ($p < 0,05$). У 57,0 % дітей, які сумарно отримували ІГКС упродовж 3 і більше років, реєструвалась анемія ($p < 0,05$), гіпереозинофілія крові > 7 % (СШ=3,1, ВР=1,7, АР=27,6 %) з одночасним зниженням здатності даних гранулоцитів до фагоцитозу, виснаженням резерву на тлі напруження процесів їх киснезалежної мікробіцидності.

3. Спірографічні зміни у дітей на тлі застосування високих доз ІГКС характеризуються зниженням співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЕЛ (індекс Тиффно-Генслера) менше 0,8 ум.од., яке реєструється у 2,5 разу частіше, а при сумарній тривалості застосування ІГКС більше 3-х років зростають шанси зниження наведеного інтегрального показника $< 0,9$ ум.од (СШ=3,0, ВР=1,6, АР=26,6 %.). При проведенні бронхопровокаційної проби з фізичним навантаженням показана наявність гіперлабільності бронхів у хворих, які отримували високі дози ІГКС (шанси $ІБС > 15$ % становлять: СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,5 %; ризик $ІБД > 35$ % сягає: СШ=3,0, ВР=1,5, АР=25,3 %), та у дітей з тривалістю застосування ІГКС 3 роки і більше (шанси зростання ПЛБ > 15 % - СШ=2,1, ВР=1,4, АР=17,8 %).

4. Порушення засвоєння глюкози у вигляді рівня післяпрандіальної глікемії $> 5,5$ ммоль/л має місце у всіх хворих на тлі високих доз ІГКС зі збереженням ризику даної події при повторному обстеженні перед випискою зі стаціонару (СШ=4,0, ВР=1,9, АР=33,2 %), що асоціювалось з перевищенням допустимого рівня вмісту антитіл до інсуліну в сироватці крові у 2,6 рази. У групі хворих з тривалістю терапії ІГКС 3 роки і більше порушення засвоєння глюкози має стійкий характер, оскільки зберігається у 62,5 % випадків, проти жодного у групі порівняння ($p < 0,001$) на тлі надмірного утворення $IgGIns > 10$ Од/мл (СШ=3,0, ВР=1,7, АР=26,4 %), а також тенденції до зменшення вмісту кортизолу у крові ($p > 0,05$).

5. На тлі застосування високих доз ІГКС у складі базисної терапії астми у дітей зростає ризик гіперкальціємії $> 2,4$ ммоль/л (СШ=2,7, ВР=1,6, АР=24,1 %) та кальціурії $> 4,0$ ммоль/л (СШ=3,8, ВР=1,9, АР=32,4 %), при

зниженні сироваткового вмісту вітаміну D менше 30 нг/мл у кожного п'ятого хворого ($p < 0,05$) та паратгормону < 10 пг/мл у 80,0 % ($p < 0,05$) випадків. Тривале (сумарно більше 3-х років) застосування ІГКС супроводжується статистично значущим зменшенням вмісту вітаміну D у крові ($p < 0,05$) зі зростанням шансів його зниження < 30 нг/мл (СШ=6,1, ВР=1,8, АР=38,0 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям шкільного віку, хворим на персистувальну бронхіальну астму, необхідно контролювати рівень засвоєння глюкози та вміст антитіл до інсуліну із відповідним коригуючим втручанням за необхідності, у т.ч. перегляду складу протизапальної терапії з ширшим застосуванням препаратів, які контролюють нейтрофільне запалення.
2. На тлі застосування високих доз або за тривалого призначення препаратів ІГКС з метою контролю над симптомами астми, необхідна дотація вітаміном D у вікових дозах під контролем показників кальцію і фосфору у сироватці крові та сечі, а також оцінки концентрації 25(OH)-холекальциферолу у крові.
3. З метою прогнозування тяжких нападів бронхіальної астми у дітей рекомендовано враховувати запальні маркери крові та показники спірографії і при значеннях еозинофілів ≥ 250 клітин/мм³, нейтрофілів ≥ 5000 клітин/мм³ та показнику лабільності бронхів більше 30 % прогнозують ризик тяжких нападів бронхіальної астми (патент на корисну модель № 124386 UA МПК А61В 5/0205. Спосіб прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей. авт. Колоскова О.К., Тарнавська С.І., Буринюк-Глов'як Х.П., Крецу Н.М. – №u20109596; заявл. 02.10.2017 р., опубл. 10.04.2018 р., бюл. №7).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Global Initiative for Asthma; 2018[updated 2018; cited 2021 Feb 11].160 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
2. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):276-93. doi: [10.1164/rccm.201904-0903SO](https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0903SO)
3. Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, et al. Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):776-81. doi: [10.1016/j.jaip.2018.01.025](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.01.025)
4. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(5 Pt 1):571-9. doi: [10.1016/s0091-6749\(95\)70254-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70254-7)
5. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(6):595-600. doi: [10.1016/j.anai.2016.07.043](https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.07.043)
6. Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem.* 2010;110(6):1314-23. doi: [10.1002/jcb.22645](https://doi.org/10.1002/jcb.22645)
7. Issa-El-Khoury K, Kim H, Chan ES, Vander Leek T, Noya F. CSACI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):9. doi: [10.1186/s13223-015-0075-z](https://doi.org/10.1186/s13223-015-0075-z)
8. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):652-7. doi: [10.1210/jcem.85.2.6336](https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6336)

9. Zöllner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics* [Internet]. 2012[cited 2021 Feb 21];130(6):e1512-9. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/130/6/e1512.long>doi: [10.1542/peds.2012-1147](https://doi.org/10.1542/peds.2012-1147)
10. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(1):13. doi: [10.1186/1710-1492-7-13](https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-13)
11. Winter WE, Harris N, Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1 diabetes. *Clinical Diabetes*. 2002;20(4):183-91. doi:[10.2337/diaclin.20.4.183](https://doi.org/10.2337/diaclin.20.4.183)
12. Глоба ЄВ, Зелінська НБ. Використання аутоантитіл для диференційної діагностики різних типів цукрового діабету (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014;2:121-5.
13. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2010.06.019](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.019)
14. Kwda A, Gldc P, Bauı B, Kasr K, Us H, S W, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):411. doi: [10.1186/s12887-019-1760-8](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1760-8)
15. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009;181(9):E181-90. doi: [10.1503/cmaj.080612](https://doi.org/10.1503/cmaj.080612)
16. Hossny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, Soh JY, et al. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*[Internet]. 2016[cited 2021 Feb 12];9:26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982274/>doi: [10.1186/s40413-016-0117-0](https://doi.org/10.1186/s40413-016-0117-0)

17. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2006-15. doi: [10.1056/NEJMoa1014350](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014350)
18. Bergeron C, Al-Ramli W, Hamid Q. Remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(3):301-5. doi: [10.1513/pats.200808-089RM](https://doi.org/10.1513/pats.200808-089RM)
19. Ferreira SS, Oliveira MA, Tsujita M, Nunes FPB, Casagrande FB, Gomes E, et al. Insulin Modulates the Immune Cell Phenotype in Pulmonary Allergic Inflammation and Increases Pulmonary Resistance in Diabetic Mice. *Front Immunol*[Internet]. 2020[cited 2021 Feb 18];11:84. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00084/full> doi: [10.3389/fimmu.2020.00084](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00084)
20. Schofield M, Calhoun KH. Immunology of asthma. *Otolaryngol Clin N Am*. 2011;44(3):591-601. doi: [10.1016/j.otc.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.otc.2011.03.002)
21. Manise M, Holtappels G, Van Crombruggen K, Schleich F, Bachert C, Louis R. Sputum IgE and cytokines in asthma: relationship with sputum cellular profile. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2021 Feb 10];8(3):e58388. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058388>doi: [10.1371/journal.pone.0058388](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058388)
22. Deckers J, Madeira FB, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol*. 2013;34(11):540-7. doi: [10.1016/j.it.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2013.08.004)
23. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol*. 2017;38(12):942-54. doi: [10.1016/j.it.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003)
24. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:660-8. [10.1164/rccm.201504-0763PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0763PP)
25. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):872-97. doi: [10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x)
26. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention(for Adults and Children Older than 5 years). A pocket guide physicians and nurses[Internet]. Global Initiative for Asthma; 2015[updated 2015; cited 2021

Jan 17].28p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Pocket_2015.pdf

27. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD010406. doi: [10.1002/14651858.CD010406.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010406.pub3)

28. Budhathoki P, Shrestha DB, Rawal E, Khadka S. Corticosteroids in COVID-19: Is it Rational? A Systematic Review and Meta-Analysis. *SN Compr Clin Med*[Internet]. 2020[cited 2021 Jan14];1-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569091/> doi:[10.1007/s42399-020-00515-6](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00515-6)

29. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(2):213-23. doi: [10.1001/jamainternmed.2018.5849](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5849)

