

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Кваліфікаційна наукова праця на
правах рукопису

Кожина Ольга Сергіївна

УДК 616.248-053.2-036-037-078

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У
ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ФЕНОТИПУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ТИМУСНИМ
СТРОМАЛЬНИМ ЛІМФОПОЕТИНОМ

14.01.10 – педіатрія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело _____ О. С. Кожина

Науковий керівник – Клименко Вікторія Анатоліївна, д. мед. н., професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Кожина О. С. Удосконалення прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням фенотипу, асоційованого з тимусним стромальним лімфопоетином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (222 – медицина) – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2020.

Дослідження проведено з метою удосконалення прогнозування перебігу бронхіальної астми (БА) в дітей на підставі вивчення якості життя за епідеміологічною методикою: визначення розповсюдженості та структури алергійних захворювань, виявлення впливу несприятливих екологічних факторів, визначення особливостей фенотипу хвороби, асоційованого з тимусним стромальним лімфопоетином (ТСЛП).

Дослідження проведено на базі КЗОЗ «ОДКЛ №1», КЗОЗ «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №19», КЗОЗ «Харківська міська дитяча поліклініка № 14». За стандартизованою методикою ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) проведено анкетування 5926 дітей м. Харкова та 6330 дітей районів Харківської області (усього – 12256 дітей). Дітям надавалися стандартизовані письмові опитувальники, в яких вони зазначали паспортні дані та відповіді на запитання «закритого» типу про симптоматичні прояви БА, алергічного риніту (АР) та атопічного дерматиту (АД). Додатково діти відповідали на 15 запитань стосовно анамнезу життя та захворювання. Для вивчення впливу екологічних факторів на формування респіраторних захворювань проведено порівняння розповсюдженості й тяжкості респіраторних скарг у дітей-мешканців 8 районів Харківської області, що відрізняються екологічними характеристиками середовища. З метою вивчення патогенезу та встановлення значення ТСЛП у формуванні БА в дітей шкільного віку оцінено рівні ТСЛП у дітей залежно від тяжкості перебігу хвороби та схарактеризовано ТСЛП-асоційований фенотип БА. Проведено дослідження кореляції між рівнем ТСЛП та основними клінічними,

параклінічними ознаками астми. Ретельне клініко-параклінічне дослідження проведено в 185 дітей від 6 років до 17 років 11 місяців 29 днів, серед яких 70 дітей з БА та 20 здорових дітей, рандомізованих за віком, що склали контрольну групу. На заключному етапі з метою виокремлення предикторно-прогностичних маркерів проаналізовано 142 клініко-параклінічних фактори та розроблено математичну модель прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА.

Виявлено, що серед дітей, які отримали анкети, але відмовилися від участі в дослідженні, 675 дітей, що становило 5,5 %. Проаналізовано відповіді на анкети 6659 дітей 6-7 років (серед яких 3238 жителів міста і 3421 мешканців районів області) та 4922 дітей 13-14 років (2197 і 2725 мешканців міста і області відповідно). Позитивні відповіді на запитання про наявність симптоматичних проявів БА виявлено у 865 дітей м. Харкова та 792 дітей Харківської області. Проаналізовано відсоток позитивних відповідей дітей на всі 8 запитань міжнародної анкети ISAAC. Представлено середні значення для дітей м. Харкова і Харківської області. Результати щодо розповсюдженості та тяжкості симптоматичних проявів БА для дітей 6-7 років і 13-14 років відповідно становили:

1. Наявність коли-небудь свистячого або хриплячого дихання («wheezing») в минулому (перше запитання анкети ISAAC) виявлено у 11,8 % та 9,7 % дітей відповідно.
2. «Wheezing» протягом останніх 12 місяців спостерігалось у 5,0 % та 4,0 %.
3. Більше трьох епізодів «wheezing» протягом останніх 12 місяців – у 0,7 % та 0,4 %.
4. Порушення сну від «wheezing» упродовж однієї чи більше ночей на тиждень протягом останніх 12 місяців наявне у 0,4 % та 0,2 %.
5. Мовлення обмежувалося хрипами протягом останніх 12 місяців – у 0,5 % та 0,3 %.
6. Наявність астми в анамнезі відмітили 1,6 % та 0,5 %.
7. «Wheezing» під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців наявне у 2,4 % та 2,0 %.
8. Сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями) за останні 12 місяців відмітили – 5,8 % та 5,2 % дітей відповідно.

Серед БА та рецидивуючого «wheezing» переважають легкі форми хвороби; тяжкі напади реєструються у 14,2 % випадків. У м. Харкові та Харківської області

у більшості хворих на БА діагноз встановлено несвоєчасно: відмічено вкрай низький рівень діагностики БА (1,0 %) при середніх показниках розповсюдженості рецидивуючого «wheezing». За останні 19 років відмічено тенденції до зменшення як розповсюдженості респіраторних симптомів (удвічі), так і тяжкості «wheezing» (утричі).

Коморбідність БА з іншими алергічними захворюваннями виявлено у 81,7 % випадків: з алергічним ринітом – у 54,8 %; atopічним дерматитом – у 16,5 %; ринітом та дерматитом разом – у 10,4 %. Проаналізовано розповсюдженість «wheezing» у дітей (середні значення для дітей 6-7 та 13-14 років) різних районів Харківської області, що відрізняються екологічними характеристиками: Лозівський – 12,7 %, Куп'янський – 9,8 %, Вовчанський – 11,0 %, Богодухівський – 8,0 %, Сахновщинський – 10,6 %, Барвінківський – 5,5 %, Дергачівський – 14,0 %, Нововодолазький – 5,8 %.

Для більшості дітей (74,3 %) характерна змішана форма БА; atopічна – виявлена у 7 (10,0 %), інфекційно-залежна – у 11 (15,7 %). Класичні напади ядухи на тлі сучасної терапії БА відмічаються лише у 22,9 % дітей, характерною є кашльова форма.

При дослідженні імунного статусу в дітей з БА виявлено порушення клітинної ланки імунітету (зниження відносної кількості як CD 4, так і CD 8) та фагоцитозу (підвищення фагоцитозу із латексом, рівня лізосомально-катіонних білків та зниження НСТ спонтанного, індексу активності нейтрофілів стимульованого).

У 77,1 % хворих на БА відмічаються вираженопозитивні та гіперергічні реакції сенсibiliзації до респіраторних алергенів, серед яких перші рангові місця посідають алергени кліщів домашнього пилу та шерсті кішки; серед пилкових – алергени амброзії, соняшника та вільхи. Тяжкість перебігу астми корелює з сенсibiliзацією до побутових, але не до пилкових алергенів.

У м. Харкові та Харківської області на сучасному етапі серед хворих на БА виявлено значний відсоток дітей з порушенням календаря щеплення – 23,5 %.

У м. Харкові та Харківській області БА має суттєве соціальне значення – обмеження в заняттях спортом у 41,7 % пацієнтів, обмеження в участі у громадських заходах – у 27,0 %.

При вивченні патогенетичних особливостей БА встановлено, що рівень ТСЛП у сироватці крові дітей шкільного віку хворих на БА вірогідно підвищений при тяжкому перебігу хвороби – 81,84 (62,60; 98,90) пг/мл порівняно з групою контролю – 17,39 (6,13; 40,52) пг/мл. Статистичний аналіз кореляційних зв'язків рівнів ТСЛП з клінічними та параклінічними ознаками астми виявив лише одну вірогідну відмінність – кореляцію з обтяженою спадковістю за алергією ($P=0,027$). При вивченні сироваткових рівнів ТСЛП у 39 дітей на БА з АР виявлено підвищення рівня цитокіну у 1,62 разу (13,21 (5,22; 59,69) пг/мл) порівняно з дітьми, які хворіють на астму без АР (8,13 (5,22; 19,02) пг/мл) – $P > 0,05$, але ці значення нижчі, ніж у контрольній групі. Не виявлено кореляційних зв'язків рівнів ТСЛП та Ig E. Визначено вірогідні зворотні кореляційні зв'язки рівня ТСЛП з показниками ОФВ1 ($P=0,040$), абсолютною кількістю CD8 лімфоцитів ($P=0,030$), абсолютною кількістю CD25 лімфоцитів ($P=0,040$); пряму кореляцію – з НСТ стимульованим тестом ($P=0,040$).

Проведене дослідження дозволило вперше схарактеризувати фенотип БА в дітей, асоційований з високим рівнем сироваткового ТСЛП. Для нього є характерним тяжкий персистуючий перебіг БА ($P=0,050$); переважання чоловічої статі ($P=0,050$); значна тривалість захворювання (більше 9 років; $P=0,045$); наявність АР ($P=0,028$); обтяжена спадковість з алергії ($P=0,015$); зниження відносної кількості лімфоцитів ($P=0,050$); абсолютної кількості CD4 ($P=0,020$) та підвищення НСТ спонтанного ($P=0,050$) порівняно з БА в дітей з низьким рівнем ТСЛП.

Для створення моделі прогнозу перебігу БА методом бінарного логістичного регресійного аналізу зі 142 факторів були відібрані 10 найбільш значущих, які й були застосовані у моделі для визначення можливого розвитку тяжкого перебігу БА в дітей, як-от: наявність АД та АР, показники еозинофілії крові, імунологічні показники (CD8, CD25, рівень Ig E та ТСЛП), сенсibilізація до алергенів шерсті

кішки, кроля та кліщів домашнього пилу. Створено математичну модель прогнозування тяжкого перебігу БА, що дозволяє отримувати достовірні прогнози з точністю класифікації (згідно з тестом згоди Хосмера-Лемешова) – 65,5 %; специфічністю – 0,85; чутливістю – 0,90 (патент на винахід; заявка № а 201909908 від 20.09.2019). Практичне значення моделі полягає в об'єктивізації призначення обсягу та тривалості базисної терапії.

Таким чином, проведене дослідження сприяє вирішенню актуального завдання педіатрії – підвищення якості медичної допомоги дітям з БА.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, клініко-параклінічні особливості, прогнозування, тимусний стромальний лімфопоетин.

SUMMARY

Kozhyna O. S. Improvement of course prognostication of bronchial asthma in children with respect to thymic stromal lymphopoietin associated phenotype. - Qualified scientific work as a manuscript.

A thesis for a Candidate of Medicine (Ph.D.) by specialty 14.01.10 "Pediatrics" (222 - "Human Medicine"). - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. - Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The study is aimed to improve prognostication of bronchial asthma (BA) in children on the basis of quality of life study with the use of epidemiological methods, determining of allergic diseases prevalence and structure, identifying of adverse environmental factors effect, determining of the features of disease phenotype associated with thymic stromal lymphopoietin (TSLP).

The study was done at the premises of CHPI "Regional Children's Hospital No 1", CHPI "Kharkiv Municipal Children's Clinical Hospital No 19", CHPI "Kharkiv Municipal Children's Polyclinic No 14". 5926 pupils of Kharkiv and 6330 pupils of districts of Kharkiv Region (12256 children in total) were questioned in accordance with standardized ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) methods. The children were provided with standardized written surveys, where they had to put their

personal data as well as to answer the so called "closed" questions about symptomatic BA, allergic rhinitis (AR) and atopic eczema (AE) manifestations. Additionally, the children answered 15 questions about their life and disease history. Respiratory complaints prevalence and severity among children from 8 districts of Kharkiv Region different by environmental attributes were compared in order to study the effect of environmental factors on respiratory disease appearance. The levels of TSLP in children depending on course of disease were estimated and TSLP associated BA phenotype was defined in order to study the pathogenesis and specify the role of TSLP in BA development. Correlation between the TSLP level and main clinical and paraclinic asthma symptoms was studied. Sound clinical and paraclinic research was conducted among 185 children aged from 6 years old to 17 years, 11 months and 29 days old, including 70 children suffering from BA and 20 randomized by age healthy children, who made up a control group. At the final stage, 142 clinical and paraclinic factors were analyzed to identify predictive and prognostic markers and a mathematical model of prognostication of BA course was developed.

Among the pupils who had surveys, 675 children refused to take part in the study, that made up 5.5 %. Answers of 6659 children of 6-7 years old (3238 of them live in the city and 3421 of them live in the region's districts) and 4922 adolescents of 13-14 years old (2197 and 2725 of them live in the city and in the region correspondingly) were analyzed. 865 children from Kharkiv and 792 children from Kharkiv Region answered the question about having symptomatic manifestations of BA in the affirmative. The percentage of affirmative answers to all 8 questions of the international ISAAC survey was analyzed. Mean values for children of Kharkiv and Kharkiv Region are introduced. Results on BA symptomatic manifestations prevalence and severity for 6-7 and 13-14 years old children respectively were as follows: 1. 11.8 % and 9.7 % of children respectively had signs of wheezing in the past (the first question of the ISAAC survey); 2. 5.0 % and 4.0 % of children respectively had wheezing over the past 12 months; 3. 0.7 % and 0.4 % of children had more than three wheezing episodes over the past 12 months; 4. 0.4 % and 0.2 % of children noticed sleep distortion because of wheezing one or more nights per week over the past 12 months; 5. Speech of 0.5 % and 0.3 % of children

was limited to rate over the past 12 months; 6. 1.6 % and 0.5 % of children had asthma in history. 7. 2.4 % and 5.2 % of children had wheezing during or after physical activities over the past 12 months; 8. 5.8 % and 5.2 % children respectively mentioned dry cough at night (it was not caused by any cold or inflammatory disease).

Among bronchial asthma and recurrent wheezing, mild cases of disease prevail. Severe strokes are registered in 14.2% of cases. In Kharkiv and Kharkiv Region BA was not diagnosed in time in the most of patients. The level of BA diagnostics (1.0 %) under average rates of recurrent wheezing prevalence is very low. There has been a tendency to decrease of both respiratory symptoms prevalence (2 times) and wheezing severity (3 times) over the past 19 years.

In 81.7 % of cases there was a comorbidity of BA with other allergic diseases: with allergic rhinitis in 54.8 %; with atopic eczema in 16.5 %; with both rhinitis and eczema in 10.4 %. The wheezing prevalence in children (average values for children of 6-7 and 13-14 years old) of several districts of Kharkiv Region, different by environmental characteristics was analyzed. It looks as follows: Lozivsky - 12.7 %, Kupiansky - 9.8 %, Vovchansky - 11.0 %, Bohodukhivsky - 8.0 %, Sankhnovschansky - 10.6 %, Barvinkivsky - 5.5 %, Derhachivsky - 14.0 %, Novovodolazky - 5.8 %.

For the most of children (74,3%) a mixed form of BA is characteristic; atopic form was revealed in 7 (10.0 %) children; infectious dependent form was revealed in 11 (15.7 %) children. Only 22.9 % of children had typical cases of dyspnea on the background of modern BA therapy. In this case pertussis form is in evidence.

The study of the immune status in children suffering from BA revealed impairment of cellular component of immune system (decrease of both CD 4 and CD 8 relative values) and phagocytosis (increase of latex phagocytosis and level of lysosomal-cation proteins and decrease of spontaneous NBT and activity index of stimulated NBT neutrophils).

77.1 % of patients suffering from BA have severely positive and hyperergic sensitization reactions to respiratory allergens. Among them the allergens of domestic dust and cat hair are the first ranked ones; pollen allergens include ambrosia, sunflower

and alder tree allergens. Severity of asthma correlates with sensitization to household but not pollen allergens.

In Kharkiv and Kharkiv Region at present time there is a significant percentage of children with vaccination schedule violation among the patients with BA, that makes up 23.5 %.

In Kharkiv and Kharkiv Region BA has a significant social implication. This includes limitations in sport activities, that makes up 41.7%, limitations in public events participation, that makes up 27.0 %.

Study of pathogenetic BA features revealed the probably increased level of TSLP in blood serum in school-aged children suffering from bronchial asthma in the case of severe course of disease (81.84 (62.60; 98.90) pg/ml in comparison with the control group 17.39 (6.13; 40.52) pg/ml). Statistical analysis of TSLP correlation relationships with clinical and paraclinic asthma symptoms showed only one probable difference - the correlation with tainted allergy heredity ($P=0.027$). Estimation of TSLP serum levels in 39 children with BA and AR revealed increase of cytokine level in 1.62 times (13.21 (5.22; 59.69) pg/ml) in comparison with the children with asthma but without AR (8.13 (5.22; 19.02) pg/ml) – $P > 0.05$, but these values are lower than the ones obtained in the control group. Correlation relationships of TSLP levels and IgE were not revealed. Possible inverse correlation of TSLP level with FEV1 ($P=0.040$), absolute lymphocyte CD 8 count ($P=0.030$), absolute lymphocyte CD25 count ($P=0.040$) was defined as well as positive correlation with stimulated NBT test ($P=0.040$).

The study allowed to characterize high serum TSLP associated phenotype of BA in children. For the phenotype the following aspects are specific: Severe persistent BA ($P=0.050$); male prevalence ($P=0.050$); long disease duration (more than 9 years; $P=0.045$); allergic rhinitis ($P=0.028$); allergic family history ($P=0.015$); decrease of relative lymphocyte count ($P=0.050$); absolute CD4 count ($P=0.020$) and increase of spontaneous NBT ($P=0.050$) as compared with low TSLP children.

To create a model of BA course prognosis by means of binary logistic regression analysis, 10 of the most significant factors were selected from 142 ones used in the model for definition of possible severe BA in children. They are AE and AR, blood eosinophilia

indicators, immunological indicators (CD8, CD25, IgE and TSLP levels), sensitization to cat and rabbit hair allergens, domestic dust allergens. The mathematical model for prognostication of severe BA was created. This allows to do a reliable forecast with classification accuracy (according to Hosmer-Lemeshow test) of 65.5 %; specificity of 0.85; response of 0.90 (utility patent; application No a 201909908 from 20.09.2019). Practical importance of the model is to objectify the purpose amount and duration of the baseline therapy.

Thus, the study helps to solve the actual pediatrics problem - to improve the quality of medical care for children suffering from BA.

Keywords: children, bronchial asthma, clinical and paraclinic features, prognostication, thymic stromal lymphopoietin.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кожина О.С. Dynamics of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestations among Children of Kharkiv Region According to the ISAAC Study / V.A. Klymenko, J.V. Karpushenko, O.S. Kozhyna // *Inter Collegas*. – 2018. – Vol. 5, No.2. – С. 69–72. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

2. Кожина О.С. Вплив екологічних факторів на маніфестацію респіраторних захворювань / О.С. Кожина. // *Здоров'я дитини*. – 2018. – Том 13, № 5. – С. 467–471.

3. Кожина О.С. Результаты исследования IV фазы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в Харьковском регионе / В.А. Клименко, Ю. В. Карпушенко, О.С. Кожина // *Витебский медицинский вестник*. – 2018. – № 6 (17). – С. 85–91. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

4. Кожина О.С. Кореляція клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми з рівнем сироваткового тимусного стромального лімфопоетин у дітей / В.А. Клименко, О.С. Кожина // *Сучасна педіатрія*. – 2018. – № 6 (94). – С. 20–26. (Здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

5. Кожина О.С. On definition of non-repeatable and repeatable sample amount during phase IV of ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) / O.S. Kozhyna , O.M. Pyhnastyi // *ARC Journal of Clinical Case Reports*. – 2019. – №5 (1). – С. 13–19. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

6. Кожина О.С. Data Structure of Clinical Research / O.S. Kozhyna, O.M. Pihnastyi // Human Health & Disease. – 2019. – № 3 (9). – С.71–79. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

7. Кожина О.С. Prevalence of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestation among Children of Kharkiv / V.A. Klymenko, O.S. Kozhyna, K.V. Zemlianskyi // Світ медицини та біології. – 2019. – 2(68). – С.61–65. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

8. Кожина О.С. Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / В.А. Клименко, О.С. Кожина. // Здоров'я дитини. – 2019. – Том 14, № 5. – С. 33–37. (Здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Кожина О.С. Попередні дані IV фази ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) у м. Харкові / О.С. Кожина, А.С. Власова, О.В. Татаренко, М.В. Воробйова // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 22-24 січня, 2018 р.), збірник тез наукової сесії та фестивалю молодіжної науки. – 2018. – С. 198–199. (Здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

10. Кожина О.С. Поширеність респіраторних симптомів бронхіальної астми у дітей міста Харкова / В.А. Клименко, Ю.В. Карпушенко, О.С. Кожина, Л.М. Адарюкова, О.В. Сороколат, О.В. Давиденко // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків 22-23 березня. – 2018. – С. 116–117. (Здобувач виконав літературний пошук,

клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

11. Кожина О.С. Попередні дані IV фази дослідження ISAAC у м. Харкові / Журнал Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія // – 2018. – Спецвипуск № 1.– С. 76.

12. Кожина О.С. / Kozhyna O.S. Prevalence of bronchial asthma respiratory symptoms among children of Kharkiv // International scientific interdisciplinary congress, 22–23 May, 2018, abstract book. – Kharkiv: Kharkiv National Medical University, 2018. – P. 221–222.

13. Кожина О.С. Результати дослідження IV фази ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) у Харківському регіоні / В.А. Огнєв, В.А. Клименко, Ю.В. Карпушенко, О.С. Кожина // Громадське здоров'я в Україні: проблеми та способи їх вирішення: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (до 95-річного ювілею з дня заснування кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я ХНМУ), м. Харків. – 24 жовтня 2018 р. – С.130–132. (Здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

14. Кожина О.С. Вплив екологічних факторів на поширеність і перебіг бронхіальної астми у дітей Харківської області / О.С. Кожина, А.Ю. Чаговец // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 29-31 січня, 2019 р.), збірник тез наукової сесії та фестивалю молодіжної науки. – 2019. – С. 505–506. (Здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

15. Спосіб прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. / В.А. Клименко, О.С. Кожина, О.М. Плахотна, Ю. В. Карпушенко, К.В. Землянський // Патент на винахід; заявка № а 201909908 від 20.09.2019; заявник Харківський національний медичний університет. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1. Епідеміологічні аспекти бронхіальної астми в дітей	24
1.2. Характеристики фенотипів і ендотипів бронхіальної астми	26
1.3. Значення тимусного стромального лімфопоетину у патогенезі алергічних хвороб	29
1.4. Прогнозування перебігу бронхіальної астми в дітей	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	36
РОЗДІЛ 3. РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ СИМПТОМАТИЧНИХ ПРОЯВІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ ЗА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЮ МЕТОДИКОЮ ISAAC	47
3.1. Розповсюдженість симптоматичних проявів бронхіальної астми у дитячій популяції м. Харкова	47
3.2. Розповсюдженість симптоматичних проявів бронхіальної астми в дітей-мешканців області	60
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	75
РОЗДІЛ 5. ЗНАЧЕННЯ ТИМУСНОГО СТРОМАЛЬНОГО ЛІМФОПОЕТИНУ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ	96
5.1. Характеристика рівнів тимусного стромального лімфопоетину залежно від тяжкості перебігу та клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми	96
5.2. Характеристика фенотипу бронхіальної астми, асоційованого з високим рівнем тимусного стромального лімфопоетину	102
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ	109

6.1. Модель прогнозування розвитку тяжкого перебігу фенотипу бронхіальної астми, асоційованого з тимусним стромальним лімфопоетином	109
6.2. Модифікація моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми для практичної ланки закладів охорони здоров'я	116
ВИСНОВКИ	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	129
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	130
ДОДАТКИ	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	— атопічний дерматит
АР	— алергійний риніт
БА	— бронхіальна астма
г/л	— грам/літр
ДК	— дендритні клітини
ДО	— дихальний об'єм
ЖЄЛ	— життєва ємність легень
ІАН	— індекс активності нейтрофілів
ЛКБ	— лізосомальні катіонні білки
МО/мл	— міжнародних одиниць/мілілітр
НСТ-тест	— тест з нітросинім тетразолієм
од	— одиниця
ОФВ1	— об'єм форсованого видиху за першу секунду
пг/мл	— пікограм/мілілітр
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
ПОШВ 25 %, 50 %, 75 %	— пікова об'ємна швидкість видиху на рівні 25 %, 50 %, 75 % видиху
ПШВ	— пікова швидкість видиху
РО вд.	— резервний об'єм вдиху
тис	— тисяча
ТСЛП	— тимусний стромальний лімфопоетин
ФЖЄЛ	— форсована життєва ємність легень
ФЗД	— функція зовнішнього дихання
ХОД	— хвилинний об'єм дихання
ЦІК	— циркулюючі імунні комплекси
CD	— кластери диференціювання лімфоїдних клітин
GINA	— глобальна ініціатива з питань астми
Ig	— імуноглобулін

ISAAC	– міжнародне дослідження астми та алергії в дітей
Me	– медіана
Th1-клітини	– Т-хелпери 1-го типу
Th2-клітини	– Т-хелпери 2-го типу
Q 1,3	– інтерквартильні інтервали (1,3)

ВСТУП

Актуальність теми

Актуальність проблеми БА зумовлена епідеміологічними, соціальними, науковими та економічними аспектами. БА - гетерогенне запальне захворювання дихальної системи, яким страждає в даний час більше 300 млн осіб [1, 2]. Незважаючи на багаторічну історію вивчення астми, вона залишається найпоширенішою хронічною хворобою в дитячій популяції в різних країнах світу, і частота захворюваності збільшується з кожним роком [3, 4]. Якість життя пацієнтів значно знижується і супроводжується відчутними економічними витратами як для сім'ї, так і для суспільства [5, 6, 7]. Незважаючи на прогрес в лікуванні даного захворювання, астма залишається однією з частих причин інвалідності в педіатрії [8, 9, 10]. Актуальним в даний час залишається не тільки контроль хвороби, але й визначення патогенетичних зв'язків, тригерних факторів для організації профілактичних заходів.

Виділяють різні фенотипи БА на підставі клінічних, параклінічних ознак, але найбільш перспективним є пошук провідного медіатора (ендотипу). Тимусний стромальний лімфопоетин (ТСЛП) розглядається як один із ключових цитокінів, що регулює центральну толерантність, гомеостаз периферійних Т-клітин та формує Th2-відповідь. Важливим у вивченні ТСЛП є встановлення його значення у патогенезі БА у дітей шляхом виявлення впливу ТСЛП на маніфестацію клінічних та параклінічних ознак БА. Не дивлячись на суттєві досягнення в розумінні генетики, етіології, патогенезу астми, залишається частка хворих, у яких астма характеризується тяжким перебігом, поганим контролем. Численні клінічні дослідження неконтрольованого перебігу астми підтверджують необхідність аналізу чинників, що впливають на формування тяжких форм [11, 12, 13, 14]. При можливості виявлення на більш ранньому етапі пацієнтів з високим ризиком прогресування захворювання, використання в цих випадках індивідуальних методів терапії і спостереження може привести до стійкого контролю БА.

Таким чином, встановити розповсюдженість БА в дітей м. Харкова та Харківської області за епідеміологічною методикою ISAAC, зробити прогнозування щодо тенденцій розвитку астми в дитячій популяції, вивчення клініко-параклінічних особливостей ТСЛП – асоційованого фенотипу БА у Харківському регіоні є актуальною науково-практичною задачею сучасної педіатрії.

Зв'язок з науковими програмами

Дисертаційне дослідження є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393, 0118U000925).

Мета дослідження: удосконалити прогнозування перебігу БА у дітей на підставі вивчення розповсюдженості та тяжкості симптоматичних проявів БА в дитячій популяції, встановлення клініко-параклінічних особливостей астми на сучасному етапі, визначення характеристики фенотипу хвороби, що асоційований з ТСЛП.

Завдання дослідження:

1. Встановити розповсюдженість та тяжкість БА в дітей м. Харкова та Харківської області за міжнародними стандартами програми ISAAC та встановити динаміку розповсюдженості та тяжкості астми за 19 років.

2. Вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу БА в дітей м. Харкова та Харківської області.

3. Встановити значення ТСЛП у формуванні БА у дітей шкільного віку, описати фенотип БА, що асоційований з ТСЛП.

4. Розробити математичну модель прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА.

Об'єкт дослідження: бронхіальна астма у дітей.

Предмет дослідження: результати опитувальників ISAAC, рівні ТСЛП, показники клітинної та гуморальної ланок імунітету, фагоцитозу, рівні сенсibilізації до побутових, пилоквих, харчових алергенів, клінічні ознаки, гемограма, показники функції зовнішнього дихання (ФЗД).

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше визначено динаміку розповсюдженості симптоматичних проявів БА за 19 років у дітей в м. Харкові та Харківській області за епідеміологічною методикою.

Уперше виявлено взаємозв'язки рівня ТСЛП з клінічними та параклінічними критеріями БА в дітей, що стало підґрунтям для характеристики ТСЛП-асоційованого фенотипу БА у дітей шкільного віку.

Уперше створено математичну модель прогнозу тяжкості перебігу БА на підставі аналізу 142 клініко-параклінічних факторів та з урахуванням рівня ТСЛП (патент на винахід; заявка № а 201909908 від 20.09.2019).

Поглиблено знання щодо імунологічних механізмів розвитку хвороби при різних фенотипах БА, впливу окремих чинників ризику на формування тяжкості хвороби.

Набуло подальшого розвитку уявлення щодо регіональних особливостей сенсibilізації до пилоквих, побутових та харчових алергенів.

Розширено уявлення щодо сучасних особливостей перебігу астми на тлі застосування базисної терапії, впливу хвороби на соціальне життя хворого.

Практичне значення одержаних результатів

Для ранньої діагностики БА в дітей шкільного віку на первинному рівні медичної допомоги рекомендується використовувати стандартизовані опитувальники ISAAC щодо симптоматичних проявів БА.

Для дітей, хворих на БА, при проведенні скринінгу сенсibilізації обов'язково включати дослідження з алергенами кліщів домашнього пилу, кішки, кроля, вівці, амброзії, соняшника та вільхи, як найбільш характерних для Харківської області для вибору напрямку подальшої терапії.

Схарактеризовано клініко-лабораторні особливості фенотипу астми, асоційованого з підвищеним рівнем ТСЛП, що повинно враховуватися при визначенні обсягу протизапальної терапії (у напрямку збільшення при високих рівнях ТСЛП).

Запропоновано та апробовано математичну модель прогнозу розвитку тяжкого перебігу БА у дітей, що необхідно для індивідуалізації базисної терапії.

Висновки впроваджено в навчальний процес та науково-дослідну роботу на кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (акт від 07.10.2019).

Результати досліджень впроваджено в клінічну практику лікувальних закладів: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ (акт від 02.10.2019); КНП ХМР «Міська дитяча клінічна лікарня № 19», м. Харків (акт від 16.09.2019); КНП ХМР «Міська дитяча поліклініка № 23», м. Харків (акт від 25.09.2019); Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ (акти від 20.09.2019); КЗ «Дніпровська міська дитяча клінічна лікарня № 2 ДМР», м. Дніпро (акт від 12.09.2019); КНП Міська дитяча лікарня, м. Львів (акт від 30.09.2019); Медичний цент «Your Baby» ТОВ «Центр мікробіології та імунології», м. Харків (акт від 26.09.2019); КНП Богодухівська центральна лікарня Богодухівської районної ради, м. Богодухів (акт від 04.10.2019).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем проведено аналіз вітчизняних та закордонних літературних джерел, патентно-інформаційний пошук. Самостійно створено індивідуальні картки дослідження, відбір тематичних хворих до груп спостереження. Здобувач самостійно провела клінічне обстеження дітей, трактувала лабораторні методи дослідження. Здобувачем особисто сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичне опрацювання отриманих даних, здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки, на підставі чого написано всі розділи дисертації та впроваджено практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на таких наукових конференціях: V Регіональній науково-практичній конференції «Алергологи Слобожанщини», «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Харків, 12.04.2017); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 22 - 24.01.2018); науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 22-23.03.2018); III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, 29.03.2018); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Алергологи Слобожанщини» (м. Харків, 12.04.2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», (м. Київ, 21-22.05.2018); науково-практичній конференції алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань», (м. Вінниця, 03.09.2018); XX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниківських читаннях); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 29-31.01. 2019);

VII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Алергологи Слобожанщини» (м. Харків, 12.04.2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», (м. Київ, 21-22.05.2019); IV Всеукраїнському з'їзді алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Вінниця, 23-25.05.2019).

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з них 5 статей – у фахових наукових виданнях України, рекомендованих МОН України (1 – одноосібно), 3 – у зарубіжному виданні; 6 публікацій – у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, прийнята 1 заявка на винахід.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологічні аспекти бронхіальної астми в дітей

Бронхіальна астма (БА) – захворювання, на яке страждає більше 300 млн осіб, і частота захворюваності збільшується з кожним роком [1, 2]. Найбільша розповсюдженість її відмічена в дитячому віці: загальне число випадків астми в дітей до 5 років становить 23/1000 дітей на рік; і зменшується до 4,4/1000 дітей віком 12-17 років. Показники розповсюдженості, тяжкості й смертності від астми у світі істотно різні. У країнах з високим рівнем доходу вища розповсюдженість астми, у країнах з низьким рівнем доходу показник смертності від захворювання вищий [3].

БА суттєво впливає на якість життя пацієнтів, викликає порушення в усіх сферах: фізичній, емоційній, інтелектуальній, психічній та ін. [15, 16]. Серед 15 млн інвалідів у світі 1 % становлять хворі на БА, вона посідає 4-е місце в структурі загальної інвалідності серед дітей 10–14 років. На цей час від 2% до 5% всіх дітей, які страждають на астму, мають тяжкий перебіг захворювання. Причиною цього може бути як несприйнятливість до терапії, так і тривалий вплив алергену [17, 18].

Астма – важкий економічний тягар як для хворого, так і для суспільства. Фінансові витрати, асоційовані з БА, перевищують витрати на туберкульоз і СНІД разом узяті. В Америці, наприклад, щорічні прямі та непрямі витрати на астму становлять 6 мільярдів доларів США, у Великій Британії – близько 1,8 мільярдів доларів США, а в Австралії – до 460 мільйонів доларів США [19].

Вирішення проблем БА можливе тільки зусиллями всього наукового інтернаціонального співтовариства. Створено багато міжнародних проектів, серед яких особливий інтерес становить програма ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), яка вперше була впроваджена в 1991 році, а з 2012 року виконується в рамках міжнародного проекту Asthma Global Network [20, 21, 22, 23].

Програма ISAAC включає в себе чотири фази. У I фазі ISAAC визначено розповсюдженість і тяжкість астми, риніту, екземи в різних регіонах світу та порівняно між собою, створено підґрунтя для подальшого вивчення етіології, стилю життя, екологічних, генетичних, медичних та інших факторів, що впливають на виникнення алергійних захворювань. У II фазі ISAAC визначено розповсюдженість об'єктивних маркерів алергії (Ig E, skin-prick test, гіперреактивність бронхів та ін.), визначено зв'язки між маркерами алергії та провідними клінічними симптомами, вивчено зв'язки ступеня тяжкості астми та алергії з факторами ризику та різними алгоритмами лікування захворювань, досліджено нові етіологічні гіпотези астми та алергії в дітей у різних центрах та порівняно між собою. У III фазу ISAAC повторено першу фазу в термін не раніше 5 років та визначено тенденції щодо розповсюдженості й тяжкості алергійних захворювань за центрами; досліджено гіпотези щодо патогенезу алергії на індивідуальному рівні з урахуванням екологічних факторів. Експерти відмічають зв'язок між загостренням симптомів астми та забрудненням повітря [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Фази I-III дослідження ISAAC виконано у більше, ніж 306 дослідницьких центрах 105 країн, опитано 1,96 мільйона дітей 53 мовами й опубліковано більше, ніж 500 публікацій.

Зараз у країнах світу виконується IV фаза, що передбачає розвиток та розширення сфери застосування ISAAC, особливо для країн з низьким та середнім рівнем доходу, застосовуються всі ресурси, що корисні для лікування астми, риніту та екземи [30, 31, 32].

В Україні вперше в 1997 році під керівництвом проф. Огнєва В. А. на базі ХНМУ був створений дослідний центр міжнародної програми ISAAC – у 1997–2002 роках були виконані I, II і III фази. Для нашої країни актуальним є виконання IV фази ISAAC, яка визначає не лише епідеміологічні дані, необхідні для планування економіки охорони здоров'я, але й є базисом для виявлення факторів ризику розвитку астми (серед яких особливе місце посідають екологічні фактори)

та патогенетичних чинників, що впливають на формування хвороби та обумовлюють її прогноз.

1.2 Характеристики фенотипів й ендотипів бронхіальної астми

Згідно з даними численних досліджень БА розглядають як запальне мультифакторне захворювання, яке виникає при взаємодії різноманітних генів із численними факторами навколишнього середовища [33, 34, 35, 36, 37].

Стосовно патогенезу астми, у світі з 1993 року, а в Україні з 1998 року визнано запальну концепцію хвороби, а «золотим» стандартом лікування – протизапальну терапію інгаляційними гормонами (GINA, 1993; GINA, 2014) [38]. У наступні роки було накопичено практичний досвід, який свідчить, що не завжди є ефективними навіть високі дози гормонів. Офіційно це було визнано у 2008 році консенсусом з педіатричної астми – PRACTALL (створено EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) та AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology)), та програмою GINA у 2010 році. Неефективність гормональної терапії в окремих хворих стала підставою для пошуку персональних патогенетичних варіантів астми (фенотипів) та розроблення відповідних індивідуальних схем лікування. «Один розмір не підходить усім» - цей слоган став девізом «Глобального атласу астми» (EAACI, 2013), що було мотивом для початку нового напрямку вивчення проблеми БА з акцентом на фенотипи [39].

Поняття «фенотип і ендотипи» астми ґрунтується на розмаїтті клінічних проявів та патофізіологічній гетерогенності [40, 41, 42, 43, 44].

За даними S. Wensel, визначення фенотипу БА включає клінічні та анамнестичні характеристики [45]. Фенотипування з урахуванням клінічних, параклінічних, функціональних показників і тригерних факторів сприяє забезпеченню індивідуального підходу до ведення пацієнтів на етапах динамічного спостереження, вибору терапії [46, 47, 48, 49].

Класифікація БА за фенотипом передбачає такі клінічні дані: вік, стать, раса, ранній/пізній початок захворювання, куріння, передменструальна астма, астма

фізичного навантаження, вірусоіндукована, алергеноіндукована, професійна астма, асоційована з супутніми захворюваннями – атопією, гастроєзофагеальним рефлюксом, алергійним ринітом, риносинуситами, ожирінням, харчовою алергією, «аспіринова астма» [50]. Фенотипових варіантів БА досить багато, але в педіатричній практиці застосовується класифікація астми за ступенем тяжкості й контролю, на основі якої визначається вибір препаратів для лікування БА. З точки зору тяжкості перебігу БА поділяють на інтермітуючу, персистуючу легку, середньої тяжкості й тяжку. Метою застосування ступеневої терапії в лікуванні БА є зниження ризику загострень і підтримання тривалого контролю симптомів захворювання [1].

Запропоновані фенотипи астми, базуються на клінічних характеристиках, тригерах або загальних запальних процесах, але було мало спроб пов'язати всі ці характеристики разом для кращого визначення фенотипів [51, 52, 53]. Особлива увага приділяється вивченню тяжкої неконтрольованої астми в дітей [54, 55, 56, 57]. Фенотип тяжкої БА у дітей унікальний, він відрізняється від фенотипу легкої і середньотяжкої БА в дітей і від тяжкої БА дорослих за клінічними, функціональними параметрами, біологічними маркерами запалення, за відповіддю на терапію й прогнозом [58, 59, 60, 61]. У патогенезі запального процесу при БА беруть участь імунні й структурні клітини бронхів, які його ініціюють і підтримують. Унаслідок цього відбуваються незворотні структурні зміни бронхів і ремоделювання дихальних шляхів, що сприяє розвитку тяжкого перебігу захворювання [62, 63].

Виокремлюють різні фенотипи БА на підставі клінічних, параклінічних ознак, але найбільш перспективним є пошук провідного медіатора (ендотипу) [64, 65, 66, 67, 68]. Незважаючи на те, що запропоновано кілька ендотипів астми, жоден не був широко узгоджений [69,70].

Основні клінічні фенотипи БА, пов'язані з ендотипами, розподіленими на дві підгрупи залежно від переважаючого напрямку імунної відповіді (з Th-2 і не Th-2 механізмами відповіді):

- не Th-2 Пізній дебют (пізній дебют, жінка; астма і ожиріння; астма і куріння, нейтрофільна; резидентні клітини, агранулоцитарний);
- Th-2 Ранній дебют (алергійна астма; астма фізичного зусилля);
- Th-2 Середній вік (пізній дебют еозинофільна; аспіринова БА).

За типом запалення при БА на сучасному етапі виокремлюють такі ендотипи: еозинофільний, нейтрофільний, змішаний. Найбільш детально описаним і глибоко вивченим є еозинофільний тип БА. Маркерами такого процесу слугує викид медіаторів, пов'язаних з еозинофільною клітинною інфільтрацією, яка спричиняє активацію таких клітин, що знаходяться в запальному вогнищі. Найчастіше БА з еозинофільного фенотипу супроводжує атопічну форму, характеризується дебютом у ранньому віці і поєднується з алергійним ринокон'юктивітом, атопічний дерматит, а також загостреним перебігом унаслідок контакту з алергеном. Нейтрофільні запалення характерні для дітей з неатопічною БА і характеризуються агресивним перебігом, вираженою деструкцією тканин, низькою відповіддю на терапію кортикостероїдами [71].