30. Shiroshita A, Shiba H, Tanaka Y, Nishi A, Sato K, Shirakawa C, et al. Effectiveness of Steroid Therapy on Pneumonic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*[Internet]. 2020[cited 2021 Jan 9];15:2539-47. Available from: <https://doi.org/10.2147/copd.s271844>doi:[10.2147/COPD.S271844](https://doi.org/10.2147/COPD.S271844)

31. Kim DY, Park JW, Jeoung D, Ro JY. Celastrol suppresses allergen-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model. *Eur J Pharmacol*. 2009;612(1-3):98-105. doi: [10.1016/j.ejphar.2009.03.078](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.03.078)

32. Hoch HE, Szeffler SJ. Intermittent steroid inhalation for the treatment of childhood asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):183-94. doi: [10.1586/1744666X.2016.1105741](https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1105741)

33. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J*. 2014;8:59-65. doi: [10.2174/1874306401408010059](https://doi.org/10.2174/1874306401408010059)

34. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between

the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev.* 2003;24(4):488-522. doi: [10.1210/er.2002-0006](https://doi.org/10.1210/er.2002-0006)

35. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoid: effects on gene transcription. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):247-54. doi: [10.1513/pats.200402-001MS](https://doi.org/10.1513/pats.200402-001MS)

36. Chanez P, Bourdin A, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Vignola AM. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):184-90. doi: [10.1513/pats.200402-006MS](https://doi.org/10.1513/pats.200402-006MS)

37. van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax.* 1999;54(5):403-8. doi: [10.1136/thx.54.5.403](https://doi.org/10.1136/thx.54.5.403)

38. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J.* 2006;27(1):172-87. doi: [10.1183/09031936.06.00048605](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00048605)

39. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals.* 2010;3(3):514-40. doi: [10.3390/ph3030514](https://doi.org/10.3390/ph3030514)

40. Gotshall RW. Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Drugs.* 2002;62(12):1725-39. doi: [10.2165/00003495-200262120-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-200262120-00003)

41. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):S94-138. doi: [10.1016/j.jaci.2007.09.043](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.043)

42. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[Internet]. Global Initiative for Asthma; 2014[updated 2014; cited 2021 Jan23].132p. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>

42. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA Jr, Gern J, et al. Asthma outcomes: exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3 Suppl):S34-48. doi: [10.1016/j.jaci.2011.12.983](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.983)
43. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405-13. doi: [10.1016/j.jaci.2006.11.639](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639)
44. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1454-61. doi: [10.1016/j.jaci.2007.03.022](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.022)
45. Pollack CV, Jr, Pollack ES, Baren JM, Smith SR, Woodruff PG, Clark S, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(9):934-40. doi: [10.1001/archpedi.156.9.934](https://doi.org/10.1001/archpedi.156.9.934)
46. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: The asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802-7. doi: [10.1183/09031936.00.16580200](https://doi.org/10.1183/09031936.00.16580200)
47. Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, Al-Ghamedi N, Al-Tannir M, Riaz M, et al. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: Double-Blind, randomized, controlled trial. *Chest.* 2014;145(4):772-8. doi: [10.1378/chest.13-2298](https://doi.org/10.1378/chest.13-2298)
48. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: An evidence-based evaluation. *Chest.* 2006;130(5):1301-11. doi: [10.1378/chest.130.5.1301](https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1301)
49. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(4):339-53. doi: [10.1056/NEJMoa0808907](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808907)
50. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled

corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 2):S1-53. doi: [10.1164/ajrccm.157.3.157315](https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.3.157315)

51. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(10):689-94. doi: [10.1056/NEJM200009073431003](https://doi.org/10.1056/NEJM200009073431003)

52. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest*. 2002;122(4):1208-13. doi: [10.1378/chest.122.4.1208](https://doi.org/10.1378/chest.122.4.1208)

53. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1231-6. doi: [10.1164/rccm.200410-1415OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200410-1415OC)

54. Khoo SM, Lim TK. Effects of inhaled versus systemic corticosteroids on exhaled nitric oxide in severe acute asthma. *Respir Med*. 2009;103(4):614-20. doi: [10.1016/j.rmed.2008.10.009](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.009)

55. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(22):2119-26. doi: [10.1001/jama.281.22.2119](https://doi.org/10.1001/jama.281.22.2119)

56. Brenner BE, Chavda KK, Camargo CA Jr. Randomized trial of inhaled flunisolide versus placebo among asthmatic patients discharged from the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2000;36(5):417-26. doi: [10.1067/mem.2000.110824](https://doi.org/10.1067/mem.2000.110824)

57. Nuhoglu Y, Atas E, Nuhoglu C, Iscan M, Ozcay S. Acute effect of nebulized budesonide in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:197-200.

58. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: Feasibility in young children with acute asthma. *Chest*. 1997;111(6):1519-25. doi: [10.1378/chest.111.6.1519](https://doi.org/10.1378/chest.111.6.1519)

59. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA Jr, Rowe BH. Inhaled

steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12(12):CD002316. doi: [10.1002/14651858.CD002316.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002316.pub2)

60. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):S94-138. doi: [10.1016/j.jaci.2007.09.043](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.043)

61. Raissy HH, Blake K. Does Use of Inhaled Corticosteroid for Management of Asthma in Children Make Them Shorter Adults? Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2013;26(2):99-101. doi: [10.1089/ped.2013.0244](https://doi.org/10.1089/ped.2013.0244)

62. Chee C, Sellahewa L, Pappachan JM. Inhaled corticosteroids and bone health. Open Respir Med J[Internet]. 2014[cited 2021 Jan 15];8:85-92. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319192/>doi: [10.2174/1874306401408010085](https://doi.org/10.2174/1874306401408010085)

63. Sannarangappa V, Jalleh R. Inhaled corticosteroids and secondary adrenal insufficiency. Open Respir Med J[Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 15];8:93-100. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319207/>doi: [10.2174/1874306401408010093](https://doi.org/10.2174/1874306401408010093)

64. Egbuonu F, Antonio FA, Edavalath M. Effect of inhaled corticosteroids on glycemic status. Open Respir Med J[Internet]. 2014[cited 2021 Jan 25];8:101-5. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319206/>doi: [10.2174/1874306401408010101](https://doi.org/10.2174/1874306401408010101)

65. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(3):469-78.

66. British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. Quick Reference Guide[Internet].British Thoracic Society; 2008[updated 2011 May; cited 2021 Jan18].23p. Available from: http://globalasthmanetwork.org/management/guides/bosnia_and_herzegovina/British%20guideline%20for%20asthma.pdf

67. White M, Crisalida T, Li H, Economides A, Kaliner M. Effects of long-term inhaled corticosteroids on adrenal function in patients with asthma. Ann Allergy

Asthma Immunol. 2006;96(3):437-44. doi: [10.1016/S1081-1206\(10\)60911-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60911-8)

68. Moghaddam KG, Rashidi N, Meybodi HA, Rezaie N, Montazeri M, Heshmat R, et al. The effect of inhaled corticosteroids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(3):314-8. doi: [10.4103/0253-7613.96300](https://doi.org/10.4103/0253-7613.96300)

69. Paton J, Jardine E, McNeil E, Beaton S, Galloway P, Young D, Donaldson M. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child.* 2006;91(10):808-13. doi: [10.1136/adc.2005.087247](https://doi.org/10.1136/adc.2005.087247)

70. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J.* 2003;21(4):633-6. doi: [10.1183/09031936.03.00306302](https://doi.org/10.1183/09031936.03.00306302)

71. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):941-55. doi: [10.1001/archinte.159.9.941](https://doi.org/10.1001/archinte.159.9.941)

72. Clark DJ, Clark RA, Lipworth BJ. Adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate given by large volume spacer to asthmatic children. *Thorax.* 1996;51(9):941-3. doi: [10.1136/thx.51.9.941](https://doi.org/10.1136/thx.51.9.941)

73. Pedersen S, Fuglsang G. Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur Respir J.* 1988;1(5):433-5.

74. Allen A. The relationship between fluticasone furoate systemic exposure and cortisol suppression. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(10):885-96. doi: [10.1007/s40262-013-0078-1](https://doi.org/10.1007/s40262-013-0078-1)

75. Casale TB, Nelson HS, Stricker WE, Raff H, Newman KB. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity with inhaled flunisolide and fluticasone propionate in adult asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(5):379-85. doi: [10.1016/S1081-1206\(10\)62918-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62918-3)

76. Rohatagi S, Luo Y, Shen L, Guo Z, Schemm C, Huang Y, et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel

inhaled corticosteroid, ciclesonide. *Am J Ther.* 2005;12(3):201-9.

77. Dahifar H, Faraji A, Ghorbani A, Mousavi F, Yassobi S. Hypocalcemia in healthy young girls in Tehran. *Arch Iran Med.* 2006;9(4):364-7.