Наукова актуальність проблеми обумовлена тим фактом, що досі ще ми не можемо вилікувати хворого на БА. Незважаючи на прогрес у розумінні патогенезу хвороби, наявність великої кількості різноманітних ефективних ліків як для лікування, так і для профілактики загострень, астма залишається на все життя зі своїм «господарем». І останній перегляд GINA 2019 констатує, що наша мета на сучасному рівні розвитку науки – не зцілити хворого, а лише досягти контролю над симптомами, підтримувати достатню фізичну активність, попередити розвиток загострень, забезпечити нормальну функцію і розвиток легень, не допустити розвитку ускладнень терапії [1]. Від астми помирають до 180 тис. пацієнтів щорічно [72].

Для можливості контролю БА необхідний пошук персональних патогенетичних варіантів астми та індивідуальних алгоритмів лікування. В останні роки використовується біологічна терапія із застосуванням біомаркерів для відповідного клінічного фенотипу [73, 74, 75]. Так, у GINA-2015 на кроці 5 при лікуванні середньої й тяжкої алергійної БА призначався лише один препарат

моноклональних антитіл – омалізумаб (анти-IgE), але вже протягом наступних років застосовано ще біологічні препарати – меполізумаб (анти-IL-5) і реслізумаб (анти-IL-5), а у в звіті GINA-2018 додався ще один новий препарат з підшкірним введенням – бенралізумаб (анти-IL-5). Моноклональні антитіла мають високу специфічність, тому побічні ефекти мінімальні. Дія препаратів моноклональних антитіл спрямована на різні механізми розвитку БА, тому застосування їх згідно з фенотипом, ендотипом та генотипом пацієнта дасть позитивний ефект від лікування [76, 77].

1.3 Значення тимусного стромального лімфопоетину у патогенезі алергічних хвороб

Розширення підходів у лікуванні, створення нових препаратів не дозволяють отримати контроль у всіх хворих, ураховуючи гетерогенність механізмів астми, тому пошук біомаркерів запалення при БА залишається актуальним.

Одним з таких маркерів-кандидатів запалення може бути ТСЛП. ТСЛП – це цитокін гематопоетинового сімейства, уперше був виділений з культури епітелію тимусу мишей, звідки й отримав свою назву [78]. Пізніше ТСЛП був виявлений і в людини. Ген TSLP людини розташований на хромосомі 5q22.1 і викликає два варіанти транскрипції і трансляції: довгу форму (lfTSLP), і коротку (sfTSLP) [79]. З 25 загальносвітових досліджень генома астми визначено 16 генів, включаючи TSLP, які залучені в патофізіологію хвороби. Хоча ТСЛП відкритий у тимусі, він утворюється переважно епітеліальними клітинами та підтримує імунний гомеостаз слизових оболонок, функціонує на поверхні шкіри, кишковика і легень, має схожу будову з IL-7 [80,81].

Також ТСЛП продукується фібробластами, гладком'язовими та тучними клітинами [82]. Мішенями ТСЛП є дендритні клітини, мастоцити, гранулоцити та ін. [83, 84].

При вивченні ролі ТСЛП у розвитку алергії в експерименті спочатку було доведено, що цей цитокін утворюється в шкірі при алергійному дерматиті та може

викликати загострення БА [85, 86, 87, 88, 89, 90]. Упродовж останніх років значення ТСЛП переоцінено – він розглядається як один із ключових цитокінів, що ініціює та підтримує алергійне запалення. ТСЛП посилює розмноження наївних CD4+Т клітин, забезпечує гомеостаз Т-лімфоцитів, сприяє формуванню та збереженню TH2 відповіді [91, 92, 93]. Відзначено взаємозв'язок між порушенням регуляції ТСЛП і його участю в патогенезі atopічних захворювань, таких як АД, астма, АР та еозинофільний езофагіт [94, 95, 96, 97]. У пацієнтів з АД визначаються високі показники TSLP у шкірних покривах, який секретується кератиноцитами [98]. У хворих з АР експресія TSLP збільшується в слизовій оболонці носа й сильно корелює з кількістю еозинофілів та клінічною тяжкістю симптомів [99]. Також деякі генетичні дослідження доводять зв'язок мутацій гену ТСЛП з підвищеним ризиком розвитку БА [100, 101, 102, 103, 104, 105].

Дослідженнями останніх років доведено значення ТСЛП у формуванні астми у пацієнтів, що мешкають в урбанізованих містах, палять та проживають за несприятливих екологічних умов [106, 107, 108, 109, 110, 111]. Помічено зв'язок між респіраторною вірусною інфекцією і початком загострення БА, а також посилення симптомів хвороби. Клітини епітелію бронхіального дерева у відповідь на респіраторно-синцитіальні вірусні інфекції виробляють більш високі рівні ТСЛП [112].

Стосовно значення ТСЛП у патогенезі дитячої астми в літературі існує невелика кількість робіт. Так, дослідники з Цинциннаті довели значення як незалежної мутації гену ТСЛП ($P < 0,006$), так і епістазу генів SPINK5 (serine інгібітор протеази та ТСЛП у розвитку дитячої астми [113].

Провідними фахівцями сьогодні вже вивчається можливість лікування БА із застосуванням моноклональних антитіл (препарат tezepelumab) проти ТСЛП. Так, у вересні 2017 року дві провідні фармацевтичні компанії «Amgen» та «AstraZeneca» опублікували попередні результати дослідження RATHWAY IIb фази стосовно ефективності застосування моноклональних антитіл проти ТСЛП у 584 хворих на тяжку БА, що не піддавалася контролю β_2 -агоністами тривалої дії та помірно високими дозами інгаляційних стероїдів. Отримано позитивні результати

щодо застосування цього першого у своєму класі біологічного препарату, що підтверджує необхідність подальших клінічних досліджень впливу, кореляцій ТСЛП з основними клініко-параклінічними знаками БА в реальній клінічній практиці [114].

Таким чином, актуальним є визначення особливостей БА у дітей на сучасному етапі з акцентом на фенотипи хвороби та встановлення значення ТСЛП у патогенезі астми.

1.4 Прогнозування перебігу бронхіальної астми в дітей

Прогнозування виникнення та перебігу БА в дітей залишається складним завданням, обумовленим багатофакторністю захворювання [115]. Своєчасна діагностика утруднена ранньою маніфестацією захворювання й схожістю клінічних проявів з іншими захворюваннями молодшого шкільного віку. При тривалому неправильному лікуванні дітей з недіагностованою БА профілактичні та лікувальні заходи призначаються пізно, що впливає на якість життя пацієнта та його сім'ю [116].

Виникнення хриплячого дихання в дітей не є підставою для формування БА, але додаткові фактори, такі як батьківський анамнез астми, куріння матері, вірусні інфекції сприяють появі рецидивів хрипів.

Кастро–Родрігес запропонував предиктивний індекс астми (API Asthma Predictive Index) для прогнозування результатів хриплячого дихання в ранньому дитинстві. До критеріїв аналізу належать кількість випадків хриплячого дихання за рік, чутливість до більше, ніж одного аероалергену, і сенсibilізації до молока, яйця або арахісу [117]. До фактору зниження ризику формування БА в дітей належить грудне вигодовування. Імовірно, наявність корисних імунологічних факторів можуть сприяти зменшенню дитячих вірусних інфекцій, які привертають до астми [118].

Адекватна базисна терапія, постійний контроль над захворюванням сприяють досягненню ремісії, запобігають погіршенню перебігу БА, і часто

закінчується спонтанним одужанням в пубертатному віці [119]. Але захворювання у 40–70 % пацієнтів, які стали дорослими, продовжується, часто трансформуючись у тяжкий перебіг [120].

При БА під впливом різних хімічних, фізичних, фармакологічних чинників відзначається виражений бронхоспазм, який характеризує гіперреактивність бронхіального дерева. До стандартизованих методів виявлення гіперреактивності бронхіального дерева належать бронхопровокаційні тести з гістаміном і метахоліном, а також тести з дозованим фізичним навантаженням та холодним повітрям. Для визначення запалення дихальних шляхів використовується найточніший метод дослідження – бронхоскопія з бронхоальвеолярного лаважу та бронхіальною біопсією, але широко застосовувати таку процедуру в дітей неможливо. З цієї причини в останні десятиліття зростає інтерес до розроблення неінвазивних методів. До неінвазивних методів дослідження алергійного запалення дихальних шляхів й аналізу ефективності застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) належить визначення оксиду азоту (NO) в повітрі, що видихається [121].

Одним зі значущих прогностичних факторів тяжкого перебігу БА є сенсibilізація в ранньому дитинстві й сенсibilізація до великої кількості алергенів [122, 123]. Численні дослідження алергенів, таких як кліщі домашнього пилу, цвіль і шерсть кішки, підтвердили їх роль у пусковому механізмі астми в дітей [124, 125]. Ризик розвитку atopічних захворювань є найвищим в дитинстві; хоча він також збільшується серед дорослих. Результат впливу алергену значною мірою залежить від дози й виду алергену, часу впливу та уразливості дитини [126, 127, 128, 129]. Прогресування atopічних розладів від atopічного дерматиту в дітей до алергійного риніту та астми об'єднані в поняття atopічний марш, який характеризує алергійні захворювання як ланки одного ланцюга. Як правило, початок atopічного маршу в дитини розвивається з першими симптомами АД у грудному періоді. Це супроводжується підвищенням чутливості до побутових алергенів у приміщенні, таких як кліщі домашнього пилу, шерсть домашніх тварин. При приєднанні респіраторно-синцитіального вірусу й риновірусу розвиваються епізоди

хриплячого дихання Наступним кроком у ланцюжку atopічного маршу є виникнення АР у зв'язку з впливом пилку трави й дерев. Розвиток астми спостерігається частіше в дітей, які страждають на АД або АР. [130, 131, 132].

Співавтори М. Uehara та С. Kimura в дослідженні виявили, що 60 % дітей, батьки яких хворіють на АД, також страждають на це захворювання. Якщо обидва батьки хворі на АД, то ризик виникнення БА в дитини зростає до 81 % [133]. За даними норвезьких дослідників, АД розвивається у 57 % дітей, якщо хвора мати, і 46% – якщо хворий батько [134].

З розвитком досліджень стосовно вивчення асоціацій усього генома упродовж останнього десятиліття, деякі гени стали частіше зустрічатися у пацієнтів з астмою, що дозволило розробити оцінку генетичного ризику (GRS – genetic risk score) [135, 136]. Детальне вивчення БА методом оцінки генетичного ризику може передбачити її вікові трансформації. Впливу одного або більше біологічних факторів є причиною раннього пошкодження дихальних шляхів і викликає захворювання протягом усього життя. Прийом лікарських засобів покращує функцію легень, але не змінює природного перебігу хвороби.

За останні десятиліття спостерігається збільшення показників розповсюдженості як астми, так і ожиріння. На основі цього факту виникла гіпотеза про причиново-наслідкові зв'язки цих двох захворювань. Оцінка впливу індексу маси тіла на виникнення астми виявила, що ожиріння передусь виникненню БА [137].

Важливу роль у формуванні й тяжкості перебігу БА відіграє забруднення атмосферного повітря. Визначено зв'язок між загостреннями БА і впливом забрудненого повітря, що містить озон і тверді частинки з аеродинамічним діаметром $<2,5$ мкм, особливо серед хлопчиків й осіб з алергійною схильністю [138].

Для виявлення тяжкої астми в дітей розроблено електронний моніторинг щодо дотримання вдихаючих кортикостероїдів. Оцінка ефективної роботи проводиться на базі збережених даних спірометрії, прохідність дихальних шляхів і контроль астми в початковому і під час періоду моніторингу. При вивченні

особливостей тяжкого перебігу БА виявлено кілька факторів, що перешкоджають контролю захворювання. До них належать погане дотримання режиму прийому ліків, постійний вплив несприятливих факторів навколишнього середовища, таких як алергени, тютюновий дим, забруднення повітря і психосоціальні чинники [139]. Для прогнозування загострень астми, причини якої часто пов'язані зі зниженням якості життя, необхідно враховувати множинні фактори, що впливають на контроль астми.

Численні наукові дослідження доводять, з одного боку, важливість та актуальність удосконалення прогнозу хвороби, а з іншого боку, різноспрямованість прогностичних ознак. Урахування сумарного впливу окремих клініко-параклінічних ознак в індивідуума можливе лише при використанні сучасних статистичних методів обробки інформації [140]. Для вирішення завдань прогнозування в медицині використовується дискримінантний, кореляційно-регресійний аналіз та ін. [141].

Клінічні дослідження неконтрольованого перебігу астми підтверджують необхідність аналізу чинників, що впливають на формування тяжких форм [142, 143, 144]. Неконтрольований перебіг астми пов'язаний з частими загостреннями астми. Крім того, тяжкі загострення є маркерами ризику як подальших загострень, так і смертності від астми [145, 146]. Часто використовуються в клінічній практиці опитувальники для оцінювання тяжкості або контролю астми, у тому числі опитувальники з контролю за астмою, опитувальники з оцінки терапії астми й опитувальники Глобальної ініціативи з астми (GINA) [1]. Хоча ці опитувальники корисні для оцінювання контролю над астмою протягом певного періоду часу, ніхто не може точно передбачити майбутнє загострення астми в окремої дитини.

Одним із способів прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку є дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази та оцінки рівня контролю БА. Проводять визначення делецій у генах глутатіон-S трансферази T1 та M1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції й оцінку рівня контролю над БА за клінічно-інструментальною шкалою за GINA-2008 і за наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-

трансферази T1 чи M1 та показника контрольованості за клінічно-інструментальною шкалою 17 і більше прогнозують неконтрольований перебіг БА в дітей шкільного віку [147].

Майбутні прогностичні моделі тяжких загострень астми повинні включати не тільки клінічні дані, а й епідеміологічні показники, біомаркери з урахуванням конкретного фенотипу астми. Перед будь-яким клінічним застосуванням такі моделі мають бути перевірені у великих і добре спланованих дослідженнях, зі стандартизованою методикою використання [148].

Математичне прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА із застосуванням логістичної регресії допоможе своєчасно та швидко розрахувати імовірність розвитку неконтрольованого перебігу захворювання. Виявлення на більш ранньому етапі пацієнтів з високим ризиком прогресування захворювання дає можливість використання в цих випадках індивідуальних методів терапії і спостереження, що може обумовити стійкий контроль БА [149].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалася на базі КЗОЗ «ОДКЛ № 1», КЗОЗ «Харківська міська дитяча клінічна лікарня № 19», КЗОЗ «Харківська міська дитяча поліклініка № 14».

Одним з перших і ключових моментів при проведенні досліджень, спрямованих на виявлення дійсних характеристик патології та її аналізу, є розрахунок обсягу вибіркової сукупності для репрезентативності отриманих даних. Для виявлення достовірних даних про розповсюдженість респіраторних симптомів БА при проведенні анкетування за стандартизованою методикою ISAAC в даній роботі проведено аналіз методів повторної і безповторної вибірки за формулою Лисицина Ю.П., 1987 [150]:

$$n = \frac{pq t^2 N}{N \Delta^2 + pq t^2};$$

де:

n – необхідна оптимальна кількість-спостережень;

t – довірчий інтервал, який гарантує, що допущена помилка не буде більше 5,0%;

Δ - максимально допустима помилка;

N - генеральна сукупність;

p - показник розповсюдженості досліджуваної патології.

Розглянуто основні завдання, пов'язані з використанням вибіркового методу проведення досліджень. Представлені теоретичні положення та обґрунтовано залежність необхідного обсягу вибірки, який залежить від розміру генеральної сукупності, необхідної точності отримання результатів при заданій ймовірності. Проведено аналіз завдання визначення обсягу безповторної вибірки при заданому показнику розповсюдженості БА. Показані основні передумови й припущення, які були використані при побудові виразу для визначення обсягу вибірки (додаток А).

При проведенні розрахунків використано такі показники:

$t = 1,96$ – перший поріг ймовірності безпомилкового прогнозу, який дорівнює 95,0 %;

p = показник розповсюдженості симптоматичних проявів бронхіальної астми – $111,2 \pm 2,7$ %;

$q = 1000 - p$;

$N = 89736$ – (генеральна сукупність) кількість 6-7 і 13-14 річних дітей у Харківському регіоні у 2016 році;

$\Delta = t_m$ – максимальна допустима помилка при оцінюванні генерального параметра за вибірковими даними.

Таким чином, оптимальний обсяг вибірки для вивчення розповсюдженості симптоматичних проявів астми серед дітей 6-7 і 13-14 років становить 11580 дітей.

За стандартизованою методикою ISAAC проведено анкетування 5926 дітей м. Харкова та 6330 дітей районів Харківської області (усього – 12256 дітей) [151]. Дітям 13-14 років надавалися письмові анамнестичні опитувальники, у яких вони зазначали паспортні дані та відповіді на запитання «закритого» типу про респіраторні скарги, прояви АР та АД, додаткові питання стосовно анамнезу життя й захворювання. Для дітей 6 – 7 років були роздані опитувальники, на питання яких відповідали батьки. Стандартизовані опитувальники щодо виявлення респіраторних симптомів БА та коморбідних станів АД та АР для дітей 6 – 7 і 13 – 14 років наведено в додатках Б, В.

Основний опитувальник щодо виявлення респіраторних симптомів БА у дітей складався з 8 запитань, що дозволяють оцінити не тільки розповсюдженість «wheezing», але й тяжкість БА в популяції:

1. Спостерігалось у Вашої дитини коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому ?
2. Спостерігалось у Вашої дитини свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців?
3. Скільки нападів такого дихання у Вашої дитини було протягом останніх 12 місяців?

4. Скільки разів (у середньому) у Вашої дитини переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?

5. Чи був у Вашої дитини настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1 – 2 слів між вдихами?

6. Чи була у Вашої дитини коли-небудь астма?

7. Помічалися у Вашої дитини свист або хрип у грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців?

8. Чи був у Вашої дитини за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)?

Другий розділ запитань опитувальника стосується виявлення симптомів АР та визначення проблем носового дихання, що виникають поза застудою. Містить 6 питань:

1. Чи спостерігалися у Вашої дитини коли-небудь напади багаторазового чхання, закладеності й свербіння носа, не пов'язані із застудою або грипом?

2. Чи спостерігалися у Вашої дитини впродовж останніх 12 місяців напади багаторазового чхання, закладеності й свербіння носа, не пов'язані із застудою або грипом?

3. За останні 12 місяців супроводжувалася ця проблема носа слъозотечею й свербінням очей?

4. У які місяці року виникали проблеми, пов'язані з чханням, нежиттю і порушенням дихання через ніс?

5. Наскільки часто вищезгадані проблеми порушення дихання впливали на денну діяльність дитини впродовж останніх 12 місяців?

6. Чи була у Вашої дитини коли-небудь сінна лихоманка (поліноз, риніт)?

У третьому розділі опитувальника містяться 7 питань, що сприяють виявленню проблем шкіри, перш за все – атопічного дерматиту.

1. Чи був у Вашої дитини коли-небудь поширений шкірний висип зі свербіжем (що то проявляється, то зникає), який тривав не менше 6 місяців?

2. Чи був у Вашої дитини такий висип впродовж останніх 12 місяців?

3. Чи з'являвся цей висип на яких-небудь з таких ділянок тіла: ліктьові, підколінні згини, перед кісточкою, під сідницею, навколо шиї, вух, очей?

4. У якому віці вперше виник цей висип?

5. Чи очищалася коли-небудь шкіра від висипу впродовж останніх 12 місяців?

6. Як часто впродовж останніх 12 місяців Ваша дитина не спала вночі через свербіж?

7. Чи була коли-небудь у Вашої дитини екзема?

Також діти та батьки відповідали на 15 додаткових питань з анамнезу життя, що дозволило виявити як фактори ризику розвитку БА, так і оцінити вплив хвороби на соціальний статус пацієнтів - мешканців м. Харкова та Харківської області.

Додаткові питання оцінювали:

- 1) характер вигодовування на 1-му році життя;
- 2) наявність спадкової патології в родині;
- 3) наявність алергопатології в родині;
- 4) харчування матері під час вагітності;
- 5) термін введення 1-го прикорму;
- 6) наявність хронічної патології в дитини;
- 7) наявність функціональної патології в дитини;
- 8) характер харчування дитини;
- 9) непереносимість продуктів у віці до 3-х років;
- 10) наявність у будинку тварин, птахів, рибок, цвілі, пухових подушок, килимів, книг (бібліотека);
- 11) обмеження в заняттях спортом;
- 12) участь у громадських заходах (концерти, самодіяльність тощо) за станом здоров'я;
- 13) частоту прийому лікарських засобів;
- 14) частоту прийому антибіотиків;
- 15) наявність вакцинації.

Загальний дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.

Дизайн дослідження
Вивчення розповсюдженості симптоматичних проявів БА в дітей м. Харкова та Харківської області (ISAAC) $n = 11581$
Вивчення впливу екологічних факторів Харківської області на формування та прогресування БА у дітей $n = 6330$
Вивчення анамнестичних даних дітей з БА , виявлених за методикою ISAAC $n = 115$
Вивчення клініко-параклінічних особливостей у дітей, хворих на БА, м. Харкова та Харківській області $n = 70$
Вивчення рівнів ТСЛП залежності від тяжкості перебігу БА та клініко-параклінічних ознак $n = 70$
Вивчення фенотипу бронхіальної астми, асоційованого з тимусним стромальним лімфопоетином $n = 70$
Виокремлення предикторно-діагностичних маркерів. Розробка математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу БА в дітей $n = 70$

Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Для виявлення динаміки розповсюдженості та тяжкості астми в дітей м. Харкова та Харківської області проведено порівняння з результатами I фази (Огнев В.А., 1998) і III фази дослідження ISAAC (Огнев В.А., 2002) [150].

Для вивчення впливу екологічних факторів на формування респіраторних захворювань проведено порівняння розповсюдженості і тяжкості респіраторних скарг в 6330 дітей у 8 районах Харківської області (Лозівському, Куп'янському, Вовчанському, Богодухівському, Сахновщинському, Барвінківському, Дергачівському, Нововодолазькому), що відрізняються екологічними характеристиками середовища. Інформація про екологічний стан районів області взята з регіональної доповіді Департаменту екології та природних ресурсів Харківської обласної державної адміністрації (керівник авторського колективу –

директор Тимчук А. О.) «Про стан навколишнього природного середовища в Харківській області у 2016 році».

Для виявлення факторів ризику розвитку БА вивчено дані анамнезу життя та захворювання в 185 дітей, серед яких 115 дітей з БА виявлено при анкетуванні за програмою ISAAC (ці діти склали додаткову групу) та 70 дітей основної групи віком від 6 до 17 років 11 місяців 29 днів, що страждали на БА, та досліджувалися в ОДКЛ №1, серед яких по 20 хворих – із інтермітуючим, легким та середньотяжким персистуючим та 10 пацієнтів – із тяжким персистуючим перебігом астми.

Для характеристики ТСЛП-асоційованого фенотипу БА та дослідження асоціації між рівнем ТСЛП та клінічними/параклінічними ознаками астми в дітей шкільного віку були обстежені 70 дітей основної групи з БА та 20 дітей групи контролю від 6 років до 17 років 11 місяців 29 днів.

Критерії включення до дослідження ТСЛП:

- діти віком від 6 до 17 років 11 місяців 29 днів;
- діагноз БА;
- інформована згода пацієнта та його батьків.

Критерії виключення:

- наявність ускладнень БА;
- наявність інфекції;
- відсутність комплаєнса з пацієнтом та/або його батьками.

Обстеження включало вивчення скарг батьків хворого, анамнезу хвороби та життя, шляхом опитування їх батьків, а також клінічних особливостей перебігу захворювання і результатів клініко-лабораторних обстежень у динаміці захворювання. Для верифікації діагнозу використовувалися загальноприйняті методи обстеження згідно з протоколами діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей, затверджених наказом МОЗ України від 27.12.2005 р. № 767 та загальноприйняті методи обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої)

медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», затвердженим наказом МОЗ України від 08.10.2013 р № 868.

Оцінка стану хворого клінічними методами (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) проводилася за стандартними методиками.

Крім стандартних лабораторних досліджень, було проведено імунологічне дослідження на базі лабораторії Міжрегіонального імунологічного центру при КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1».

Під час оцінювання системного імунітету, субпопуляції лімфоцитів крові визначали шляхом реакції непрямой мембранної імунофлюоресценції з використанням набору моноклональних антитіл виробництва групи біотехнології інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України. Визначали такі клітини: CD3 – Т-лімфоцити; CD4 – Т-хелпери; CD8 – цитотоксичні лімфоцити; CD16 – NK-клітини; CD22 – В-лімфоцити; CD25 – активовані Т-лімфоцити.

Під час інтерпретації результатів дослідження враховували рекомендації 6-ої Міжнародної робочої наради за диференційованими антигенами лейкоцитів людини в м. Кобе, 1996 (Сидоренко С. П., 1998).

Кількість «активних» Т-лімфоцитів визначали методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами вівці за методикою R. Kerman et al. (1976).

Визначення в сироватці крові вмісту головних класів імуноглобулінів (А, М, G) (Ig A, Ig M, Ig G, г/л) проводили за допомогою конкурентного імуноферментного аналізу з використанням імуноферментної тест-системи виробництва ТОВ НВЛ «Гранум».

Визначення в сироватці крові вмісту загального імуноглобуліну класу E (Ig E, МО/мл) проводили за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу з використанням імуноферментної тест-системи виробництва ТОВ НВЛ «Гранум».

Вміст комплементу вимірювали за його гемолітичною активністю щодо титру – найбільшим розведенням сироватки, що забезпечує 50 % гемоліз, за методикою Л. С. Резнікової, 1967.

Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом V. Haskova et al. (1997) в модифікації Ю. А. Гріневіча, А. Н. Алфьорова (1981).

Нейтрофіли периферичної крові виділяли методом Wong Wilson (1975). Фагоцитарну здатність нейтрофілів визначали методом опсонофагоцитарної реакції в модифікації В. М.Бермана, Е. М.Славської; фагоцитарну активність – тестом відновлювання нітросинього тетразолію (НСТ-тест) методом J.Stuart et al. у модифікації Б.С.Нагоева (1986). Стан інтралейкоцитарних мікробіоцидних систем поліморфноядерних нейтрофілів периферійної крові оцінювали за вмістом лізосомально-катіонних білків (ЛКБ), що визначалися методом з бромфеноловим синім за М. Г. Шубичем.

Рівень ТСЛП у сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Bio-technie (ELISA США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Проведення імуноферментного методу базується на сендвіч-технології, яка характеризується подвійним зв'язуванням біотинмічених антитіл з досліджуванним аналітом. У кожен лунку спеціального планшета, що входить до складу набору, додавали по 100 мкл розчинника проб і потім до відповідної лунки додавали по 50 мкл стандартів і досліджуваних зразків сироватки. Планшет закривали спеціальною плівкою та інкубували 2 години при кімнатній температурі на шейкері (струшувачі). Потім лунки тричі промивали спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додавали по 200 мкл приготованого розчину ТСЛП-кон'югату. Після цього планшет знову закривали спеціальною плівкою та інкубували 2 години при кімнатній температурі на шейкері (струшувачі). Лунки знову тричі промивали спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додавали по 200 мкл розчину ТМБ субстрату. Планшет інкубували на шейкері 30 хв при кімнатній температурі в темряві, і реакцію зупиняли, додаючи в кожен лунку по 50 мкл стоп-реагенту. Через 15 хв визначали оптичну щільність проб при довжині хвилі 450 нм. Кількість ТСЛП у пробі визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно з проведенням аналізу в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість ТСЛП виражали в пікограмах на 1 мл сироватки (пг/мл).

Для проведення діагностики шляхом імуноферментного аналізу в дітей було забрано 5 мл венозної крові з кубітальної вени, вранці одноразово натще згідно із стандартною методикою. Під час забору крові хворий знаходився в ясній свідомості. Взяття зразків крові проводилося лише під час проведення планового дослідження за умови відсутності необхідності додаткових заборів крові.

Рівень сенсibilізації до різних алергенів (харчових, пилкових, побутових) визначали шляхом проведення шкірних прик-тестів, які виконували виключно у період ремісії клінічних проявів, за відсутності інших протипоказань до тестування *in vivo*. Обов'язковим було скасування антигістамінних препаратів за 10 діб перед тестуванням. Використовували стандартизовані екстракти алергенів виробництва Товариства з обмеженою відповідальністю «Імунолог» м. Вінниці, згідно з «Інструкцією про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань», затвердженою Наказом МОЗ АМН України від 02. 04. 02 №127/18. Перед проведенням прик-тестів з алергенами для правильного оцінювання результатів проводилися дві контрольні проби: I – з тест-контрольною рідиною (контроль специфічності дії алергену) та II – з 0,01 % розчином гістаміну (контроль реактивності шкіри). Алергологічне тестування розпочинали лише у випадку позитивної реакції на гістамін та негативної – на рідину для розведення алергену. Для постановки проби шкіра долонної поверхні передпліччя оброблялася 70 % етиловим спиртом, на неї на відстані 2,0-2,5 см наносили краплі алергенів. Після цього проводився прокол попередньо натягнутої шкіри за допомогою спису ланцету до упору обмежувача. При появі уже через 10 хв. виражених реакцій на шкірі ватними тампонами промокали надлишок кожної рідини в місці проколу (тампон був окремим для кожної рідини). Алергічна реакція оцінювалася в міліметрах через 15-20 хвилин та вважалася позитивною при розмірі папули 3 мм та більше порівняно з контролями.

Дослідження функції зовнішнього дихання проведено за допомогою діагностичного спірометричного комплексу «СФЕРА 4».

Для визначення клініко-параклінічних характеристик фенотипу БА, асоційованого з високим рівнем ТСЛП з-поміж усіх дітей з БА були відібрані дві

групи: в 1-у групу (основна) увійшли 13 дітей, у яких ТСЛП більше 40,62 пг/мл (верхній кuartиль рівня групи контролю). Групу порівняння склали 25 дітей з БА зі значенням ТСЛП менше 6,13 пг/мл (нижній кuartиль рівня групи контролю).

Роботу проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, принципів ICH GCP (2008), GLP (2002), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» й «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 та № 616 від 03.08.2012. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Пацієнти були повністю інформовані про методи та обсяг досліджень.

Статистичні методи

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою програм MS Excel 2013, SPSS IBM 23, StatSoft Statistica 6.1.

Застосовано параметричні та непараметричні статистичні методи залежно від типу розподілу даних.

Оцінювалися кількісні й якісні показники. Для кількісних параметрів було виконано перевірку на відповідність закону Гауса за критерієм Колмогорова-Смірнова з виправленням Ліллієфорса та Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі значень параметрів, що вивчалися, було визначено середнє арифметичне значення (M) та його стандартну похибку (m). У випадку розподілу, що відрізнявся від нормального, було розраховано медіану (Me) й інтеркuartильний розмах (25 %; 75 %). Відповідно проводилася оцінка значущості відмінностей показників: за допомогою критерію Ст'юдента (t) або Манна-Уїтні (U). Встановлення достовірності розбіжностей якісних параметрів здійснювалося за точним критерієм Фішера (F) та критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), зокрема з поправкою Йейтса. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез брали $p < 0,05$.

Для обчислення прогнозу розвитку тяжкого перебігу астми використано математичну модель бінарної логістичної регресії у вигляді залежності логарифма шансу настання прогнозованої події (логіт) від лінійної комбінації факторних змінних:

$$P = \frac{1}{1 + e^{z \times 0,6267}}$$

де P – ймовірність прогнозованої події;

e – математична константа 2,72;

$z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n$;

a - константа моделі;

X_1, X_2, X_n — значення незалежних змінних;

b_1, b_2, b_n — коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії;

n – порядковий номер предиктора, включеного до рівняння.

Загальна оцінка відповідності між виявленими факторами ризику в моделі і фактичним спостережуваним небажаним явищем була проведена з використанням тесту Хосмера й Лемешоу.

РОЗДІЛ 3

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ СИМПТОМАТИЧНИХ ПРОЯВІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ ЗА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЮ МЕТОДИКОЮ ISAAC

3.1 Розповсюдженість симптоматичних проявів бронхіальної астми у дитячій популяції м. Харкова

Методом вибірки було опитано 5613 дітей шкіл усіх районів міста, використовуючи стандартизовані анкети ISAAC у 2016-17 навчальних роках. 178 дітей та їхні батьки відмовилися брати участь у опитуванні, яке склало 3 % респондентів.

Під час опитування 5435 батьків дітей віком від 6 до 7 та від 13 до 14 років у м. Харкові про розповсюдженість симптоматичних проявів БА відповіді 865 дітей були позитивними, що склало 15,9 %. Респіраторні скарги мали 63,7 % дітей віком від 6 до 7 років та 36,3 % підлітків.

Відповіді на усі 8 запитань щодо симптоматичних проявів БА представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Частота симптоматичних проявів БА у дітей м. Харкова
за результати опитування, %

Питання про характер дихання дитини	6 -7 років (n =3238)		13-14 років (n =2197)	
	n	%±m	n	%±m
1.Спостерігалось у Вас коли- небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)	447	13,8±0,6*	218	9,9±0,6
2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)	214	6,6±0,4*	75	3,4±0,4

Продовження таблиці 3.1

3.Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	86	$2,6 \pm 0,3^*$	36	$1,6 \pm 0,3$
	від 2 до 3	85	$2,6 \pm 0,3$	29	$1,3 \pm 0,2$
	від 4 до 12	30	$0,9 \pm 0,2$	10	$0,4 \pm 0,1$
	більше 12	5	$0,1 \pm 0,1$	0	0 ± 0
4.Скільки разів (всередньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	122	$3,7 \pm 3,3^*$	55	$2,5 \pm 0,3$
	рідше 1 разу на тиждень	63	$1,9 \pm 0,2^*$	13	$0,6 \pm 0,2$
	1 раз на тиждень або частіше	19	$0,6 \pm 0,1$	5	$0,2 \pm 0,1$
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		18	$0,5 \pm 0,1$	11	$0,5 \pm 0,2$
6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)		48	$1,5 \pm 0,2$	37	$1,6 \pm 0,3$
7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)		65	$2,0 \pm 0,2$	62	$2,8 \pm 0,4$
8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)? (Так)		224	$6,9 \pm 0,4^*$	103	$4,6 \pm 0,5$
* $P < 0,05$ – при порівнянні з групою 13–14 років					

Для визначення динаміки розповсюдженості та тяжкості респіраторних симптомів БА у дітей 6-7 років м. Харкова проведено порівняння з результатами

I та III фаз дослідження ISAAC, проведеного в 1998 - 2002 рр. представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика частоти симптоматичних проявів БА у дітей 6–7 років м. Харкова у 1998 – 2017 рр, %

		2017 n = 3238		2002 n = 1950		1998 n = 2971	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m
1. Спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)		447	13,8±0,6*#	378	19,4±0,9	717	24,1±0,8
2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)		214	6,6±0,4*#	243	12,5±0,7	362	12,2±0,6
3. Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	86	2,6±0,3				
	від 2 до 3	85	2,6±0,3				
	від 4 до 12	30	0,9±0,2*#	48	2,5±0,4	69	2,3±0,3
	більше 12	5	0,1±0,1				
4. Скільки разів (в середньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	122	3,7±3,3				
	рідше 1 разу на тиждень	63	1,9±0,2	25	1,3±0,3	41	1,4±0,2
	1 раз на тиждень або частіше	19	0,6±0,1				
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		18	0,5±0,1*#	34	1,7±0,3	44	1,5±0,2

Продовження таблиці 3.2

6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)	48	1,5±0,2*#	133	6,8±0,6	163	5,5±0,4
7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)	65	2,0±0,2*#	203	10,4±0,7	136	4,6±0,4
8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)? (Так)	224	6,9±0,4*#	267	13,7±0,8	353	11,9±0,6
* P < 0,05 – при порівнянні з 2002 р # P < 0,05 – при порівнянні з 1998 р						

Для визначення розповсюдженості симптоматичних проявів БА аналізуються отримані показники свистячого або хриплячого дихання у минулому і за останній рік. Оцінка тяжкості респіраторних проявів астми включає показники кількості нападів та характеристики свистячого або хриплячого дихання - переривання сну і ускладнення мови до вимови тільки 1-2 слів між вдихами.

Визначення динаміки розповсюдженості та тяжкості респіраторних симптомів БА у дітей 13-14 років м. Харкова проведено порівняння з результатами I та III фаз дослідження ISAAC, проведеного в 1998 - 2002 рр. представлено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Порівняльна характеристика частоти симптоматичних проявів БА у дітей
13–14 років м. Харкова у 1998 – 2017 рр, %

	2017 n =2197		2002 n=2428		1998 n=3311	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
1.Спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)	218	9,9±0,6*#	719	29,6±0,9	839	25,3±0,8

Продовження таблиці 3.3

2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)		75	3,4±0,4*#	508	20,9±0,8	426	12,9±0,6
3.Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	36	1,6±0,3				
	від 2 до 3	29	1,3±0,3				
	від 4 до 12	10	0,4±0,1*#	61	2,5±0,3	40	1,2±0,2
	більше 12	0	0				
4.Скільки разів (всередньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	55	2,5±0,3				
	рідше 1 разу на тиждень	13	0,6±0,2	26	1,1±0,2	25	0,8±0,2
	1 раз на тиждень або частіше	5	0,2±0,1				
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		11	0,5±0,2*#	55	2,3±0,3	64	1,9±0,2
6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)		37	1,6±0,3*#	133	5,5±0,5	202	6,1±0,4
7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)		62	2,8±0,4*#	499	20,6±0,8	436	13,2±0,6

Продовження таблиці 3.3

8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)? (Так)	103	4,6±0,5*#	468	19,3±0,8	400	12,1±0,6
* P < 0,05 – при порівнянні з 2002 р # P < 0,05 – при порівнянні з 1998 р						

Графічно тенденції щодо динаміки симптоматичних проявів БА представлено на рис. 3.1 – 3.8.

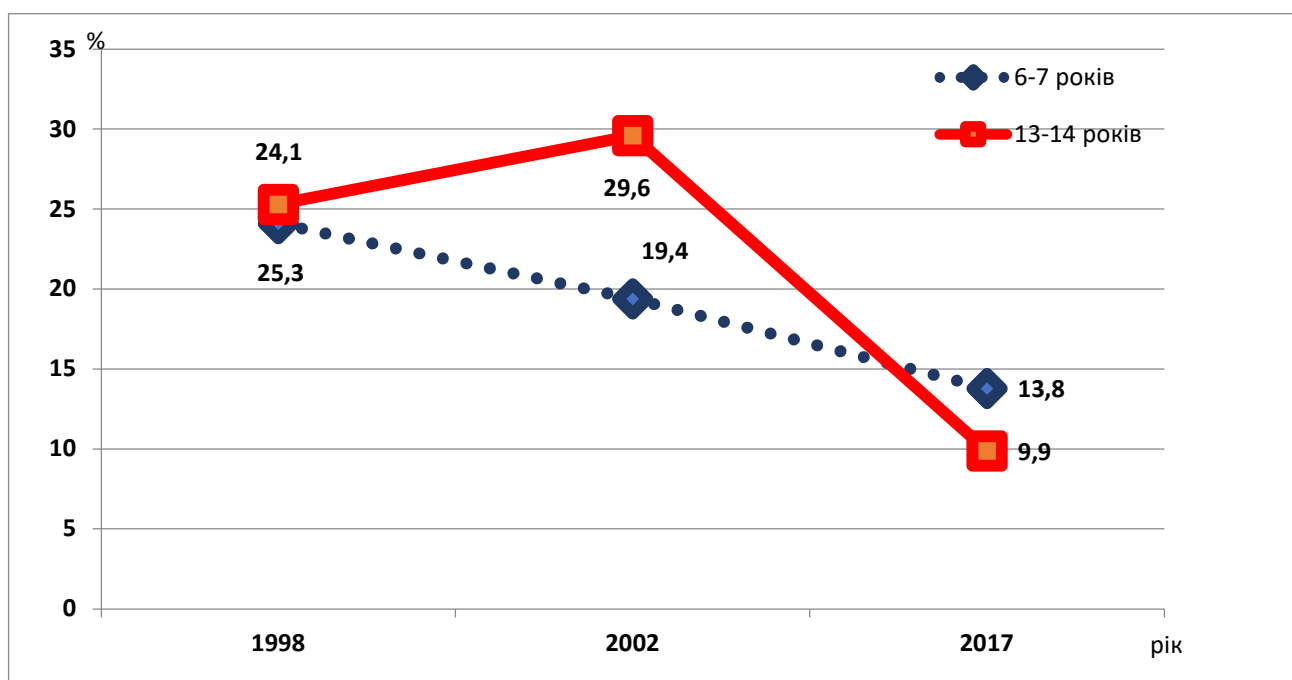


Рис. 3.1 Динаміка показника наявності коли-небудь свистячого або хриплячого дихання («wheezing») в минулому

Аналіз виникнення симптомів хрипів у минулому, а також протягом останніх 12 місяців у дітей віком від 6 до 7 років та від 13 до 14 років у Харкові з 1998 по 2017 рік показує тенденцію до зниження розповсюдженості цих симптомів більше, ніж у два рази.

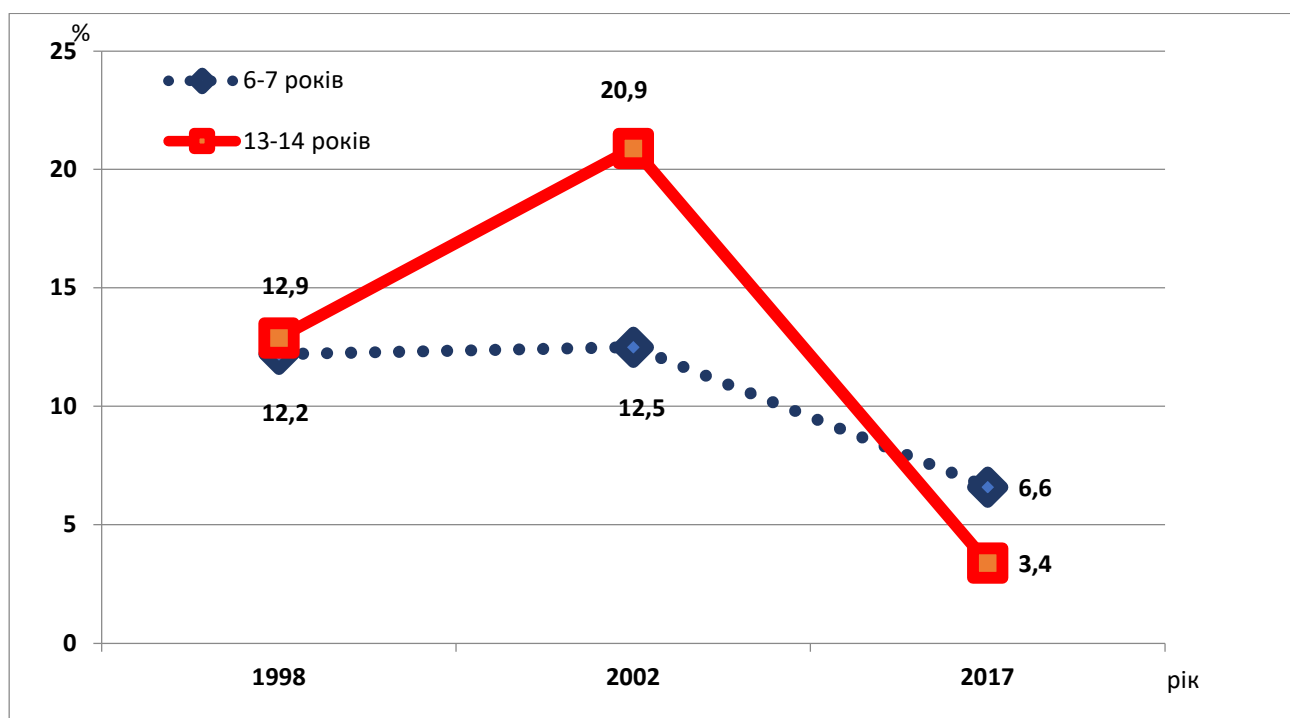


Рис. 3.2 Динаміка показника «wheezing» протягом останніх 12 місяців

Порівняння розповсюдженості симптомів БА у дітей різних вікових груп виявило перевагу дітей молодшого шкільного віку, як відмінні від результатів попередніх років, коли переважали підлітки.

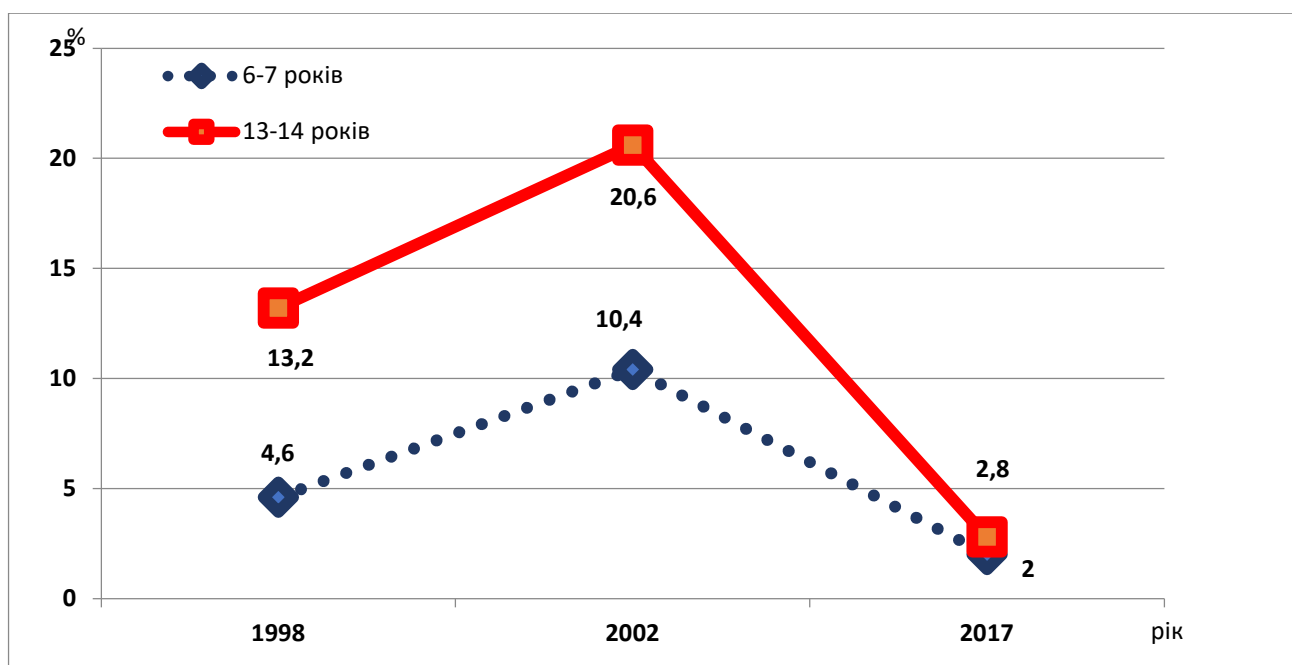


Рис. 3.3 Динаміка показника «wheezing» у грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців

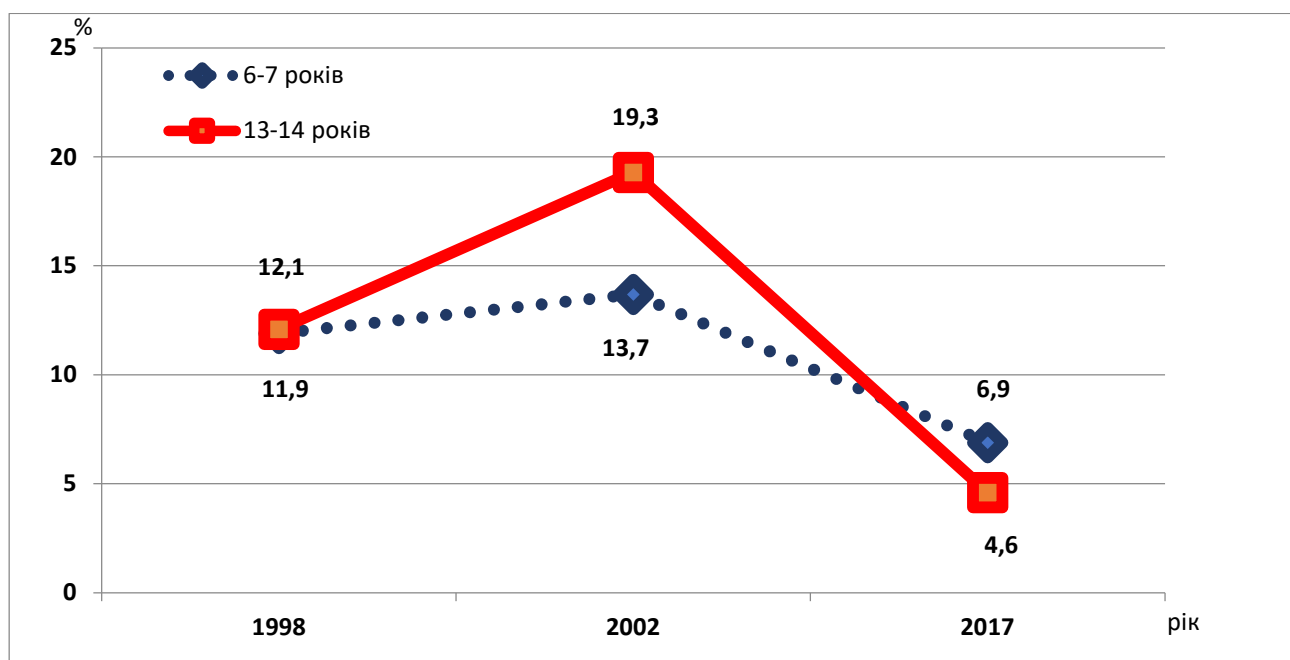


Рис. 3.4 Динаміка показника сухого кашлю вночі (не пов'язаного із застудою або запальними захворюваннями) за останні 12 місяців

Також отримані дані порівнювали з результатами всесвітнього стандартизованого дослідження. Середня поширеність хрипів у світі протягом 12 місяців незначно зросла з 13,2 % до 13,7 % за останні роки (середнє збільшення дорівнює 0,06 % на рік) серед підлітків і з 11,1 % до 11,6 % (середнє зростання дорівнює 0,13 % на рік) серед дітей 6-7 років.

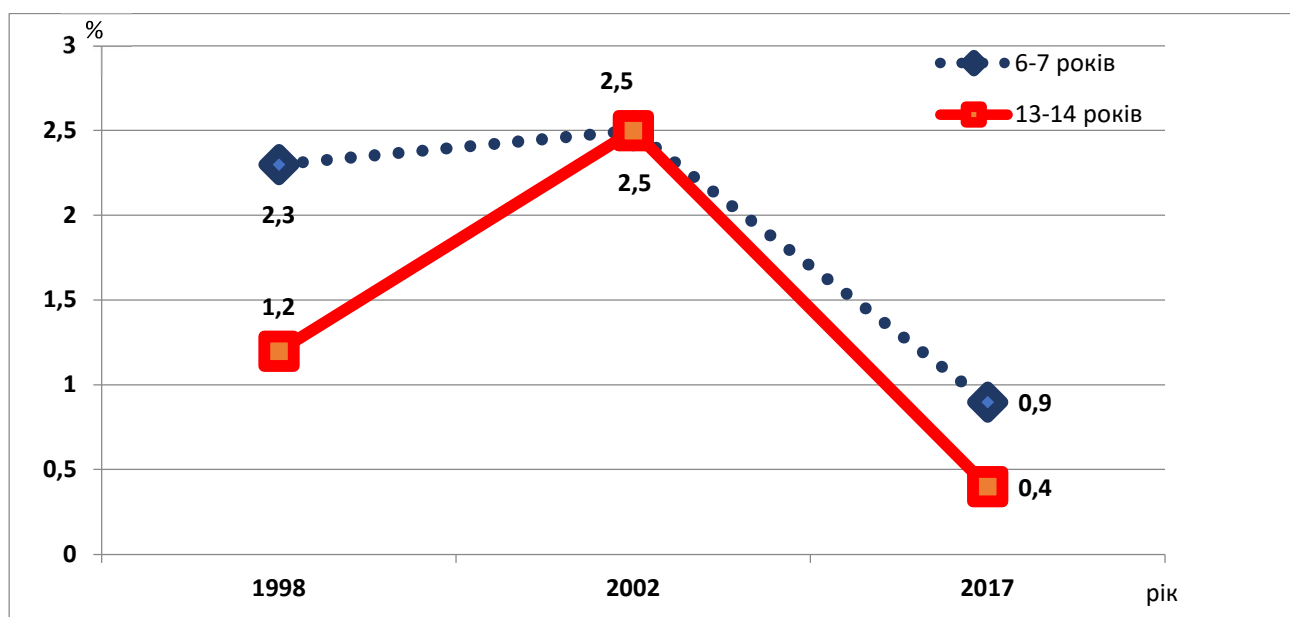


Рис. 3.5 Динаміка показника більше чотирьох епізодів «wheezing» протягом останніх 12 місяців

Тяжкі напади БА (запитання 5 в анкеті) за останні десятиліття в населення України зменшилися в 3 рази. Також у світі зареєстрована тенденція зменшення епізодів тяжких нападів БА (0,02 % у дітей 13-14 років та 0,01 % у дітей 6-7 років між двома фазами дослідження). Причиною цих змін може бути впровадження нових методів діагностики та лікування (із застосуванням інгалаційних кортикостероїдів) [152]. Порівняно з найнижчими показниками у світі було визначено, що він нижчий, ніж у всіх досліджених регіонах. Середнє значення для нашого регіону (Північна та Східна Європа) становило 14,3 %.

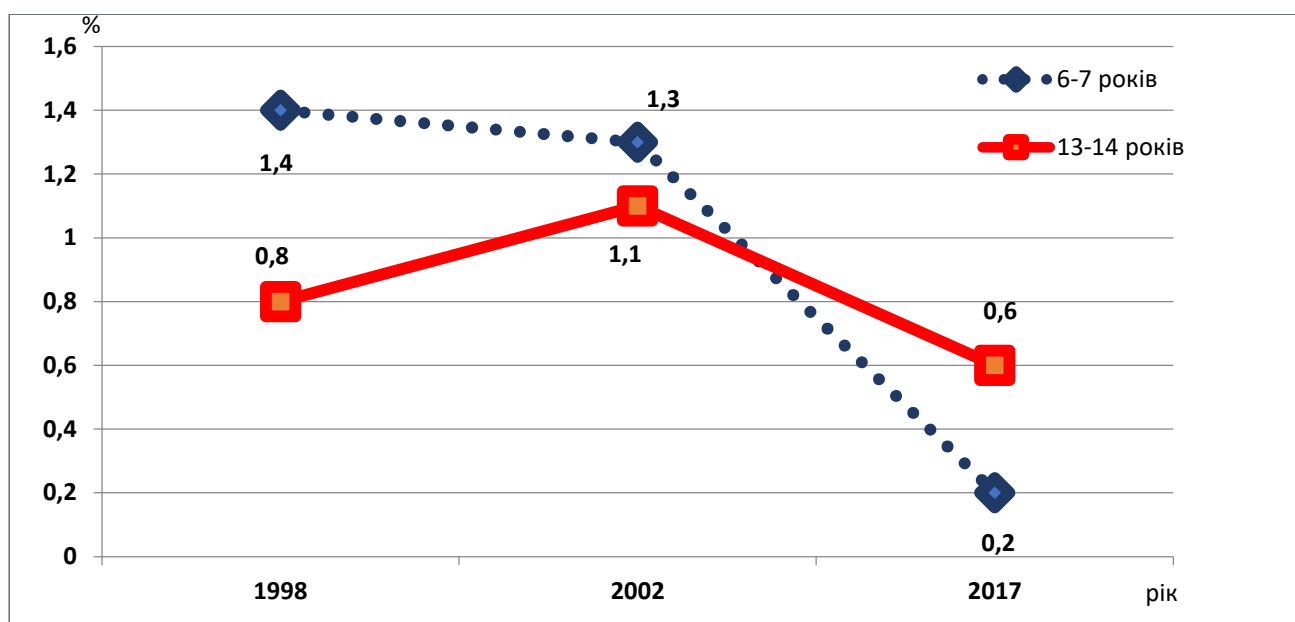


Рис. 3.6 Динаміка показника порушення сну від «wheezing» один чи більше ночей на тиждень протягом останніх 12 місяців

Аналіз тенденцій щодо розповсюдженості основних симптоматичних проявів БА у дітей Харкова за останні 19 років показав зменшення всіх симптомів, за винятком кількості порушень сну внаслідок епізоду хрипів протягом останніх 12 місяців у дітей віком від 6 до 7 років.

Важливо проаналізувати інформацію про наявність астми в анамнезі (питання 6). Він характеризується як розповсюдженістю захворювання, так і якістю діагностики, а також рівнем медичної допомоги дітям у країні.

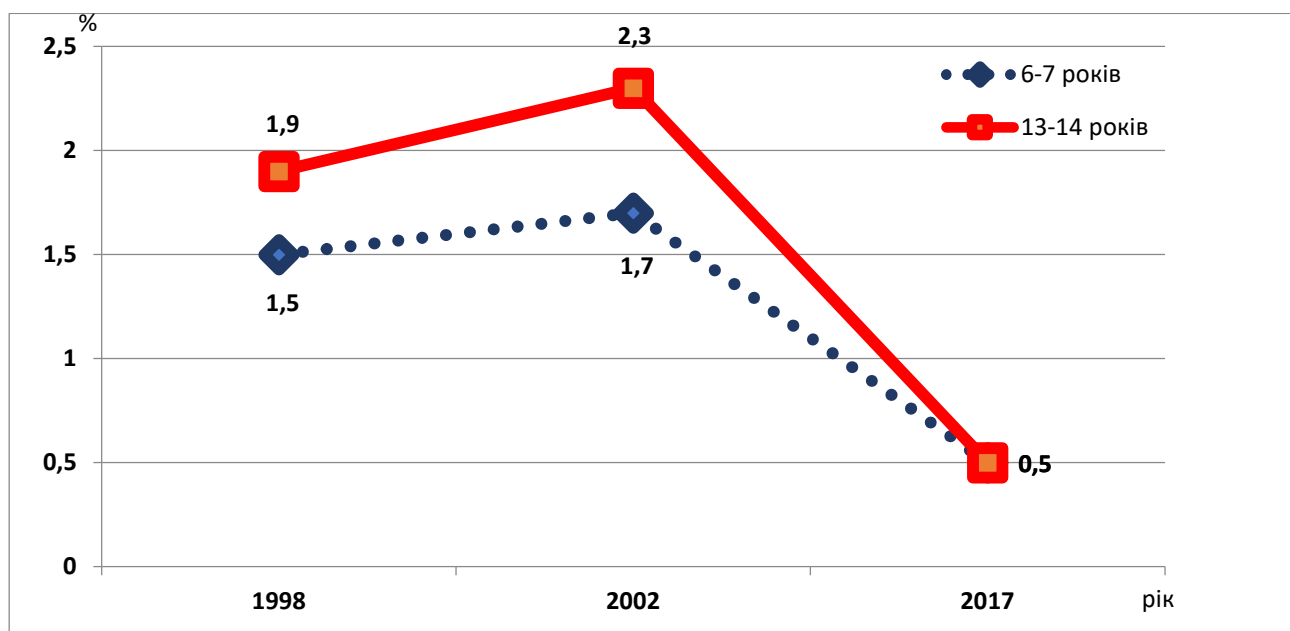


Рис. 3.7 Динаміка показника обмеження мовлення хрипами протягом останніх 12 місяців

Показана тенденція до зменшення кількості випадків діагностики астми у дітей у 3 рази. У порівнянні з міжнародними дослідженнями наші результати нижчі за мінімальні значення в країнах усіх регіонів.

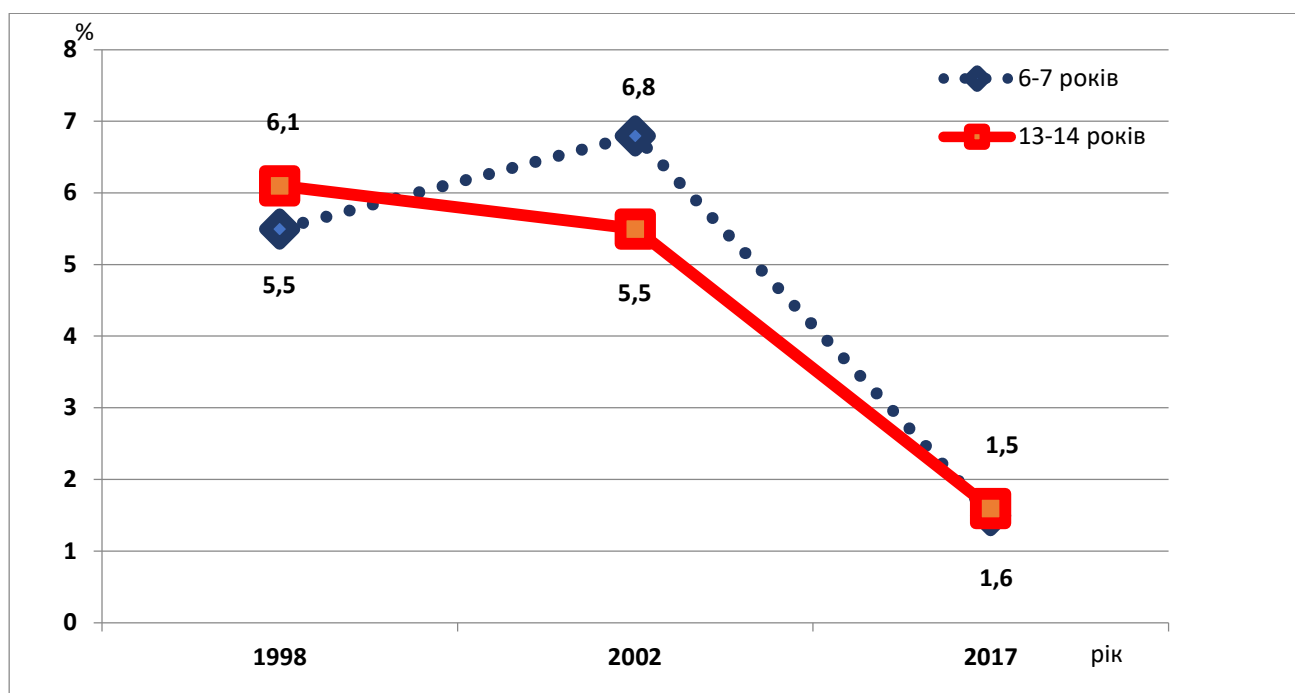


Рис. 3.8 Динаміка показника наявності астми в анамнезі

Отримані дані по м. Харкову були порівняні з світовими тенденціями. Дослідники міжнародної програми ISAAC розділили світ на 9 регіонів – Африка, Африка «франко - мовна», Азіатсько-тихоокеанський регіон, Східне

Середземномор'я, Латинська Америка, Північна Америка, Північна і Східна Європа, Океанія, Південна Азія і Західна Європа. Проведено порівняння даних, отриманих у м. Харкові 2017 року стосовно розповсюдженості та тяжкості симптоматичних проявів БА з найнижчими та найвищими світовими показниками.

Порівнюючи найвищі глобальні показники розповсюдженості, отримані під час III фази програми ISAAC у Латинській Америці, Північній Америці та Океанії, дані, отримані у Харкові, були нижчими у 1,5-2 рази [153].

При порівнянні показників розповсюдженості та тяжкості симптоматичних проявів БА у дітей м. Харкова з даними країн усіх регіонів світу аналізувались окремо відповіді дітей 6-7 років і 13-14 років, які представлені на рисунках 3.9 – 3.14.

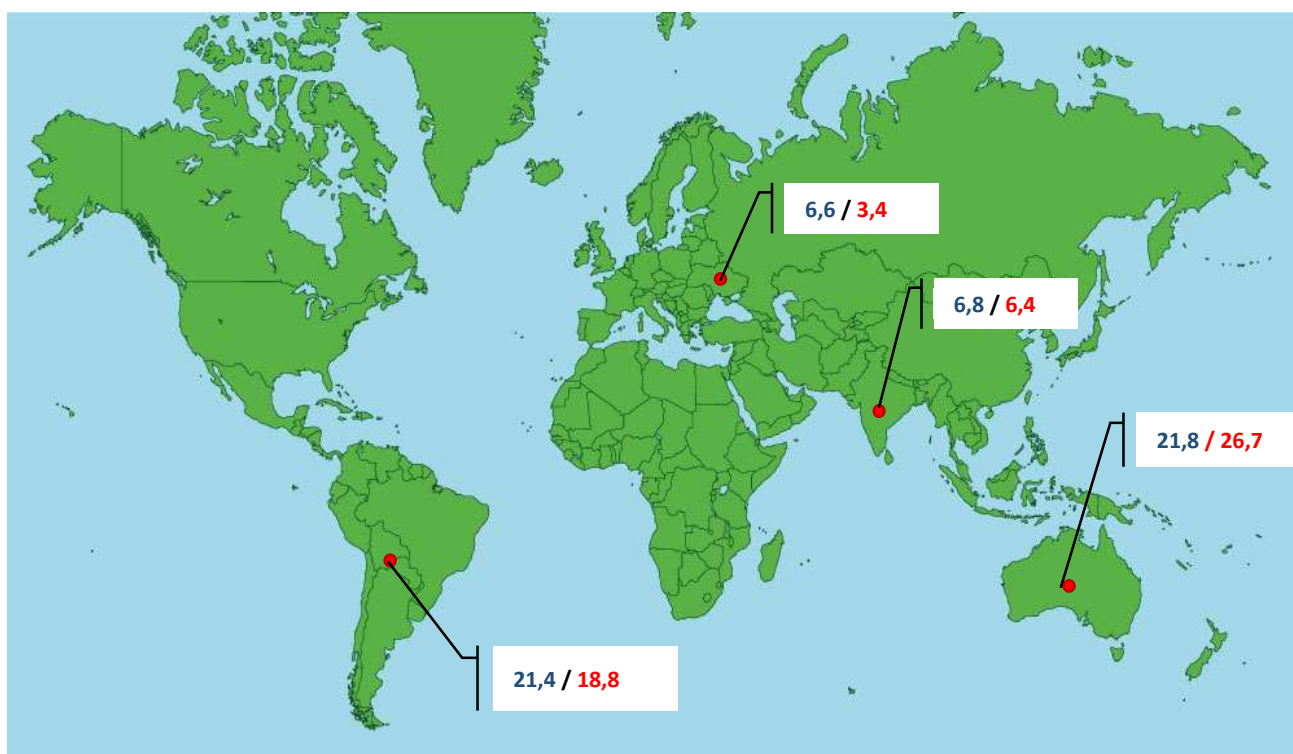


Рис. 3.9 Частота «wheezing» протягом останніх 12 місяців, %

Показник розповсюдженості свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців у дітей 6 - 7 років м. Харкова відповідає нижчому показнику розповсюдженості респіраторних проявів БА у дітей 6-7 років Індійського регіону, але у порівнянні з даними Латинської Америки та Океанії нижче у три рази як у дітей 6 – 7 років так і у дітей 13 – 14 років.

Але в деяких регіонах (подібно до тенденцій в м. Харкові) спостерігається зменшення розповсюдженості. Так, зниження показників серед підлітків було зареєстровано в Океанії (-20,39 % на рік), Східному Середземномор'ї (-20,10 % на рік) та Західній Європі (-20,07 % на рік) та серед дітей 6-7 років в Океанії (- 20,21 % на рік).

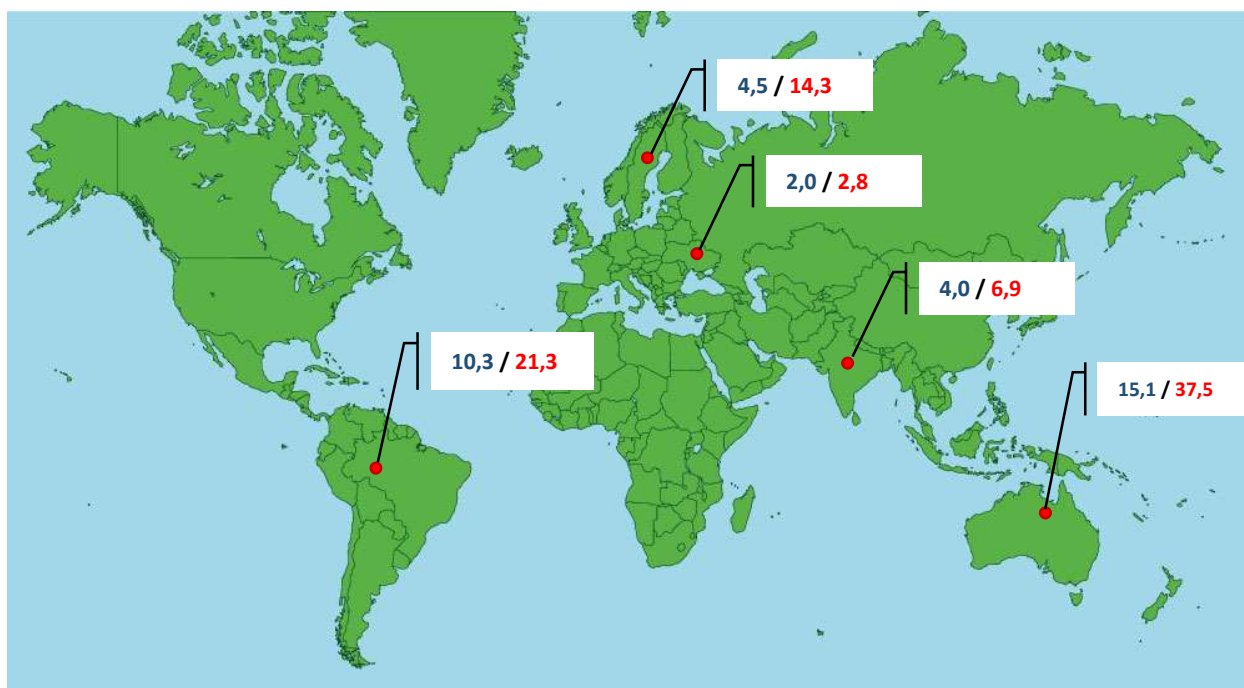


Рис. 3.10 Частота «wheezing» у грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців. %



Рис. 3.11 Більше чотирьох епізодів «wheezing» протягом останніх 12 місяців

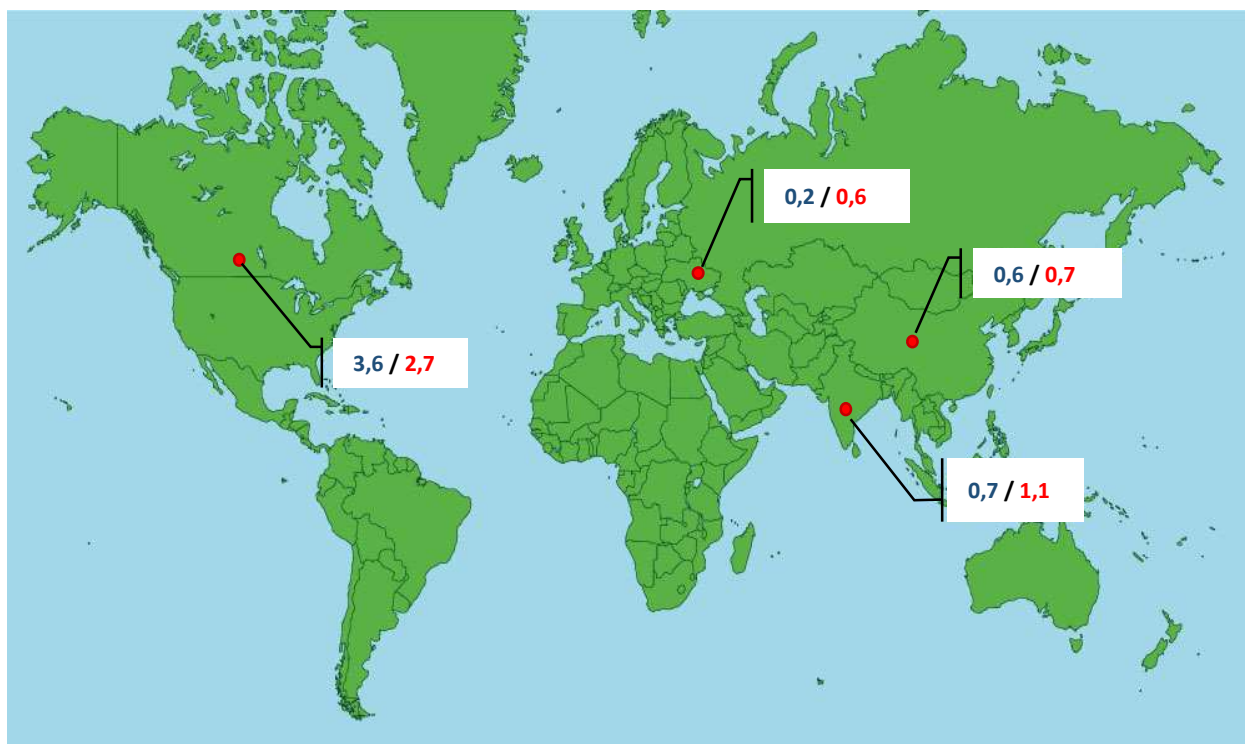


Рис. 3.12 Порушення сну від «wheezing» один чи більше ночей на тиждень протягом останніх 12 місяців

Показники тяжкості симптоматичних проявів БА у дітей 6 - 7 років м. Харкова однакові з показниками Індійського регіону у дітей цієї ж вікової групи та і є найменшими показниками серед країн Латинської Америки і Океанії.



Рис. 3.13 Мовлення обмежувалася хрипами протягом останніх 12 місяців

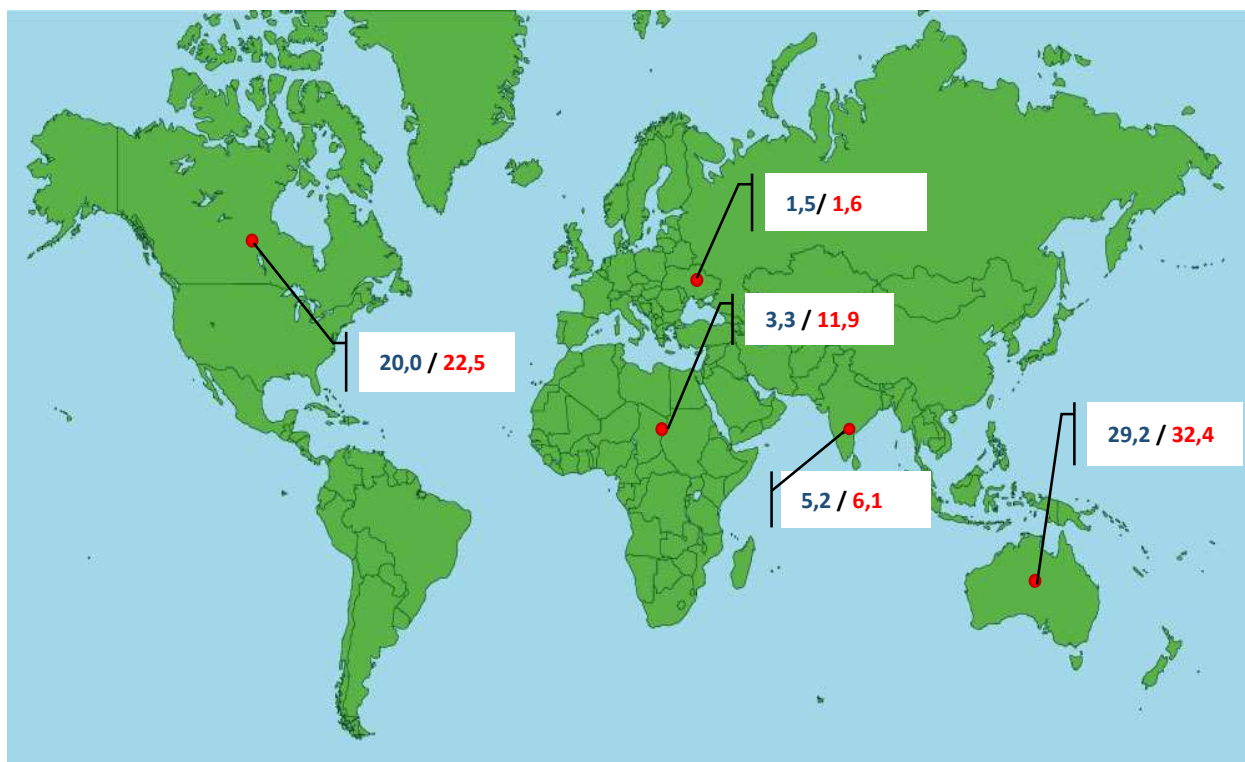


Рис. 3.14 Наявність астми в анамнезі

Відповідно до світових даних, кількість діагнозів БА зросла в середньому з 11,2 % до 13,8 % (щорічне збільшення становить 0,28 %). Найвищі темпи зростання спостерігаються в Океанії (+0,93 % та +0,42 %), Західноєвропейській (+0,33 % та 0,25 %) та Північноамериканській (+0,71 % та 0,74 % на рік у дітей 13-14 та 6-7 років відповідно) країн.

3.2 Розповсюдженість симптоматичних проявів бронхіальної астми у дітей-мешканців області

Протягом 2016-17 навчального року за допомогою стандартизованих анкет ISAAC було опитано вибіркоvim методом 6330 дітей в школах районів Харківської області. Відмовилося брати участь в дослідженні 184 дитини і їх батьків, що склало 3% від анкетованих.

Серед опитаних 6146 дітей Харківської області респіраторні скарги виявлені у 792 дітей, що склало 12,8 %; у віковій групі 6-7 років позитивні відповіді - у 13,2 % дітей, а в групі підлітків 13-14 років - 12,4 %. Відповіді на всі 8 питань анкети ISAAC представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Частота симптоматичних проявів БА у дітей Харківській області
за результати опитування, %

Питання про характер дихання дитини		6-7 років n = 3421		13-14 років n = 2725	
		n	%±m	n	%±m
1.Спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)		352	10,3±0,5	249	9,1±0,6
2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)		154	4,5±0,4*	91	3,3±0,3
3.Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	69	2,0±0,2	44	1,6±0,2
	від 2 до 3	60	1,7±0,2	33	1,2±0,2
	від 4 до 12	14	0,4±0,1	9	0,3±0,1
	більше 12	4	0,1±0,1	0	0
4.Скільки разів (в середньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	100	2,9±0,3*	52	1,9±0,3
	рідше 1 разу на тиждень	38	1,1±0,2	31	1,1±0,2
	1 раз на тиждень або частіше	8	0,2±0,1	3	0,1±0,1
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		11	0,3±0,1	7	0,2±0,1
6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)		11	0,3±0,1*	19	0,7±0,2
7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)		45	1,3±0,2*	79	2,9±0,3
8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)? (Так)		190	5,5±0,4	130	4,7±0,4
* P < 0,05 – при порівнянні з групою 13–14 років					

Аналізуючи отримані відповіді на анкету ISAAC у дітей Харківської області, виявлено, що практично кожна десята дитина мала в анамнезі епізод «wheezing» - частіше в молодшому шкільному віці (10,3 %), рідше - в періоді пубертату (9,7 %). Більшість проявів респіраторних симптомів - неважкі, про що свідчать низький

відсоток пацієнтів з частими пробудженнями вночі (питання 4), відсутність порушень мовлення під час загострення БА (питання 5) і хороша толерантність до фізичних навантажень у більшості хворих (питання 8).

Звертає на себе увагу вкрай низький відсоток діагностики астми в регіоні (середнє значення - 0,5 %, а серед дітей молодшого шкільного віку - 0,3 %).

Порівнюючи розповсюдженість симптоматичних проявів БА в Харківському регіоні і різних регіонах світу, слід зазначити, що наші дані перевищують показники Африки та Індійського регіону, нижче, ніж в Північній і Латинській Америці, Океанії, можна порівняти з поширеністю в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні і Західній Європі [154].

Аналіз анкет ISAAC дітей, які проживають в різних районах Харківської області виявив суттєві відмінності в розповсюдженості симптоматичних проявів БА. Так, розповсюдженість «wheezing» серед дітей склала: в Лозівському районі - 12,1 % і 13,7 %, Куп'янському - 13,2 % і 7,7 %, Вовчанському - 15,0 % і 7,0 %, Богодухівському - 12,0 % і 4,0 %, Сахновщанському - 11,7 % і 9,4 %, Барвінківському - 2,8 % і 10,6 %, Дергачівському - 16,8 % і 12,0 %, Нововодолазькому - 4,8 % і 7,5 % для дітей 6-7 та 13-14 років відповідно. Середні показники «wheezing» по районах Харківського регіону представлені на рис. 3.15.

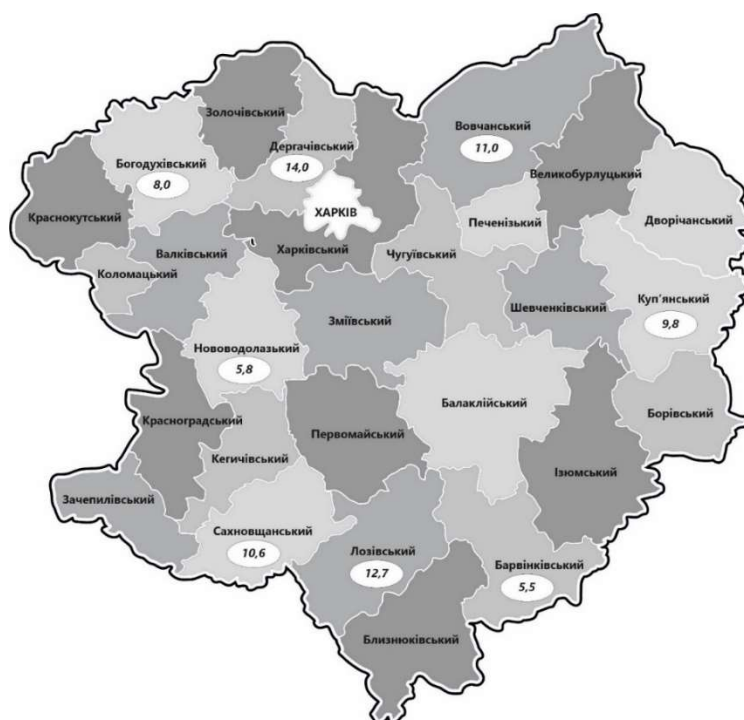


Рис. 3.15 Розповсюдженість «wheezing» в різних районах Харківської області, %

Після з'ясування ситуації щодо розповсюдженості респіраторних скарг (та її динаміки) в середньому по регіону, наступним завданням стало порівняння показників по окремих районах області з метою виявлення різниці та подальшим дослідженням факторів, що відповідають за відмінності у розповсюдженості /тяжкості респіраторних проявів у генетично однорідній популяції, що проживає в одній кліматичній зоні.