78. Kasperk C, Bartl H. Disorders of calcium metabolism. *Internist (Berl).* 2014;55(11):1313-26. doi: [10.1007/s00108-014-3610-y](https://doi.org/10.1007/s00108-014-3610-y)

79. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):561-72. doi: [10.1016/j.beem.2011.05.008](https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.008)

80. Wasserman RH. Vitamin D and the intestinal absorption of calcium: a view and overview. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux F, editors. *Vitamin D*. 2nd ed. Academic Press; 2004, p. 411–28.

81. Hunt CD, Johnson KL. Calcium requirements: new estimations from men and women by cross sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1056-63. doi: [10.1093/ajcn/86.4.1054](https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.1054)

82. Mensenkamp AR, Hoenderop JG, Bindels RJ. Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(5):524-9. doi: [10.1097/01.mnh.0000242179.38739.fb](https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000242179.38739.fb)

83. Renkema KY, Nijenhuis T, van der Eerden BC, van der Kemp AW, Weinans H, van Leeuwen JP, et al. Hypervitaminosis D mediates compensatory Ca²⁺ hyperabsorption in TRPV5 knockout mice. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3188-95. doi: [10.1681/ASN.2005060632](https://doi.org/10.1681/ASN.2005060632)

84. Moe SM. Confusion on the complexity of calcium balance. *Semin Dial.* 2010;23(5):492-7. doi: [10.1111/j.1525-139X.2010.00771.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00771.x)

85. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.

86. German Nutrition Society. New Reference Values for Calcium. *Ann Nutr Metab.* 2013;63:186–192. doi: [10.1159/000354482](https://doi.org/10.1159/000354482)

87. Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockmans I, Van Herck E, Dijcks FA,

Ederveen AG, et al. Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms. *J Bone Miner Res.* 2003;18(10):1725-36. doi: [10.1359/jbmr.2003.18.10.1725](https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.10.1725)

88. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8. doi: [10.1210/jc.2010-2704](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704)

89. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: [10.1210/jc.2011-0385](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385)

90. Montgomery RK, Krasinski SD, Hirschhorn JN, Grand RJ. Lactose and lactase--who is lactose intolerant and why? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(2):S131-7. doi: [10.1097/MPG.0b013e31812e68f6](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812e68f6)

91. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res.* 2004;19(1):42-7. doi: [10.1359/JBMR.0301207](https://doi.org/10.1359/JBMR.0301207)

92. Jakusova L, Jesenak M, Schudichova J, Banovcin P. Bone metabolism in cow milk allergic children. *Indian Pediatr.* 2013;50(7):706. doi: [10.1007/s13312-013-0194-x](https://doi.org/10.1007/s13312-013-0194-x)

93. Schlemmer U, Frølich W, Prieto RM, Grases F. Phytate in foods and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(2):S330-75. doi: [10.1002/mnfr.200900099](https://doi.org/10.1002/mnfr.200900099)

94. Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(9):1263-70. doi: [10.1016/s0278-6915\(02\)00094-7](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00094-7)

95. Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Taketomi A. Hepatic osteodystrophy complicated with bone fracture in early infants with biliary atresia.

World J Hepatol. 2012;4(10):284-7. doi: [10.4254/wjh.v4.i10.284](https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i10.284)

96. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. Clin Endocrinol Metab. 1980;9(1):107-27. doi: [10.1016/s0300-595x\(80\)80023-5](https://doi.org/10.1016/s0300-595x(80)80023-5)

97. Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. Epilepsy Behav. 2006;9(4):601-5. doi: [10.1016/j.yebeh.2006.08.003](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.08.003)

98. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2005;112(5):277-86. doi: [10.1111/j.1600-0404.2005.00474.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00474.x)

99. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? Seizure. 2008;17(2):181-6. doi: [10.1016/j.seizure.2007.11.020](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.020)

100. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;292(1):G92-7. doi: [10.1152/ajpgi.00317.2006](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00317.2006)

101. Lee GS, Choi KC, Jeung EB. Glucocorticoids differentially regulate expression of duodenal and renal calbindin-D9k through glucocorticoid receptor-mediated pathway in mouse model. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;290(2):E299-307. doi: [10.1152/ajpendo.00232.2005](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00232.2005)

102. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. Cochrane Database Syst Rev[Internet]. 2014[cited 2021 Feb 17];(7):CD009471. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009471.pub2/full> doi: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858)

103. Toogood JH, Hodsman AB. Effects of inhaled and oral corticosteroids on bone. Ann Allergy. 1991;67(2 Pt 1):87-90.

104. Jehle PM. Steroid-induced osteoporosis: how can it be avoided? Nephrol Dial Transplant. 2003;18(5):861-4. doi: [10.1093/ndt/gfg067](https://doi.org/10.1093/ndt/gfg067)

105. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2001;16(3):581-8. doi: [10.1359/jbmr.2001.16.3.581](https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.3.581)

106. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest*. 2007;132(5):1599-607. doi: [10.1378/chest.07-1092](https://doi.org/10.1378/chest.07-1092)
107. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009;136(6):1456-65. doi: [10.1378/chest.08-3016](https://doi.org/10.1378/chest.08-3016)
108. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, Guglielmi G, Siviero P, Rossi S, et al. Effect of inhaled glucocorticoids and beta(2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: the EOLO study. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(2):137-43. doi: [10.1007/s00223-010-9392-x](https://doi.org/10.1007/s00223-010-9392-x)
109. Pujades-Rodríguez M, Smith CJ, Hubbard RB. Inhaled corticosteroids and the risk of fracture in chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2007;100(8):509-17. doi: [10.1093/qjmed/hcm056](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm056)
110. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet*. 2000;355(9213):1399-403. doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)02138-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02138-3)
111. Kumar SS, Nandlal B. Effects of asthma and inhalation corticosteroids on the dental arch morphology in children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2012;30(3):242-9. doi: [10.4103/0970-4388.105018](https://doi.org/10.4103/0970-4388.105018)
112. Ferreira SS, Oliveira MA, Tsujita M, Nunes FPB, Casagrande FB, Gomes E, Russo M, Tavares de Lima W, Martins JO. Insulin Modulates the Immune Cell Phenotype in Pulmonary Allergic Inflammation and Increases Pulmonary Resistance in Diabetic Mice. *Front Immunol* [Internet]. 2020[cited 2021 Feb 16];11:84. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00084/full>doi: [10.3389/fimmu.2020.00084](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00084)
113. Tosca MA, Silòvestri M, D'Annunzio G, Lorini R, Rossi GA, Ciprandi G. May T1 diabetes mellitus protect from asthma? *Allergol Immunopathol (Madr)*.

2013;41(5):288-91. doi: [10.1016/j.aller.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.10.009)

114. d'Annunzio G, Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, Romanisio G, Lorini R, Rossi GA, et al. Type 1 diabetes mellitus and asthma: A follow-up study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):225-7. doi: [10.1016/j.aller.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.aller.2014.01.005)

115. Carvalho VF, Barreto EO, Arantes ACS, Serra MF, Ferreira TPT, Jannini-Sá YAP, Hogaboam CM, Martins MA, Silva PMR. Diabetes Downregulates Allergen-Induced Airway Inflammation in Mice. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2021 Feb 10];2018:6150843. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/6150843/> doi: [10.1155/2018/6150843](https://doi.org/10.1155/2018/6150843)

116. Bottini N, Fontana L. Asthma and diabetes. *Lancet*. 1999;354(9177):515-6. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)75552-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)75552-5)

117. Petersons CJ, Mangelsdorf BL, Jenkins AB, Poljak A, Smith MD, Greenfield JR, et al. Effects of low-dose prednisolone on hepatic and peripheral insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal adiposity in patients with inflammatory rheumatologic disease. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2822-9. doi: [10.2337/dc12-2617](https://doi.org/10.2337/dc12-2617)

118. Marco J, Calle C, Román D, Díaz-Fierros M, Villanueva ML, Valverde I. Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man. *N Engl J Med*. 1973;288(3):128-31. doi: [10.1056/NEJM197301182880305](https://doi.org/10.1056/NEJM197301182880305)

119. Faul JL, Cormican LJ, Tormey VJ, Tormey WP, Burke CM. Deteriorating diabetic control associated with high-dose inhaled budesonide. *Eur Respir J*. 1999;14(1):242-3. doi: [10.1183/09031936.99.141](https://doi.org/10.1183/09031936.99.141)

120. Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kuschner WG. The effect of an inhaled corticosteroid on glucose control in type 2 diabetes. *Clin Med Res*. 2009;7(1-2):14-20. doi: [10.3121/cm.2009.824](https://doi.org/10.3121/cm.2009.824)

121. British Thoracic Society. Updated BTS/SIGN national Guideline on the management of asthma[Internet]. British Thoracic Society; 2019. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/news/2019/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma-2019/>

122. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD007720. doi: [10.1002/14651858.CD007720.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007720.pub3)
123. Ferreira SS, Nunes FPB, Casagrande FB, Martins JO. Insulin Modulates Cytokine Release, Collagen and Mucus Secretion in Lung Remodeling of Allergic Diabetic Mice. *Front Immunol*[Internet]. 2017[cited 2021 Jan 23];8:633. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00633/full>doi: [10.3389/fimmu.2017.00633](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00633)
124. Martins JO, Campos CA, Cruz JW, Manzolli S, Alves VA, Vianna EO, Jancar S, Sannomiya P. Insulin modulates cytokine release and selectin expression in the early phase of allergic airway inflammation in diabetic rats. *BMC Pulm Med*[Internet]. 2010[cited 2021 Jan 19];10:39. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-10-39> doi: [10.1186/1471-2466-10-39](https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-39)
125. Bostick JW, Zhou L. Innate lymphoid cells in intestinal immunity and inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(2):237-52. doi: [10.1007/s00018-015-2055-3](https://doi.org/10.1007/s00018-015-2055-3)
126. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ, Gale EA. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. *Lancet*[Internet]. 1999[cited 2021 Feb 11];353(9167):1850. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(99\)00988-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(99)00988-5)doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)00988-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)00988-5)
127. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J Pediatr*. 2000;137(4):470-4. doi: [10.1067/mpd.2000.109109](https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109109)
128. Keeton AB, Amsler MO, Venable DY, Messina JL. Insulin signal transduction pathways and insulin-induced gene expression. *J Biol Chem*. 2002;277(50):48565-73. doi: [10.1074/jbc.M207837200](https://doi.org/10.1074/jbc.M207837200)
129. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential antiinflammatory

role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology*. 2007;148(1):346-53. doi: [10.1210/en.2006-0686](https://doi.org/10.1210/en.2006-0686)

130. Iwasaka H, Noguchi T. Th1/Th2 balance in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Nihon Rinsho*. 2004;62(12):2237-43.

131. Bretscher PA. On the mechanism determining the TH1/TH2 phenotype of an immune response, and its pertinence to strategies for the prevention, and treatment, of certain infectious diseases. *Scand J Immunol*. 2014;79(6):361-76. doi: [10.1111/sji.12175](https://doi.org/10.1111/sji.12175)

132. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2010.06.019](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.019)

133. James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23(5):403-20. doi: [10.1089/jop.2006.0067](https://doi.org/10.1089/jop.2006.0067)

134. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA*. 1997;277(9):722-7.

135. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*. 2006;61(5):518-26. doi: [10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x)

136. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest*. 2004;126(1):213-9. doi: [10.1378/chest.126.1.213](https://doi.org/10.1378/chest.126.1.213)

137. Berger WE. Ciclesonide: a closer look at its systemic and oropharyngeal safety profile. *Curr Drug Saf*. 2006;1(3):265-70. doi: [10.2174/157488606777934422](https://doi.org/10.2174/157488606777934422)

138. Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J*. 2013;42(1):79-86. doi: [10.1183/09031936.00080912](https://doi.org/10.1183/09031936.00080912)

139. Lelii M, Principi N, Esposito S. Transient symptomatic hyperglycaemia secondary to inhaled fluticasone propionate in a young child. *BMC Pulm*

Med[Internet]. 2016[cited 2021 Feb 18];16:9. Available from:<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0170-z> doi: [10.1186/s12890-016-0170-z](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0170-z)

140. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case-control study. *Chest*. 2013;144(6):1788-94. doi: [10.1378/chest.13-0871](https://doi.org/10.1378/chest.13-0871)

141. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case-control study. *Chest*. 2013;144(6):1788-94. doi: [10.1378/chest.13-0871](https://doi.org/10.1378/chest.13-0871)

142. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 №868[Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2013[цитовано 2021 Січ 27].
Доступно:<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>

143. Bousquet J, Busse WW. Section 1. EPR-3 versus GINA 2008 Guidelines - Asthma Control and Step 3 Care: Highlights of the Asthma Summit 2009: Beyond the Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3(2):16-22. doi:[10.1097/WOX.0b013e3181cb90c3](https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181cb90c3)

144. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. doi:[10.1183/09031936.00138707](https://doi.org/10.1183/09031936.00138707)

145. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest*. 2002;122(6):2217-23. doi: [10.1378/chest.122.6.2217](https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2217)

146. Дементьева МП. Исследование функции внешнего дыхания. Клиническая интерпретация данных спирографии. Владивосток; 1995. 49 с.

147. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.

148. World Medical Association. World Medical Association Declaration of

Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4. doi:[10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)

149. Chen YL, Chen JC, Lin TM, Huang TJ, Wang ST, Lee MF, et al. ABO/secretor genetic complex is associated with the susceptibility of childhood asthma in Taiwan. Clin Exp Allergy. 2005;35(7):926-32. doi: [10.1111/j.1365-2222.2005.02278.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02278.x)

150. Khetsuriani NG, Gamkrelidze AG. Erythrocyte antigens as immunogenetic markers of respiratory atopic diseases in Georgians. J Investig Allergol Clin Immunol. 1995;5(1):35-9.

151. Carlson M, Venge P, Lampinen M. C3b-induced eosinophil degranulation involves PI3-kinases and is inhibited by protein kinase C activity. APMIS. 2011;119(2):119-26. doi: [10.1111/j.1600-0463.2010.02701.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02701.x)

152. Kwda A, Glde P, Bauj B, Kasr K, Us H, S W, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. BMC Pediatr. 2019;19(1):411. doi: [10.1186/s12887-019-1760-8](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1760-8)
дубль 14

153. Bains P, Dogra A. Skin prick test in patients with chronic allergic skin disorders. Indian J Dermatol. 2015;60(2):159-64. doi: [10.4103/0019-5154.152513](https://doi.org/10.4103/0019-5154.152513)

154. Rasool R, Shera IA, Nissar S, Shah ZA, Nayak N, Siddiqi MA, et al. Role of skin prick test in allergic disorders: a prospective study in kashmiri population in light of review. Indian J Dermatol. 2013;58(1):12-7. doi: [10.4103/0019-5154.105276](https://doi.org/10.4103/0019-5154.105276)

155. Яровой СП. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(2 ч 3):286-8.

156. Kwda A, Glde P, Bauj B, Kasr K, Us H, S W, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. BMC Pediatr. 2019;19(1):411. doi: [10.1186/s12887-019-1760-8](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1760-8)

157. Abul MH, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and

management. *Allergol Int.* 2019;68(2):150-7. doi: [10.1016/j.alit.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.007)

158. Finkelstein Y, Bournissen FG, Hutson JR, Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J Asthma.* 2009;46(9):900-5. doi:[10.3109/02770900903199961](https://doi.org/10.3109/02770900903199961)

159. Al-Moamary MS, Alhaider SA, Alangari AA, Idrees MM, Zeitouni MO, Al Ghobain MO, et al. The Saudi Initiative for Asthma - 2021 Update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children. *Ann Thorac Med.* 2021;16(1):4-56. doi: [10.4103/atm.ATM_697_20](https://doi.org/10.4103/atm.ATM_697_20)

160. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2014[cited 2021 Feb 27];7:CD010283. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010283.pub2/epdf/full>doi: [10.1002/14651858.CD010283.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010283.pub2)

161. Fainardi V, Saglani S. An approach to the management of children with problematic severe asthma. *Acta Biomed*[Internet]. 2020[cited 2021 Jan22];91(3):e2020055. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717010/pdf/ACTA-91-55.pdf>doi: [10.23750/abm.v91i3.9603](https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.9603)

162. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2017[cited 2021 Feb 10];11(11):CD003898. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485984/pdf/CD003898.pdf>doi : [10.1002/14651858.CD003898.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003898.pub6)

163. Zhang B, Jin R, Guan RZ, Lin RJ, Chang DY, Zhang LH, et al. Evaluation of the efficacy of Chinese Children's Asthma Action Plan on the long-term management of children with asthma at home. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(46):3702-5. doi: [10.3760/cma.j.ch112137-20200408-01125](https://doi.org/10.3760/cma.j.ch112137-20200408-01125)

164. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):372-80. doi: [10.1111/bcp.12637](https://doi.org/10.1111/bcp.12637)
165. Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(Suppl 2):26-36. doi: [10.1159/000457920](https://doi.org/10.1159/000457920)
166. Bener A, Ehlayel MS, Alsowaidi S, Sabbah A. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39(10):337-43.
167. Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):848-55. doi: [10.1111/cea.12939](https://doi.org/10.1111/cea.12939)
168. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):489-500. doi: [10.1016/j.jaip.2014.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.022)
169. . Chauhan BF, Chartrand C, Chroinin MN, Milan SJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2015[cited 2021 Jan14];11:CD007949.Available from:<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007949.pub2/epdf/full>doi: [10.1002/14651858.CD007949.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007949.pub2)
170. Smith H, Horney D, Jones C, Goubet S, Mukhopadhyay S, Frew A. Pragmatic randomized controlled trial of an allergy intervention for children aged 6–16 with asthma and rhinitis in general practice. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1227-35. doi:[10.1111/cea.12781](https://doi.org/10.1111/cea.12781)
171. Garcia-Marcos L, Martinez FD. Multitrigger versus episodic wheeze in toddlers: new phenotypes or severity markers? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):489-90. doi:[10.1016/j.jaci.2010.06.037](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.037)
172. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1336-42.doi: [10.1016/j.jaci.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.005)
173. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Leonardi S, Marseglia GL. Measuring

inflammation in paediatric severe asthma: biomarkers in clinical practice. *Breathe* (Sheff)[Internet]. 2020[cited 2021 Jan23];16(1):190301. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249787/pdf/EDU-0301-2019.pdf>doi: [10.1183/20734735.0301-2019](https://doi.org/10.1183/20734735.0301-2019)

174. Normansell R, Walker S, Milan S, Walters E, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2014[cited 2021 Feb 22];1:CD003559. Available from:<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003559.pub4/epdf/full>doi:[10.1002/14651858.CD003559.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4)

175. Punnonen J, Yssel H, de Vries JE. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4+ or CD8+ T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt 1):792-801.doi:[10.1016/s0091-6749\(97\)70276-8](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70276-8)

176. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2019[cited 2021 Jan19]. 37 p. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>

177. Lo DKH, Beardsmore CS, Roland D, Richardson M, Yang Y, Danvers L, et al. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study. *Thorax*[Internet]. 2020[cited 2021 Feb25];75(2):101. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/75/2/101.full.pdf>doi:[10.1136/thoraxjnl-2019-213068](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213068)

178. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):664-70. doi:[10.1016/j.jaip.2014.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.010)

179. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children - a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(6):778-87. doi:[10.1002/ppul.24317](https://doi.org/10.1002/ppul.24317)

180. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the

key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*[Internet]. 2018[cited 2021 Feb 13];19(1):113. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992661/pdf/12931_2018_Article_813.pdfdoi:[10.1186/s12931-018-0813-0](https://doi.org/10.1186/s12931-018-0813-0)

181. Boeschoten SA, Boehmer AL, Merkus PJ, van Rosmalen J, de Jongste JC, Fraaij PLA, et al. Risk factors for intensive care admission in children with severe acute asthma in the Netherlands: a prospective multicentre study. *ERJ Open Res*[Internet]. 2020[cited 2021 Jan 21];6(3):00126-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430140/pdf/00126-2020.pdf>doi: [10.1183/23120541.00126-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00126-2020)

182. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2010.06.019](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.019)

183. Dietert RR, Zelikoff JT. Identifying patterns of immune-related disease: use in disease prevention and management. *World J Pediatr*. 2010;6(2):111-8. doi: [10.1007/s12519-010-0026-1](https://doi.org/10.1007/s12519-010-0026-1)

184. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, et al. Drugs and therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):163-70. doi: [10.1001/jamapediatrics.2015.3526](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3526)

185. Hollams EM. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):228-34. doi: [10.1097/aci.0b013e3283534a32](https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3283534a32)

186. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Evid Based Child Health*. 2014;9(4):931-1046. doi: [10.1002/ebch.1989](https://doi.org/10.1002/ebch.1989)

187. Kurahashi I, Matsunuma A, Kawane T, Abe M, Horiuchi N. Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK1) cells treated with 1 α ,25-dihydroxyvitamin

D3. *Endocrine*. 2002;17(2):109-18. doi:[10.1385/endo:17:2:109](https://doi.org/10.1385/endo:17:2:109)

188. Dhawan P, Christakos SJ. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *Cell Biochem*. 2010;110(6):1314-23. doi:[10.1002/jcb.22645](https://doi.org/10.1002/jcb.22645)

189. Giustina AD, Landi M, Bellini F, Bosoni M, Ferrante G, Onorari M, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organ J*[Internet]. 2014[cited 2021 Jan11];7(1):27. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363348/pdf/40413_2014_Article_75.pdfdoi: [10.1186/1939-4551-7-27](https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-27)

190. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1320-7. doi: [10.1183/09031936.00029011](https://doi.org/10.1183/09031936.00029011)

191. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Mobile Airways Sentinel Network (MASK) Study Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):864-79. doi: [10.1016/j.jaci.2018.08.049](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.049)

192. Lakshminarasappa DS, Chandrasekaran V, Kandasamy P. Co-morbid anxiety and depression in childhood asthma and its effect on symptom control: a cross sectional study. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(2):378-83. doi:[10.1002/ppul.25180](https://doi.org/10.1002/ppul.25180)

193. De Jong HJI, Voorham J, Scadding GK, Bachert C, Canonica GW, Smith P, et al. Evaluating the real-life effect of MP-AzeFlu on asthma outcomes in patients with allergic rhinitis and asthma in UK primary care. *World Allergy Organ J*[Internet]. 2020[cited 2021 Feb24];13(12):100490. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753940/pdf/main.pdf>doi:[10.1016/j.waojou.2020.100490](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100490)

194. Chen Q, Zhong X, Acosta L, Divjan A, Rundle A, Goldstein IF, et al. Allergic sensitization patterns identified through latent class analysis among children

with and without asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:212-8. doi:[10.1016/j.anai.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.006)

195. Andrews AL, Simpson AN, Basco WT Jr, Teufel RJ 2nd. Asthma medication ratio predicts emergency department visits and hospitalizations in children with asthma. *Medicare Medicaid Res Rev*[Internet]. 2013[cited 2021 Jan13];3(4):mmrr.003.04.a05. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011648/pdf/mmrr2013-003-04-a05.pdf>doi: [10.5600/mmrr.003.04.a05](https://doi.org/10.5600/mmrr.003.04.a05)

196. Duse M, Santamaria F, Verga MC, Bergamini M, Simeone G, Leonardi L, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *Ital J Pediatr*[Internet]. 2021[cited 2021 Feb18];47(1):97. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8058583/pdf/13052_2021_Article_1013.pdfdoi:[10.1186/s13052-021-01013-8](https://doi.org/10.1186/s13052-021-01013-8)

197. Gazit V, Tasher D, Hanukoglu A, Landau Z, Ben-Yehuda Y, Somekh E, et al. Atopy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(12):858-61.

198. Klamt S, Vogel M, Kapellen TM, Hiemisch A, Prenzel F, Zachariae S, et al. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):493-503. doi: [10.1111/pedi.12298](https://doi.org/10.1111/pedi.12298)

199. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*[Internet]. 2011[cited 2021 Feb18];7(1):13. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177893/pdf/1710-1492-7-13.pdf>doi:[10.1186/1710-1492-7-13](https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-13)

200. Zollner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school

children. *Pediatrics*[Internet]. 2012[cited 2021 Jan11];130(6):e1512. Available from:<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/130/6/e1512.full.pdf>doi : [10.1542/peds.2012-1147](https://doi.org/10.1542/peds.2012-1147)

201. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2014[cited 2021 Jan23];7:CD009471. Available from:<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009471.pub2/epdf/full> doi: [10.1002/14651858.CD009471.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009471.pub2)

202. Tse SM, Kelly HW, Litonjua AA, Van Natta ML, Weiss ST, Tantisira KG. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clinical Immunology*. 2012;130(1):53-60. doi:[10.1016/j.jaci.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.005)

203. Kwda A, Glde P, Bauj B, Kasr K, Us H, Wijeratne S, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. *BMC Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2021 Feb10];19(1):411. Available from:<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-019-1760-8.pdf>doi: [10.1186/s12887-019-1760-8](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1760-8)

204. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019[cited 2021 Jan26];6(6):CD010126. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6564081/pdf/CD010126.pdf>doi : [10.1002/14651858.CD010126.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010126.pub2)

205. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):382-9. doi:[10.1016/j.jaci.2010.11.015](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.015)

206. ShakhovaO, Buryniuk-GlovyakK, LobanovaT. Peculiarities of Bronchial

Hyperactivity in Children with the Phenotype of Late Onset Asthma Depending On Acetylation Status. *International Journal of Medical Science and Innovative Research*. 2018;3(6):245-51.

207. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Korotun O, Buryniuk Glovjak K, Diak I M. Peculiarities of Clinical Effectiveness of the Anti-Inflammatory Treatment in Childhood Asthma Depending On Airway Remodeling Risk. *International Journal of Medical Science and Innovative Research*. 2018;3(5):214-22.

208. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Buryniuk-Glovyak K, Korotun O, Shchudrova T. Clinical and spirographic features of bronchial asthma in schoolchildren depending on the different regimens of basic anti-inflammatory therapy. *Wiad Lek*. 2020;73(1):31-5. doi:[10.36740/WLek202001105](https://doi.org/10.36740/WLek202001105)

209. Буринюк-Глов'як ХП, Колоскова ОК. Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(1):47-51. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199126>

210. Буринюк-Глов'як ХП, Ортеменка ЄП. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків. *ScienceRise: MedicalScience*. 2019;6:26-31. doi: [10.15587/2519-4798.2019.185635](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.185635)

211. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників, у дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму. In: 4th International Scientific Conference, Science progress in European countries: new concepts and modern solutions; 2018 Dec 28; Stuttgart, Germany. Stuttgart: ORT Publishing and The Center for Scientific Research; 2018, 122-30.

212. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персистувальну бронхіальну астму школярів. In: 5th International conference Science and society; 2018 Jun 15; Hamilton, Canada.

Hamilton: Accent Graphics Communications & Publishing; 2018, p. 293-307.

213. Буринюк-Глов'як ХП, Мислицька ГО. Особливості перебігу нападів бронхіальної астми у дітей за різної схеми базисного протизапального лікування. В: Матеріали V Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. ВІМСО Journal. 2018;2018:293.

214. Buryniuk-Golovyak KP. Peculiarities of bronchial asthma treatment in children with comorbid chronic allergic rhinitis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют11,13,18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 304.

215. Буринюк-Глов'як ХП. Щодо можливої участі процесів ремоделінгу бронхів у коморбідному перебігу бронхіальної астми і алергічного риніту у дітей шкільного віку. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:318.

216. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Буринюк ХП, Микалюк ЛВ, Копчук ТГ. Проблеми менеджменту бронхіальної астми за коморбідного перебігу з хронічним алергічним ринітом. В: Матеріали II Конгресу дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю Актуальні питання дитячої оториноларингології; 2018 Жов 12-13; Київ. Київ; 2018, с. 26-7.

217. Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції окремих гормонів у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 283.

218. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Гарас МН. Імунологічні

характеристики фенотипу тяжкої бронхіальної астми у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(3):25-6.

219. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. До питання регуляції фосфорно-кальцієвого гомеостазу на тлі базисного лікування глюкокортикостероїдами хворих на бронхіальну астму дітей. В: Матеріали наук.-практ.конф. з міжнар. участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей; 2019 Жовт 17-18; Чернівці.Київ; 2019, с.26-7

220. Буринюк-Глов'як КП. Значение содержания кальция и глюкозы а также кортизол-продуцирующей функции надпочечников, в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, у детей школьного возраста. In:XXII International scientific and practical conference Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice; 2020 Jun22-23; Helsinki, Finland. Helsinki; 2020, p. 132-4.

221. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Крецу НМ. Особливості персистування бронхіальної астми у школярів залежно від кортизол-продукуючої функції надниркових залоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(2):128-133.doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100600.

222. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції кальцієвого гомеостазу у школярів, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдними препаратами.In: International scientific and practical conference New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sep 25-26; Lublin, Poland.Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2020,p. 105-9.doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.29>

223. Buryniuk-Glovyak KP. Glycemia regulation and glycemic type in children suffering from bronchial asthma. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету;2021 Лют 08, 10, 15;

Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 264.

224. Колоскова ОК,Тарнавська СІ,Буринюк-Глов'як ХП,Крецу НМ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей. Патент України № 124386. 2018 Кві 10.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Shakhova O, Buryniuk-Glovyak K, Lobanova T. Peculiarities of Bronchial Hyperactivity in Children with the Phenotype of Late Onset Asthma Depending On Acetylation Status. *International Journal of Medical Science and Innovative Research*. 2018;3(6):245-51.
2. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Korotun O, Buryniuk Glovjak K, Diakl M. Peculiarities of Clinical Effectiveness of the Anti-Inflammatory Treatment in Childhood Asthma Depending On Airway Remodeling Risk. *International Journal of Medical Science and Innovative Research*. 2018;3(5):214-22.
3. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Buryniuk-Glovyak K, Korotun O, Shchudrova T. Clinical and spirographic features of bronchial asthma in schoolchildren depending on the different regimens of basic anti-inflammatory therapy. *Wiad Lek*. 2020;73(1):31-5. doi:[10.36740/WLek202001105](https://doi.org/10.36740/WLek202001105)
4. Буринюк-Глов'як ХП, Колоскова ОК. Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(1):47-51. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199126>
5. Буринюк-Глов'як ХП, Ортеменка ЄП. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків. *ScienceRise: MedicalScience*. 2019;6:26-31. doi: [10.15587/2519-4798.2019.185635](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.185635)
6. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників, у дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму. In: 4th International Scientific Conference, Science progress in European countries: new concepts and modern solutions; 2018 Dec 28; Stuttgart, Germany. Stuttgart: ORT Publishing and The Center for Scientific Research; 2018, 122-30.

7. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персисту вальну бронхіальну астму школярів. In: 5th International conference Science and society; 2018 Jun 15; Hamilton, Canada. Hamilton: Accent Graphics Communications & Publishing; 2018, p. 293-307.

8. Буринюк-Глов'як ХП, Мислицька ГО. Особливості перебігу нападів бронхіальної астми у дітей за різної схеми базисного протизапального лікування. В: Матеріали V Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. ВІМСО Journal. 2018;2018:293.

9. Buryniuk-Golovyak KP. Peculiarities of bronchial asthma treatment in children with comorbid chronic allergic rhinitis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11,13,18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 304.

10. Буринюк-Глов'як ХП. Щодо можливої участі процесів ремоделінгу бронхів у коморбідному перебігу бронхіальної астми і алергічного риніту у дітей шкільного віку. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:318.

11. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Буринюк ХП, Микалюк ЛВ, Копчук ТГ. Проблеми менеджменту бронхіальної астми за коморбідного перебігу з хронічним алергічним ринітом. В: Матеріали II Конгресу дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю Актуальні питання дитячої оториноларингології; 2018 Жов 12-13; Київ. Київ; 2018, с. 26-7.

12. Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції окремих гормонів у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального

закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 283.

13. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Гарас МН. Імунологічні характеристики фенотипу тяжкої бронхіальної астми у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(3):25-6.

14. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. До питання регуляції фосфорно-кальцієвого гомеостазу на тлі базисного лікування глюкокортикостероїдами хворих на бронхіальну астму дітей. В: Матеріали наук.-практ.конф. з міжнар. участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей; 2019 Жов17-18; Чернівці.Київ; 2019, с.26-7

15. Буринюк-Глов'як КП. Значение содержания кальция и глюкозы а также кортизол-продуцирующей функции надпочечников, в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, у детей школьного возраста. In:XXII International scientific and practical conference Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice; 2020 Jun22-23; Helsinki, Finland. Helsinki; 2020, p. 132-4.

16. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Крецу НМ. Особливості персистування бронхіальної астми у школярів залежно від кортизол-продукууючої функції надниркових залоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(2):128-133.doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100600.

17. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції кальцієвого гомеостазуу школярів, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдними препаратами.In: International scientific and practical conference New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sep 25-26; Lublin, Poland.Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2020,p. 105-9.doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.29>

18. Buryniuk-Glovyak KP. Glycemia regulation and glycemic type in

children suffering from bronchial asthma. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 264.

19. Колоскова ОК,Тарнавська СІ,Буринюк-Глов'як ХП,Крецу НМ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей. Патент України № 124386. 2018 Кві 10.

Еквіпотентні дози інгаляційних глюкокортикостероїдів

	Children aged 0-4 years	Children aged 5-11 years	Individuals aged ≥12 years
Beclomethasone HFA	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: NA ○ Mediumdose: NA ○ Highdose: NA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 80-160 µg ○ Mediumdose: 160-320 µg ○ Highdose: >320 µg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 80-240 µg ○ Mediumdose: 240-480 µg ○ Highdose: >480 µg
Budesonide powder for inhalation	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: NA ○ Mediumdose: NA ○ Highdose: NA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 180-400 µg ○ Mediumdose: 400-800 µg ○ Highdose: >800 µg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 180-600 µg ○ Mediumdose: 600-1200 µg ○ Highdose: >1200 µg
	○	○	○
Budesonide inhalation suspension	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 0.25-0.5 mg ○ Mediumdose: 0.5-1 mg ○ Highdose: >1 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 0.5 mg ○ Mediumdose: 1 mg ○ Highdose: 2 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: NA ○ Mediumdose: NA ○ Highdose: NA
Flunisolide	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: NA ○ Mediumdose: NA ○ Highdose: NA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 160 µg ○ Mediumdose: 320 µg ○ Highdose: >640 µg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 320 µg ○ Mediumdose: 320-640 µg ○ Highdose: >640 µg
Fluticasone HFA/metered dose inhaler (MDI)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 176 µg ○ Mediumdose: 176-352 µg ○ Highdose: 352 µg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 88-176 µg ○ Mediumdose: 176-352 µg ○ Highdose: >352 µg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 88-264 µg ○ Mediumdose: 264-440 µg ○ Highdose: >440 µg
Fluticasone dry powder inhaler (DPI)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: NA ○ Mediumdose: NA ○ Highdose: NA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 100-200 µg ○ Mediumdose: 200-400 µg ○ Highdose: >400 µg 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 100-300 µg ○ Mediumdose: 300-500 µg ○ Highdose: >500 µg
Mometasone DPI	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: NA ○ Mediumdose: NA ○ Highdose: NA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: NA ○ Mediumdose: NA ○ Highdose: NA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lowdose: 200 µg ○ Mediumdose: 400 µg ○ Highdose: >400 µg

**ВИРАЗНІСТЬ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ В НАПАДНОМУ ПЕРІОДІ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

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

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

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

Додаток Г (продовження)

Інструментальна оцінка ступеню контролю

Бали	0	1	2	3	4	Сума балів (2)
ФОВ1 (% 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%	
ФОВ1 (% 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 кількість балів = сума балів (1) + сума балів (2):

До призначення:

Після призначення:

**Результати кластерного аналізу результатів комплексного обстеження
хворих на бронхіальну астму дітей**

	Cluster - No. 1	Cluster - No. 2	Cluster - No. 3
Середній вік, роки	10,2698	11,6552	12,3333
Стать	1,2937	1,3793	1,3333
Місце мешкання	1,5952	1,4483	1,6667
Тяжкість БА, ступінь	3,2857	3,1724	3,3333
Дебют БА, роки	1,9921	2,5517	1,6667
Тривалість захворювання, роки	4,7698	4,6897	6,6667
Захворювання до БА: обструктивний бронхіт, пневмонія тощо	1,3146	1,3931	1,6667
Загальна кількість госпіталізацій	10,4594	10,5172	13,0000
Коморбідні стани до БА: атопічний дерматит, алергічний риніт тощо	2,5317	2,5517	3,0000
Вигодовування: грудне, змішане, штучне	2,3333	2,3103	2,6667
Оцінка контрольованості БА заопитувальником АСТ, бали	14,5317	15,8621	17,3333
Оцінка контрольованості БА зашкалою GINA, бали	9,6235	9,2414	9,3333
Оцінка контрольованості БА за КІО шкалою до курсу лікування, бали	18,7039	17,0803	22,6667
Оцінка контрольованості БА за КІО шкалою після курсу лікування, бали	15,8829	15,1929	8,8744
Оцінка тяжкості алергічного риніту за опитувальником TNSS, бали	4,2536	5,3448	5,3333
Тяжкість БОС на 1 день стаціонарного лікування, бали	12,5952	10,9655	12,6667
Комплекс отриманої дезобструктивної терапії у стаціонарі, бали	3,8889	3,8966	3,3333
Середня сходинка базисної терапії за GINA	2,6587	2,6897	2,6667
ГКС, який частіше отримували діти	2,5000	2,4828	3,0000
Середня доза ГКС, яку отримували діти	2,5397	2,4138	2,6667
Середня тривалість отримання ГКС, роки	2,6190	3,1724	4,0000

НСТ-тест еозинофілів, індекс стимуляції, ум.од.	1,1185	1,2382	1,9444
Резерв еозинофілів за НСТ-тестом, ум.од.	1,4055	2,1696	6,3333
ІЛ 4, пг/мл	8,4064	8,2952	9,1588
ІЛ5, пг/мл	7,1243	6,9566	4,0215
ІЛ 8, пг/мл	12,1642	11,8761	7,3298
ІБД ОФВ1, %	10,6194	12,7128	22,1867
Середній максимальний розмір папули з епідермальними алергенами,мм	14,2705	15,2900	10,1263
Середній максимальний розмір папули з харчовими алергенами,мм	10,0495	10,7000	12,7400
Середній максимальний розмір папули з пилковими алергенами,мм	10,5225	9,5073	10,6667
Середній рівень глюкози натще, ммоль/л	6,0023	5,9311	5,9590
Вітамін D сироватки крові,нг/мл	43,3184	40,7741	35,3767
Кортизол сироватки крові, нмоль/л	97,5433	190,3448	91,4872
Антитіла до інсуліну (IgGins)сироватки крові, Од/мл	20,4662	16,0724	32,6302
Паратгормон сироватки крові, пг/мл	17,9377	36,1724	10,7158



«Затверджую»

Державний заклад, в якому проведено впровадження)

"18" 01 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб контролю ускладнень базисної терапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку за показниками вуглеводного обміну.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний
(назва закладу, автор)
університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персисту вальну бронхіальну астму школярів. / О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ 5th International conference Science and society 15th June 2018 Hamilton, Canada 2018. - С. 293-307
4. Дата, коли впроваджено 01.12.2019 - 18.01.2020
5. Загальна кількість спостережень: 16
6. Результати застосування методу за період з 01.12.2019 по 18.01.2020
 позитивні (кількість спостережень) 16
 невизначені (кількість спостережень) -
 негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: покращення менеджменту бронхіальної астми у дітей шляхом своєчасного виявлення і корекції порушень вуглеводного обміну
8. Заключення, пропозиції: впровадити в лікувальних та лікувально-профілактичних закладах України.

Підпис

(відповідальний за впровадження)



«Затверджую»

не, В. І. Рупа,
якому проведено впровадження)

01 [Signature]

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб діагностики порушення обміну глюкози у хворих школярів, хворих на персистувальну бронхіальну астму.

2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб: **Колоскова Олена Костянтинівна, Буринюк-Глов'як Христина Петрівна**

3. Джерело інформації: Колоскова О.К. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персистувальну бронхіальну астму школярів / Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х. П. // The 5th Interational conference «Science and society». – 2018. – с.293.

4. Дата, коли впроваджено: 15.12.2019 – 30.01.2020

5. Загальна кількість спостережень: 12

6. Результати застосування методу за період з 15.12.2019 по 30.01.2020
позитивні (кількість спостережень) 12
невизначені (кількість спостережень) —
негативні (кількість спостережень) —

7. Ефективність впровадження: Вдосконалення діагностики бронхіальної астми у школярів дозволяє покращити моніторинг та підвищити рівень контролю над захворюванням.

8. Заклучення, пропозиції: Рекомендовано впровадити в лікувальні заклади МОЗ України різних рівнів з метою оптимізації діагностично-лікувальних підходів щодо бронхіальної астми у школярів.

Підпис

[Signature]

(відповідальний за впровадження)

«Затверджую»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

“10” Серпень 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму, дітей шкільного віку.

2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.

3. Джерело інформації: Стаття : Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персистувальну бронхіальну астму школярів. / О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ 5th International conference Science and society 15th June 2018 Hamilton, Canada 2018. - С. 293-307

4. Дата, коли впроваджено 13.08-10.03.2020р.

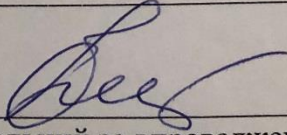
5. Загальна кількість спостережень: 19

6. Результати застосування методу за період з 13.08.2020 по 10.03.2020

позитивні (кількість спостережень)	<u>19</u>
невизначені (кількість спостережень)	<u>-</u>
негативні (кількість спостережень)	<u>-</u>

7. Ефективність впровадження: покращення етіологічної діагностики гострих тонзилофарингітів у дітей з метою оптимізації лікування.

8. Заключення, пропозиції: впровадити в лікувальних та лікувально-профілактичних закладах України

Підпис 
(відповідальний за впровадження)

«Затверджую»



В. І. Руба
Лікар, в якому проведено впровадження)
[Signature]

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб діагностики порушення обміну глюкози у хворих школярів, хворих на персистувальну бронхіальну астму.

2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб: **Колоскова Олена Костянтинівна, Буринюк-Глов'як Христина Петрівна**

3. Джерело інформації: Колоскова О.К. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персистувальну бронхіальну астму школярів / Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х. П. // The 5th Interational conference «Science and society». – 2018. – с.293.

4. Дата, коли впроваджено: 13.01.-10.03.2020

5. Загальна кількість спостережень: 19

6. Результати застосування методу за період з 13.01.2020 по 10.03.2020
позитивні (кількість спостережень) 19
невизначені (кількість спостережень) —
негативні (кількість спостережень) —

7. Ефективність впровадження: Вдосконалення діагностики бронхіальної астми у школярів дозволяє покращити моніторинг та підвищити рівень контролю над захворюванням.

8. Заклучення, пропозиції: Рекомендовано впровадити в лікувальні заклади МОЗ України різних рівнів з метою оптимізації діагностично-лікувальних підходів щодо бронхіальної астми у школярів.