Були відібрані райони області, що розташовані з різних сторін світу (південь, північ, схід, захід) від Харкова. Дослідження проведено в 8 районах Харківської області (Лозівському, Куп'янському, Вовчанському, Богодухівському, Сахновщанському, Барвінківському, Дергачівському, Нововодолазькому), що відрізняються екологічними характеристиками.

Для аналізу застосовані показники, що характеризують розповсюдженість та тяжкість ураження бронхолегеневої системи. Про розповсюдженість найбільш характерного свідчать відповіді на запитання № 1; про тяжкість – № 3, 4 і 5. Розповсюдженість респіраторних скарг (середні значення для дітей 6-7 та 13-14 років) у різних районах Харківської області представлено на рисунку 3.16.

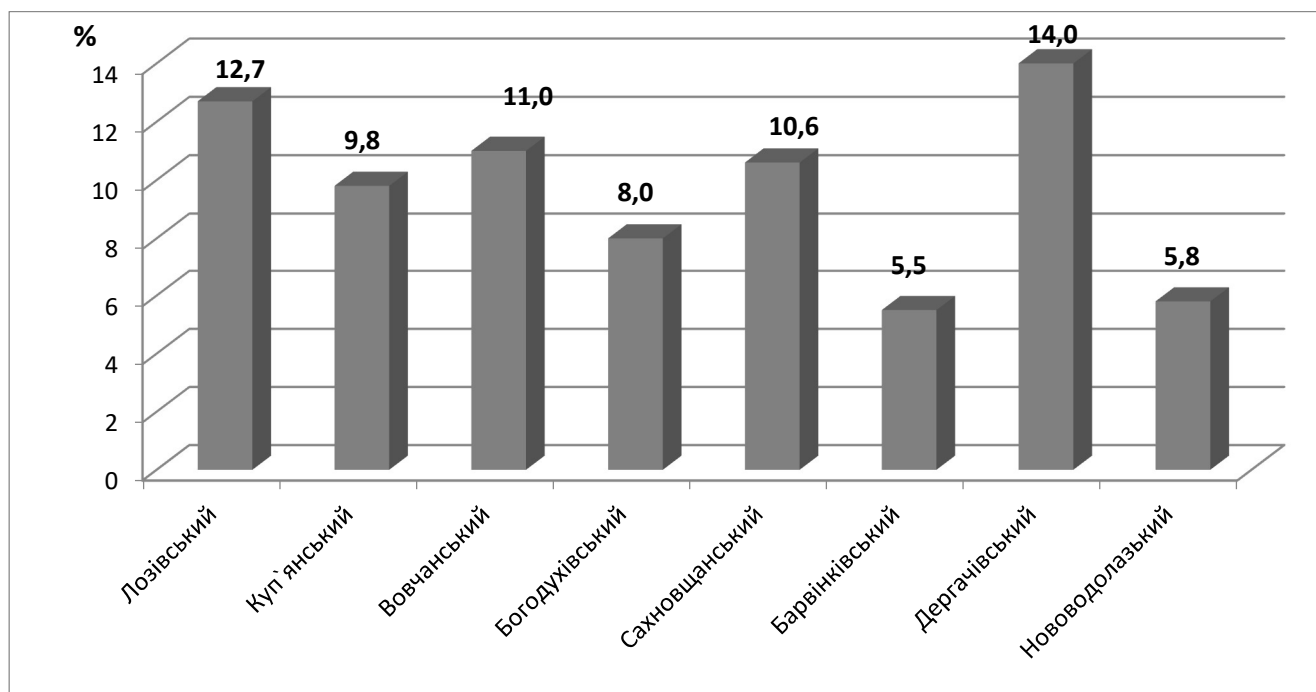


Рис. 3.16 Розповсюдженість «wheezing» у дітей різних районів Харківської області, %

Для вивчення впливу екологічних факторів на формування респіраторних захворювань проведено порівняння розповсюдженості і тяжкості респіраторних скарг в умовно «чистих» і «забруднених» районах області. Інформація про екологічний стан районів області взята з регіональної доповіді Департаменту екології та природних ресурсів Харківської обласної державної адміністрації (керівник авторського колективу - директор Тимчук А.О.) «Про стан навколишнього природного середовища в Харківській області у 2016 році» [155].

Стосовно тяжкості респіраторних проявів відмічено незначну кількість дітей, що мають дуже тяжкі напади БА: так, порушення сну нападом «wheezing» частіше, ніж 1 раз на тиждень, мають лише 11 пацієнтів; порушення мови внаслідок загострення БА відмічають лише 18 хворих, що робить неможливим вірогідний статистичний аналіз відмінностей тяжкості по районах області за даними показниками. Опосередковано про тяжкість «wheezing» свідчить наявність таких нічних нападів, що порушують сон (запитання № 4) – таких хворих всього було 80, що дало можливість оцінити розподіл дітей з тяжкими респіраторними симптомами по районах області – рисунок 3.17.

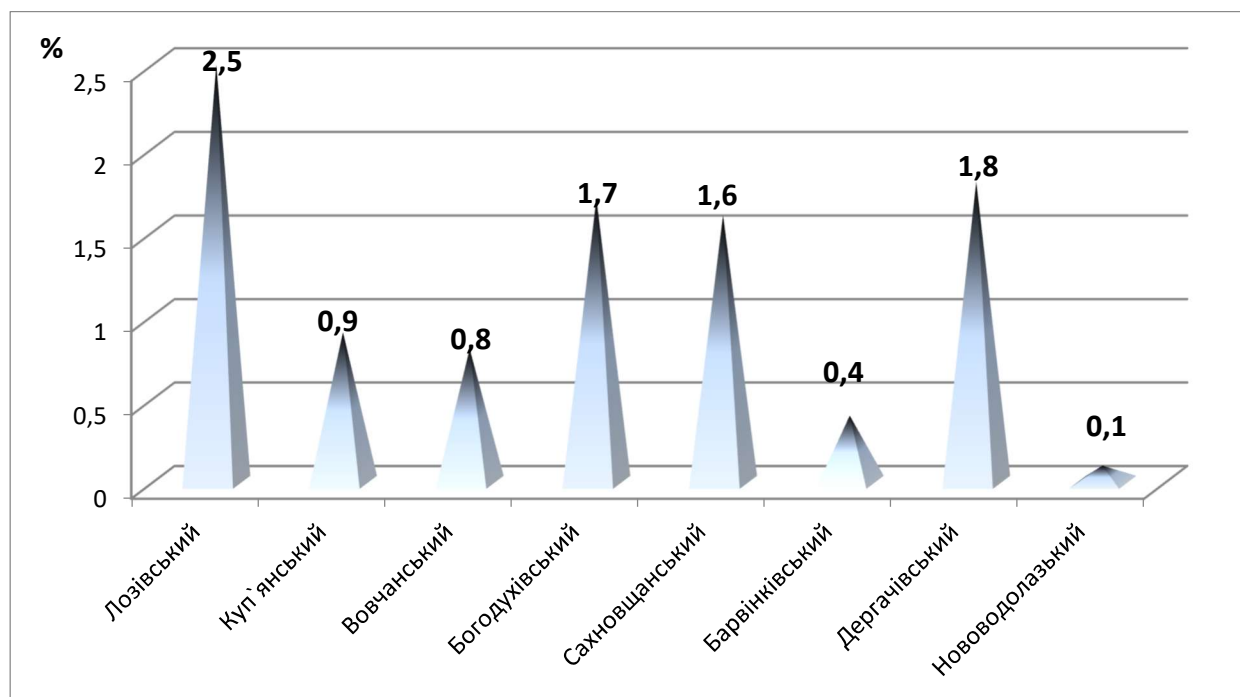


Рис. 3.17 Кількість дітей з тяжкими нічними нападами «wheezing» по районах Харківської області, %

Аналіз розповсюдженості та тяжкості респіраторних скарг виявив суттєві коливання показників (у 2,5 разів) між районами, що стало підставою для пошуку патогенетичних, тригерних факторів БА. Враховуючи генетичну однорідність популяції, що досліджувалася, та схожі кліматичні умови, було запропоновано гіпотезу щодо впливу екологічних факторів на формування респіраторної патології [156, 157, 158, 159]. Підставою для створення гіпотези стали як літературні дані що впливу екологічних факторів на формування БА, так і наявність відмінностей в екологічних характеристиках районів Харківської області [160, 161, 162]. Інформацію щодо стану навколишнього середовища районів Харківської області представлено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Екологічна характеристика районів Харківської області

Район	% проб атмосферного повітря з перевищенням нормативів	% проб з перевищенням нормативів питної води центрального водопостачання
Лозівський	7,4	33,6
Куп'янський	7,3	13,0
Вовчанський	1,6	8,5
Богодухівський	0,6	26,4
Сахновщанський	9,8	46,2
Барвінківський	7,2	4,0
Дергачівський	1,0	13,6
Нововодолазький	норма	1,9

З огляду на отримані дані щодо екологічних факторів, виділені екологічно «забруднені» райони, на території яких відзначається перевищення норм концентрацій токсичних речовин у повітрі та питній воді у кілька разів. До них відносяться: Сахновщанський, Лозівський та Куп'янський райони. До умовно «чистих» районів належать Нововодолазький і Вовчанський райони. Богодухівський, Барвінківський і Дергачівський райони характеризуються середніми показниками забруднення середовища. Таким чином, для виявлення впливу екологічних факторів були проаналізовані показники розповсюдженості та

тяжкості респіраторних скарг у екологічно «забруднених» та умовно «чистих» районах - середні показники представлено на рис. 3.18.

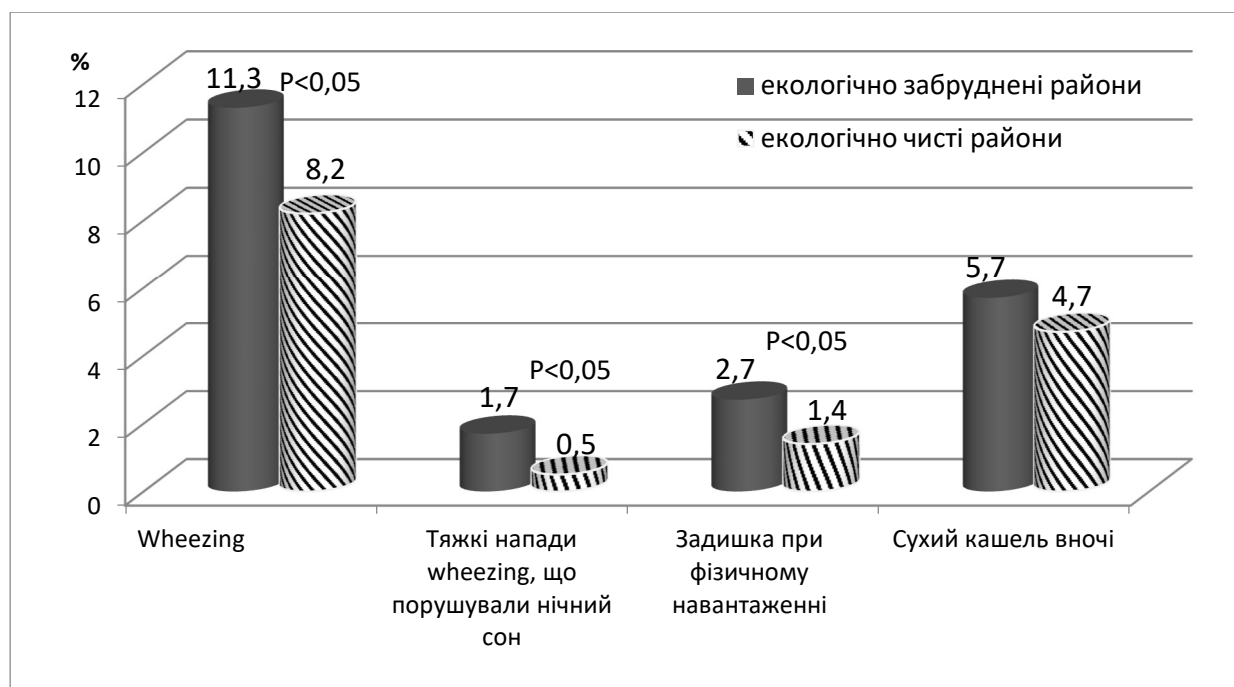


Рис. 3.18 Розповсюдженість респіраторних скарг в районах Харківської області із урахуванням екологічного стану навколишнього середовища, %

Таким чином, доведено вплив екологічних факторів (забруднення атмосфери та питної води) на формування респіраторної патології – збільшення як розповсюдженості, так і тяжкості респіраторних симптомів.

Подібні висновки зроблені і колегами з Одеси, які вивчали зв'язок розповсюдженості астми серед дорослого населення з показниками техногенного забруднення атмосфери у 2006-2016 рр. Визначена загальна тенденція до зниження захворюваності: кількість вперше зареєстрованих хворих у 2016 році зменшилась на 26,7 %, порівняно з даними 2006 року. Але рівні поширеності та захворюваності на БА залишались високими у містах Теплодар, Чорноморськ, Ізмаїл та Одеса, де зосереджені важливі промислові об'єкти [163].

Для узагальнення отриманих та практичного використання даних було розраховано середні показники для Харківського регіону (місто та область разом) щодо: розповсюдженості «wheezing» (питання 1 анкети) – становить 10,9 % (1266/11581) для дитячої популяції; 12,0 % (799/6659) - для дітей 6-7 років; 9,5 %

(467/4922)- для дітей 13-14 років; кількості тяжких форм (питання 5 анкети) – 14,2 % (76/534) розраховано по відношенню до випадків «wheezing» протягом останнього року; рівня діагностики БА у дитячій популяції (питання 6) – 1,0 % (115/11581).

Має науковий інтерес порівняння отриманих результатів по Україні з Міжнародними даними. Відмічені значні коливання щодо розповсюдженості «wheezing» протягом останніх 12 мес.: від 0,8 % в Китаї, 2,4 % в Індії до 32,6 % в Новій Зеландії і 37,6 % - в Коста Ріке [164]. Значні відмінності відмічені навіть в межах одного регіону – так, в Північній і Східній Європі, куди відноситься Україна, актуальна розповсюдженість «wheezing» вагається від 3,5 % у Узбекистані до 10,1 % - в Швеції, 10,9 % - в Польщі і 12,8 % - у Фінляндії. Розповсюдженість «wheezing» в Україні порівнянна з показниками Латвії (4,8 %), Грузії (4,8 %) і Естонії (5,3 %). Порівнюючи розповсюдженість симптоматичних проявів БА в Харківському регіоні і різних регіонах світу, слід зазначити, що наші дані перевищують показники Африки та Індійського регіону, нижче, ніж в Північній і Латинській Америці, Океанії, порівнянні з поширеністю в Азіатсько-тихоокеанському регіоні і Західній Європі.

Для визначення динаміки розповсюдженості респіраторних симптомів БА у дітей Харківської області проведено порівняння з результатами отриманими у 1998 - 1999 рр.

Відповіді дітей 6-7 років на всі 8 питань щодо симптоматичних проявів астми представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика частоти симптоматичних проявів БА у дітей
6-7 років Харківської області у 1998 – 2017 рр, %

	2017 р. n = 3421		1998 р. n = 3000	
	n	%±m	n	%±m
1.Спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)	352	10,3±0,5*	508	16,9±0,7

Продовження таблиці 3.6

2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)		154	4,5±0,4*	264	8,8±0,5
3.Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	69	2,0±0,2		
	від 2 до 3	60	1,7±0,2		
	від 4 до 12	14	0,4±0,1*	43	1,4±0,2
	більше 12	4	0,1±0,1		
4.Скільки разів (в середньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	100	2,9±0,3		
	рідше 1 разу на тиждень	38	1,1±0,2	33	1,1±0,2
	1 раз на тиждень або частіше	8	0,2±0,1		
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		11	0,3±0,1*	37	1,2±0,2
6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)		11	0,3±0,1*	87	2,9±0,3
7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)		45	1,3±0,2*	141	4,7±0,4
8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)? (Так)		190	5,5±0,4*	335	11,2±0,6
* P < 0,05 – при порівнянні з 1998 р					

Відповіді дітей 13-14 років на всі 8 питань щодо симптоматичних проявів астми представлені в таблиці 3.7.

Порівняння отриманих результатів з даними дослідження 1998 року виявило зниження розповсюдженості симптоматичних проявів БА в 1,6 рази у дітей 6-7 років і в 2 рази в підлітковій групі [151]. Без змін - тільки частота нічних нападів (питання 4).

Таблиця 3.7

Порівняльна характеристика частоти симптоматичних проявів БА у дітей
13–14 років Харківської області у 1998 – 2017 рр, %

		2017р. n = 2725		1998р. n = 3968	
		n	%±m	n	%±m
1.Спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)		249	9,1±0,6*	774	19,5±0,6
2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)		91	3,3±0,3*	420	10,6±0,5
3.Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	44	1,6±0,2		
	від 2 до 3	33	1,2±0,2		
	від 4 до 12	9	0,3±0,1*	60	1,5±0,2
	більше 12	0	0		
4.Скільки разів (в середньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	52	1,9±0,3		
	рідше 1 разу на тиждень	31	1,1±0,2	38	1,0±0,2
	1 раз на тиждень або частіше	3	0,1±0,1		
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		7	0,2±0,1*	82	2,1±0,2
6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)		19	0,7±0,2*	158	4,0±0,3
7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)		79	2,9±0,3*	722	18,2±0,6
8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)? (Так)		130	4,7±0,4*	646	16,3±0,6
* P < 0,05 – при порівнянні з 1998 р					

Порівняння даних по розповсюдженості і тяжкості респіраторних симптомів показало відсутність достовірної різниці у дітей, що проживають в місті і сільській місцевості в Харківській області (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Порівняльна характеристика частоти симптоматичних проявів БА у дітей
м. Харкова та Харківської області, %

Питання про характер дихання дитини		м. Харків (n =5435)		Харківська область (n =6146)		Харківський регіон (n =11581)	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m
1.Спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)		665	11,9±0,4	601	9,7±0,4	1266	10,9±0,3
2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)		289	5,0±0,3*	245	4,0±0,3	534	4,6±0,2
3.Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	122	2,1±0,2	113	1,8±0,2	235	2,0±0,1
	від 2 до 3	114	2,0±0,2*	93	1,5±0,2	207	1,8±0,1
	від 4 до 12	40	0,7±0,1	23	0,4±0,1	63	0,5±0,1
	більше 12	5	0,1±0,1*	4	0,1±0,1	9	0,1±0,0
4.Скільки разів (всередньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	177	5,0±0,3*	152	2,4±0,2	329	2,8±0,2
	рідше 1 разу на тиждень	76	1,3±0,2	69	1,1±0,1	145	1,3±0,1
	1 раз на тиждень або частіше	24	0,4±0,1*	11	0,2±0,1	35	0,3±0,1
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		29	0,5±0,1*	18	0,3±0,1	47	0,4±0,1
6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)		85	1,6±0,2*	30	0,5±0,1	115	1,0±0,1

Продовження таблиці 3.8

7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)	127	2,4±0,2	124	2,0±0,2	251	2,2±0,1
8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)?(Так)	327	5,8±0,3	320	5,2±0,3	647	5,6±0,2
* P < 0,05 – при порівнянні з Харківською областю						

Мабуть, це можна пояснити схожими природними і екологічними характеристиками в межах нашого регіону. Єдиний показник, по якому є істотна різниця, це – наявність астми в анамнезі, що характеризує діагностику захворювання. У місті в 3,2 рази вище частота БА по тій, що виявляється, що вказує на проблеми з організацією медичної допомоги в районах області. Також і в місті, і в сільській місцевості, залишається низьким рівень діагностики астми – 0,5 – 1,6 %.

Порівняння даних з розповсюдженості і тяжкості респіраторних симптомів між групами дітей 6 -7 років та 13 -14 років м. Харкова та Харківської області представлено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Порівняльна характеристика частоти симптоматичних проявів БА у дітей між вікових груп м. Харкова та Харківської області, %

Питання про характер дихання дитини	6 -7 років (n =6659)		13 -14 років (n =4922)	
	n	%±m	n	%±m
1.Спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання в минулому? (Так)	799	12,0±0,4*	467	9,5±0,4
2. Спостерігалось у Вас свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців? (Так)	368	5,5±0,3*	166	3,4±0,3

Продовження таблиці 3.9

3.Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1 напад	155	2,3±0,2*	80	1,6±0,2
	від 2 до 3	145	2,2±0,2*	62	1,3±0,2
	від 4 до 12	44	0,7±0,1	19	0,4±0,1
	більше 12	9	0,1±0,1*	0	0
4.Скільки разів (всередньому) у Вас переривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання протягом останніх 12 місяців?	жодного разу	222	3,3±0,2	107	2,2±0,2
	рідше 1 разу на тиждень	101	1,5±0,2*	44	0,9±0,1
	1 раз на тиждень або частіше	27	0,4±0,1*	8	0,2±0,1
5. Чи був у Вас настільки тяжкий напад свистячого або хриплячого дихання протягом 12 місяців, що ускладнювалося мовлення до вимови тільки 1-2 слів між вдихами? (Так)		29	0,4±0,1	18	0,4±0,1
6. Чи була у Вас коли-небудь астма? (Так)		59	0,9±0,1	56	1,1±0,1
7. Помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження протягом останніх 12 місяців? (Так)		110	1,7±0,2*	141	2,9±0,2
8. Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)? (Так)		327	4,9±0,3	233	4,7±0,3
* P < 0,05 – при порівнянні з групою 13-14 років					

Продовження дослідження ISAAC по стандартизованій методиці з 1998 року дозволило виявити сучасні особливості і тенденції даної хронічної патології в регіоні. Так, згідно з думкою експертів, актуальна розповсюдженість БА понад усе корелює з позитивними відповідями на питання № 2 і № 3 (питання про наявність нападів утрудненого дихання протягом останнього року) [165, 166, 167, 168].

Питання № 7 і № 8 дозволяють додатково виявити тих пацієнтів, в яких відсутній класичний «wheezing», але є гіперреактивність бронхів. Всі ці показники, що характеризують розповсюдженість, за останніх 19 років в Харківському регіоні, істотно знизилися – більш ніж в 2 рази. Тяжкість перебігу БА (питання № 3, № 4 і № 5 – наявність більше 4 нападів обструкції в рік, порушення сну більш, ніж 1 раз

на тиждень і наявність важкого нападу, що викликає порушення мови) також знизилася - більш ніж в 3 рази.

Подібна позитивна тенденція, без сумніву, пов'язана з широким впровадженням в практику стандартів базисної терапії і інших положень GINA.

Порівнюючи динаміку розповсюдженості респіраторних симптомів в Харківському регіоні за останніх 19 років з міжнародними даними про епідеміологію астми в світі, відмічені схожі тенденції в зниженні даних показників в англomовних країнах і в Індії. Але в багатьох інших регіонах світу відмічено значне (Латинська Америка) і помірне (Китай, Індонезія, Тайвань, Південна Корея, Марокко, Алжир, Туніс) збільшення розповсюдженості респіраторних симптомів БА [169].

Висновки до розділу 3

1. Розповсюдженість симптоматичних проявів БА серед дітей м. Харкова та Харківської області становить 10,9 %: у молодшому шкільному віці – 12,0 %; у підлітковому віці – 9,5 % без вірогідної різниці між мешканцями міста та області. Показники розповсюдженості БА є середніми для регіону Північної і Східної Європи.

2. За останні 19 років відмічені тенденції до зменшення як розповсюдженості респіраторних симптомів (в 2 рази), так і тяжкості «wheezing» (в 3 рази).

3. Серед БА та рецидивуючого «wheezing» переважають легкі форми хвороби; тяжкі напади реєструються – у 14,2 % випадків.

4. У Харківському регіоні у більшості хворих на БА діагноз встановлено несвоєчасно - відмічено вкрай низький рівень діагностики БА (1,0 %) при середніх показниках поширеності рецидивуючого «wheezing».

Результати, викладені у розділі відображені у наступних працях:

1. Кожина О.С. Dynamics of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestations among Children of Kharkiv Region According to the ISAAC Study / V.A. Klymenko, J.V. Karpushenko, O.S. Kozhyna // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5, No.2. – С. 69–72.
2. Кожина О.С. Результаты исследования IV фазы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в Харьковском регионе / В.А. Клименко, Ю.В. Карпушенко, О.С. Кожина // Витебский медицинский вестник. – 2018. – № 6 (17).– С. 85–91.
3. Кожина О.С. Prevalence of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestation among Children of Kharkiv / V.A. Klymenko, O.S. Kozhyna, K.V. Zemlianskyi // Світ медицини та біології. – 2019. – 2(68). – С.61–65.
4. Кожина О.С. On definition of non-repeatable and repeatable sample amount during phase IV of ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) / O. S. Kozhyna , O. M. Pyhnastyi // ARC Journal of Clinical Case Reports. – 2019. – № 5 (1). – С. 13–19.
5. Кожина О.С. Вплив екологічних факторів на маніфестацію респіраторних захворювань / О. С. Кожина. // Здоров'я дитини. – 2018. – Том 13, №5. – С. 467–471.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Проаналізовано клінічні особливості перебігу БА на сучасному етапі у дітей. Спостерігали 70 дітей основної групи віком від 6 до 17 років (середній вік – $11,1 \pm 0,4$ року), що страждали на БА, серед яких було по 20 хворих - із інтермітуючим, легким та середньотяжким персистуючим та 10 пацієнтів – із тяжким персистуючим перебігом астми.

Додатково дані анамнезу захворювання та життя аналізувалися у 115 школярів, що були відібрані за результатами анкетування до програми ISAAC. До анкетування було залучено 11581 дитину віком 6-7 та 13-14 років. З них 115 (1 %) школярів відповіли на запитання про наявність коли-небудь астми позитивно – ці діти склали додаткову групу.

Розподіл за статтю виявив переважання чоловічої статі – 80 % та 64,3 % серед дітей основної та додаткової груп відповідно.

Зазвичай чоловіча стать дитини є предиктором легкого, сприятливого перебігу астми та традиційно сприймається педіатрами як «добрий знак» [170, 171]. Не тільки від батьків, але й від лікарів на практиці ми чуємо, що «хлопчики переростуть хворобу». Але й ця ознака не може враховуватися статично та безперечно, бо її вплив залежить від віку дитини. Так, Jessica A. (2011), вивчаючи гендерні відмінності БА, з'ясувала, у жінок вірогідність розвитку БА вища на 10,5 % протягом усього життя та частіше відмічаються випадки смерті внаслідок ускладнень БА після 65 років. Але у хлопчиків до 18 років на 54 % вищий ризик розвитку астми та у віці до 15-ти років у них відмічено вищу частоту госпіталізації (удвічі) [172, 173]. Наше дослідження також виявило переважання чоловічої статі як серед госпіталізованих хворих, так і серед пацієнтів, виявлених при анкетуванні.

Розподіл дітей основної групи за віком і тяжкістю перебігу астми представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл дітей основної групи за віком і тяжкістю бронхіальної астми

Тяжкість бронхіальної астми	Вік дитини			
	6 років – 11 років 11 міс. 29 днів		12 років – 17 років 11 міс. 29 днів	
	n	%±m	n	%±m
Інтермітуюча	14	20,0±6,7	6	8,6±4,8
Легка персистуюча	10	14,3±5,8	10	14,3±6,0
Середньотяжка персистуюча	8	11,4±5,3	12	17,1±6,5
Тяжка персистуюча	4	5,7±3,9	6	8,6±4,8
Усього	36	51,4±8,3	34	48,6±8,6

Розподіл дітей за віком виявив, що БА зустрічається практично з однаковою частотою у молодшому й старшому шкільному віці, але в дітей періоду пубертату зустрічаються тяжка та середньотяжка форми хвороби.

При аналізі розподілу дітей за віком у додатковій групі також виявлено однакову частоту дітей молодшого шкільного віку (51,3 %) та підлітків (48,7 %).

Розподіл за тяжкістю дітей додаткової групи доводить переважання легких форм хвороби на сучасному етапі – серед 1266 дітей, що мали ознаки «wheezing» в анамнезі лише у 83 відмічено тяжкі напади (позитиві відповіді на питання щодо наявності нападів вночі, обмеження мовлення при тяжкому нападі та більше 4 нападів протягом останніх 12 місяців).

Вивчення анамнезу життя показало, що харчування матері під час вагітності у 65,2 % було без обмежень, у 34,8 % з обмеженням алергенних продуктів.

Грудне вигодовування на першому році життя отримували 53,9 % дітей, змішане – 27,0 %, штучне – 19,1 %. Таким чином, незважаючи на впровадження Міжнародних та національних програм підтримки грудного вигодовування, залишається низьким процент грудного вигодовування у Харківському регіоні.

Термін введення першого прикорму: з 4 міс. – 24,4 %, з 5-6 міс. – 38,3 %, після 6 міс. – 37,4 % малюків. Сучасні рекомендації щодо формування толерантності до харчових алергенів передбачають введення прикорму дітям з обтяженою щодо алергії спадковістю у термін 4-6 міс. на тлі грудного

вигодовування. Серед обстежених дітей лише кожна четверта дитина отримувала прикорм згідно з міжнародними стандартами.

Алергійні реакції на харчові продукти віком до 3-х років відмічалися у 31,3 % дітей, серед яких: на молочні продукти – 13,0 %, овочі – 3,5 %, м'ясо – 0,9 %, інші продукти харчування – 13,9 %. Таким чином, алергени молока залишаються найбільш актуальними у дитячому віці.

Нераціональне харчування з частим вживанням чіпсів, сухариків, газованих напоїв відмічають 10,4 % опитаних мешканців Харківського регіону. Слід відмітити, що цей відсоток нижчий, ніж у Львові – так, за даними Няньковського С. Л. та співавторів при анкетуванні відмічено, що 37,6 % школярів споживають надмірну кількість солодощів [174].

Серед факторів ризику розвитку БА окремо проведено аналіз кратності застосування лікарських препаратів. Виявлено, що частота прийому антибіотиків становила: 1–2 рази на рік – 57,4 %, 3–4 рази на рік – 13,9 %, 5 разів і більше – 4,4 % дітей. Великий відсоток дітей, що часто вживають антибіотики, становлять загрозу не лише формуванню БА, але й глобальній антибіотикорезистентності, тому ці питання повинні постійно аналізуватися та виноситися на обговорювання.

Усі щеплення за календарем мають 76,5 % дітей, вакциновані деякими вакцинами – 16,5 % дітей, відмовилися за власним бажанням – 0,9 % батьків, не мають щеплень за медичними показаннями – 6,1 % дітей. Таким чином, серед хворих на БА виявлено велику питому вагу (23,5 %) дітей, що не мають усіх щеплень. Також не виправдано високий процент медичних протипоказань – відомо, що алергійні хвороби не є протипоказанням для щеплень.

Також серед факторів ризику розвитку БА відмічено наявність у будинку тварин – 35,7 %, птахів – 8,7 %, рибок – 9,6 %, цвілі – 2,6 %, пухових подушок, килимових покриттів – 24,3 %, багато книг (бібліотека) – 10,4 %. Проте Amin P. та співавтори відмічають як додаткові маркери виникнення БА: відсутність собаки в будинку протягом перших трьох років життя, відвідування дитиною дитячого закладу [175]. Таким чином, питання факторів ризику розвитку БА продовжують

широко обговорюватися у медичній літературі. Дизайн дослідження, на жаль, не дозволяє з'ясувати вплив факторів на розвиток та перебіг БА.

Ранню маніфестацію астми (до 3-х років) відмічено у 28 % хворих основної групи. У більшості пацієнтів (56 %) тривалість хвороби становила більше 7-ми років.

Загострення БА у вигляді класичних нападів ядухи відмічено лише у 16 (22,9 %) хворих, у більшості відмічена кашлюкова форма загострень.

Вивчаючи сімейний анамнез методом анкетування (n=115), ми виявили, що в 44,4 % дітей один з батьків має алергійні захворювання, а 4,4 % опитаних зазначають наявність алергопатології в обох батьків.

При ретельному клінічному дослідженні 70-ти дітей з БА також обтяжена спадковість з алергії виявлена у 43 %, серед них за БА – у 24 % пацієнтів; з боку обох батьків – 3 %.

Серед коморбідних станів в дітей частіше відмічалися АР та АД – інформація стосовно коморбідної патології в дітей основної та додаткової груп представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Коморбідна патологія в дітей з бронхіальною астмою

Показники	Нозологічні групи						Усього	
	БА+АР		БА+АД		БА +АР+АД			
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Основна група, n = 70	39	55,7±5,9	6	8,6±3,4	3	4,3±2,4	48	68,6±5,5
Додаткова група, n = 115	63	54,8±4,6	19	16,5±3,5	12	10,4±2,8	94	81,7±3,6
P	P = 0,9		P = 0,1		P = 0,1			

Таким чином, відмічено коморбідність БА з АР – у 55,7±5,9 % та 54,8±4,6 % дітей основної та додаткової груп відповідно, що відповідає загальновизнаним

уявленням про «єдині дихальні шляхи». Середній вік хворих з БА та АР становив $12,0 \pm 3,9$ року. АД як коморбідний стан зустрічався у 3-5 разів рідше, середній вік пацієнтів дорівнював $10,8 \pm 3,7$ року.

Серед супутньої патології методом анкетування в додатковій групі (115 хворих) виявлено скарги з боку інших систем у 22,6 % хворих, зазначені дані представлено на рис. 4.1.

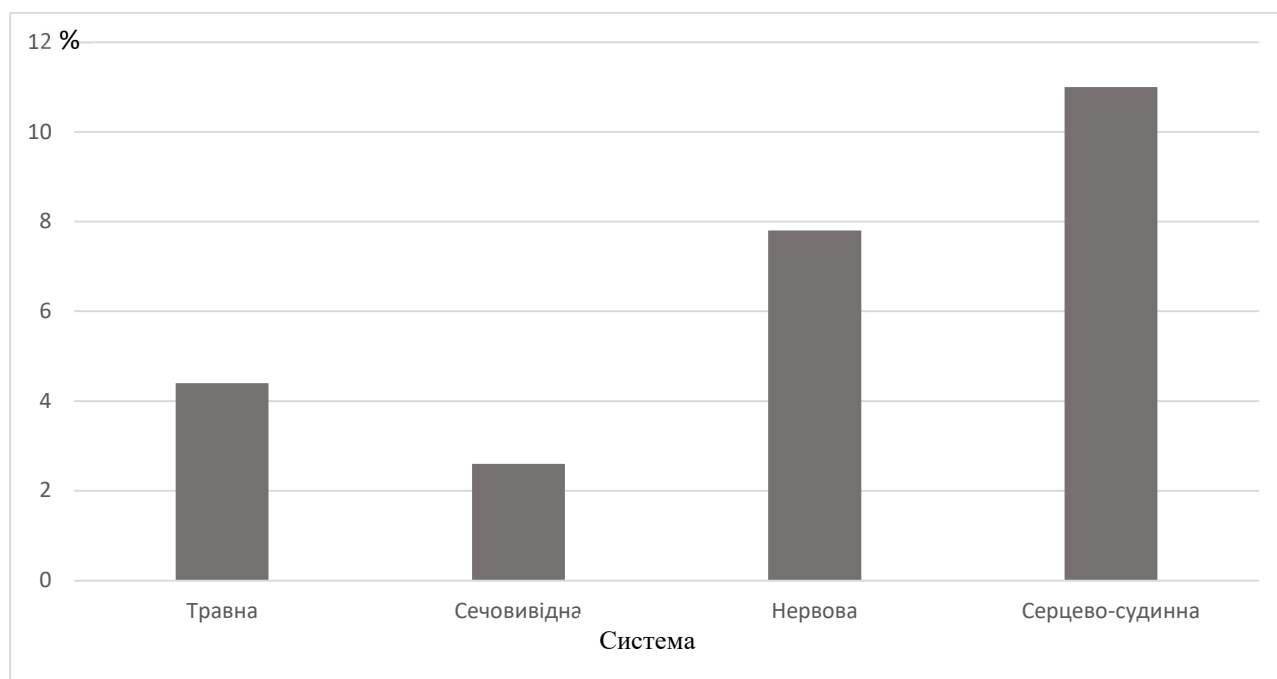


Рис. 4.1 Частота скарг з боку інших систем у дітей з БА

При ретельному клініко-параклінічному дослідженні хворих з БА основної групи виявлено таку супутню патологію: хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту – у $18,0 \pm 4,6$ %, вторинну кардіоміопатію – у $9,0 \pm 3,4$ % дітей, викривлення носової перегородки – у $4,0 \pm 2,3$ %, захворювання нервової системи – у $3,0 \pm 2,0$ % пацієнтів, ожиріння – у $1,0 \pm 1,2$ %, хворобу Осгуд–Шляттера – у $1,0 \pm 1,2$ % хворих (рис. 4.2).

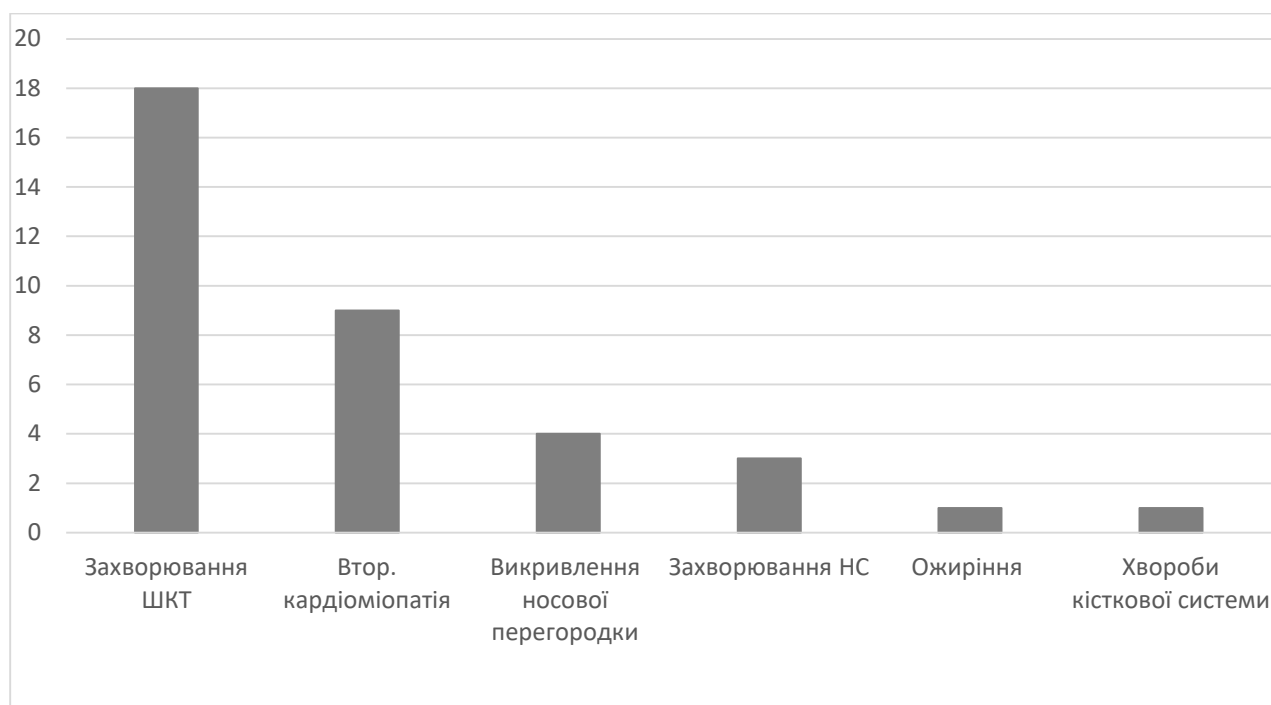


Рис. 4.2. Частота супутньої патології дітей з БА

У більшості пацієнтів 52 дітей (74,3%) мала місце змішана форма БА, атопічна – у 7 (10,0 %), інфекційно-залежна – у 11 (15,7%) – рис. 4.3.