Підпис _____

[Signature]

(відповідальний за впровадження)

«Затверджую»
Тетерова Катерина Сергіївна директор КНП «Заклад дитячої
дистанції медичної реабілітації» Тор
керівник закладу, в якому проведено впровадження)
Тетерова Катерина Сергіївна
" _____ 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму, дітей шкільного віку.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний
(назва закладу, автор)
університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персисту вальну бронхіальну астму школярів. / О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ 5th International conference Science and society 15th June 2018 Hamilton, Canada 2018. - С. 293-307
4. Дата, коли впроваджено 10.01.2020 - 20.03.2020
5. Загальна кількість спостережень: 12
6. Результати застосування методу за період з 10.01.2020 по 20.03.2020
позитивні (кількість спостережень) 12
невизначені (кількість спостережень) -
негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: покращення етіологічної діагностики гострих тонзилофарингітів у дітей з метою оптимізації лікування.
8. Заключення, пропозиції: виробарити в лікувальних та лікувально-профілактичних закладах України

Підпис Мельник Ю.Т. Мельник
(відповідальний за впровадження)

«Затверджую»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

“10” березня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Оптимізація контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами.

2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.

3. Джерело інформації: Стаття : Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами. / О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ Міжнародний ендокринологічний журнал. Том16, №1,- 2020. –С-47-52

4. Дата, коли впроваджено 13.01.2020р. - 10.03.2020р.

5. Загальна кількість спостережень: 19

6. Результати застосування методу за період з 13.01.2020 по 10.03.2020р.
позитивні (кількість спостережень) 19
невизначені (кількість спостережень) -
негативні (кількість спостережень) -

7. Ефективність впровадження: покращення етіологічної діагностики гострих тонзилофарингітів у дітей з метою оптимізації лікування.

8. Заключення, пропозиції: впровадити в лікувальних та лікувально-профілактичних закладах України

Підпис Белет
(відповідальний за впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб діагностики порушення обміну глюкози у хворих школярів, хворих на персистувальну бронхіальну астму.

2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб: **Колоскова Олена Костянтинівна, Буринюк-Глов'як Христина Петрівна**

3. Джерело інформації: Колоскова О.К. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персистувальну бронхіальну астму школярів / Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х. П. // The 5th Interational conference «Science and society». – 2018. – с.293.

4. Дата, коли впроваджено: 3.02.2020 - 4.04.2020

5. Загальна кількість спостережень: 14

6. Результати застосування методу за період з 3.02.2020 по 4.04.2020
позитивні (кількість спостережень) 14
невизначені (кількість спостережень) -
негативні (кількість спостережень) -

7. Ефективність впровадження: Вдосконалення діагностики бронхіальної астми у школярів дозволяє покращити моніторинг та підвищити рівень контролю над захворюванням.

8. Заклучення, пропозиції: Рекомендовано впровадити в лікувальні заклади МОЗ України різних рівнів з метою оптимізації діагностично-лікувальних підходів щодо бронхіальної астми у школярів.

Підпис

Робровальська Л.О.
(відповідальний за впровадження)

Д.Руд

«Затверджую»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

“ 4 ” квітня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Вдосконалення методів діагностики кортизол-продукувальної функції наднирників, у школярів, хворих на персистувальну бронхіальну астму.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників, у дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму/ О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ 4th International Scientific Conference, Science progress in European countries: new concepts and modern solutions. Stuttgart, Germany.- 2018. –С-122-130
4. Дата, коли впроваджено 3.02.2020 - 7.04.2020
5. Загальна кількість спостережень: 14
6. Результати застосування методу за період з 3.02.2020 по 7.04.2020
позитивні (кількість спостережень) 14
невизначені (кількість спостережень) -
негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: покращення етіологічної діагностики гострих тонзилофарингітів у дітей з метою оптимізації лікування.
8. Заключення, пропозиції: впровадити в лікувальних та лікувально-профілактичних закладах України.

Підпис

Добровольська ІО
(відповідальний за впровадження)



«Затверджую»

“ 04 ” квітня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб контролю ускладнень базисної терапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку за показниками вуглеводного обміну.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персисту вальну бронхіальну астму школярів. / О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ 5th International conference Science and society 15th June 2018 Hamilton, Canada 2018. - С. 293-307
4. Дата, коли впроваджено 02.03.2020 - 04.04.2020р
5. Загальна кількість спостережень: 11
6. Результати застосування методу за період з 01.03.2020 по 04.04.2020
позитивні (кількість спостережень) 11
невизначені (кількість спостережень) -
негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: покращення менеджменту бронхіальної астми у дітей шляхом своєчасного виявлення і корекції порушень вуглеводного обміну
8. Заключення, пропозиції: впровадити в міжшкільних та міжшкільно-профілактичних закладах України.

Підпис

Горшечко
(відповідальний за впровадження)

«Затверджую»
 Керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 2020р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Вдосконалення методів діагностики кортизол-продукувальної функції наднирників, у школярів, хворих на персистувальну бронхіальну астму.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників, у дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму/ О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ 4th International Scientific Conference, Science progress in European countries: new concepts and modern solutions. Stuttgart, Germany.- 2018. –С-122-130
4. Дата, коли впроваджено 13.04.2020 - 30.09.2020
5. Загальна кількість спостережень: 17
6. Результати застосування методу за період з 13.04.2020 до 30.09.2020
 - позитивні (кількість спостережень) 17
 - невизначені (кількість спостережень) -
 - негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: покращення етіологічної діагностики гострих тонзилофарингітів у дітей з метою оптимізації лікування.
8. Заключення, пропозиції: впровадити в лікувальних та лікувально-профілактичних закладах України

Підпис Ю.Т. Мельник
 (відповідальний за впровадження)

«Затверджую»
в.о. Головний лікар Клініки
Державної установи
«Національна академія медичних наук України»
Національної академії медичних наук України»
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
Ярошенко Ж.С.

« 08 » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Оптимізація контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами / О.К. Колоскова, Х.П. Буринюк-Глов'як / Міжнародний ендокринологічний журнал. - Том 16, №1. - 2020. - С.47-52.
4. Дата, коли впроваджено __ 01.08.2020 – 30.09.2020 __
5. Загальна кількість спостережень: _____ 10 _____
6. Результати застосування методу за період з __ 01.08.20 __ по __ 30.09.20 __
позитивні (кількість спостережень) _____ 10 _____
невизначені (кількість спостережень) _____ - _____
негативні (кількість спостережень) _____ - _____
7. Ефективність впровадження: _____ висока _____
8. Заклучення, пропозиції: _____ рекомендовано до використання _____

Підпис _____

(відповідальний за впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб оптимізації контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами / О.К. Колоскова, Х.П. Буринюк-Глов'як / Міжнародний ендокринологічний журнал. - Том 16, №1. -2020. - С.47-52.
4. Дата, коли впроваджено 1.10.2020 - 8.12.2020
5. Загальна кількість спостережень: 15
6. Результати застосування методу за період з 1.10.2020 по 8.12.2020
позитивні (кількість спостережень) 15
невизначені (кількість спостережень) -
негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: Оптимізація принципів лікування дітей, хворих на бронхіальну астму
8. Заключення, пропозиції: впровадити в лікувальних та лікувально-просвітських заходах Чернівців

Підпис

Стефан Я. П.
(відповідальний за впровадження)

«Затверджую»
[Signature]
[Signature]
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
[Signature]
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму, дітей шкільного віку.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П.
(назва закладу, автор)
3. Джерело інформації: Стаття : Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персисту вальну бронхіальну астму школярів. / О.К.Колоскова., Х.П.Буринюк-Глов'як/ 5th International conference Science and society 15th June 2018 Hamilton, Canada 2018. - С. 293-307
4. Дата, коли впроваджено 1.10.2020 - 8.12.2020
5. Загальна кількість спостережень: 15
6. Результати застосування методу за період з 1.10.2020 по 8.12.2020
позитивні (кількість спостережень) 15
невизначені (кількість спостережень) -
негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: покращення контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму, дітей шкільного віку з метою оптимізації лікування.
8. Заключення, пропозиції: впровадити в лікувальних та лікувально-профілактичних закладах України.

Підпис

[Signature]
(відповідальний за впровадження)

Сидоренко І.М.

“Затверджую”
Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету



І.В. Геруш

20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії, аспіранта кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ Буринюк-Глов'як Христини Петрівни
2. Установа-розробник, автор: Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб), Буринюк-Глов'як Христина Петрівна.
3. Джерело інформації:
 - 3.1. Колоскова О.К., Буринюк-Глов'як Х.П. Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами. Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2020. - Том 16, №1. - С-47-52.
 - 3.2. Буринюк-Глов'як Х.П., Ортеменка Є.П. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків. Scientific journal «ScienceRise: Medical Science». - 2019. - № 6(33). - С. 26-31.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб).
5. Термін впровадження: вересень 2020 р. - квітень 2021 р.
6. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з педіатрії, а також у наукову роботу кафедри.
7. Зауваження та пропозиції: _____

Підпис

Олена Колоскова О.К.
(відповідальний за впровадження)