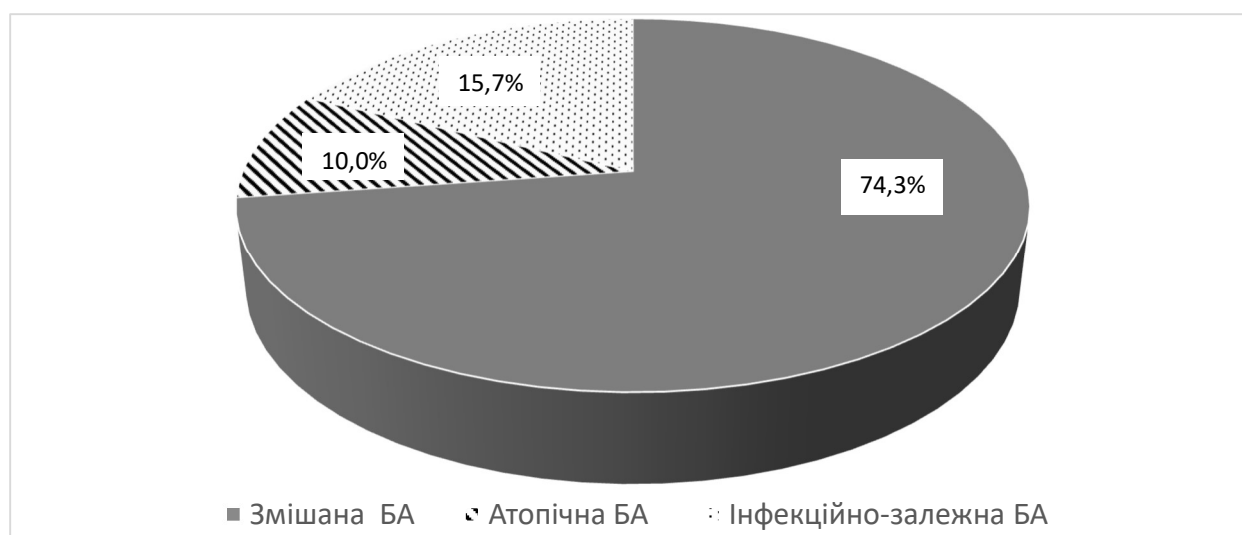


Рис. 4.3. Розподіл хворих на БА залежно від форми хвороби, %

Підвищений рівень Ig E відмічено у 84,3 %, еозинофілія – у 37 % дітей.

Проаналізовано імунологічні показники пацієнтів основної групи та дітей групи контролю – результати представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Показники імунного статусу у дітей з бронхіальною астмою

Показник	Основна група (n= 70) Медіана (Q1;Q3)	Група контролю (n= 20) Медіана (Q1;Q3)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,2 (5,9; 6,8)	6,3(5,4;7,0)
Нейтрофіли, %	60,0(58,0;62,0)	64,0(58,3;68,8)
Лімфоцити, %	40,0(38,0;42,3)	36,0(31,3;41,8)
CD 3, %	69,0(68,0;72,0)	70,5(69,0;71,0)
CD 3, абсолютна кількість, тис.	2,2(2,0; 2,4)	1,8(1,6; 2,2)
CD 4, %	39,0(39,0;41,0)#	40,0(40,0;41,0)
CD 4, абсолютна кількість, тис.	1,2(1,0; 1,3)	1,0(1,3; 0,9)
CD 8, %	29,0(28,0;30,0)#	30,0(29,0;31,8)
CD 8, абсолютна кількість, тис.	0,7(0,7;0,9)	0,8(0,7;1,0)
CD 16, %	12,0(12,0;14,0)	14,0(14,0;15,0)
CD 16, абсолютна кількість, тис.	0,3(0,3; 0,4)	0,4(0,3;0,5)
CD 22, %	19,0(18,0;20,0)	18,0(18,0;19,0)
CD 22, абсолютна кількість, тис.	0,6(0,5; 0,6)	0,5(0,4; 0,6)
CD 25, %	22,0(20,0;24,5)	38,0(37,0;38,0)
CD 25, абсолютна кількість, тис.	0,6(0,5;0,6)	1,0(0,7;1,3)
Фагоцитоз із латексом, %	64,0(59,0;66,0)#	58,0(52,5;64,3)
Фагоцитарне число	3,4(2,8;3,8)	2,9(2,8;3,8)
Загальний комплемент СН 50	62,0(57,8;66,0)	66,0(56,5;69,0)
Циркуючі імунні комплекси, од.	8,9(8,2;9,5)	9,1(7,9;10,8)
НСТ спонтанний, %	27,0(22,0;30,0)#	30,0(23,5;42,5)
Індекс активності нейтрофілів спонтанний, од	0,6(0,5;0,7)	0,6(0,5;0,8)
НСТ стимульований, %	64,0(56,0;69,0)	60,0(52,5;71,8)
Індекс активності нейтрофілів стимульований, од	1,1(0,8;1,3)#	1,3(1,0;1,4)
Лізосомально-катіонні білки, од	1,3(1,2;1,3)#	1,2(1,1;1,3)
Ig A г/л	1,2(1,1;1,3)	1,2(0,9;1,3)
Ig M, г/л	0,9(0,8;1,2)	0,8(0,6;1,2)
Ig G, г/л	10,3(10,0;10,7)	10,2(8,6;10,8)
#P < 0,05 – відмінності між показниками основної та групи контролю		

Таким чином, у хворих на БА переважали порушення клітинної ланки імунітету (зниження відносної кількості як CD 4, так і CD 8) та фагоцитозу. У системі фагоцитозу спостерігалися різноспрямовані зміни – підвищення фагоцитозу із латексом, рівня лізосомально-катіонних білків та зниження НСТ

спонтанного, індексу активності нейтрофілів стимульованого, що свідчить про дезадаптивні порушення в даній системі.

Виявлені імунологічні порушення відрізняються від даних, отриманих іншими дослідниками. Так, Колоскова О. К. та співавтори відмічають у підлітків з БА підвищений вміст ЦІК на тлі активації системи комплементу [176]. Виявлені відмінності можна пояснити існуванням великої кількості фенотипів/ ендотипів БА, що підлягають подальшому вивченню та ідентифікації.

При проведенні спірографічного дослідження в дітей основної групи упродовж періоду ремісії у 10 % був зареєстрований обструктивний тип; у 8 % - рестриктивний тип порушення функції легень та у 82 % хворих — норму.

При вивченні особливостей сенсibilізації до різних алергенів (харчових, побутових, пилоквих) у пацієнтів основної групи виявлено позитивну, виражену позитивну та гіперергічну реакції. Результати представлено на рис. 4.4, 4.5, 4.6.

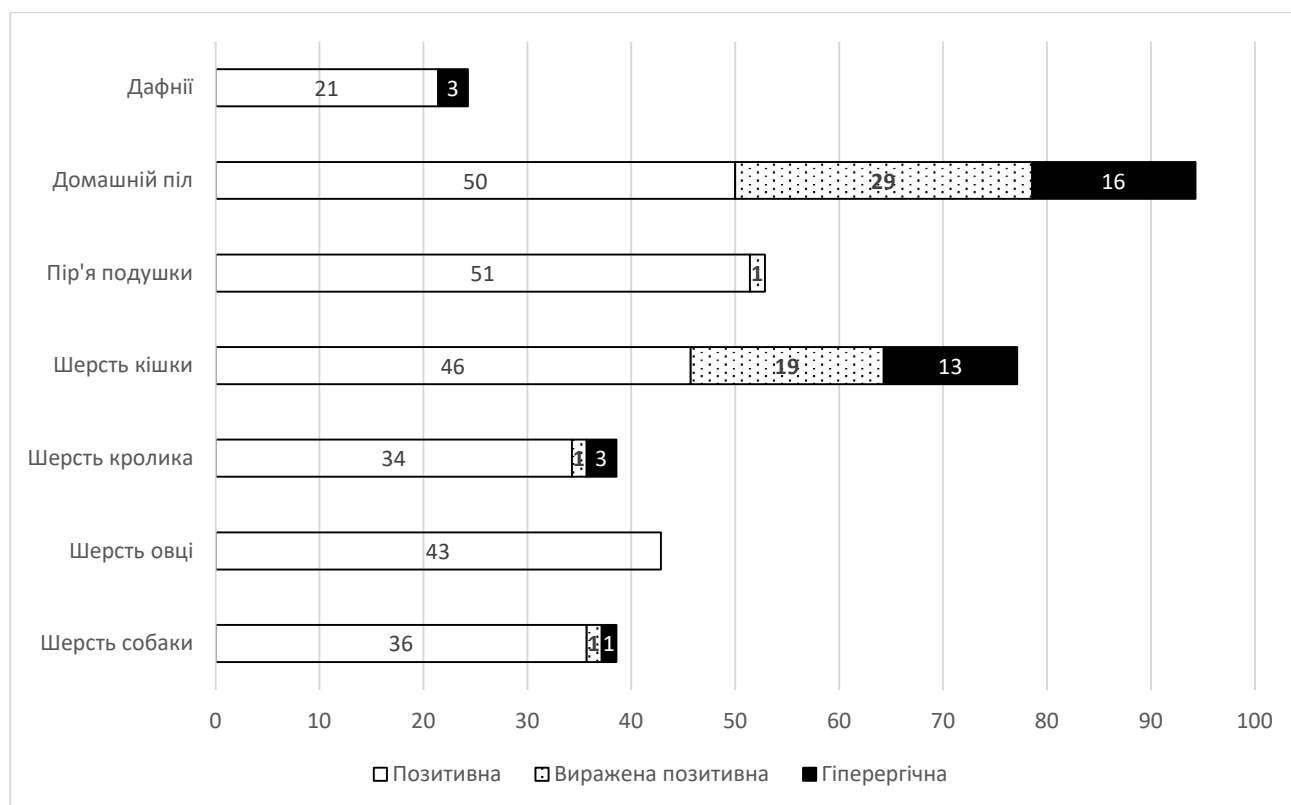


Рис. 4.4 Рівні сенсibilізації до побутових алергенів у дітей, хворих на БА, %

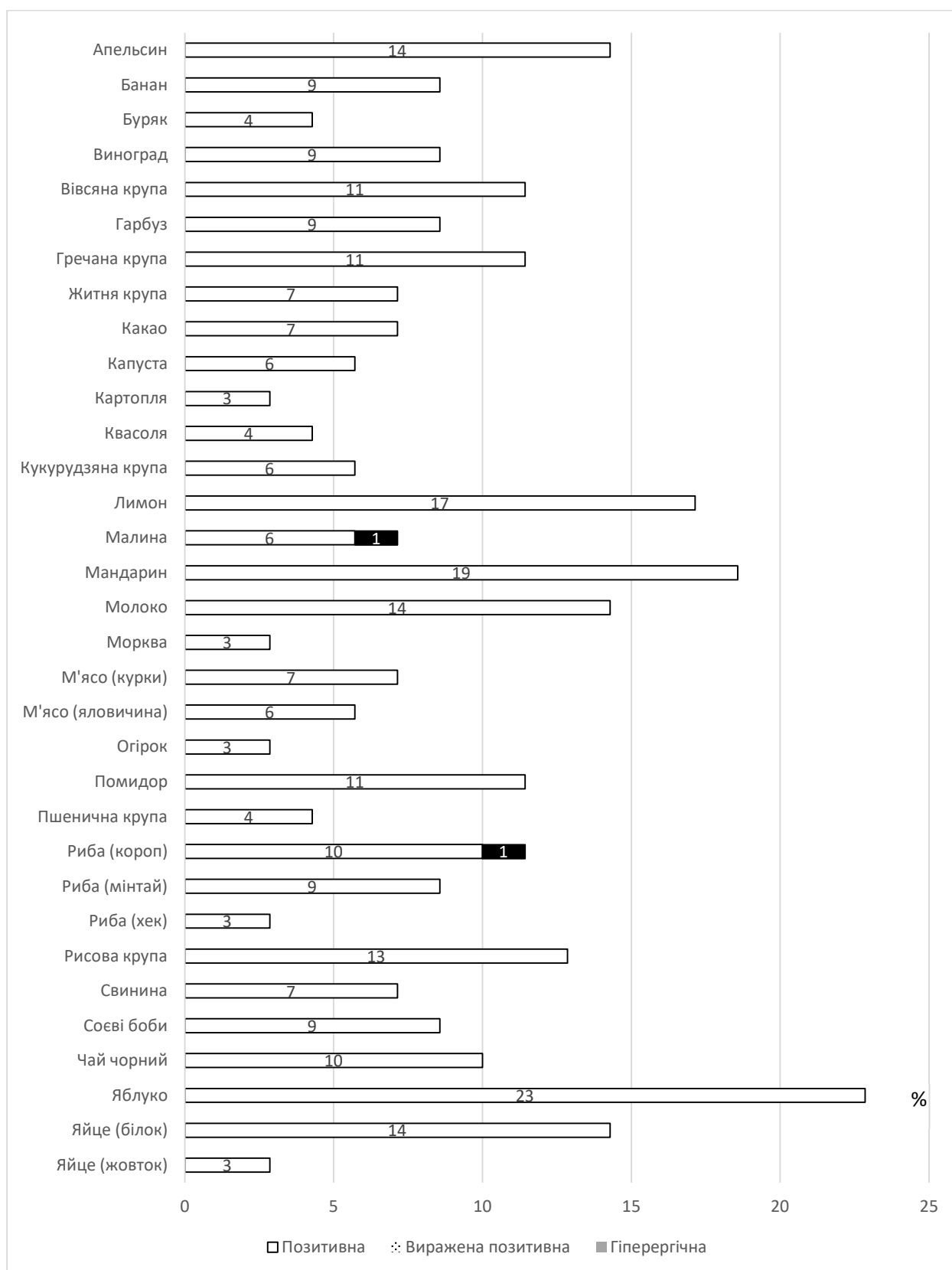


Рис. 4.5 Рівні сенсibiliзації до харчових алергенів у дітей, хворих на БА, %

Серед харчових алергенів у дітей хворих на БА гіперергічна реакції відмічена лише на рибу короп і малину.

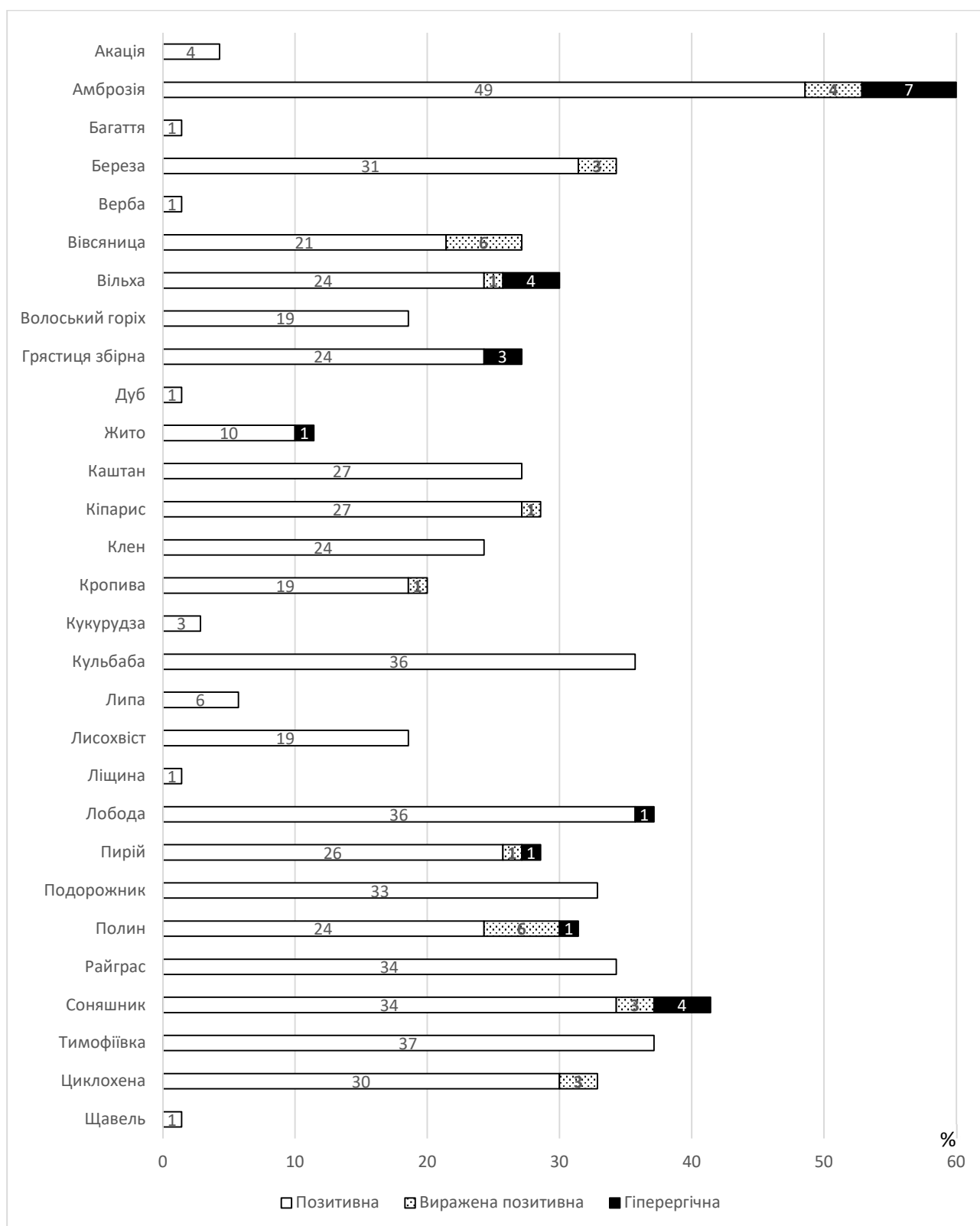


Рис. 4.6 Рівні сенсibiлізації до пилокoвих алергенів у дітей, хворих на БА

Серед пилокoвих алергенів у дітей хворих на БА виражена позитивна й гіперергічна реакції відмічено на амброзію, березу, вівсяницю, вільху, грЯстицю збірну, жито, кипарис, кропиви, лободу, пирій, полин, соняшник, циклохену.

Таким чином, найчастіше відмічали сенсibilізацію до побутових алергенів – домашнього пилу та шерсті кішки; серед пилоквих – до амброзії, соняшника та вільхи. На харчові алергени не виявлено жодної вираженої позитивної реакції, а гіперергічну – відмічено всього у 2 % пацієнтів, що підтверджує незначну роль харчової алергії у формуванні БА у молодшому шкільному віці та у підлітків.

Для з'ясування ролі сенсibilізації у формуванні тяжкості хвороби пацієнти були розподілені на дві групи – з інтермітуючим та легким персистуючим перебігом астми (1-а група); середньотяжким і тяжким перебігом (2-а група) – окремо були проаналізовані частота вираженопозитивних та гіперергічних реакцій у цих групах. Враховуючи невелику кількість вираженопозитивних та гіперергічних реакцій, підрахунок та аналіз робили за групами алергенів (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Кількість гіперергічних реакцій до пилоквих та побутових алергенів у дітей з бронхіальною астмою залежно від тяжкості хвороби

Назва алергенів	1-а група n=40	2-а група n=30
Амброзія	6	2
Полин	3	1
Грястиця збірна	1	1
Жито	-	1
Пирій	1	1
Вільха	3	1
Вівсяниця	1	3
Кропива	-	1
Кипарис	-	1
Лобода	1	-
Береза	2	-
Соняшник	5	-
Циклохена	2	-
Усього: пилкові	25	12
Домашній пил	14	17
Дафнії	1	1
Шерсть кроля	1	2

Продовження таблиці 4.4

Шерсть кішки	11	11
Шерсть собаки	1	1
Пір'я подушки	-	1
Усього: побутові	28	34

Визначення достовірності розбіжностей кількості гіперергічних реакцій до пилкових та побутових алергенів у дітей з бронхіальною астмою залежно від тяжкості хвороби здійснювалося за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), за критичний рівень значущості брали $P < 0,05$.

Таким чином, не відмічено вірогідної різниці у рівнях сенсibilізації до пилкових алергенів у дітей з легким та тяжким перебігом ($P = 0,062$), але для побутової сенсibilізації доведено вірогідний вплив на формування тяжкості хвороби ($P = 0,020$) для груп з легким і тяжким перебігом у кількості хворих з гіперергічною реакцією до побутових алергенів.

Вивчено вплив хвороби на соціальний стан дитини. Без обмежень займаються спортом 58,3 % дітей; обмежено, за рекомендацією лікаря – 28,7 % дітей, не займаються спортом за станом здоров'я – 13,0 % дітей.

Участь у громадських заходах (концерти, самодіяльність тощо) за станом здоров'я: без обмежень беруть 73,0 %, зрідка – 16,5 %, не бере участь – 10,5 % дітей.

Під час аналізу частоти прийому лікарських засобів протягом року хворі на БА відмітили, що 13,9 % приймають ліки щомісяця, а 5,2 % - щотижня, що підтверджує не тільки соціальний, але й економічний тягар хвороби [177].

Наводимо клінічний приклад, що ілюструє типовий перебіг БА на сучасному етапі.

Хворий М., хлопчик, мешканець м. Харкова, 8 років, був направлений до алергологічного відділення ОДКЛ №1 для встановлення діагнозу.

Мати скаржилася на наявність у дитини частих нападів кашлю. Задишки не було. Напади кашлю відмічаються протягом останніх двох років з частотою до 6

разів на рік, тривалістю до 1–2 тижнів, частіше – уночі, з негативною динамікою (упродовж останнього року кашель більш тривалий, з’являється частіше). Провокуючих факторів мати виокремити не може – немає сезонності, іноді тривалий кашель пов’язаний з гострою респіраторною вірусною інфекцією та підвищеною температурою (у третині випадків). Частіше та більш виражений кашель уночі. Для лікування застосовували протикашльові засоби – амброксол, препарати плющу, сальбутамол та ін., які мали короткочасний позитивний ефект. Тривалий позитивний ефект відмічено лише після інгаляційного застосування будесоніду, який пацієнт приймав протягом 1–1,5 тижнів. Інших курсів протирецидивного лікування не було.

З анамнезу життя відомо, що дитина народжена від першої вагітності, що мала перебіг без ускладнень. Пологи у термін гестації 38 тижнів, без особливостей. Дитина прикладена до грудей одразу після народження, виписана з пологового будинку на 3-ю добу. На грудному вигодовуванні – 4 міс., змішане – до 5,5 міс. Строки введення прикорму мати не пам’ятає.

З 5–6 міс. з’явилися перші прояви атопічного дерматиту, який мав нетяжкий перебіг та був у дитини до 4 років. З 4–5 років у хлопчика часто відмічалися періоди утруднення носового дихання (на тлі нормальної температури, без сезонності). У 5 років проведено апендектомію – відмічено короткочасний позитивний ефект, але через кілька місяців утруднення носового дихання повернулося знов. Консультований отоларингологом – у 5 років встановлено діагноз алергічного риніту та призначено лікування антигістамінними препаратами та місцевими кортикостероїдами з позитивним клінічним ефектом.

Дитину вакциновано згідно з індивідуальним планом (у зв’язку з наявністю алергійних захворювань) – без ускладнень.

Переніс пневмонію у 3 роки (без ускладнень), на ГРЗ хворіє зрідка – до 3–4 разів на рік.

Виявлено обтяжену спадковість з алергії: у бабусі по лінії матері є бронхіальна астма, у матері – поліноз (ринокон’юнктивальний синдром) восени

протягом останніх 5-ти років – не обстежена. З боку батька у бабусі відмічено медикаментозну алергію на лідокаїн.

Вдома є кішка, що знаходиться у сім'ї з народження дитини. Дитина має окрему кімнату, але в кімнаті є ковдри, багато м'яких іграшок. Кімната суха. Цвілі немає.

При об'єктивному обстеженні стан дитини задовільний. На момент обстеження скарг немає. Вага – 37 кг (50-75 центилі). Зріст – 138 см (50-75 центилі). Індекс маси тіла – 19,5, що свідчить про середній гармонійний фізичний розвиток дитини.

Шкірні покриви чисті, рожеві. Незначне утруднення носового дихання за рахунок набряку, але дитина дихає носом. Слизові оболонки чисті, рожеві. Відмічається гіпертрофія піднебінних мигдаликів. Пальпуються периферичні лімфатичні вузли – підщелепні, передньошийні, потиличні, пахові та пахові – усі безболісні, розміром до (0,5- 1) см. Частота дихання – 20 за хвилину, без участі додаткової мускулатури. Над легеньми перкуторно – ясний легеневий звук, аускультативно – дихання жорстке, хрипів немає. Межі перкуторної серцевої тупості – у нормі. Тони серця – чисті, ритмічні. Живіт м'який, безболісний. Печінка – біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується.

Ураховуючи скарги на часті напади кашлю на тлі нормальної температури, без ознак гострої респіраторної інфекції, що трапляються частіше вночі у дитини з обтяженим анамнезом за алергією (наявність атопічного дерматиту до 4-х років та алергійного риніту – з 5-ти років) та спадковістю (поліноз, бронхіальна астма й медикаментозна алергія у родичів), терапія «ex juvantibus» (позитивний ефект після застосування будесоніду) було становлено попередній діагноз бронхіальної астми та призначено обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», затвердженим наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868.

При параклінічному дослідженні в клінічних аналізах крові, сечі та калу патології не виявлено.

У мікроскопії мазка з носа виявлено підвищену кількість еозинофілів (до 12 у полі зору).

Визначено підвищений рівень імуноглобуліну E – 1045,1 МО/мл (норма до 200 МО/мл).

За результатами імунологічного дослідження відхилень від норм не виявлено: лейкоцити - $5,8 \times 10^9$ /л, нейтрофіли - 62 %, лімфоцити - 38 %, CD 3 – 68 %, CD 3 – 1,98 тис., CD 4 – 42 %, CD 4 – 1,29 тис., CD 8 – 30 %, CD 8 – 0,74 тис., CD 16 – 14 %, CD 16 – 0,41 тис., CD 22 - 20 %, CD 22 – 0,62 тис., CD 25 – 23 %, CD 25 – 0,48 тис., Ig A – 1,14 г/л, Ig M – 0,92 г/л, Ig G – 9,95 г/л, фагоцитоз із латексом – 63 %, фагоцитарне число – 2,8, Загальний комплемент CH 50 - 62, ЦІК - 9,4 од, НСТ спонтанний - 19 %, ІАН спонтанний - 0,59 од., НСТ стимульований - 69 %, ІАН стимульований - 9,46 од, ЛКБ - 1,25 од.

Рівень сенсibiliзації до різних алергенів визначали шляхом проведення шкірних прик-тестів: шерсті кішки - 1, шерсті кроля - 0, шерсті вівці - 0, шерсті собаки - 0, кліщів домашнього пилу - 1, пір'я подушки - 0, дафнії - 0, кульбаби - 0, соняшнику - 0, тимофіївки - 0, подорожнику - 0, до амброзії - 0, полині - 0, грестиці збірної - 0, жита - 0, пирію - 0, вільхи - 0, вівсяниці - 0, кропиви - 0, кипариса - 0, лободи - 0, берези - 0, циклохени - 0, яйця (жовтка) - 1, яйця (білка) - 0, молока - 1, соєвих бобів - 0, риби (хек) - 1, риби (мінтай) - 1, риби (короп) - 1, пшеничної крупи - 0, житної крупи - 0, гречаної крупи - 0, вівсяної крупи - 1, рисової крупи - 0, помидора - 0, огірка - 0, м'яса (яловичина) - 0, м'яса (курки) - 1, свинини - 0, моркви - 0, гарбуза - 1, мандарина - 1, малини - 1, лимона - 0, кукурудзяної крупи - 0, квасолі - 0, картоплі - 0, капусти - 0, какао - 0, винограда - 0, буряка - 0, банана - 0, яблука - 0, чаю чорного - 0.

При спірографії встановлено нормальні показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1 – 82 %; ПОШВ – 85 %; ПОШВ 25 – 92 %; ПОШВ 50 – 88 %; ПОШВ 75 – 76 %). Але після проби на зворотність з 200 мкг сальбутамолу виявлено збільшення ОФВ1 та ПОШВ більш ніж на 12% (ОФВ1 – 101 %; ПОШВ – 98 %;

ПОШВ 25 – 98 %; ПОШВ 50 – 94 %; ПОШВ 75 - 92 %), що підтверджує наявність прихованого бронхоспазму.

Таким чином, з урахуванням результатів параклінічного дослідження, встановлено діагноз: бронхіальна астма, інтермітуюча, змішана, неконтрольована, період ремісії; алергічний риніт – персистуючий, легкий перебіг, загострення легкого ступеню.

Хлопчику призначена базисна терапія будесонідом 100 мкг 2 рази на добу через турбухалер на 3 місяці.

Повторний огляд дитини через 3 місяці виявив відсутність скарг на кашель, таким чином, діагноз бронхіальної астми було підтверджено. Дитині зменшено дозу інгаляційних стероїдів та запропоновано розпочати курс специфічної імунотеріації з алергеном кліщів домашнього пилу.

Цей приклад є типовим для сучасного перебігу бронхіальної астми, коли наявність досить потужних протикашльових, бронхолітичних засобів та уважне ставлення батьків, що починають лікування з появою перших респіраторних симптомів, попереджують розвиток нападів ядухи, що вважалися класичними проявами БА

Наводимо особисте спостереження дитини, яка проходила лікування та обстеження в КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1».

Дівчинка 7 років, мешканка Харківської області, спрямована сімейним лікарем для уточнення діагнозу.

Скарги при надходженні: частий сухий гавкаючий кашель, закладеність носу, швидка стомлюваність, зниження апетиту.

З анамнезу захворювання відомо, що дитина хвора протягом 2 місяців. Захворювання почалося гостро, з підвищення температури тіла до 38,6 С, покашлювання, закладеності носу. Протягом 3 днів лікувалися самостійно вдома, з препаратів дитина приймала парацетамол і рясне пиття. На четверту добу температура тіла нормалізувалася, але кашель посилювався, з'явилася осиплість голосу, і мама звернулася за консультацією до сімейного лікаря. Після огляду був

поставлений діагноз ларинготрахеїту і призначено симптоматичне лікування: «Гомеовокс», лізоцим та пиридоксину гідрохлорид, парацетамол, вітамін С, інтерферон. Через два дні стан дитини погіршився - кашель не зменшувався, підсилювався надвечір, став нападами. Температура тіла зберігалася на нормальних цифрах. До терапії добавлено цефіксим. Після прийому антибіотика протягом 10 днів стан дитини не покращився - зберігалася незначна осиплість голосу, кашель залишився частим, гавкаючим, з'явилася стомлюваність, зниження апетиту. Протягом наступного місяця дівчинка приймала різні протикашльові засоби без вираженого клінічного ефекту. Сімейним лікарем було видано направлення в лікарню для уточнення діагнозу.

З анамнезу життя: дитина від 2-ї вагітності, 1-х пологів в терміні гестації 39 тижнів, з вагою 3,5 кг. Була виписана з пологового будинку на 3-ю добу в задовільному стані. Перебувала на грудному вигодовуванні до 3-х місяців. З 3-х місяців, після введення докорму адаптованими молочними сумішами, з'явилися прояви атопічного дерматиту, на який дитина страждала до 1,5 років. На 1-2-ому роках життя перенесла 2 стенозуючих ларинготрахеїта. З 3-х років по 3-4 рази на рік хворіла на бронхіти без обструкцій, але з тривалим кашлем. У 5 років перенесла гостру правобічну бронхопневмонію, Багаторазово отримувала курси антибактеріальної терапії – до 3-4 курсів на рік, за останній рік двічі перехворіла на ларинготрахеїт. З 5 років дитина до 3 разів на рік переносить ларинготрахеїти, що супроводжуються тривалим кашлем – до 1 - 1,5 місяця, часто – на тлі нормальної температури, без сезонності загострень. Дитина вакцинована за індивідуальним графіком у зв'язку з частими захворюваннями, без ускладнень.

Алергологічний анамнез обтяжений - мама дитини страждає на атопічний дерматит, бабуся по материнській лінії - на бронхіальну астму. У будинку тварин немає, житлово - побутові умови задовільні, у дитини - окрема кімната.

Об'єктивно: стан дитини середнього ступеня тяжкості за рахунок катарального синдрому в респіраторній системі. Дівчинка активна, апетит знижений. Шкірні покриви блідні. Видимі слизові оболонки рожеві, чисті.

Пальпаторно визначалися задньощийні ліфатічні вузли, розміром 1,0 * 1,0 см, безболісні, нещільні, не спаяні з навколишньою клітковиною. Носове дихання - незначно ускладнення. Перкуторно вислуховував ясний легеневої звук. При аускультації легень - жорстке дихання. Перкуторно межі відносної тупості серця - в межах вікової норми. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт округлої форми, не роздутий. При пальпації м'який, безболісний. Печінка пальпується на 0,5 см від краю правого нижнього ребра. Стілець і сечовиділення - в межах норми.

З огляду на скарги - сухий частий кашель, дані анамнезу захворювання - тричі протягом року дитина перенесла ларинготрахеїт, часто - на тлі нормальної температури, що супроводжувався тривалим періодом кашлю; на дані анамнезу життя: atopічний дерматит у грудному віці, обтяжена спадковість по алергії - у матері atopічний дерматит, у бабусі по материнській лінії бронхіальна астма, було встановлено попередній діагноз бронхіальної астми та призначено обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», затверджені наказом МОЗ України від 08.10.2013 р № 868.

При параклінічному дослідженні в клінічних аналізах крові – еозинофілія, в клінічних аналізах сечі та калу патології не виявлено. В аналізі крові: Нв 126 г/л, еритроцити $3,4 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити $7,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити $190 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли 9 %, палочкоядерні нейтрофіли - 1 %, сегментоядерні нейтрофіли - 56 %, базофіли 0, лімфоцити 31 %, моноцити 3 %, ШОЕ - 10 мм/год. Встановлено підвищений рівень імуноглобуліну Е – 800,5 МО/мл (норма до 200 МО/мл).

За результатами імунологічного дослідження відхилень від норм не виявлено: лейкоцити - $6,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофіли - 60 %, лімфоцити - 38 %, CD 3 - 67 %, CD 3 - 1,8 тис., CD 4 – 40 %, CD 4 – 1,2 тис., CD 8 - 30 %, CD 8 – 1,1 тис, CD 16 – 11 %, CD 16 - 0,34 тис., CD 22 - 22 %, CD 22 - 0,69 тис., CD 25 - 20 %, CD 25 - 0,54 тис., Ig A - 1,2 г/л, Ig M - 0,94 г/л, Ig G – 10,5 г/л, Фагоцитоз із латексом - 65 %,

Фагоцитарне число - 2,3, Загальний комплемент СН 50 - 50, ЦК - 7,2 од, НСТ спонтанний - 15 %, ІАН спонтанний - 0,19 од., НСТ стимульований - 67 %, ІАН стимульований - 0,9 од, ЛКБ - 1,24 од.

У мікроскопії мазку з носу виявлено підвищену кількість еозинофілів (до 14 %). Рівень сенсibiliзації до різних алергенів визначали шляхом проведення шкірних прик-тестів: шерсті кішки - 0, шерсті кроля - 0, шерсті вівці - 0, шерсті собаки - 1, кліщів домашнього пилу - 1, пір'я подушки - 0, дафнії - 1, кульбаби - 0, соняшнику - 1, тимофіївки - 0, подорожнику - 0, до амброзії - 1, полині - 0, грястиці збірної - 0, жита - 0, пирію - 1, вільхи - 0, вівсяниці - 0, кропиви - 0, кипариса - 0, лободи - 0, берези - 0, циклохени - 0, яйця (жовтка) - 1, яйця (білка) - 0, молока - 1, соєвих бобів - 0, риби (хек) - 0, риби (мінтай) - 0, риби (короп) - 1, пшеничної крупи - 0, житної крупи - 0, гречаної крупи - 1, вівсяної крупи - 1, рисової крупи - 0, помидора - 0, огірка - 0, м'яса (яловичина) - 0, м'яса (курки) - 1, свинини - 0, моркви - 0, гарбуза - 1, мандарина - 1, малини - 1, лимона - 0, кукурудзяної крупи - 0, квасолі - 0, картоплі - 0, капусти - 0, какао - 0, винограда - 1, буряка - 0, банана - 0, яблука - 0, чаю чорного - 0.

Рентгенографія органів грудної клітини - посилення легеневого малюнка. Без інфільтративних змін з боку легенів.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило порушення вентиляційної функції легень по обструктивному типу: ОФВ1 79,7 %, ПОШВ 84,8 %, ПОШВ25 86,8 %, ПОШВ50 82,6 %, ПОШВ75 80,8 %. Було проведено тест на зворотність бронхообструкції з сальбутамолом (2 вдиху по 100 мкг). Тест оборотності - позитивний (18,7%) - показник ОФВ1 після сальбутамолу склав 94,8% (+ 15,1 %).

Таким чином, з урахуванням результатів параклінічного дослідження, встановлено діагноз: бронхіальна астма, інтермітуюча, змішана форма, неконтрольована, період загострення. Загострення легкого ступеня. Дитина знаходилася на лікуванні в стаціонарі протягом 10 днів. Була проведена терапія: будесонід, іпратропій та фенотерол. У задовільному стані дівчинка виписана

додому під нагляд сімейного лікаря та призначена базисна терапія: монтелукаст по 5 мг 1 раз на добу - 3 місяці. Повторний огляд дівчинки через 3 місяця виявив відсутність скарг, таким чином, діагноз бронхіальної астми ще додатково було підтверджено ефективністю «пробної терапії». Дитині запропоновано продовжити прийом препарату та розпочато курс специфічної імунотерапії з алергеном кліщів домашнього пилу.

Клінічний випадок підтверджує складність в постановці діагнозу бронхіальної астми та необхідність проведення диференціальної діагностики. Клінічні симптоми бронхіальної астми не завжди протікають з класичними проявами захворювання - задишкою і задихою. Саме ретельно зібраний анамнез, виявлення обтяженого алергологічного анамнезу та проведення лабораторних та інструментальних досліджень допомагають в діагностиці бронхіальної астми.

Висновки до розділу 4

Для дітей з БА м. Харкова та Харківської області на сучасному етапі є характерним переважання легкого та середньотяжкого перебігу хвороби. Тяжкий перебіг БА відмічається у 14,2 % дітей.

Класичні напади ядуха на тлі сучасної терапії БА відмічаються лише у 22,9 % дітей, характерною є кашлева форма.

Для більшості дітей (74,3 %) характерна змішана форма БА.

Підвищення рівня Ig E відмічено у 84,3 % хворих.

У 77,1 % хворих на БА відмічаються вираженопозитивні та гіперергічні реакції сенсibiliзації до респіраторних алергенів, серед яких перші рангові місця посідають алергени домашнього пилу та шерсті кішки; серед пилкових – алергени амброзії, соняшника та вільхи. Тяжкість перебігу астми корелює з сенсibiliзацією до побутових, але не до пилкових алергенів.

У дітей м. Харкова та Харківської області на сучасному етапі серед хворих на БА виявлено значний відсоток дітей з порушенням календаря щеплень – 23,5 %.

У дітей м. Харкова та Харківської області БА викликає значні порушення якості життя: обмеження в заняттях спортом мають 41,7 % дітей, обмеження в участі у громадських заходах – у 27,0 % дітей.

Результати, викладені у розділі, відображені у таких працях:

1. Кожина О.С. Data Structure of Clinical Research / O.S. Kozhyna, O.M. Pihnastyi // Human Health & Disease. – 2019. – № 3 (9). – С.71-79.

РОЗДІЛ 5

ЗНАЧЕННЯ ТИМУСНОГО СТРОМАЛЬНОГО ЛІМФОПОЕТИНУ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

5.1 Характеристика рівнів тимусного стромального лімфопоетину залежно від тяжкості перебігу та клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми

До дослідження було залучено 90 дітей віком від 6-ти до 17-ти років 11 місяців 29 днів. Основну групу склали 70 дітей з діагнозом БА. До контрольної групи увійшло 20 здорових дітей. Середній вік дітей з БА становив $11,0 \pm 3,7$ року. В основну групу увійшли по 20 хворих – із інтермітуючим, легким та середньотяжким персистуючим та 10 пацієнтів – із тяжким персистуючим перебігом астми. Для виявлення значення ТСЛП у формуванні тяжкості хвороби проаналізовано рівень цитокіну залежно від тяжкості перебігу БА (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

Рівні ТСЛП у сироватці крові дітей залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми

Групи дітей	Рівень ТСЛП, пг/мл Медіана (Q1;Q3)	Р*	Р**	Р***	Р****
Контрольна (n = 20)	17,39 (6,13; 40,62)				
Інтермітуюча БА (n = 20)	12,44 (6,42; 19,93)	0,120			
Легка персистуюча БА (n = 20)	5,95 (4,50; 15,57)	0,035	0,260		
Середньотяжка персистуюча БА (n = 20)	10,67 (4,68; 21,20)	0,465	0,791	0,227	
Тяжка персистуюча БА (n = 10)	81,84 (62,60; 98,90)	0,001	0,001	0,001	0,001
Р* - відмінності між показниками з групою контролю Р** - відмінності між показниками з інтермітуючою БА Р*** - відмінності між показниками з легкою персистуючою БА Р**** - відмінності між показниками з середньотяжкою персистуючою БА					

Оцінка рівнів ТСЛП у дітей з БА залежно від тяжкості хвороби виявила значні коливання показника ((0,14 - 149,01) пг/мл) та відсутність прямопропорційної залежності тяжкості астми від концентрації сироваткового ТСЛП. З одного боку, при інтермітуючій, легкій персистуючій, середньотяжкій персистуючій формах астми медіана та інтерквартильні інтервали рівнів ТСЛП були нижчі, ніж у контролі, та не корелювали з тяжкістю хвороби (рис. 5.1). Але з іншого боку, встановлено вірогідне підвищення рівня ТСЛП у дітей з тяжким персистуючим перебігом БА порівняно як з групою контролю (підвищення майже в 5 разів), так і з астмою більш легких ступенів, що стало підтвердженням участі даного цитокіну у патогенезі окремих тяжких форм БА та обґрунтуванням пошуку впливу ТСЛП на формування певних клінічних характеристик хвороби.

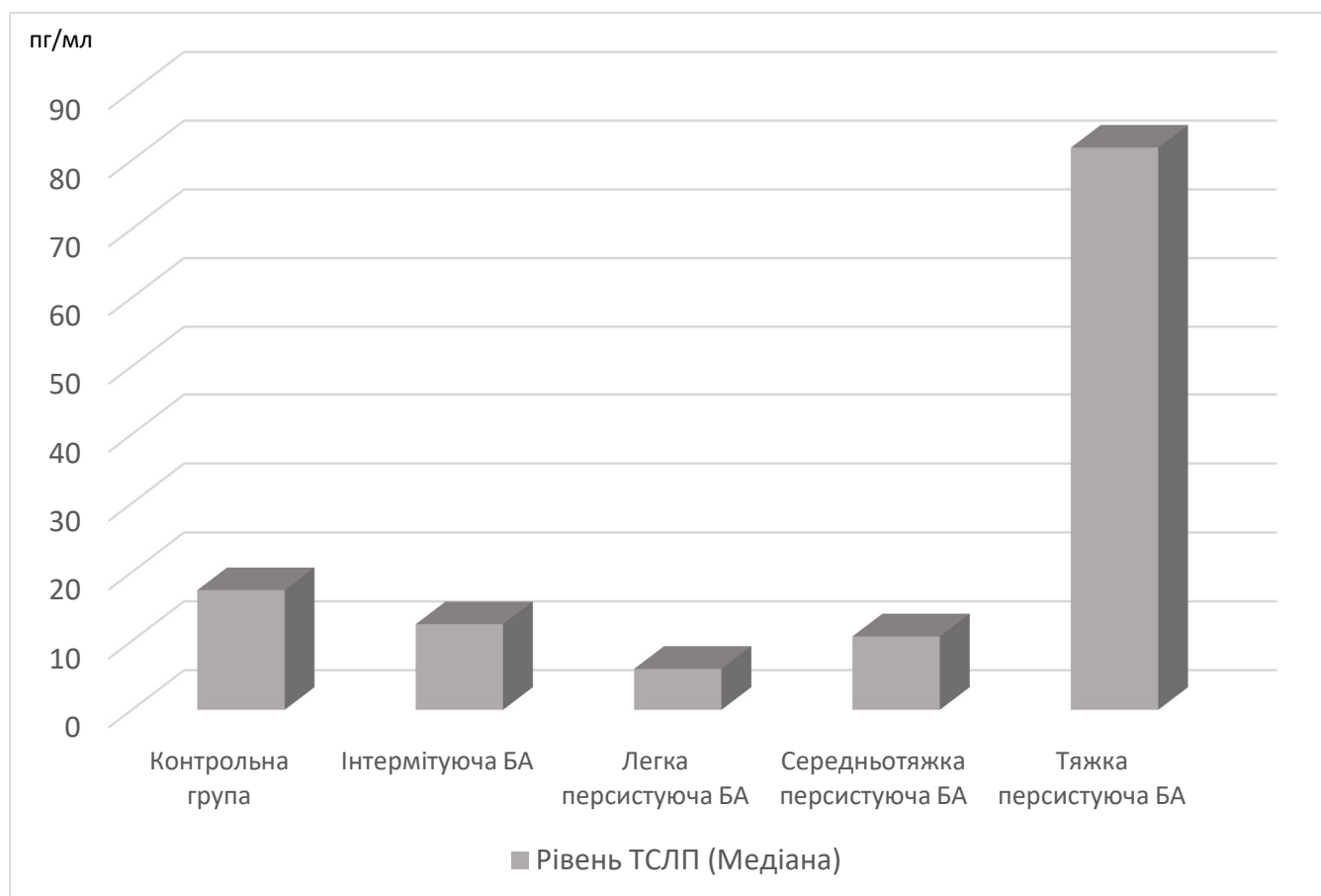


Рис. 5.1. Рівні ТСЛП у сироватці крові дітей залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми

Негативний вплив цитокіну на перебіг хвороби підтверджується також спостереженнями багатьох науковців [178, 179, 180, 181, 182, 183, 184]. Для з'ясування значення ТСЛП у патогенезі БА проаналізовано рівні ТСЛП залежно від клінічних ознак БА – таблиця 5.2.

Таблиця 5.2

Рівні тимусного стромального лімфопоетину у сироватці крові дітей
залежно від клінічних ознак бронхіальної астми

Клінічна ознака БА	Кількість хворих	Рівень ТСЛП, пг/мл Медіана (Q1;Q3)	P1	P2
Маніфестація астми				
- рання (до 3-х років)	20	17,93(6,13;40,63)	0,783	0,547
- пізня (після 3-х років)	50	12,44(5,95;28,01)		0,706
Тривалість хвороби				
- до 3-х років	16	7,84(5,95;19,93)	0,413	0,272
- більше 3-х років	54	13,17(5,04;32,64)		0,836
Тривалість хвороби				
- до 7-ми років	31	7,84(5,22;20,47)	0,133	0,275
- більше 7-ми років	39	13,94(5,95;36,45)		0,936
Наявність атопії				
- підвищений рівень IgE	59	11,76(4,50;27,01)	0,502	0,676
- нормальний рівень IgE	11	13,21(9,58;20,47)		0,555
Клінічний аналіз крові				
- еозинофілія	26	8,71(4,50;16,85)	0,099	0,277
- рівень еозинофілів < 5 %	44	13,57(5,95;30,28)		0,971
Коморбідні стани				
- атопічний дерматит	6	36,08(5,04;101,63)	0,195	0,324
- дерматит відсутній	64	11,76(5,22;21,93)		0,472
Коморбідні стани				
- алергійний риніт	39	13,21(5,22;59,69)	0,131	0,731
- риніт відсутній	31	8,13(5,22;19,02)		0,159
Спадковість за алергією				
- обтяжена	30	15,03(7,37;55,33)	0,027	0,593
- не обтяжена	40	7,99(4,50;21,2)		0,218
Спадковість за астмою				
- обтяжена	17	17,57(5,95;76,03)	0,148	0,437
- не обтяжена	53	11,76(5,22;21,93)		0,340
P1 – порівняння між групами з наявністю та відсутністю ознаки				
P2 – порівняння з групою контролю				

Статистичний аналіз різниці рівнів ТСЛП залежно від наявності/ відсутності клінічних ознак астми встановив лише одну вірогідну відмінність – значення обтяженої спадковості за алергією, але не окремо за астмою. Отримані дані підтверджують дослідження Gilda Varricchi, який встановив, що ген ТСЛП розташований на хромосомі 5q22.1 поруч з «атопічним цитокиновим» кластером на 5q31 та відповідає за прояви алергії [185].

У більшості хворих перші клінічні прояви БА припадають на період раннього дитинства, коли БА є продовженням atopічного маршу. Проаналізовано рівні ТСЛП у сироватці крові дітей залежно від строків маніфестації БА – не виявлено статистично значущих відмінностей між групами та порівняно з контролем. Можливо, найбільший вплив ТСЛП має при формуванні екзогенної форми БА на екологічно несприятливі чинники. Наприклад, Masuko H, Sakamoto T (2011), описують підвищені рівні ТСЛП у дихальних шляхах при експозиції тютюнового смогу [186].

Статистичний аналіз було проведено окремо для хворих з наявністю коморбідного стану – АД, бо саме при цій нозології вперше виявлено імуногістологічними методами ТСЛП у шкірі хворого як в гострій, так і в хронічній фазах хвороби, на відміну від біоптатів шкіри здорових людей, при нікель-індукованому контактному дерматиті [187]. Подальші дослідження підтвердили значення ТСЛП у патогенезі АД. Так, Lee E.B. (2010) при обстеженні 232 дітей виявив вірогідно підвищені рівні ТСЛП у сироватці крові 75 дітей з atopічною (27,88 (15,92; 50,30) пг/мл) та 70 пацієнтів з неatopічною екземою (26,19 (15,54; 44,82) пг/мл) порівняно з контролем (n = 87) (17,80 (12,70; 32,04) пг/мл [188]. У нашому дослідженні АД діагностовано у 6 дітей. Медіана рівня ТСЛП у цих дітей (36,09 (5,04; 101,63) пг/мл) була в 1,86 раза вища, ніж у групі контролю (11,76 (5,22; 21,57) пг/мл), вона була навіть у 1,3 раза вища, ніж у дітей, залучених до дослідження Lee E.B. (2010), але без вірогідної різниці між групами. Відсутність вірогідної різниці можна пояснити як незначною кількістю хворих, так і значними коливаннями рівня даного медіатора у хворих –

від 4,5 пг/мл до 149,01 пг/мл, що ще раз підкреслює гетерогенність фенотипів як БА, так і АД.

Аналогічні тенденції виявлено щодо відмінностей рівнів ТСЛП у дітей з БА та коморбідним АР. У літературі описано підвищення рівнів ТСЛП при АР. Так, Mou Z. (2009) при дослідженні 16-ти пацієнтів з АР виявив підвищення експресії ТСЛП на слизовій оболонці, що корелювало з рівнем ІЛ-4 [189]. Нами, при вивченні сироваткових рівнів ТСЛП у 39-ти хворих на АР та БА виявлено підвищення рівня цитокіну у 1,62 раза (13,21 (5,22; 59,69) пг/мл) порівняно з пацієнтами з астмою без АР (8,13 (5,22; 19,02) пг/мл) – $P > 0,05$, але ці значення нижчі, ніж у контрольній групі.

Для дослідження механізмів дії ТСЛП на клітинному рівні, розуміння місця ТСЛП у патогенезі імунопатологічного запалення важливим є визначення кореляційних зв'язків між рівнями ТСЛП і показниками системного імунітету, у тому числі рівнем Іг Е ($441,8 \pm 34,7$ МО/мл). Серед статистичних методів застосовано кореляцію Пірсона – виявлено достовірний зворотній зв'язок з абсолютною кількістю CD8 лімфоцитів, абсолютною кількістю CD25 лімфоцитів; прямий зв'язок – зі стимульованим НСТ тестом – результати представлено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Кореляційні зв'язки показників системного імунітету та рівня ТСЛП у дітей з бронхіальною астмою

Показник	Основна група, $M \pm m$ (n= 70)	Коефіцієнт кореляції ТСЛП (n= 70)	P для коеф. кореляції
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$6,5 \pm 0,2$	0,103	0,395
Нейтрофіли, %	$58,8 \pm 1,0$	0,163	0,279
Лімфоцити, %	$41,4 \pm 0,8$	-0,176	0,144
CD 3, %	$69,4 \pm 0,3$	0,158	0,193
CD 4, %	$39,9 \pm 0,2$	-0,084	0,488
CD 8, %	$29,4 \pm 0,2$	0,167	0,167
CD8, абсолютна кількість, тис.	$0,8 \pm 0,02$	-0,254	0,034*

Продовження таблиці 5.3

CD 16, %	12,6±0,2	0,000	0,998
CD 22, %	18,8±0,1	-0,136	0,260
CD 25, %	23,3±0,7	-0,190	0,115
CD25, абсолютна кількість, тис.	0,6±0,03	-0,248	0,038*
Фагоцитоз із латексом, %	62,8±0,6	-0,120	0,323
Фагоцитарне число	3,3±0,1	0,088	0,471
Загальний комплемент СН 50	61,1±0,8	0,091	0,454
Циркуючі імунні комплекси, од.	8,9±0,2	-0,032	0,796
НСТ спонтанний, %	26,3±0,7	0,123	0,314
Індекс активності нейтрофілів спонтанний, од	0,6±0,03	-0,050	0,678
НСТ стимульований, %	61,4±1,2	0,250	0,037*
Індекс активності нейтрофілів стимульований, од	1,3±0,2	0,115	0,342
Лізосомально-катіонні білки, од	1,7±0,2	-0,093	0,443
Ig A г/л	1,3±0,03	-0,150	0,216
Ig M, г/л	0,9±0,03	0,089	0,463
Ig G, г/л	10,3±0,1	0,068	0,578
*P < 0,05			

Таким чином, визначаючи місце ТСЛП у патогенезі БА, слід відмітити, що цей цитокін не впливає на atopічний фенотип БА (не виявлено кореляційних зв'язків з рівнем Ig E), а механізми його дії пов'язані з фагоцитарною ланкою, що підтверджено наявністю вірогідного позитивного зв'язку з НСТ- тестом та впливом на імунорегуляторні клітини CD8 та CD25.

Більшість авторів пов'язують механізм дії ТСЛП при формуванні алергічних хвороб з ініціацією імунної відповіді у напрямку хелперів Th2 з подальшою секрецією ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13, GM-CSF і підвищенням рівня Ig E [190, 191, 192, 193]. У нашому дослідженні не виявлено кореляційних зв'язків (кореляція Спірмена) рівнів ТСЛП та Ig E, також не знайдено вірогідних відмінностей рівнів ТСЛП у дітей залежно від наявності atopії. Наші дані збігаються з результатами дослідження Lee E.B. (2010), який також відмічав підвищений рівень ТСЛП при алергічних хворобах (зокрема, при atopічному дерматиті) незалежно від рівнів Ig E [188]. Також отримані дані підтверджують спостереження Salabert-Le Guen N

(2018), який виявив, що ТЛСП не активує базофіли, тобто відповідає за розвиток алергічної реакції іншим (не Ig E – залежним) шляхом [194]. З іншого боку, Mou Z. (2009) виявив кореляції експресії ТСЛП на слизовій оболонці носової порожнини з рівнем ІЛ-4, який стимулює синтез Ig E [195]. Таким чином, значення ТСЛП при алергійних реакціях I типу (негайних, Ig E-залежних) потребує подальшого вивчення.

Ураховуючи механізми дії ТСЛП (належить до підсімейства ІЛ-2 цитокінів, активує рецептор ІЛ-7, впливає на дозрівання популяції Т-лімфоцитів через активацію антиген-презентуючих клітин), з ним можуть бути пов'язані алергійні реакції IV (уповільненого) типу.

Серед інструментальних критеріїв найбільш значущим при оцінюванні тяжкості БА є показники функції зовнішнього дихання. При визначенні кореляції між рівнями ТСЛП та показниками спірографії встановлено лише один вірогідний зворотний зв'язок – з ОФВ1 ($r = -0,213$; $P = 0,039$). Виявлені відносини ще раз підтверджують вплив ТСЛП на формування тяжкості перебігу БА.

Таким чином, отримані дані свідчать про участь ТСЛП у розвитку тяжкої БА. Відсутність вірогідних кореляційних зв'язків з багатьма клінічними та параклінічними ознаками БА свідчить про плеiotропність ефектів цього цитокіну. Для визначення характеристик фенотипу БА, асоційованого з ТСЛП, було змінено методику дослідження, а саме – виокремлено дітей з високим та низькими рівнями цитокіну та проведено порівняння клініко-параклінічних ознак у групах [196].

5.2 Характеристика фенотипу бронхіальної астми, що асоційований з високим рівнем тимусного стромального лімфопоетину

Для визначення клініко-параклінічних характеристик зазначеного фенотипу з 70-ти дітей було відібрано дві групи: 1 група (основна) – 13 дітей, у яких ТСЛП більше 40,62 пг/мл (верхній кuartиль рівня групи контролю). Групу порівняння склали 25 пацієнтів зі значенням ТСЛП менше 6,13 пг/мл (нижній кuartиль рівня

групи контролю). Медіана віку дітей становила 14 років та 9 років для дітей основної та порівняльної групи відповідно.

Проаналізовано розподіл хворих за тяжкістю залежно від рівнів ТСЛП – виявлено вірогідні ($P < 0,05$) відмінності у розподілі дітей та більш виражена тяжкість перебігу БА в дітей основної групи (рис. 5.2).

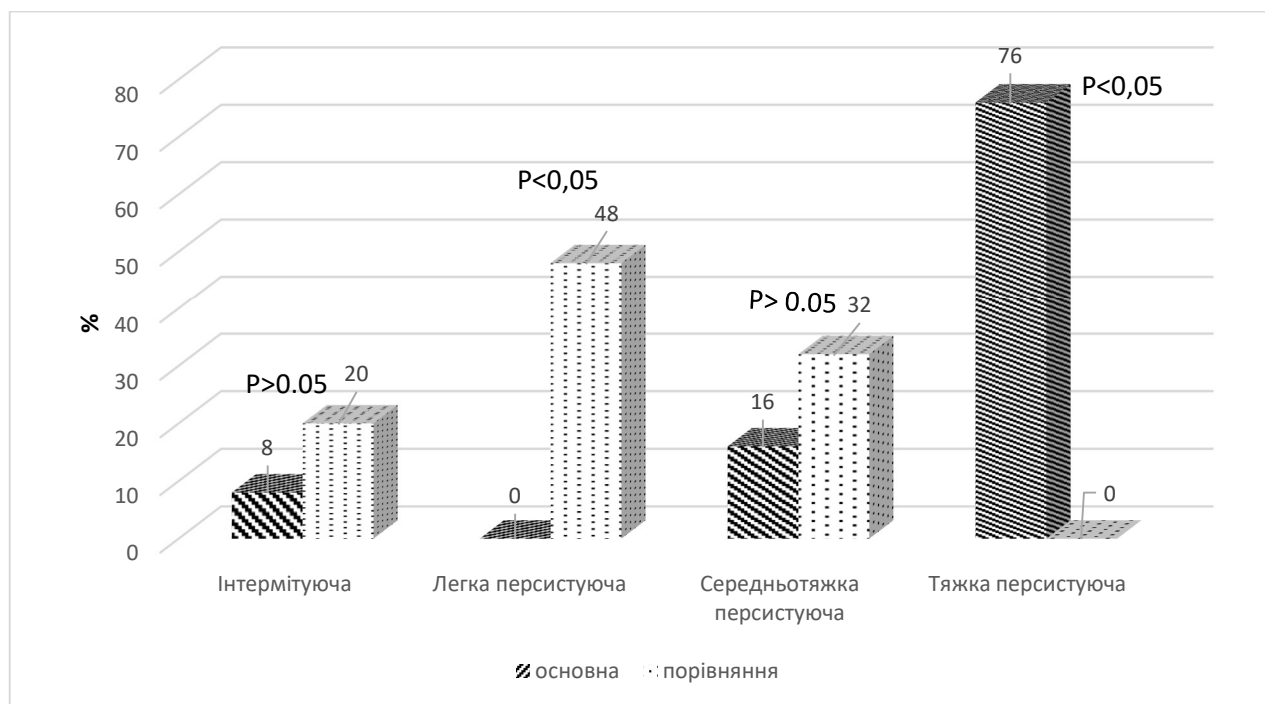


Рис. 5.2 Розподіл хворих з високими та низькими рівнями ТСЛП за тяжкістю перебігу БА, %

Статистичний аналіз виявив, що серед хворих з тяжкою персистуючою формою БА не було жодного пацієнта з низьким рівнем ТСЛП, а серед хворих з легкою персистуючою астмою, навпаки, не було жодної дитини з високим рівнем ТСЛП. Даний розподіл ще раз підтверджує значення ТСЛП у формуванні тяжкості БА.

Для виявлення значення ТСЛП у патогенезі алергійних хвороб були проаналізовані клінічні особливості бронхіальної астми в дітей двох груп – з високими та низькими рівнями цитокіну – таблиця 5.4.

Для пацієнтів з підвищеним рівнем ТСЛП є характерною більша тривалість хвороби, вірогідно частіше відмічаються АР та обтяжена спадковість за алергією.

Таблиця 5.4.

Порівняльна характеристика ознак бронхіальної астми залежно від рівня тимусного стромального лімфопоетину у сироватці крові дітей

Клінічна ознака БА	1-а група n=13		2-а група n=25		P
	n	%	n	%	
Маніфестація астми					
- рання (до 3-х років)	4	31,0±12,8	10	40,0±9,8	0,576
- пізня (після 3-х років)	9	69,0±12,8	15	60,0±9,8	
Тривалість хвороби					
- до 7-ми років	4	31,0±12,8	14	56,0±9,9	0,139
- більше 7-ми років	9	69,0±12,8	11	44,0±9,9	
Тривалість хвороби					
- до 9-ти років	5	39,0±12,8	18	72,0±9,0	0,045*
- більше 9-ти років	8	61,0±12,8	7	28,0±9,0	
Наявність атопії					
- підвищений рівень IgE	13	100,0±0	23	92,0±5,4	0,295
- нормальний рівень IgE	0	0	2	8,0±5,4	
Клінічний аналіз крові					
- еозинофілія	5	39,0±12,8	12	48,0±10,0	0,837
- рівень еозинофілів < 5 %	8	61,0±12,8	13	52,0±10,0	
Коморбідні стани					
- атопічний дерматит	3	23,0±11,7	1	4,0±3,9	0,192
- дерматит відсутній	10	77,0±11,7	24	96,0±3,9	
Коморбідні стани					
- алергійний риніт	11	85,0±9,9	12	48,0±10,0	0,028*
- риніт відсутній	2	15,0±9,9	13	52,0±10,0	
Спадковість за алергією					
- обтяжена	9	69,0±12,8	7	28,0±9,0	0,015*
- не обтяжена	4	31,0±12,8	18	72,0±9,0	
Спадковість за астмою					
- обтяжена	6	46,0±12,8	5	20,0±8,0	0,092
- не обтяжена	7	54,0±12,8	20	80,0±8,0	
*P < 0,05 – відмінності між показниками 1-ї та 2-ї групи					

Наші дані стосовно значення ТСЛП у розвитку АР підтверджуються також іншими дослідниками – так, Gilda Varricchi (2018) пов'язує високі рівні ТСЛП з ризиком розвитку алергійного риніту [185], а Mou Z. (2009) при дослідженні 16 пацієнтів з АР виявив підвищення експресії ТСЛП на слизовій оболонці носової порожнини [195].

При аналізі показників ФЗД у дітей основної та порівняльної груп статистично значущих відмінностей між показниками не виявлено – таблиця 5.5.

Таблиця 5.5.

Кореляційні зв'язки показників функції зовнішнього дихання та рівнів ТСЛП у дітей основної групи

Показники ФЗД-	Основна група (n=13) Me (Q1; Q3)	Коефіцієнт кореляції	P для коеф. кореляції
ДО, мл	463,0(332,0; 712,0)	-0,021	0,901
ХОД, мл	8697,0(7008,0; 8697,0)	0,362	0,026*
РО вд, %	67,0(64,5; 77,0)	-0,185	0,267
ЖЄЛ, %	69,0(60,5; 79,0)	-0,102	0,541
ФЖЄЛ, %	68,0(65,5; 78,5)	0,201	0,227
ПШВ, %	74,0(73,0; 84,5)	0,170	0,307
ПОШВ 25, %	85,0(70,5; 96,0)	0,197	0,237
ПОШВ 50, %	102,0(84,5; 133,5)	0,135	0,418
ПОШВ 75, %	98,0(72,0; 108,0)	0,043	0,798
СШВ 25-75, %	72,0(70,0; 81,0)	-0,027	0,875
ОФВ1, %	97,0(73,5; 107,0)	-0,290	0,077
Проба Тіффно	91,0(69,0; 104,5)	0,185	0,265
*P < 0,05			

При аналізі показників системного імунітету (у тому числі Ig E) у хворих з підвищеним рівнем ТСЛП виявлено вірогідне зниження відносної кількості лімфоцитів, абсолютної кількості CD4 та підвищення НСТ спонтанного порівняно з пацієнтами з низьким рівнем ТСЛП. Серед механізмів взаємодії ТСЛП на клітинному рівні в літературі також є свідчення про роль TSLP у гомеостазі CD4 + Т-клітин [197].

Порівняно з групою контролю виявлено вірогідне зниження CD 16 (%), абсолютної та відносної кількості CD 25 – результати представлено у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6.

Показники системного імунітету у дітей з бронхіальною астмою залежно від рівня сироваткового тимусного стромального лімфопоетину

Показник	Група основна (Me; Q1-Q3) n=13	Група порівняння (Me; Q1-Q3) n=25	Група контролю (Me; Q1-Q3) n=20
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	5,9(5,7;7,0)	6,2(5,8;6,9)	6,3(5,4;7,0)
Нейтрофіли, %	61,0(60,0;62,0)	58,0(56,0;62,0)	64,0(58,3;68,8)
Лімфоцити, %	39,0(38,0;40,0)*	42,0(38,0;46,5)	36,0(31,3;41,8)
CD 3, %	70,0(68,0;72,5)	69,0(66,0;70,0)	70,5(69,0;71,0)
CD 4, %	40,0(38,5;40,5) #	40,0(39,5;42,0)	40,0(40,0;41,0)
CD 4, абсолютна кількість, тис.	1,1(0,9;1,2)*	1,2(1,1;1,3)	1,0(0,9;1,3)
CD 8, %	30,0(29,0;31,5)	29,0(28,0;30,0)	30,0(29,0;31,8)
CD8, абсолютна кількість, тис.	0,7(0,6;0,8)	0,7(0,7;0,9)	0,8(0,7;1,0)
CD 16, %	12,0(12,0;14,0)#	12,0(12,0;13,5)	14,0(14,0;15,0)
CD 22, %	18,0(18,0;19,0)	19,0(18,0;20,0)	18,0(18,0;19,0)
CD 25, %	20,0(19,0;23,0)#	21,0(18,0;26,5)	38,0(37,0;38,0)
CD 25, абсолютна кількість, тис.	0,5(0,4;0,5)*#	0,6(0,5;0,6)	1,0(0,7;1,3)
Фагоцитоз із латексом, %	62,0(58,0;67,5)	64,0(61,0;68,0)	58,0(52,5;64,3)
Фагоцитарне число	3,2(2,9;3,9)	3,5(2,8;3,9)	2,9(2,8;3,9)
Загальний комплемент СН 50	62,0(59,0;67,5)	60,0(56,5;64,0)	66,0(56,5;69,0)
ЦІК із 3,5% ПЕГ, од.	8,8(8,4;9,7)	8,9(8,4;9,4)	9,1(7,9;10,8)
НСТ спонтанний, %	28,0(23,5;33,0)*	23,0(18,5;28,5)	30,0(23,5;42,5)
ІАН спонтанний, од	0,6(0,5;0,7)	0,6(0,5;0,7)	0,6(0,5;0,8)
НСТ стимульований, %	66,0(59,0;69,5)	62,0(45,5;68,5)	60,0(52,5;71,8)
ІАН стимульований, од	1,2(1,0;1,5)	1,0(0,8;1,3)	1,3(1,0;1,4)

Продовження таблиці 5.6

Лізосомально-катионні білки, од	1,2(1,2;1,3)	1,3(1,2;1,3)	1,2(1,1;1,3)
Ig A г/л	1,2(1,1;1,3)	1,3(1,2;1,6)	1,2(0,9;1,3)
Ig M, г/л	0,9(0,8;1,3)	0,9(0,8;1,1)	0,8(0,6;1,2)
Ig G, г/л	10,5(9,9;10,9)	10,3(10,2;10,5)	10,2(8,6;10,8)
* P <0,05 – відмінності між показниками основної та групи порівняння			
# P <0,05 відмінності між показниками основної групи та групи контролю			

Графічно характеристика імунного статусу хворих з високим рівнем ТСЛП порівняно з пацієнтами з низьким рівнем ТСЛП та групою контролю представлена на рис. 5.3.

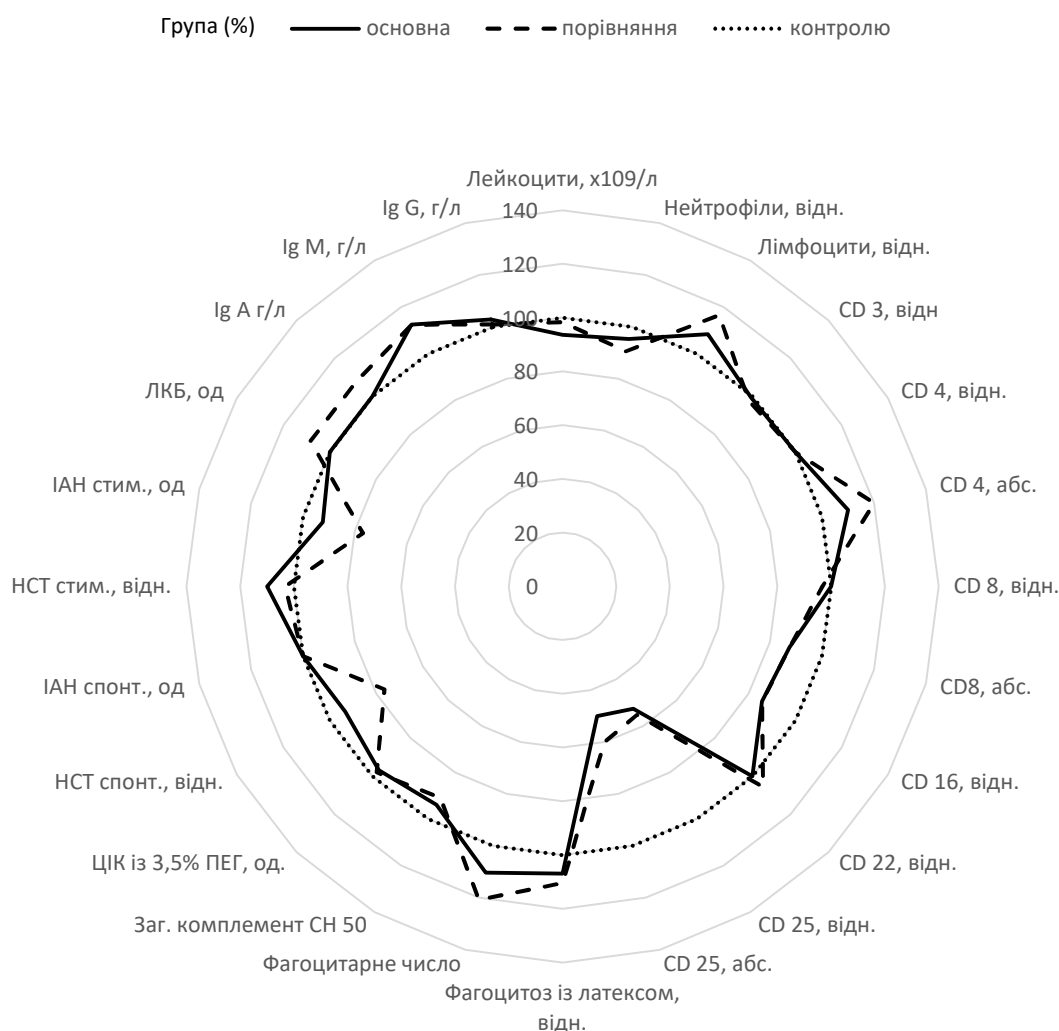


Рис. 5.3 Характеристика імунного статусу дітей, хворих на БА, з високим та низьким рівнями ТСЛП (абс.)

Висновки до розділу 5

1. Рівень ТСЛП у сироватці крові дітей шкільного віку, хворих на БА, вірогідно підвищений при тяжкому перебігу хвороби (81,84 (62,60; 98,90)) пг/мл порівняно з групою контролю – 17,39 (6,13; 40,52) пг/мл та при обтяженій спадковості з алергії. Визначено вірогідні зворотні кореляційні зв'язки рівня ТСЛП з показниками ОФВ1 ($P=0,040$), абсолютною кількістю CD 8 лімфоцитів ($P=0,030$), абсолютною кількістю CD 25 лімфоцитів ($P=0,040$); пряму кореляцію – з НСТ стимульованим тестом ($P=0,040$).

2. Для фенотипу БА у дітей, що асоційований з високим рівнем сироваткового ТСЛП, є характерними тяжкий персистуючий перебіг БА ($P=0,050$), переважання чоловічої статі ($P=0,050$), значна тривалість захворювання (більше 9 років; $P=0,045$), наявність алергійного риніту ($P=0,028$), обтяжена спадковість за алергією ($P=0,015$), зниження відносної кількості лімфоцитів ($P=0,050$), абсолютної кількості CD 4 ($P=0,020$) та підвищення НСТ спонтанного ($P=0,050$) порівняно з пацієнтами, які мають низький рівень ТСЛП.

Результати, викладені у розділі, відображено у таких працях:

1. Кожина О.С. Кореляція клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми з рівнем сироваткового тимусного стромального лімфопоетину у дітей / В.А. Клименко, О.С. Кожина // Сучасна педіатрія. – 2018. – №6 (94). – С. 20–26.

РОЗДІЛ 6

МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

6.1 Модель прогнозування розвитку тяжкого перебігу фенотипу бронхіальної астми, асоційованого з тимусним стромальним лімфопоетином

Для прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА у дітей проаналізовані усі клініко-параклінічні ознаки, які вивчалися при дослідженні. Дані фактори, загальною кількістю 142, розбиті за категоріями, що дозволяє уніфікувати аналіз даних і структурувати взаємозв'язки між ними. З огляду на велику кількість розглянутих ознак, для виділення найбільш значущих, а також визначення структури взаємозв'язків між ними, був застосований факторний аналіз, що дозволяє описати об'єкт вимірювання всебічно та компактно. Взаємозв'язок між досліджуваними факторами визначається значенням коефіцієнта кореляції, який відповідає ступеню лінійної залежності між факторами. У зв'язку з цим доцільно вибрати комбінацію чинників для побудови комплексу моделей парної регресії, що володіють як найбільшим, так і найменшим значенням коефіцієнта кореляції за абсолютною величиною. Група факторів з максимальним значенням коефіцієнта кореляції передбачає наявність істотних зв'язків між факторами в моделі парної регресії.

Після опрацювання було відібрано тільки 15 факторів, які можуть бути використані для визначення прогнозу тяжкості захворювання. Доведено, що включення більшого числа факторів не несе інформативного навантаження і не змінює прогноз. Використовуючи бінарний логістичний регресійний аналіз, із 15 отриманих факторів виявлені найбільш значущі (кількістю - десять) для визначення можливого розвитку тяжкого перебігу БА у дітей в досліджуваній вибірці: це – наявність атопічного дерматиту та алергічного риніту, показники еозинофілії крові, деякі імунологічні показники (CD 8, CD 25, рівень Ig E та ТСЛП), сенсibilізація до алергенів шерсті кішки, кроля та кліщів домашнього пилу.

У науковій літературі існує велика кількість робіт щодо вивчення впливу окремих факторів на перебіг та прогноз хвороби.

Так, наприклад, наявність atopічного дерматиту у дитини раннього віку розглядається як прогностично несприятливий фактор щодо розвитку БА [198, 199, 200]. Згідно дослідження Saunes M. (2012), якщо у дитини у віці 2 років зберігається екзема, то відносний ризик розвитку БА у 6 років підвищено у 1,8 разів [201]. Наше дослідження також виявило кореляційні зв'язки наявності дерматиту з розвитком імунологічного запалення бронхів та дозволило виявити питому вагу впливу цього фактору в формуванні тяжкості БА конкретного індивідуума.

Якщо вчені XIX та XX сторіччя вивчали переважно вплив клінічних факторів на перебіг хвороби, то у XXI столітті для пошуку предикторів неконтрольованої астми зусилля науковців були зосереджені на параклінічних (біохімічних, імунологічних, клітинних) маркерах. Так, Hosoki et al. (2015) вивчав 48 різних цитокінів та хемокінів у бронхоальвеолярному лаважі хворих з контрольованою та неконтрольованою астмою - доведено негативний вплив підвищеного рівня інтерлейкіну - 8 та нейтрофілів на формування тяжкості хвороби [202]. В нашому дослідженні також вивчався вплив імунологічних показників, визначення яких доступно у більшості лабораторій, які не потребують складного обладнання та дороговартісних реактивів, - доведено вірогідний вплив кількості CD 8, CD 25 лімфоцитів, рівня Ig E та відносної кількості еозинофілів крові на формування прогнозу алергічного запалення. Дані критерії були включені у модель прогнозу тяжкості БА.

Традиційно при прогнозі atopічного маршу дитини враховують рівень Ig E - доведено більш частий розвиток астми у дитини при високому рівні Ig E. Але стосовно тяжкості перебігу хвороби значення Ig E є дискутабельним. З одного боку, в протоколі GINA при тяжкому персистуючому перебігу рекомендовано застосування моноклональних антитіл проти Ig E (препарат омалізумаб), що є підтвердженням участі даного типу алергічних реакцій в формуванні тяжкості БА. З іншого боку, відмічено, що найбільш тяжкі та некурабельні випадки БА – це не алергічний, а нейтрофільний фенотип астми. Розрахунки нашої математичної

моделі підтвердили значення рівня Ig E в формуванні тяжкості БА. Для більшості хворих високий рівень атопії є прогностично несприятливим фактором.

Також при визначенні прогнозу має значення не лише рівень загального Ig E, але і вид сенсibilізації. Зв'язок окремих видів сенсibilізації з формуванням алергічного запалення підтверджується спостереженнями Fontanella S. та співавторами (2018), які вивчали специфічні Ig E у сироватці крові на 112 алергенних компонентів найбільш сучасним методом мультиплексної матриці ImmunoCAP у когорті дітей (n = 461) 11 років. Методами кластеризації, логістичної регресії виявлено 18 алергенних компонентів, що з доведеними високими чутливістю (0,84) та специфічністю (0,87) є значущими при формуванні імунопатологічної відповіді [203]. Ми також при створенні моделі намагалися конкретизувати вид сенсibilізації, з яким пов'язаний найбільш тяжкий перебіг БА – мають значення для несприятливого прогнозу сенсibilізація до шерсті кішки, шерсті кроля, кліщів домашнього пилу, шерсті вівці.

Для обчислення прогнозу розвитку тяжкого перебігу астми використано математична модель бінарної логістичної регресії у вигляді залежності логарифма шансу настання прогнозованої події (логіт) від лінійної комбінації факторних змінних.

Після опрацювання математичної моделі рівняння бінарної логістичної регресії, що визначає ймовірність розвитку тяжкого перебігу БА у дітей, має таку форму:

$$P = 1 / 1 + e [1,38 + 0,27 * X_1 + 0,01 * X_2 - 0,45 * X_3 - 0,21 * X_4 + 0,24 * X_5 + 0,05 * X_6 - 0,03 * X_7 - 0,07 * X_8 - 0,73 * X_9 - 0,13 * X_{10}], \text{ де}$$

X 1 – CD 8 (абсолютна кількість у тис.),

X 2 – CD 25 (%),

X 3 - Ig E (0 - норма, 1 – підвищено),

X 4 – сенсibilізація до шерсті кішки (0 - немає, 1 - так),

X 5 - сенсibilізація до шерсті кроля (0 - немає, 1 - так),

X 6 - сенсibilізація до кліщів домашнього пилу (0 - немає, 1- так),

X 7 - ТСЛП (пг/мл),

X 8 - еозинофіли в клінічному аналізі крові (%),

X 9 - атопічний дерматит (0 - немає, 1 - так),

X 10 - алергічний риніт (0 - немає, 1 - так).

Для практичного застосування був визначений наступний прогностичний поріг розвитку тяжкого перебігу БА у дитини. Якщо $P \geq 0,5$ - прогнозується високий ризик, а якщо $P \leq 0,5$ - прогнозується низький ризик розвитку тяжкого перебігу БА.

Всі змінні, відповідно до критерію Вальда, є значущими ($P < 0,05$) і обрані правильно. Загальна оцінка відповідності між виявленими факторами ризику в моделі і фактичним спостережуваним небажаним явищем була проведена з використанням тесту Хосмера і Лемешоу, точність класифікації склала 72,8 %.

Найбільш близьким аналогом запропонованої математичної моделі є спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази та оцінки рівня контролю бронхіальної астми. Проводять визначення делецій у генах глутатіон-S трансферази T1 та M1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції й оцінку рівня контролю над бронхіальною астмою за клінічно-інструментальною шкалою за GINA-2008 і при наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 та показника контрольованості за клінічно-інструментальною шкалою 17 і більше прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку [147]

Недоліком цього способу є те, що не враховуються анамнестичні дані пацієнтів (наявність атопічного дерматиту, алергічного риніту), показники клінічного аналізу крові та імунного статусу, рівень тимусного стромального лімфопостину (TSLP), алергологічних обстежень (алергопроби), що дає можливість виявлення на більш ранньому етапі пацієнтів з високим ризиком прогресування захворювання та використання в цих випадках індивідуальних методів терапії і спостереження, що може привести до стійкого контролю БА.

Задачу, яку поставлено в основу математичної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу БА у дітей, що включає проведення клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Клінічний випадок. Дитина А., 10 років, поступила за направленням дільничного педіатра в КЗОЗ «Харківська обласна клінічна дитяча лікарня № 1» для уточнення діагнозу. З анамнезу захворювання відомо, що у ранньому дитинстві АД не було, з 4 років дитина страждає на алергійний риніт, у віці 7 років з'явилися скарги на напади ядухи. Останні 3 роки відмічаються обструктивні бронхіти до 4-5 разів на рік, сезонність – відсутня. Лікується, зазвичай, інгаляціями сальбутамолу, амброксолу та будесоніду. З анамнезу життя відомо, що дитина від другої фізіологічної вагітності, перших самостійних пологів. Оцінка за шкалою Апгар при народженні 8-9 балів. Була виписана з пологового будинку на 3-ю добу в задовільному стані. З 3 місяців перебувала на змішаному вигодовуванні. Дитина росла і розвивалася відповідно до віку, щеплення були зроблені за індивідуальним календарем у зв'язку з частими захворюваннями, без ускладнень. З перенесених захворювань - вітряна віспа.

Алергологічний анамнез: У ранньому віці алергічні реакції не зазначені. Спадковий алергологічний анамнез не обтяжений. У будинку живе кішка, житлово - побутові умови незадовільні, у дитини не має окремої кімнати, квартира знаходиться на останньому поверсі, в кутах стелях є вогкість.

Під час оцінювання об'єктивного статусу встановлено, що фізичний розвиток гармонійний. Шкіра блідо-рожевого кольору, чисті Видимі слизові оболонки рожеві, чисті. Пальпаторно визначалися задньощийні ліфатичні вузли, розміром 0,5 * 0,5 см, безболісні, нещільні, не спаяні з навколишньою клітковиною. Грудна клітка циліндричної форми. Носове дихання - незначно ускладнення. Перкуторно вислуховував ясний легеневої звук. При аускультатії легень - жорстке дихання. Перкуторно межі відносної тупості серця - в межах вікової норми. Живіт округлої

форми (печінка +0,5 см з-під краю реберною дуги, селезінка – не пальпується) Випорожнення 1-2 рази на добу, оформлені.

Було становлено попередній діагноз бронхіальної астми та призначено обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», затверджені наказом МОЗ України від 08.10.2013 р № 868.

Лабораторне та інструментальне обстеження. В аналізі крові: Нв 128 г/л, еритроцити $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити $6,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити $240 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли 8 %, палочкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 56 %, базофіли - 0 %, лімфоцити - 31 %, моноцити - 3 %, ШОЕ - 3 мм/год. При параклінічному дослідженні в клінічний аналізах крові – еозинофілія, в клінічних аналізах сечі та калу патології не виявлено.

Встановлено підвищений рівень імуноглобуліну Е – 280,0 МО/мл (норма до 200 МО/мл), рівень ТСЛП – 69,2 пг/мл.

За результатами імунологічного дослідження відхилень від норм не виявлено: лейкоцити - $6,4 \cdot 10^9$ /л, нейтрофіли - 60 %, лімфоцити - 38 %, CD 3 - 68 %, CD 3 - 1,9 тис., CD 4 – 40 %, CD 4 – 1,2 тис., CD 8 - 28 %, CD 8 – 0,69 тис, CD 16 – 12 %, CD 16 - 0,36 тис., CD 22 - 22 %, CD 22 - 0,69 тис., CD 25 - 18 %, CD 25 - 0,52 тис., Ig A - 1,1 г/л, Ig M - 0,96 г/л, Ig G – 10,2 г/л, Фагоцитоз із латексом - 65 %, Фагоцитарне число - 2,3, Загальний комплемент СН 50 - 50, ЦІК – 7,2 од, НСТ спонтанний - 15 %, ІАН спонтанний - 0,19 од., НСТ стимульований – 67 %, ІАН стимульований – 0,9 од, ЛКБ - 1,24 од.

Рівень сенсibiliзації до різних алергенів визначали шляхом проведення шкірних прик-тестів: шерсті кішки - 0, шерсті кроля – 0, шерсті вівці – 0, шерсті собаки – 0, кліщів домашнього пилу - 1, пір'я подушки – 1, дафнії – 0, кульбаби – 1, соняшнику – 1, тимофіївки - 0, подорожнику – 0, до амброзії -1, полині – 0, гречиці збірної - 0, жита – 0, пирію – 1, вільхи – 0, вівсяниці – 0, кропиви - 0,

кипариса – 0, лободи - 0, берези – 0, циклохени – 0, яйця (жовтка) - 1, яйця (білка) – 0, молока – 0, соєвих бобів – 0, риби (хек) -1, риби (мінтай) – 0, риби (короп) – 0, пшеничної крупи – 0, житної крупи – 0, гречаної крупи – 0, вівсяної крупи – 0, рисової крупи – 0, помидора – 0, огірка – 0, м'яса (яловичина) – 0, м'яса (курки) -1, свинини – 0, моркви – 1, гарбуза -1, мандарина – 1, малини – 0, лимона – 0, кукурудзяної крупи – 0, квасолі – 0, картоплі – 0, капусти – 0, какао – 0, винограда – 0, буряка – 0, банана – 0, яблука – 0, чаю чорного – 0.

Рентгенографія органів грудної клітини - посилення легеневого малюнка. Без інфільтративних змін з боку легенів. При спірографії виявлено позитивний тест на зворотність бронхів з 200 мкг сальбутамолу (збільшення ОФВ1 на 16 %).

Призначена пробна протизапальна терапія монтелукастом протягом 6 тижнів з позитивним ефектом. Кількість еозинофілів в периферичній крові склало 8%. При імунологічному обстеженні виявлено показники CD8 - 0,69 тис.; CD25 - 18 %, Ig E – 280 МО/мл (1 – підвищено), ТСЛП – 69,2 пг/мл. За результатами кожного алергологічного тестування отримані такі дані щодо сенсibilізації: шерсть кішки - 0, шерсть кроля – 0, кліщі домашнього пилу – 4.

Дитині діагностовано БА, інтермітуюча, змішана форма, частково контрольована, період ремісії. АР, інтермітуюча форма, період ремісії.

Виконано розрахунок прогнозу ризику розвитку тяжкого перебігу БА з використанням математичної моделі:

$$P = 1 / 1 + e [1,38 + 0,27*0,69 + 0,01*18 - 0,45*1 - 0,21*0 + 0,24*0 + 0,05*1 - 0,03*69,2 - 0,07*8 - 0,73*0 - 0,13*1] = 0,80$$

Заключення: Дитина А. має ризик розвитку тяжкого перебігу БА. При визначені обсягу базисної терапії рекомендовано піднятися на одну ступень терапії – призначені інгаляційні стероїди у низьких дозах. Спостереження дитини протягом року підтвердило ефективність вибраного алгоритму – спостерігалось лише одне загострення БА на тлі ГРЗ.

Таким чином, створена математична модель надає можливість удосконалити надання медичної допомоги хворим на БА шляхом прогнозування розвитку тяжкого перебігу хвороби та вчасно скорегувати алгоритм лікування.

6.2 Модифікація моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми для практичної ланки закладів охорони здоров'я

Створена математична модель для прогнозування тяжкого перебігу БА, що включає фактор ТСЛП, є ефективною, валідною, але має обмеження для застосування на практиці – так, визначення ТСЛП можливо лише в умовах великого промислового міста, наукових центрів, також є дороговартісним, що обмежує застосування моделі. Тому було поставлено задачу модифікації математичної моделі для прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА, де враховуються лише ті клініко-параклінічні дані, визначення яких не потребує значних матеріальних витрат та доступно на первинному та другому етапах медичної допомоги.

Після виключення з формули значення рівня ТСЛП знову методом бінарної логістичної регресії виявлені найбільш значущі фактори для визначення можливого розвитку тяжкого перебігу БА у дітей в досліджуваній вибірці. Після виключення рівня ТСЛП наступним за рівнем впливу виявився фактор сенсibilізації до шерсті вівці з коефіцієнтом 0,131.

Після формування математичної моделі рівняння бінарної логістичної регресії, що визначає ймовірність розвитку тяжкого перебігу БА у дітей, має таку форму:

$$P = 1 / (1 + e^{[0,470 + 0,460 \cdot X_1 - 0,001 \cdot X_2 - 0,241 \cdot X_3 - 0,217 \cdot X_4 - 0,010 \cdot X_5 - 0,131 \cdot X_6 - 0,040 \cdot X_7 - 0,031 \cdot X_8 - 0,869 \cdot X_9 - 0,265 \cdot X_{10}]})$$
, де

X_1 – CD 8 (абсолютна кількість у тис.),

X_2 – CD 25 (%),

X_3 - Ig E (0 - норма, 1 – підвищено),

X_4 – сенсibilізація до шерсті кішки (0 - немає, 1 - так),

X_5 - сенсibilізація до шерсті кроля (0 - немає, 1 - так),

X_6 - сенсibilізація шерсті вівці (0 - немає, 1 - так),

X_7 - сенсibilізація до кліщів домашнього пилу (0 - немає, 1 - так),

X_8 - еозинофіли в клінічному аналізі крові (%),

X 9 - атопічний дерматит (0 - немає, 1 - так),

X 10 - алергічний риніт (0 - немає, 1 - так).

Значення P лежить в межах від 0 до 1 та відображає імовірність ризику розвитку тяжкого перебігу БА у дитини. При значенні $P \geq 0,5$ прогнозують високий ризик розвитку тяжкого перебігу БА, а при $P < 0,5$ прогнозують низький ризик розвитку тяжкого перебігу БА.

Усі змінні, згідно статистики Вальда, є значущими ($P < 0,05$) та підібраними вірно. Загальна оцінка згоди між впливом виявлених у моделі факторами ризику та реально зафіксованим настанням несприятливого результату було проведено із використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова (H_L), точність класифікації складає 65,5 %.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хворий Б., 8 років.

Батьки звернулися до алерголога консультативної поліклініки КЗОЗ ОДКЛ №1 самостійно.

На момент звернення дитина скаржилася на незначне утруднення носового дихання, чихання, кашель.

Утруднення носового дихання та чихання з'являються в ранкові часи, не кожен день, легкого ступеню, після сну. Тривають протягом декількох хвилин, проходять самостійно. Додаткової терапії не потребують. Як правило, батьки застосовують фізіологічний розчин для промивання носу. Сезонності не відмічається.

Кашель – сухий, нападopodobний – частіше після фізичного навантаженням (бігу), проходить самостійно. Сезонності не відмічається. При сильних нападах кашлю батьки використовують інгаляції з сальбутамолом через небулайзер з позитивним ефектом.

Підвищеної температури не спостерігалось. Подібні скарги відмічаються протягом останніх 2-3 місяців.

Скарг з боку інших органів та систем – не виявлено.

З анамнезу захворювання відомо, що утруднення носового дихання у дитини відмічається періодично з 3 років. Риніт проходить на тлі нормальної температури, триває до кількох тижнів. Частіше утруднення носового дихання відмічається у приміщенні. Для лікування застосовували: деконгестанти, антигістамінні препарати протягом тривалого часу, з короткочасним позитивним клінічним ефектом. Консультований ЛОР лікарем районної лікарні – у віці 4 роки встановлено діагноз алергічного риніту. В терапію було додано інтраназальні стероїди (мометазону фуруат), після чого стан дитини покращився. В подальшому дитина приймала курси інтраназальних стероїдів тривалість від 1 тижня до 1 місяця з позитивним ефектом. Пацієнт спостерігається ЛОР лікарем районної поліклініки з приводу алергічного риніту – приймає симптоматичну терапію.

З 5 років у дитини почали відмічатися обструктивні бронхіти. Спочатку – 2 рази на рік (весна, зима) – на тлі підвищеної температури. У 6-річному віці відмічено вже 3 обструктивних бронхіта на рік (зима, осінь), один з яких – з ознаками дихальної недостатності – потребував госпіталізацію в районну лікарню. Виявлено інфекційні зміни в клінічному аналізі крові, рентгенологічно була виключена пневмонія. Встановлено діагноз обструктивного бронхіту. Також в клінічному аналізі крові (у виписці з лікарні) відмічено еозинофілію до 8%. Дитина отримувала лікування: антибіотик (цефтріаксон), сальбутамол через небулайзер, еуфілін, дексаметазон, амброксол. Знаходилась у стаціонарі протягом 7 днів – виписана з одужанням. З 6 років почали повторюватися приступи обструкції та ядухи; спочатку – на тлі ГРЗ, а потім - без ознак інфекції, без сезонності захворювання. У 7 років зафіксовано 2 обструктивних бронхіта. Дільничним педіатром було поставлено попередній діагноз бронхіальної астми та призначено лікування – курси монтелукаста, інгаляційних стероїдів у середніх та низьких дозах. Протягом останніх 8 тижнів отримує будесонід у дозі 200 мкг / добу та монтелукаст 5 мг /добу з позитивним ефектом.

Враховуючи відсутність позитивних змін у перебігу алергічного риніту та збільшення частоти та тяжкості обструкцій, батьки звернулися до алерголога Обласної консультативної поліклініки.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від першої вагітності, що перебігала з токсикозом першої половини. Під час вагітності мати перехворіла на ГРЗ у терміні гестації 24 тижня – без ускладнень. Умови життя, режим та особливості харчування матері під час вагітності – без особливостей. Гіпоалергенної дієти вагітна не дотримувалася. Перебіг пологів – без особливостей. Дитина народжена у терміні гестації 38 тижнів, закричала одразу, прикладена до грудей у пологовій залі. Зроблено вакцинацію БЦЖ. Виписана з пологового будинку на 3 добу.

При першому прикладенні до грудей дитина активно смоктала, знаходилась на вільному годуванні. З 4 місяців знаходилась на змішаному вигодовуванні, в зв'язку з гіпогалактією матері. З 6 місяців введено перший прикорм - овочеве пюре, на яке відзначалася алергічна реакція. Яблучний сік був введений з 7 місяців, застосовувався систематично. У віці 1,6 років дитина переведена на загальний стіл, апетит не знижено.

Зі слів батьків, фізичний розвиток дитини відповідав середнім показникам. Психомоторний розвиток дитини відповідав віку. З 6 років навчається в школі, товариська, успішність середня. У 7 років перенесла вітряну віспу, середнього ступеня тяжкості, закритий перелом правої верхньої кінцівки. Профілактичні щеплення проти поліомієліту, кашлюку, дифтерії, правця, гемофільної інфекції, краснухи, паротиту та кору проведені за індивідуальним графіком у зв'язку з частими захворюваннями. Реакції на щеплення не відмічалось.

Мати дитини, 28 років, здорова. Батько, 29 років, страждає на алергійний риніт. Туберкульозу, сифілісу, алкоголізму, нервово-психічних захворювань, злоякісних пухлин, хвороб обміну тощо у батьків та родичів немає. Сім'я повна, батьки мають вищу освіту, працюють економістами, психологічний клімат у сім'ї сприятливий. Побутові умови задовільні, сім'я проживає в окремій квартирі. За дитиною вдома доглядає бабуся. Дитина дотримується режиму дня, купання та прогулянки регулярні.

Зі слів батьків, у дитини є прояви харчової алергії - з'являється висип після вживання шоколаду, мандарини.

Дані об'єктивного обстеження хворого: Загальний стан хворого середньої тяжкості, стан свідомості ясний. Положення в ліжку активне. Конституційний тип нормостенічний. Дитина добре орієнтується в часі, просторі, у своїй особі, контактна. Сон добрий, порушення формули сну не має. Нюх, смак, зір, слух збережені.

Фізичний розвиток дитини середній, гармонійний. Ріст – 128 см. Вага – 26 кг. ІМТ – 16,0 кг/м².

Шкіра блідо-рожева, еластична, суха. Тургор шкіри задовільний. Волосся не ламке, нігті рожевого кольору, звичайного розміру. Слизові оболонки губ, ротової порожнини, повік рожеві, без висипу. Підшкірно-жировий шар дорівнює 1 см, розподілен рівномірно, набряків не має. Пальпуються підщелепні лімфатичні вузли, розміром 0,5*0,5 см, округлої форми, безболісні, м'які, не спаяні з навколишньою клітковиною, шкіра над ними не змінена. Загальний розвиток м'язів помірний, симетричний, тонус м'язів достатній.

При огляді кістково-суглобової системи відмічається симетричність кісток, кінцівок. Величина й форма голови звичайних розмірів. Форма грудної клітки циліндрична. Обсяг активних і пасивних рухів у повному обсязі, рухи безболісні. Дихання спокійне, вільне, ритмічне, змішаного типу. Носове дихання утруднене, виділення з носа немає. Голос – не змінений. Форма грудної клітки нормостенічного типу, симетрична, участі допоміжних м'язів у диханні немає, тип дихання - змішаний. Пальпація грудної клітки безболісна. Характер перкуторного звуку при порівняльній перкусії легень - ясний легеневий. Аускультативно вислуховується жорстке дихання, хрипів немає. Пульсації артерій сонних і в ділянці епігастрія не має. Верхівковий поштовх локалізується у V міжребер'ї зліва, по середньоключичній лінії, 1,0*1,0 см, помірної висоти, помірною сили. Пульс на променевій артерії: 86 ударів за хвилину, ритмічний, середньої величини та напруження, симетричний на обох руках. Відносна серцева тупість знаходиться в межах вікової норми. При аускультатії серця ритм серцевої діяльності правильний. Частота серцевих скорочень 86 за 1 хвилину. Тони – звучні на всіх точках аускультатії. При огляді ротової порожнини: слизові - рожеві, чисті. Зів спокійний,

мигдалини виходять за дужки, рожевого кольору, без нальоту. Язик рожевого кольору, вологий, без нальоту. Живіт звичайного розміру, безболісний. Розходження прямих м'язів живота, гриж, пухлин немає. При пальпації печінки визначається нижній закруглений, безболісний край печінки, м'якої консистенції. Селезінка не пальпується. Випорожнення мають оформлений характер, звичайного запаху, без патологічних домішок. Симптом Пастернацького – негативний. Сечовипускання болісні, 5-6 разів на добу.

Дитині було виставлено попередній діагноз бронхіальної астми та алергійного риніту, призначено параклінічне обстеження.

Лабораторне та інструментальне обстеження. В аналізі крові: Нв 130 г/л, еритроцити $4,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцити $260 \cdot 10^9/\text{л}$, еозинофіли – 2 %, палочкоядерні нейтрофіли – 2 %, сегментоядерні нейтрофіли – 56 %, базофіли – 0 %, лімфоцити 37 %, моноцити 3 %, ШОЕ – 4 мм/год. В клінічних аналізах сечі та калу патології не виявлено.

Рівень імуноглобуліну Е – 88,0 МО/мл (норма до 200 МО/мл).

За результатами імунологічного дослідження відхилень від норм не виявлено: лейкоцити – $6,4 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофіли – 60 %, лімфоцити – 38 %, CD 3 – 68 %, CD 3 – 1,9 тис., CD 4 – 40 %, CD 4 – 1,2 тис., CD 8 – 29 %, CD 8 – 0,72 тис, CD 16 – 12 %, CD 16 – 0,36 тис., CD 22 – 22 %, CD 22 – 0,69 тис., CD 25 – 10 %, CD 25 – 0,42 тис., Ig A – 1,1 г/л, Ig M – 0,96 г/л, Ig G – 10,2 г/л, Фагоцитоз із латексом – 65 %, Фагоцитарне число – 2,3, Загальний комплемент СН 50 – 50, ЦІК – 7,2 од, НСТ спонтанний – 15 %, ІАН спонтанний – 0,19 од., НСТ стимульований – 67 %, ІАН стимульований – 0,9 од, ЛКБ – 1,24 од.

Рівень сенсibiliзації до різних алергенів визначали шляхом проведення шкірних прик-тестів: шерсті кішки – 0, шерсті кроля – 0, шерсті вівці – 0, шерсті собаки – 0, кліщів домашнього пилу – 1, пір'я подушки – 1, дафнії – 0, кульбаби – 1, соняшнику – 1, тимофіївки – 0, подорожнику – 0, до амброзії – 1, полині – 0, грястиці збірної – 0, жита – 0, пирію – 1, вільхи – 0, вівсяниці – 0, кропиви – 0, кипариса – 0, лободи – 0, берези – 0, циклохени – 0, яйця (жовтка) – 1, яйця (білка) – 0, молока – 0, соєвих бобів – 0, риби (хек) – 1, риби (мінтай) – 0, риби (короп) – 0, пшеничної

крупн – 0, житної крупн – 0, гречаної крупн – 0, вівсяної крупн – 0, рисової крупн – 0, помидора – 0, огірка – 0, м'яса (яловичина) – 0, м'яса (курки) -1, свинини – 0, моркви – 1, гарбуза -1, мандарина – 1, малини – 0, лимона – 0, кукурудзяної крупн – 0, квасолі – 0, картоплі – 0, капусти – 0, какао – 0, винограда – 0, буряка – 0, банана – 0, яблука – 0, чаю чорного – 0.

Рентгенографія органів грудної клітини - без інфільтративних змін з боку легенів. При спірографії – усі показники в межах норми, обструктивні зміни – відсутні; та отримано негативний тест на зворотність бронхів, що підтвердило стійку ремісію БА.

Шляхом аналізу всіх даних, отриманих у процесі опитування, клінічного та параклінічних обстежень можемо поставити діагноз БА, змішана форма, інтермітуючий перебіг, період ремісії. Алергічний персистуючий риніт, середньої важкості, період ремісії.

Виконано розрахунок прогнозу ризику розвитку тяжкого перебігу БА з використанням математичної моделі:

$$P = 1 / (1 + e^{[0,470 + 0,460 \cdot 0,72 - 0,001 \cdot 10 - 0,241 \cdot 0 - 0,217 \cdot 0 - 0,010 \cdot 0 - 0,131 \cdot 0 - 0,040 \cdot 1 - 0,031 \cdot 2 - 0,869 \cdot 0 - 0,265 \cdot 1]}) = 0,40$$

У формулу підставлено значення: CD 8 - 0,72 тис.; CD 25 - 10 %, Ig E – 88 МО/мл (0 – норма). Кількість еозинофілів у периферичній крові склало 2 %. За результатами кожного алергологічного тестування отримані такі дані: шерсть кішки - 0, шерсть кроля – 0, шерсть вівці – 0, кліщі домашнього пилу – 1.

Отримане значення коефіцієнту ризику не перевищує 0,5, тобто ризик розвитку тяжкого перебігу БА у цього пацієнта низький. Враховуючи результати математичного прогнозу та наявність стійкої клініко-лабораторної ремісії у пацієнта, прийнято рішення зменшити обсяг базисної терапії – було відмінено інгаляційні стероїди, хворий залишився приймати лише антилейкотрієнови препарати.

Спостереження пацієнта в катамнезі (протягом 3 міс.) підтвердило ефективність обраного алгоритму лікування – було відміно лікування монтелукастом. Дитина продовжує спостерігатися у алерголога.

Приклад 2.

Хвора К., 13 років, звернулася до педіатра за місцем проживання зі скаргами на покашлювання, шкірні висипання, свербіж. З анамнезу захворювання відомо, що дитина страждає на atopічний дерматит з 1 року життя, спостерігається у алерголога за місцем проживання. Покашлювання з'явилося три тижні тому, без підвищення температури і болю в горлі. Кашель посилювався після фізичного навантаження. Приймала лазолван, антигістамінні препарати протягом 10 днів-без ефекту.

З анамнезу життя відомо, що дівчинка від першої фізіологічної вагітності, перших самостійних пологів. Оцінка за шкалою Апгар при народженні 8-9 балів. Дівчинка росла і розвивалася відповідно до віку, щеплення були зроблені за індивідуальним календарем. Дівчинка перебувала на грудному вигодовуванні до 6 місяців. З перенесених захворювань - часті гострі респіраторні інфекції, вітряна віспа. У родині бабуся по материнській лінії страждає на бронхіальну астму.

Дитина була обстежена: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, імунограма, Ig E, шкірні прик -тести, консультація ЛОР - лікаря.

В аналізі крові: Нв 128 г/л, еритроцити $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити $6,6 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцити $260 \cdot 10^9/\text{л}$, еозинофіли 7 %, палочкоядерні нейтрофіли - 1 %, сегментоядерні нейтрофіли - 57 %, базофіли 0, лімфоцити 32 %, моноцити 3 %, ШОЕ - 5 мм/год. При параклінічному дослідженні в клінічних аналізах сечі та калу патології не виявлено.

Встановлено підвищений рівень імуноглобуліну E – 786,0 МО/мл (норма до 200 МО/мл).

За результатами імунологічного дослідження відхилень від норм не виявлено: лейкоцити - $6,4 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофіли - 60 %, лімфоцити - 38 %, CD 3 - 68 %, CD 3 - 1,9 тис., CD 4 – 40 %, CD 4 – 1,2 тис., CD 8 - 29 %, CD 8 – 0,74 тис, CD 16 – 12 %, CD 16 - 0,36 тис., CD 22 - 22 %, CD 22 - 0,69 тис., CD 25 - 10 %, CD 25 – 0,42 тис., Ig A - 1,1 г/л, Ig M - 0,96 г/л, Ig G – 9,8 г/л, Фагоцитоз із латексом - 65 %, Фагоцитарне число - 2,3, Загальний комплемент CH 50 - 50, ЦІК – 7,2 од, НСТ

спонтанний - 15 %, ІАН спонтанний - 0,19 од., НСТ стимульований – 67 %, ІАН стимульований – 0,9 од, ЛКБ - 1,24 од.

Рівень сенсibiliзації до різних алергенів визначали шляхом проведення шкірних прик-тестів: шерсті кішки - 0, шерсті кроля – 0, шерсті вівці – 0, шерсті собаки – 0, кліщів домашнього пилу - 1, пір'я подушки – 1, дафнії – 0, кульбаби – 1, соняшнику – 1, тимофіївки - 0, подорожнику – 0, до амброзії -1, полині – 0, грестиці збірної - 0, жита – 0, пирію – 1, вільхи – 0, вівсяниці – 0, кропиви - 0, кипариса – 0, лободи - 0, берези – 0, циклохени – 0, яйця (жовтка) - 1, яйця (білка) – 0, молока – 0, соєвих бобів – 0, риби (хек) -1, риби (мінтай) – 0, риби (короп) – 0, пшеничної крупи – 0, житної крупи – 0, гречаної крупи – 0, вівсяної крупи – 0, рисової крупи – 0, помидора – 0, огірка – 0, м'яса (яловичина) – 0, м'яса (курки) -1, свинини – 0, моркви – 1, гарбуза -1, мандарина – 1, малини – 0, лимона – 0, кукурудзяної крупи – 0, квасолі – 0, картоплі – 0, капусти – 0, какао – 0, винограда – 0, буряка – 0, банана – 0, яблука – 0, чаю чорного – 0.

Рентгенографія органів грудної клітини - без інфільтративних змін з боку легенів.

При спірографії підтверджено відсутність обструктивних змін та отримано позитивний тест на зворотність бронхів з 200 мкг сальбутамолу (збільшення ОФВ1 на 15 %), що підтвердило БА. Отоларинголог при огляді діагностував алергічний риносинусит.

Кількість еозинофілів в периферичній крові склало 7 %. При імунологічному обстеженні виявлено показники CD 8 - 0,74 тис.; CD 25 – 10 %, Ig E – 786 МО/мл (1 – підвищено). За результатами кожного алергологічного тестування отримані такі дані: шерсть кішки - 1, шерсть кроля – 0, шерсть вівці – 0, домашній пил – 1.

Виконано розрахунок прогнозу ризику розвитку тяжкого перебігу БА з використанням математичної моделі:

$$P = 1 / (1 + e^{[0,470 + 0,460 \cdot 0,74 - 0,001 \cdot 10 - 0,241 \cdot 1 - 0,217 \cdot 1 - 0,010 \cdot 0 - 0,131 \cdot 0 - 0,040 \cdot 1 - 0,031 \cdot 7 - 0,869 \cdot 1 - 0,265 \cdot 1]}) = 0,70$$

Отримане значення коефіцієнту ризику перевищує 0,5, тобто ризик розвитку тяжкого перебігу БА у цього пацієнта високий. Враховуючи результати

математичного прогнозу та наявність клініко-лабораторної у пацієнта, прийнято рішення призначити базисну терапію – інгаляційні стероїди, та антилейкотрієнови препарати. Спостереження пацієнта в катамнезі (протягом 3 міс.) підтвердило ефективність обраного алгоритму лікування – було продовжено лікування монтелукастом, визначено високий рівень специфічних Ig E до кліщів домашнього пилу та призначена специфічна імунотерапія.

Наведені клінічні приклади ілюструють практичне значення математичної моделі. Стосовно БА, коли існують різні фенотипи хвороби, і велика кількість факторів діє на хворого в один і той же час у різноспрямованих напрямках, лише застосування математичних моделей дозволяє нам робити аргументовані прогнози, а, відповідно, і вирішувати питання обсягу та тривалості базисної терапії.

Ефективність моделі було перевірено на 40 підлітках з БА, серед яких 20 – з тяжким перебігом хвороби та 20 – з інтермітуючою формою БА. Визначено специфічність моделі – 0,85; чутливість – 0,90; прогностична вартість позитивного тесту (positive predictive value) – 0,86 та прогностична вартість негативного результату (negative predictive value) – 0,11.

Найпростішою моделлю прогнозу розвитку БА є міжнародний Asthma Predictor Index (API), що окрім наявності ≥ 3 епізодів свистячих хрипів у дітей до 3 років враховує наявність АД, обтяженої спадковості по астмі, еозинофілії крові, "wheezing" поза епізоду ГРВІ та алергічний риніт. Але цей Міжнародний індекс прогнозує лише розвиток, але не тяжкість БА, що є важливим при визначенні обсягу терапії.

У цьому сенсі важливе наукове дослідження виконано Крючко Т.О. та співавторами (2012), які рекомендують застосовувати визначення мутантної алелі 299Gly Toll-подібного рецептору 4 як маркера прогнозування тяжкості захворювання. Ці Toll-подібні рецептори представлені на всіх клітинах організму, перші ідентифікують чужорідні структури та стимулюють формування адаптивної імунної відповіді [204]. Але генетичні дослідження досить дороговартісні, проводяться лише у великих містах. Тому при визначенні критеріїв для оцінки прогнозу нами були відібрані загальноприйняті методи дослідження.

Існує модель прогнозування загострення БА Серветник А.В та співавтори (2016), але вона стосується лише полінозів та враховує дані щодо пилкової сенсibilізації та аеробіологічні показники (середня температура повітря, прогнозована середньодобова швидкість вітру, середньодобова відносна вологість, наявність дощу, середня кількість пилових зерен протягом тижня). У нашому дослідженні проаналізовано усі види сенсibilізації – до пилових, побутових та харчових алергенів, також враховувалися дані імунологічного дослідження. Доведено, що на формування тяжкості перебігу БА найбільший вплив мають побутові алергени [205].

Таким чином, створена математична модель прогнозування тяжкості перебігу БА є продовженням світових та вітчизняних розробок у напрямку прогнозування хвороби та визначення на цій підставі базисної терапії.

Висновки до розділу 6

1. Створено математичну модель прогнозування тяжкого перебігу БА з урахуванням рівня ТСЛП, що дозволяє робити прогноз з точністю класифікації, згідно тесту згоди Хосмера-Лемешова, 72,8 %.

2. Створено математичну модель прогнозування тяжкого перебігу БА із включенням лише тих клініко-параклінічних ознак, що можуть бути визначені на первинному та вторинному рівнях медичної допомоги (дані анамнезу, клінічного, імунологічного аналізів крові та рівнів сенсibilізації) - точність класифікації (згідно тесту згоди Хосмера-Лемешова) складає 65,5 %; специфічність - 0,85; чутливість – 0,90.

Результати, викладені у розділі відображені у наступних працях:

1. Кожина О.С. Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / В.А. Клименко, О. С. Кожина. // Здоров'я дитини. – 2019. – Том 14, № 5. – С. 33 – 37.

ВИСНОВКИ

У дисертації вирішено актуальне завдання педіатрії — запропоновано способи підвищення якості надання медичної допомоги дітям, хворим на БА, на підставі визначення клінічних особливостей фенотипу астми, асоційованого з підвищеним рівнем ТСЛП, дослідження чинників ризику на підставі вивчення епідеміологічних особливостей хвороби, створення математичної моделі прогнозу тяжкості БА.

1. Розповсюдженість симптоматичних проявів БА серед дітей м. Харкова та Харківської області становить 10,9 %: у молодшому шкільному віці – 12,0 %; у підлітковому віці – 9,5 % без вірогідної різниці між мешканцями міста та області. За останні 19 років у м. Харкові та Харківській області спостерігаються тенденції до зменшення як розповсюдженості респіраторних симптомів (в 2 рази), так і тяжкості «wheezing» (в 3 рази).

2. Для дітей з БА – мешканців м. Харкова та Харківської області на сучасному етапі характерно: легкий перебіг хвороби для переважаючої більшості хворих (тяжкі напади реєструються у 14,2 % дітей); несвоєчасна та недостатня діагностика у більшості дітей (виявлено вкрай низький рівень діагностики БА (1,0 %) при середніх показниках розповсюдженості рецидивуючого «wheezing»); відсутність класичних нападів ядухи у більшості хворих (77,1 %) та переважання кашлевого варіанту; наявність змішаної форми БА у більшості пацієнтів (77,1 %); тяжкий перебіг при сенсibiliзації до побутових алергенів (кліщів домашнього пилу та шерсті кішки); переважання сенсibiliзації до алергенів амброзії, соняшнику та вільхи при пилковій формі БА; значні обмеження в заняттях спортом (41,7 %) та обмеження в участі у громадських заходах – 27,0 % дітей.

3. Рівень ТСЛП у сироватці крові дітей шкільного віку, хворих на БА вірогідно підвищений при тяжкому перебігу хвороби (81,84 (62,60; 98,90) пг/мл у порівнянні з групою контролю - 17,39 (6,13; 40,52) пг/мл). Для фенотипу БА у дітей, асоційованого з високим рівнем

сироваткового ТСЛП, характерно: тяжкий персистуючий перебіг БА ($P=0,050$), переважання чоловічої статі ($P=0,050$), значна тривалість захворювання (понад 9 років; ($P=0,045$)), наявність алергічного риніту ($P=0,028$), обтяжена спадковість з алергії ($P=0,015$), зниження відносної кількості лімфоцитів ($P=0,050$), абсолютної кількості CD4 ($P=0,020$) та підвищення НСТ спонтанного ($P=0,050$).

4. Створено математичну модель прогнозування тяжкого перебігу БА зі специфічністю - 0,85; чутливістю – 0,90, у яку увійшли предиктори: CD 8 (абсолютна кількість у тис.), CD 25 (%), Ig E, сенсibilізація до шерсті кішки, шерсті кроля, шерсті вівці, домашнього пилу, еозинофіли в клінічному аналізі крові (%), наявність атопічного дерматиту та алергійного риніту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики БА у дітей шкільного віку на первинному рівні медичної допомоги рекомендується використовувати опитувальники ISAAC щодо симптоматичних проявів БА.

2. У м. Харкові та Харківській області при проведенні скринінгу сенсibilізації у дітей з БА обов'язково включати дослідження з алергенами кліщів домашнього пилу, шерсті кішки, кроля, вівці, амброзії, соняшнику та вільхи, як найбільш характерними для Харківської області.

3. Для індивідуалізації та визначення обсягу базисної терапії у хворих рекомендовано застосовувати математичну модель прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА.

4. На третьому (високотехнологічному) рівні надання медичної допомоги дітям з БА рекомендовано визначення рівня ТСЛП, що повинно враховуватися при визначенні обсягу протизапальної терапії (у напрямку збільшення при високих рівнях ТСЛП).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018 [cited 29 October 2019]. Available from: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> Global atlas of asthma
2. Астма [Internet]. Who.int. 2019 [cited 29 October 2019]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma/>
3. ISAAC - The International Study of Asthma and Allergies in Childhood [Internet]. Isaac.auckland.ac.nz. 2019 [cited 29 October 2019]. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/>
4. Sritipsukho P, Satdhabudha A, Nanthapisal S. Effect of allergic rhinitis and asthma on the quality of life in young Thai adolescents. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33(3):222–6.
5. Oliveira-Santos S, Motta-Franco J, Barreto I, Solé D, Gurgel R. Asthma in adolescents--Prevalence trends and associated factors in northeast Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):429–35.
6. Montella S, Baraldi E, Cazzato S, Aralla R, Berardi M, Brunetti L et al. Severe asthma features in children: a case–control online survey. *Ital J Pediatr*. 2016; 42: 9.
7. Foster J, McDonald V, Guo M, Reddel H. “I have lost in every facet of my life”: the hidden burden of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700765.
8. Уманец Т. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплайенса и эффективности лечения. *Астма та алергія*. 2015;(1):61—64.
9. Fleming L, Murray C, Bansal A, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1322–1333.
10. Andersson C, Adams A, Nagakumar P, Bossley C, Gupta A, De Vries D et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1819–1829.
11. Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S, Barranco P, Quirce S, Pérez-Francés C et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(2):76–88.

12. Lodge C, Zaloumis S, Lowe A, Gurrin L, Matheson M, Axelrad C et al. Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr*. 2014;164:289–294.
13. Chung K, Wenzel S, Brozek J, Bush A, Castro M, Sterk P et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–373.
14. Cook J, Beresford F, Fainardi V, Hall P, Housley G, Jamalzadeh A et al. Managing the paediatric patient with refractory asthma: a multidisciplinary approach. *J. Asthma Allergy* 2017; 10: 17– 30.
15. Nalina N, Sathish Chandra M, Umashankar. Assessment of quality of life in bronchial asthma patients. *International Journal of Medicine and Public Health*. 2015; 5(1): 93–97.
16. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organization Journal*. 2017;10:28.
17. Nunes C, Pereira A, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice*. 2017;3(1).
18. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet*. 2015; 386(9998):1075–85.
19. Asthma | US EPA [Internet]. US EPA. 2019 [cited 29 October 2019]. Available from: http://www.epa.gov/asthma/pdfs/asthma_fact_sheet_en.pdf
20. Tsakok T, Weinmayr G, Jaensch A, Strachan D, Williams H, Flohr C. Eczema and indoor environment: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 2. *The Lancet*. 2015;385:S99.
21. Fernandes S, Ribeiro de Andrade C, Alvim C, Camargos P, Ibiapina C. Epidemiological trends of allergic diseases in adolescents. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(5): 368–72.
22. Loss G, Depner M, Hose A, Genuneit J, Karvonen A, Hyvärinen A. The early development of wheeze. Environmental determinants and genetic susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(8):889–897.

23. Bemanin M, Fallahpour M, Arshi S, Nabavi M, Yousofi T, Shariatifar A. First report of asthma prevalence in Afghanistan using international standardized methods. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2015;21(3):194–198.
24. Pearce N, Ad-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007; 62:758–766.
25. Mölter A, Simpson A, Berdel D, Brunekreef B, Custovic A, Cyrys J et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *European Respiratory Journal*. 2014;45(3):610–624.
26. Di Gilio A, Farella G, Marzocca A, Giua R., Assennato G, Tutino M. Indoor/Outdoor air quality assessment at school near the steel plant in Taranto (Italy). *Hindawi Advances in Meteorology*. 2017.
27. Bowatte G, Lodge C, Lowe A, Erbas B, Perret J, Abramson M et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2014;70(3):245–256.
28. Chen Z, Salam M, Eckel S, Breton C, Gilliland F. Chronic effects of air pollution on respiratory health in Southern California children: findings from the Southern California Children’s Health Study. *J Thorac Dis*. 2015;7(1):46–58.
29. Brunst K, Ryan P, Brokamp C, Bernstein D, Reponen T, Lockey J et al. Timing and Duration of Traffic-related Air Pollution Exposure and the Risk for Childhood Wheeze and Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(4):421–427.
30. Hernandez-Pacheco N, Pino-Yanes M, Flores C. Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and Treatment Response. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7.
31. Solé D, Filho N, Sarinho E, Camelo-Nunes I, Barreto B, Medeiros M et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *Jornal de Pediatria*. 2015;91(1):30–35.

32. Garcia-Marcos L, Pacheco-Gonzalez R. A sequel of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood or a prelude to the Global Asthma Network?. *Jornal de Pediatria*. 2015;91(1):1–3.
33. Яковлева Н, Охотнікова О. Генетичні аспекти алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017; 2 (99):61–66.
34. Zaniboni M, Samorano L, Orfali R, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(4): 472–478.
35. To Y. VII. Differential Diagnosis and Treatment of Diseases Related to Bronchial Asthma. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2018;107(10):2104–2112.
36. Pavord I, Hanania N. Controversies in Allergy: Should Severe Asthma with Eosinophilic Phenotype Always Be Treated with Anti-IL-5 Therapies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(5):1430–1436.
37. Thomsen S. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*. 2015; 2.
38. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391: 350–400.
39. Muraro A, Lemanske R, Hellings P, Akdis C, Bieber T, Casale T et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1347–1358.
40. Koczulla A, Vogelmeier C, Garn H, Renz H. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 2017;22(2):388–396.
41. Kuruvilla M, Lee F, Lee G. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018;56(2):219–233.
42. Loza M, Djukanovic R, Chung K, Horowitz D, Ma K, Branigan P et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respiratory Research*. 2016;17(1).

43. Bittar T, Yousem S, Wenzel S. Pathobiology of severe asthma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2015;10, 511–545.
44. Kuo C, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I et al. A Transcriptome-driven Analysis of Epithelial Brushings and Bronchial Biopsies to Define Asthma Phenotypes in U-BIOPRED. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(4):443–455.
45. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Natur. Medicin*. 2012; 18:716–25.
46. Varricchi G, Marone G, Spadaro G, Russo M, Granata F, Genovese A et al. Novel Biological Therapies in Severe Asthma: Targeting the Right Trait. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(16):2801–2822.
47. Guilleminault L, Ouksel H, Belleguic C, Le Guen Y, Germaud P, Desfleurs E et al. Personalised medicine in asthma: from curative to preventive medicine. *European Respiratory Review*. 2017;26(143):160010.
48. Muraro A, Lemanske R, Hellings P, Akdis C, Bieber T, Casale T et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1347–1358.
49. Boguniewicz M, Leung D. Targeted therapy for allergic diseases: At the intersection of cutting-edge science and clinical practice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):354–356.
50. Дудник В, Хромих К, Федчишен О. Особливості клінічного перебігу різних форм бронхіальної астми у дітей. *Буковинський медичний вісник*. 2016; 20(4):74–77.
51. Rodriguez-Martinez C, Sossa-Briceño M, Castro-Rodriguez J. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *Journal of Asthma and Allergy*. 2017;10:83–98.

52. Belgrave D, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001748.

53. Мицкевич С. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения. *Вестник Челябинского государственного университета.* 2014;4:79–85.

54. Hekking P, Wener R, Amelink M, Zwinderman A, Bouvy M, Bel E. The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015;135(4):896–902.

55. Lodge C, Zaloumis S, Lowe A, Gurrin L, Matheson M, Axelrad C. Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr.* 2014;164:289–294.e2.

56. Lambrecht B, Hammad H. The immunology of asthma. *Nature Immunology.* 2015;16: 45–56.

57. Kwong C, Stokes J. Biologic and Emerging Therapies for Allergic Disease. *Allergy and Asthma.* 2019;961–981.

58. Hosoki K, Ying S, Corrigan C, Qi H, Kurosky A, Jennings K et al. Analysis of a Panel of 48 Cytokines in BAL Fluids Specifically Identifies IL-8 Levels as the Only Cytokine that Distinguishes Controlled Asthma from Uncontrolled Asthma, and Correlates Inversely with FEV1. *PLOS ONE.* 2015;10(5):e0126035.

59. Крючко Т, Вовк Ю, Ткаченко О. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка.* 2012; 5 (40):58–62.

60. Ярощук Л. Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. *Астма та алергія.* 2015; 2: 47–52.

61. Just J, Deschildre A, Lejeune S, Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2018;.

62. Guo Z, Wu J, Zhao J, Liu F, Chen Y, Bi L et al. IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity. *Journal of Asthma.* 2014;51(8):863–869.

63. van Buul A, Taube C. Treatment of severe asthma: entering the era of targeted therapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015;15(12):1713–1725.
64. Lauer S, Renz H. The Advance of Personalized and Stratified Therapies in Bronchial Asthma: Phenotypes – Endotypes – Biomarkers. *EJIFCC*. 2014; 24(3):113–125.
65. Agache I, Akdis C. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergology International*. 2016;65(3):243–252.
66. Cheng D, Xue Z, Yi L, Shi H, Zhang K, Huo X et al. Epithelial Interleukin-25 Is a Key Mediator in Th2-High, Corticosteroid-Responsive Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(6):639–648.
67. Modena B, Tedrow J, Milosevic J, Bleecker E, Meyers D, Wu W et al. Gene Expression in Relation to Exhaled Nitric Oxide Identifies Novel Asthma Phenotypes with Unique Biomolecular Pathways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(12):1363–1372.
68. Li B, Stadhouders R, de Bruijn M, Lukkes M, Beerens D, Brem M et al. Group 2 Innate Lymphoid Cells Exhibit a Dynamic Phenotype in Allergic Airway Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2017;8.
69. Романюк Л. Внедрение рекомендаций GINA-2015, 2014 в клиническую практику. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015;5(6): 84–85.
70. Уманець Т. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку. *Астма і алергія*. 2012;1:18–22.
71. Nieuwenhuis M, Siedlinski M, Berge M, Granell R, Li X, Niens M, et al. Combining genomewide association study and lung eQTL analysis provides evidence for novel genes associated with asthma. *Allergy*. 2016;71:1712–1720.
72. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet*. 2017; 2;390(10098):935–945.

73. Chambers E, Nanzer A, Pfeffer P, Richards D, Martineau A, Griffiths C et al. Dendritic cell phenotype in severe asthma reflects clinical responsiveness to glucocorticoids. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017;48(1):13–22.
74. M Walsh G. Dupilumab utility in difficult-to-treat asthma. *Immunotherapy*. 2019;11(4):261–264.
75. Beck L, Thaçi D, Hamilton J, Graham N, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(2):130–139.
76. Simpson E, Parnes J, She D, Crouch S, Rees W, Mo M et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(4):1013–1021.
77. Rothenberg M, Saito H, Peebles R. Advances in mechanisms of allergic disease in 2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(6):1622–1631.
78. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, Botti F, Mapelli M, Meller S et al. Dichotomy of Short and Long Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms in Inflammatory Disorders of the Bowel and Skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:413–422.
79. Elmaraghy M, Hodié M, Khattab R, Abdelgalel M. Association between TSLP gene polymorphism and bronchial asthma in children in Beni Suef Governorate in Egypt. *Comparative Clinical Pathology*. 2018;27:565–570.
80. Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic Stromal Lymphopoietin: to cut a long story short. *Open Access*. 2017; 3(2) 174–182
81. Ferreira M, Jansen R, Willemsen G, Penninx B, Bain L, Vicente C et al. Gene-based analysis of regulatory variants identifies four putative novel asthma risk genes related to nucleotide synthesis and signaling. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;139(4):1148–1157.
82. Soumelis V, Reche P, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nature Immunology*. 2002;3(7):673–680.

83. Ryu W, Lee H, Kim J, Bae H, Ryu H, Son S. IL-33 Induces Egr-1-dependent TSLP Expression Via the MAPK Pathways in Human Keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2015;24: 857–863.

84. Hilvering B, Xue L, Pavord I. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(4):135–145.

85. Bjerkan L, Schreurs O, Engen S, Jahnsen F, Baekkevold E, Blix I et al. The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide. *Mucosal immunology*. 2015;8(1): 49–56.

86. Gauvreau G, O'Byrne P, Boulet L, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):210–22110.

87. Margolis D, Kim B, Apter A, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Variation, Filaggrin Loss of Function, and the Persistence of Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2014;150(3):254.

88. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane J, Murray D, Campbell L, McLean W et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(4):930–935.e1.

89. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(11):1463–1474.

90. Noti M, Kim B, Siracusa M, Rak G, Kubo M, Moghaddam A et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1390–1399.

91. Margolis D, Kim B, Apter A, et al. Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150:254–259.

92. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):257-268
93. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:1463–1474.
94. Chen Y, Chiang Bor-Luen. Targeting TSLP with shRNA alleviates airway inflammation and decreases epithelial CCL17 in a murine model of asthma. *Official journal of the American Society of Gene & Cell Therapy*. 2016; 5.
95. Klaassen E, van de Kant K, Jöbsis Q, van Schayck O, Smolinska A, Dallinga J et al. Exhaled biomarkers and gene expression at preschool age improve asthma prediction at 6 years of age. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. *Am J Respir*. 2015;191:201–207.
96. Harada M, Hirota T, Jodo A, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Gene Promoter Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011;44(6):787–793.
97. Lai Y, Altemeier W, Vandree J, Piliponsky A, Johnson B, Appel C et al. Increased density of intraepithelial mast cells in patients with exercise-induced bronchoconstriction regulated through epithelially derived thymic stromal lymphopoietin and IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1448–1455.
98. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Folster-Holst R, Deleuran M et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1930–8.10.1111/jdv.13679
99. Chen R, Snyder M. Promise of personalized omics to precision medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013;5(1):73–82.
100. Melum G, Farkas L, Scheel C, Van Dieren B, Gran E, Liu Y et al. A thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134: 613–621

101. Sly P. Traffic-related air pollution: an avoidable exposure to improve respiratory health. *Thorax*. 2015;70(1):3–4.
102. Wu T, Wu C, Lee Y, Hsiue T, Guo Y. Asthma incidence, remission, relapse and persistence: a population-based study in southern Taiwan. *Respiratory Research*. 2014;15(1).
103. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Folster-Holst R, Deleuran M, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2016) 30:1930–8. [10.1111/jdv.13679](https://doi.org/10.1111/jdv.13679)
104. Watson B, Gauvreau G. Thymic stromal lymphopoietin: a central regulator of allergic asthma. *Journal Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2014; 18(7).
105. Liu M, Rogers L, Cheng Q, Shao Y, Fernandez-Beros M, Hirschhorn J et al. Genetic Variants of TSLP and Asthma in an Admixed Urban Population. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25099.
106. Pérez-Vázquez F, Flores-Ramírez R, Ochoa-Martínez A, Carrizales-Yáñez L, Ilizaliturri-Hernández C, Moctezuma-González J. Human health risks associated with heavy metals in soil in different areas of San Luis Potosí, México. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 2015;2(22):323–336.
107. Hizawa N, Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Hiroaki Iijima, Naito T et al. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011;6:181.
108. Zhou B, Comeau M, Smedt T, Liggitt H, Dahl M, Lewis D et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nature Immunology*. 2005;6(10):1047–1053.
109. Liu M, Rogers L, Cheng Q, Shao Y, Fernandez-Beros M, Hirschhorn J et al. Genetic Variants of TSLP and Asthma in an Admixed Urban Population. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25099.
110. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler S. Epithelial cell–derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1441–1451.

111. Segawa R, Hirasawa N. Exacerbation of allergic diseases by chemicals: role of TSLP. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2014; 124.
112. Чернышева О.Е. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей, протекающей на фоне персистирующих внутриклеточных инфекций. *Здоровье ребенка*. 2015;1(60):69–76.
113. Biagini Myers J, Martin L, Kovacic M, Mersha T, He H, Pilipenko V et al. Epistasis between serine protease inhibitor Kazal-type 5 (SPINK5) and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genes contributes to childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(4):891–899.e3.
114. Тезепелумаб: качественно новый препарат для лечения астмы | Мосмедпрепараты [Internet]. Мосмедпрепараты. 2019 [cited 29 October 2019]. Available from: <https://mosmedpreparaty.ru/news/7900>
115. Fajt M, Wenzel S. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):29–9310.
116. Amin P, Levin L, Epstein T, Ryan P, LeMasters G, Khurana Hershey G et al. Optimum Predictors of Childhood Asthma: Persistent Wheeze or the Asthma Predictive Index?. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):709–715.e2.
117. Castro-Rodriguez J. The asthma predictive index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(2):212–216.
118. Bandoli G, von Ehrenstein O, Flores M, Ritz B. Breastfeeding and asthmatic symptoms in the offspring of Latinas: the role of maternal nativity. *J Immigr Minor Health*. 2015;17(6):1739–45.
119. Антипкін Ю, Чумаченко Н, Уманець Т, Лапшин В. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатология и Педитария*. 2016;1 (65):95–99.
120. Forouzanfar M; Afshin A, Alexander L; Anderson H; Bhutta Z; Biryukov S. et al. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative

risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;380:2224–2260.

121. Ferraro V, Carraro S, Bozzetto S, Zanconato S, Baraldi E. Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Research and Practice*. 2018;4(9).

122. Chong S, Chew. Epidemiology of allergic rhinitis and associated risk factors in Asia. *World Allergy Organization Journal*. 2018; 11:17.

123. Уманець Т, Лапшин В, Матвєєва С, Пустовалова О. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей: оцінка ефективності левоцетиризину. *Современная педиатрия*. 2016;3(75):85–89.

124. Cazzoletti L, Ferrari M, Olivieri M, Verlato G, Antonicelli L, Bono R et al. The gender, age and risk factor distribution differs in self-reported allergic and non-allergic rhinitis: a cross-sectional population-based study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2015;11(1).

125. Imhof K, Probst E, Seifert B, Regenass S, Schmid-Grendelmeier P. Ash pollen allergy: reliable detection of sensitization on the basis of IgE to Ole e 1. *Allergo Journal International*. 2014;23(3):78–83.

126. Hill D, Spergel J. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120(2): 131–137.

127. Бурбела Е. Предиктори формування бронхіальної астми в дітей шкільного віку на Тернопільщині. *Аллергология и пульмонология*. 2017; 606: 8–10.

128. Salo P, Arbes S, Jaramillo R, Calatroni A, Weir C, Sever M et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(2):350–359.

129. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(5):431–437.

130. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeys Y, Pinart M, Basagaña X, Smit H et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy*. 2015;70(8):973–984.
131. Pols D, Bohnen A, Nielen M, Korevaar J, Bindels P. Risks for comorbidity in children with atopic disorders: an observational study in Dutch general practices. *BMJ Open*. 2017; 7(11): e018091.
132. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen K. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):131–134.
133. Jacob L, Keil T, Kostev K. Comorbid disorders associated with asthma in children in Germany - National analysis of pediatric primary care data. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:861–866.
134. Litvinets L. Clinical Significance of Gene Polymorphism of Xenobiotic Detoxification in Children with Bronchial Asthma. *European J. of Biomedical*. 2017;1:16–19.
135. Лівшиць Л, Татарський П, Городна О, Маяковська А, Волинець Г, Чумаченко Н. та ін. Поліморфізм гена ADRB2 як чинник спадкової схильності до розвитку бронхіальної астми та відповіді на терапію сальбутамолом. *Перинатологія та педіатрія*. 2019;2(78):38–45.
136. Brown S, Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. *Journal of Pathology*. 2017; 241: 140–145.
137. Granell R, Henderson J, Evans D, Smith G, Ness A, Lewis S et al. Effects of BMI, fat mass, and lean mass on asthma in childhood: A Mendelian Randomization Study. *PlosMedicine*. 2014;1.
138. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017;100:1–31.

139. Sulaiman I, Seheult J, MacHale E, Boland F, O'Dwyer S, Rapcan V et al. A method to calculate adherence to inhaled therapy that reflects the changes in clinical features of asthma. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(11).

140. Collins G, de Groot J, Dutton S, Omar O, Shanyinde M, Tajar A et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14(1).

141. Pilcher J, Holliday M, Ebmeier S, McKinstry S, Messaoudi F, Weatherall M et al. Validation of a metered dose inhaler electronic monitoring device: implications for asthma clinical trial use. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1): e000128.

142. Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux P, Clarenbach C, Eich-Wanger C, Meyer F et al. Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364–380.

143. Zhang Q, Cox M, Liang Z, Brinkmann F, Cardenas P, Duff R et al. Airway Microbiota in Severe Asthma and Relationship to Asthma Severity and Phenotypes. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0152724.

144. Reinke S, Gallart-Ayala H, Gómez C, Checa A, Fauland A, Naz S et al. Metabolomics analysis identifies different metabotypes of asthma severity. *European Respiratory Journal*. 2017;49(3):1601740.

145. Patel M, Pilcher J, Reddel H, Qi V, Mackey B, Tranquilino T et al. Predictors of severe exacerbations, poor asthma control and B-agonist overuse for patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):751–758.

146. Shaw D, Sousa A, Fowler S, Fleming L, Roberts G, Corfield J et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1308-1321.

147. Колоскова О, Білоус Т, Шевченко Н. Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку. Пат. № 92407, UA, МПК А61Р 37/00. Буковинський державний медичний університет МОЗ України, – З. № и 201403269; заявл. 31.03.2014; опубл. 11.08.2014, бюл. № 15.

148. Puranik S, Forno E, Bush A, Celedón J. Predicting severe asthma exacerbations in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(7):854–859.

149. Клименко В, Кожина О. Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я дитини*. 2019;14(5):33–37.

150. Огнев В. Эпидемиология астмы и аллергии у детей. *Щедра садиба плюс*; 2015.

151. Kozhyna O, Pyhnastyi O. On definition of non-repeatable and repeatable sample amount during phase IV of ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). *ARC Journal of Clinical Case Reports*. 2019;5(1):13–19.

152. Недельська С, Таран Н. Клініко-імунологічні особливості алергенспецифічної імунотерапії бронхіальної астми в дітей. *Здоров'я ребенка*. 2014; 7: 33–36.

153. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758–766.

154. Global Initiative for Asthma - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. 2014 [cited 29 October 2019]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.

155. Тимчук А. [Internet]. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Харківській області у 2016 році. 2017 [cited 29 October 2019]. Available from: <https://menr.gov.ua/files/docs/Reg.report>, 22–41.

156. O'Byrne P, Fabbri L, Pavord I, Papi A, Petruzzelli S, Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal*. 2019;54. 157. Gorai A, Tchounwou P, Tuluri F. Association between ambient air pollution and asthma prevalence in different population groups residing in Eastern Texas, USA. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(4):378.

158. Moustaki M, Loukou I, Tsabouri S, Douros K. The Role of Sensitization to Allergen in Asthma Prediction and Prevention. *Frontiers in Pediatrics*. 2017;5:16.

159. Ferrante G, Antona R, Malizia V, Montalbano L, Corsello G, La Grutta S. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: A review of current evidence. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2014;35(6):454–461.

160. Gehring U, Wijga A, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(12):933–942.

161. Mölter A, Simpson A, Berdel D, Brunekreef B, Custovic A, Cyrys J et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *European Respiratory Journal*. 2014;45(3):610–624.

162. Ranci re F, Bougas N, Viola M, Momas I. Early Exposure to Traffic-Related Air Pollution, Respiratory Symptoms at 4 Years of Age, and Potential Effect Modification by Parental Allergy, Stressful Family Events, and Sex: A Prospective Follow-up Study of the PARIS Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*. 2017;125(4):737–745.

163. Sandul O, Velichko V, Danilchuk G, Brasko I. Аналіз поширеності і захворюваності на бронхіальну астму та стану атмосферного повітря в Одеському регіоні протягом 2006–2016 років. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;(2).

164. Ekb ck M, Tedner M, Devenney I, Oldaeus G, Norrman G, Str mberg L. Severe eczema in infancy can predict asthma development. A prospective study to the age of 10 years. *PlosOne*. 2014.

165. Klymenko V, Karpushenko J, Kozhyna O. Dynamics of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestations among Children of Kharkiv Region According to the ISAAC Study. *Inter Collegas*. 2018;5(2):69–72.

166. Клименко В, Карпушенко Ю, Кожина О. Результаты исследования IV фазы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в Харьковском регионе . Витебский медицинский вестник. 2018;6(17):85–91.

167. Кожина О. Вплив екологічних факторів на маніфестацію респіраторних захворювань. Здоров'я дитини. 2018;13(5): 467–471.

168. Klymenko V, Kozhyna O, Zemlianskyi K. Prevalence of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestation among Children of Kharkiv. *Світ медицини та біології*. 2019;2(68):61–65.
169. Robinson D. The role of the T cell in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(6):1081–1091.
170. Vink N, Postma D, Schouten J, Rosmalen J, Boezen H. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):498–504.e6.
171. Wijga A, Tabak C, Postma D, Kerkhof M, Wieringa M, Hoekstra M et al. Sex differences in asthma during the first 8 years of life: The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):27–5277.
172. Willis-Owen S, Cookson W, Moffatt M. The Genetics and Genomics of Asthma. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2018;19(1):223–246.
173. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen A, Hyvarinen A, Kaulek V. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(2):129–138.
174. Няньковський С, Яцула М, Няньковська О, Титуса А. Динаміка здоров'я школярів в Україні за даними анкетного опитування. *Здоров'є ребенка*. 2018;13(5):13–19.
175. Amin P, Levin L, Epstein T, Ryan P, LeMasters G, Khurana Hershey G et al. Optimum Predictors of Childhood Asthma: Persistent Wheeze or the Asthma Predictive Index? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):709–715.e2.
176. Колоскова О, Безруков Л, Шахова О. Клініко-імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми у підлітків за результатами багаторічного динамічного спостереження. *Современная педиатрия*. 2018;2(90):31–36.
177. Kozhyna O, Pyhnastyi O. Data Structure of Clinical Research. *Human Health & Disease*. 2019;3(9):71–79.

178. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J. Immunol.* 2005; 174(12):8183–8190.
179. Li Y, Li H, Ji F, Zhang X, Wang R, Hao J et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Promotes Lung Inflammation Through Activation of Dendritic Cells. *Journal of Asthma.* 2010;47(2):117-123.
180. Bowatte G, Lodge C, Lowe A, Erbas B, Perret J, Abramson M et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy.* 2014;70(3):245–256.
181. Bjerkkan L, Sonesson A, Schenck K. Multiple functions of the new cytokine-based antimicrobial peptide Thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Pharmaceuticals.* 2016; 9(3): 41.
182. Kato A, Favoreto S, Avila P, Schleimer R. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol.* 2007;179(2):1080–1087.
183. Kerkhof M, Boezen H, Granell R, Wijga A, Brunekreef B, Smit H et al. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. *J Allergy Clin Immunol*;2014;133(1):68–76.
184. Lu K, Billimek J, Bar-Yoseph R, Radom-Aizik S, Cooper D, Anton-Culver H. Sex differences in the relationship between fitness and obesity on risk for asthma in adolescents. *The journal of pediatrics.* 2016; 176:36–42.
185. Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms, Inflammatory Disorders, and Cancer. *Frontiers in Immunology.* 2018;9.
186. Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E et al. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon.* 2011;6:181–189.

187. Comeau M, Ziegler S. The influence of TSLP on the allergic response. *Mucosal Immunology*. 2009;3(2):138–147.
188. Lee E, Kim K, Hong J, Jee H, Sohn M, Kim K. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;2(2):457–460.
189. Mou Z, Xia J, Tan Y, Wang X, Zhang Y, Zhou B et al. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2009;129(3):297–301.
190. Ito T, Liu Y, Arima K. Cellular and Molecular Mechanisms of TSLP Function in Human Allergic Disorders - TSLP Programs the “Th2 code” in Dendritic Cells. *Allergology International*. 2012;61(1):35–43.
191. Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A et al. Thymic stromal lymphopoietin isoforms, inflammatory disorders, and cancer. *Front Immunol*. 2018;9:1595.
192. Qureshi U, Qureshi U, Bilques S, ul Haq I, Khan M, Qurieshi M. Epidemiology of bronchial asthma in school children (10–16 years) in Srinagar. *Lung India*. 2016;33(2):167.
193. Lee E, Kim K, Hong J, Jee H, Sohn M, Kim K. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(2p2):e457-e460.
194. Salabert-Le Guen N, Hémont C, Delbove A, Poli C, Braudeau C, Fantou A et al. Thymic stromal lymphopoietin does not activate human basophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(4):1476–1479.e6.
195. Mou Z, Xia J, Tan Y, Wang X, Zhang Y, Zhou B et al. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2009;129(3):297–301.
196. Клименко В, Кожина О. Кореляція клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми з рівнем сироваткового тимусного стромального лімфопоєтину у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2018;6(94):20–26.

197. Seumois G, Zapardiel-Gonzalo J, White B, Singh D, Schulten V, Dillon M. Transcriptional profiling of Th2 cells identifies pathogenic features associated with asthma. *J Immunol*. 2016; 197 (2) 655–664.
198. Koczulla A, Vogelmeier C, Garn H, Renz H. New concepts in asthma: Clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 2017; 22(2):388–396.
- 199 Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S, Barranco P, Quirce S, Pérez-Francés C et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(2):76–88.
200. Ullemar V, Magnusson P, Lundholm C, Zettergren A, Melén E, Lichtenstein P et al. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy*. 2015;71(2):230–238.
201. Saunes M, Øien T, Dotterud C, Romundstad P, Storrø O et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr*. 2012;12:168.
202. Hosoki K, Ying S, Corrigan C, Qi H, Kurosky A, Jennings K et al. Analysis of a Panel of 48 Cytokines in BAL Fluids Specifically Identifies IL-8 Levels as the Only Cytokine that Distinguishes Controlled Asthma from Uncontrolled Asthma, and Correlates Inversely with FEV1. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0126035.
203. Fontanella S, Frainay C, Murray C, Simpson A, Custovic A. Machine learning to identify pairwise interactions between specific IgE antibodies and their association with asthma: A cross-sectional analysis within a population-based birth cohort. *PLOS Medicine*. 2018;15(11).
204. Крючко Т, Вовк Ю, Ткаченко О. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка*. 2012; 5 (40): 58–62.
205. Серветник А, Клименко В. Прогнозування перебігу атопічної бронхіальної астми з пилковою сенсibiliзацією у дітей. *Одеський медичний журнал*. 2016;4(156): 59–64.

ДОДАТКИ

Додаток А

ВИЗНАЧЕННЯ ОБСЯГУ БЕЗПОВТОРНОЇ І ПОВТОРНОЇ ВИБІРКИ ПРИ
ПРОВЕДЕННІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінимо обсяг вибірки, необхідної для виконання дослідження за міжнародними стандартами програми ISAAC. Досліджується генеральна сукупність щодо кількісної ознаки захворюваності астмою Y обсягом $N = 89736$. Показник розповсюдженості БА в Україні відповідно з офіційними даними

$$p = \bar{p}_M^{\pm \Delta^0/00}, \quad \bar{p}_M = 111,2, \quad \Delta = 2,7^0/00,$$

де $\bar{p}_M$ – середня розповсюдженість захворюваності астмою в Україні в проміле. Рівність можна записати інакше: $|p_m - \bar{p}_M| < \Delta$; $p_1 < p < p_2$; $p_1 = \bar{p}_M - \Delta$; $p_2 = \bar{p}_M + \Delta$, (рис.1)

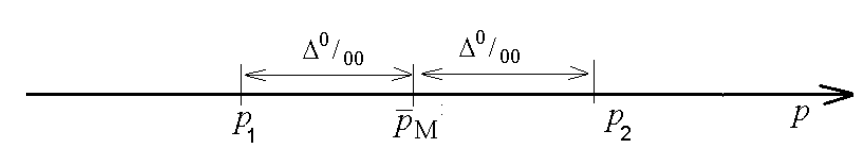


Рис.1 Інтервал зміни ймовірності p

де p - показник розповсюдженості БА в Україні. Слід зазначити, що задана величина є невідомою. Однак, ми можемо стверджувати, що ця величина визначається нерівністю з надійністю $2\Phi(t) = \gamma = 0.95$. Сенс заданої надійності полягає в тому, що якщо буде виконана досить велика кількість вибірок, тоді 95% з них визначають такі довірчі інтервали вибірки p_{1W}, p_{2W} , в які буде укладено показник розповсюдженості БА в Україні p

$$p_{1W} < p < p_{2W}.$$

Лише в 5% випадків показник розповсюдженості БА p може вийти за довірчі інтервали вибірки p_{1W}, p_{2W} . Через те, що показник розповсюдженості БА p не відомий, а про нього відомо тільки те, що він знаходиться між p_1 і p_2 , то ми можемо стверджувати, що необхідний обсяг безповторної вибірки також знаходиться в інтервалі $n_{\min} < n < n_{\max}$

значення границь $n_{\min}, n_{\max}$ який визначається співвідношенням

$$n_{\min} = \min\{n_1, n_2\}, \quad n_{\max} = \max\{n_1, n_2\} \quad n_1 = \frac{t^2 N p_1 q_1}{\Delta_1^2 N + t^2 p_1 q_1}, \quad n_2 = \frac{t^2 N p_2 q_2}{\Delta_2^2 N + t^2 p_2 q_2}.$$

У якості значення для обсягу вибірки приймемо максимальне значення $n = n_{\max}$.

Для даних розрахуємо обсяг вибірки:

$$p_1 = 111.2 - 2.7 = 108.5, q_1 = 1000 - 108.5 = 891.5, \Delta_1 = 2 \cdot \Delta = 5.4,$$

$$n_1 = \frac{t^2 N p_1 q_1}{\Delta_1^2 N + t^2 p_1 q_1} = \frac{1.96^2 \cdot 89736 \cdot 108.5 \cdot 891.5}{(2.7 \cdot 2)^2 \cdot 89736 + 1.96^2 \cdot 108.5 \cdot 891.5} = 11158.53,$$

$$p_2 = 111.2 + 2.7 = 113.9, \quad q_2 = 1000 - 113.9 = 886.1, \Delta_2 = 2 \cdot \Delta = 5.4,$$

$$n_2 = \frac{t^2 N p_2 q_2}{\Delta_2^2 N + t^2 p_2 q_2} = \frac{1.96^2 \cdot 89736 \cdot 113.9 \cdot 886.1}{(2.7 \cdot 2)^2 \cdot 89736 + 1.96^2 \cdot 113.9 \cdot 886.1} \approx 11580.$$

З двох значень n_1, n_2 оберемо максимальне значення $n = 11580.42 \cong 11581$. При розраховуванні передбачалося, що використана нами вибірка має показник розповсюдженості БА p_w в межах: $p_1 < p_w < p_2$. Тоді при $p_w = p_1$ максимально можливе відхилення між вибіровим середнім p_w й показником розповсюдженості БА p буде складати при $p = p_2$ величину $|p_w - p| = |p_1 - p_2| = 2 \cdot \Delta = \Delta_1$ яка й була використана у розрахунках (рис.2). Таким чином отримуємо $|p_w - p| = |p_2 - p_1| = 2 \cdot \Delta = \Delta_2$ отримуємо при $p_w = p_2$ (рис.3).

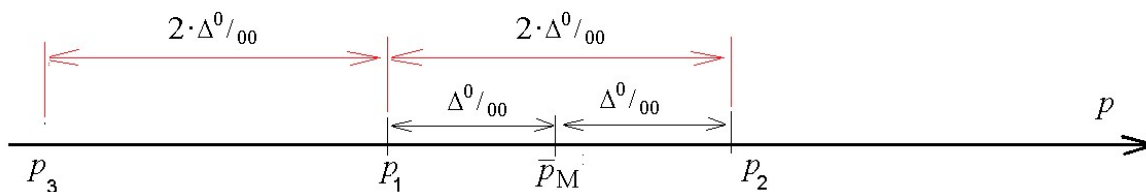


Рис.2 Інтервал зміни для ймовірності p відносно p_1

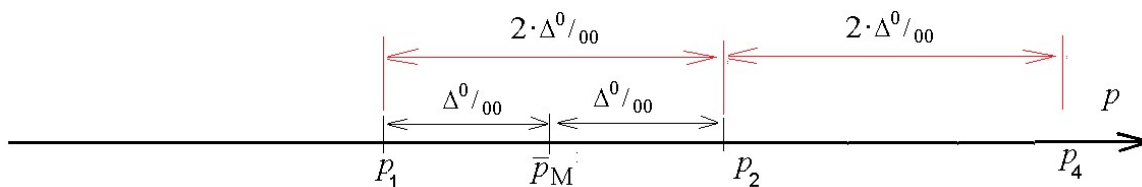


Рис.3 Інтервал зміни для ймовірності p відносно p_2

При розрахунку обсягу вибірки використана похибка $\Delta_1 = 2 \cdot \Delta$, яка перевищує похибку для показника розповсюдженості бронхіальної астми в Україні в два рази. Її структура має вигляд

$$\Delta_1 = \Delta_w + \Delta, \quad \Delta_2 = \Delta_w + \Delta.$$

де сумарна похибка Δ_1, Δ_2 складається з похибки для вибірки Δ_w й похибки Δ , з якою визначений показник розповсюдженості БА (32). При цьому ми допустили, що ці похибки рівні між собою, $\Delta_w = \Delta$.

Додаток Б

Національний центр міжнародної медичної програми “International Studies of Asthma and Allergies in Childhood”

код. 1-2

--

Шановні батьки!

Міжнародна програма "ISAAC" по вивченню здоров'я дітей і підлітків, в якій можете взяти участь і Ви, заповнивши цю анкету, проводиться в більшості країн Європи і спрямована на розробку заходів ранньої діагностики і профілактики деяких хронічних захворювань, які формуються вже в дитячому віці. Дослідницька група буде Вам щиро вдячна за участь у проведеному дослідженні. Відповідаючи на питання, просимо Вас, уважно прочитавши кожне з них, відзначити (взяти в кружечок) Ваш варіант відповіді.

Отримані статистичні дані будуть використовуватися тільки в узагальненому вигляді

Фамілія Им`я По батькові (дитини)		Номер школи															
Домашня адреса: індекс, місто/село, район, вулиця, будинок, квартира, телефон		Дата заповнення анкети	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; height: 40px;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">число</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">місяць</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">рік</td> </tr> </table>				число	місяць	рік								
число	місяць	рік															
Тривалість проживання в даному населеному пункті	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="height: 30px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">Повних років</td> </tr> </table>		Повних років	Чи знаходяться поблизу від місця проживання, школи промислові підприємства	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Так</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Ні</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">“так” або “ні”</td> </tr> </table>	Так	Ні	“так” або “ні”									
Повних років																	
Так	Ні																
“так” або “ні”																	
Вік дитини	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="height: 30px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">повних років</td> </tr> </table>		повних років	Дата народження	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; height: 30px;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">число</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">місяць</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">рік</td> </tr> </table>				число	місяць	рік	Стать дитини	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Ч</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Ж</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">Чоловічий жіночий</td> </tr> </table>	Ч	Ж	Чоловічий жіночий	
повних років																	
число	місяць	рік															
Ч	Ж																
Чоловічий жіночий																	

Питання про характер дихання дитини	А
--	----------

1.	Чи спостерігалось у Вашої дитини коли-небудь свистяче або хрипляче дихання у минулому?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

2.	Чи спостерігалось у Вашої дитини коли-небудь свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

3.	Скільки нападів такого дихання у Вашої дитини було протягом останніх 12 місяців?	1.	1 напад
		2.	від 2 до 3
		3.	від 4 до 12
		4.	більше 12

4.	Скільки разів (в середньому) у Вашої дитини уривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання впродовж останніх 12 місяців?	1.	Жодного разу
		2.	Рідше за 1 раз на тиждень
		3.	1 раз на тиждень/частіше

5.	Чи був у Вашої дитини настільки важкий напад свистячого або хриплячого дихання впродовж останніх 12 місяців, що утруднювалася мова до вимови тільки 1-2 слів між вдихами?	Так	Ні
----	--	-----	----

6.	Чи була у Вашої дитини коли-небудь астма?	Так	Ні
----	--	-----	----

7.	Чи помічалися у Вашої дитини свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження впродовж останніх 12 місяців?	Так	Ні
----	--	-----	----

8.	Чи був у Вашої дитини за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)?	Так	Ні
----	--	-----	----

Питання про проблеми носового дихання, що виникають поза застудою	В
--	----------

1.	Чи спостерігалися у Вашої дитини коли-небудь напади багаторазового чхання, закладеності і свербіння носа, не пов'язані із застудою або грипом?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

2.	Чи спостерігалися у Вашої дитини впродовж останніх 12 місяців напади багаторазового чхання, закладеності і свербіння носа, не пов'язані із застудою або грипом?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

3.	За останні 12 місяців супроводжувалася ця проблема носа сльозотечею і свербінням очей?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

4.	В які місяці року виникали проблеми, пов'язані з чханням, нежиттю і порушенням дихання через ніс, зробіть позначку "+"	січень	квітень	липень	жовтень
		лютий	травень	серпень	листопад
		березень	червень	вересень	грудень

5.	Наскільки часто вищезгадані проблеми порушення дихання впливали на денну діяльність дитини впродовж останніх 12 місяців?	1. Жодного разу
		2. Дуже рідко
		3. Не часто
		4. Дуже часто

6.	Чи була у Вашої дитини коли-небудь сінна лихоманка (поліноз, риніт)?	Так	Ні
----	--	-----	----

Питання про проблеми шкіри		С	
1.	Чи був у Вашої дитини коли-небудь поширений шкірний висип зі свербіжем (що то проявляється, то зникає), який тримався не менше 6 місяців?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №7			

2.	Чи був у Вашої дитини такий висип впродовж останніх 12 місяців?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №7			

3.	Чи з'являвся цей висип на яких-небудь з наступних ділянок тіла: ліктьові, підколінні згини, перед кісточкою, під сідницею, навколо шиї, вух, очей?	Так	Ні
----	--	-----	----

4.	У якому віці вперше виник цей висип?	1. У віці до 2 років
		2. У віці 2-4 роки
		3. Вік старше 5 лет

5.	Чи очищалася коли-небудь шкіра від висипу впродовж останніх 12 місяців?	Так	Ні
----	---	-----	----

6.	Як часто впродовж останніх 12 місяців Ваша дитина не спала вночі із-за свербіжів?	1. Жодного разу
		2. Рідше 1 разу на тиждень
		3. Раз на тиждень/частіше

7.	Чи була коли-небудь у Вашої дитини екзема?	Так	Ні
----	--	-----	----

Уточнюючі питання	D
--------------------------	----------

1.	Чи спостерігалися у Вашої дитини коли-небудь інші випадки прояву алергії (підкресліть): 1. бронхіальна астма, астматичний або алергічний бронхіт; 2. алергічний поліноз, сінна лихоманка; 3. алергічний кон'юнктивіт; 4. дермато-респираторний алергоз 5. атопічний дерматит; 6. екзема; 7. кропив'янка; 8. набряк Квінке; 9. нейродерміт; 10. контактний дерматит; 11. алергічний дерматит; 12. харчовий алергічний висип; 14. діатез; 15. алергія на щеплення; 16. алергія на медикаментозні засоби; 17. алергія на укуси комах; 18. себорейний дерматит; 19. сонячний дерматит; 20. інші прояви алергії (напишіть)..... 0 – не було алергії
----	---

2.	Які з вище перерахованих захворювань спостерігалися у Вашої дитини протягом останніх 12 місяців (візьміть в кружечок № захворювання): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 0 - не було
----	--

3.	Якщо у Вашої дитини була коли-небудь або є алергія - вкажіть причину, яка на Вашу думку викликає її загострення
----	---

Координатор програми: Харківський національний медичний університет

кафедра пропедевтики педіатрії №2

Додаток В

Національний центр міжнародної медичної програми “International Studies of Asthma and Allergies in Childhood”

код. 2-2

--

Шановні діти!

Міжнародна програма "ISAAC" по вивченню здоров'я дітей і підлітків, в якій можете взяти участь і Ви, заповнивши цю анкету, проводиться в більшості країн Європи і спрямована на розробку заходів ранньої діагностики і профілактики деяких хронічних захворювань, які формуються вже в дитячому віці. Дослідницька група буде Вам щиро вдячна за участь у проведеному дослідженні. Відповідаючи на питання, просимо Вас, уважно прочитавши кожне з них, відзначити (взяти в кружечок) Ваш варіант відповіді.

Отримані статистичні дані будуть використовуватися тільки в узагальненому вигляді

Фамілія Ім`я По батькові (дитини)		Номер школи									
Домашня адреса: індекс, місто/село, район, вулиця, будинок, квартира, телефон		Дата заповнення анкети	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; height: 40px;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">число</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">місяць</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">рік</td> </tr> </table>				число	місяць	рік		
число	місяць	рік									
Тривалість проживання в даному населеному пункті	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="height: 30px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">Повних років</td> </tr> </table>		Повних років	Чи знаходяться поблизу від місця проживання, школи промислові підприємства	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; height: 30px;">Так</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Ні</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">"так" або "ні"</td> </tr> </table>	Так	Ні	"так" або "ні"			
Повних років											
Так	Ні										
"так" або "ні"											
Вік дитини	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="height: 40px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">повних років</td> </tr> </table>		повних років	Дата народження	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; height: 40px;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">число</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">місяць</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">рік</td> </tr> </table>				число	місяць	рік
повних років											
число	місяць	рік									
		Стать дитини	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; height: 40px;">Ч</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Ж</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">Чоловічий жіночий</td> </tr> </table>	Ч	Ж	Чоловічий жіночий					
Ч	Ж										
Чоловічий жіночий											

Питання про характер дихання дитини	А
--	----------

1.	Чи спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання у минулому?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

2.	Чи спостерігалось у Вас коли-небудь свистяче або хрипляче дихання протягом останніх 12 місяців?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

3.	Скільки нападів такого дихання у Вас було протягом останніх 12 місяців?	1. 1 напад 2. від 2 до 3 3. від 4 до 12 4. більше 12	
----	--	--	--

4.	Скільки разів (в середньому) у Вас уривався сон нападом свистячого або хриплячого дихання впродовж останніх 12 місяців?	1. Жодного разу 2. Рідше за 1 раз на тиждень 3. 1 раз на тиждень/частіше	
----	--	---	--

5.	Чи був у Вас настільки важкий напад свистячого або хриплячого дихання впродовж останніх 12 місяців, що утруднювалася мова до вимови тільки 1-2 слів між вдиhamи?	Так	Ні
----	---	-----	----

6.	Чи була у Вас коли-небудь астма?	Так	Ні
----	---	-----	----

7.	Чи помічалися у Вас свист або хрип в грудях під час або після фізичного навантаження впродовж останніх 12 місяців?	Так	Ні
----	---	-----	----

8.	Чи був у Вас за останні 12 місяців сухий кашель вночі (не пов'язаний із застудою або запальними захворюваннями)?	Так	Ні
----	---	-----	----

Питання про проблеми носового дихання, що виникають поза застудою	В
--	----------

1.	Чи спостерігалися у Вас коли-небудь напади багаторазового чхання, закладеності і свербіння носа, не пов'язані із застудою або грипом?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

2.	Чи спостерігалися у Вас впродовж останніх 12 місяців напади багаторазового чхання, закладеності і свербіння носа, не пов'язані із застудою або грипом?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

3.	За останні 12 місяців супроводжувалася ця проблема носа сльозотечею і свербінням очей?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №6			

4.	В які місяці року виникали проблеми, пов'язані з чханням, нежиттю і порушенням дихання через ніс, зробіть позначку "+"	січень	квітень	липень	Жовтень
		лютий	травень	серпень	Листопад
		березень	червень	вересень	Грудень

5.	Наскільки часто вищезгадані проблеми порушення дихання впливали на Вашу повсякденну діяльність впродовж останніх 12 місяців?	1.	Жодного разу
		2.	Дуже рідко
		3.	Не часто
		4.	Дуже часто

6.	Чи була у Вас коли-небудь сінна лихоманка (поліноз, риніт)?	Так	Ні
----	---	-----	----

Питання про проблеми шкіри		С	
1.	Чи був у Вас коли-небудь поширений шкірний висип зі свербжею (що то проявляється, то зникає), який тримався не менше 6 місяців?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №7			

2.	Чи був у Вас такий висип впродовж останніх 12 місяців?	Так	Ні
Якщо Ви відповіли "Ні" - перейдіть, будь ласка, до питання №7			

3.	Чи з'являвся цей висип на яких-небудь з наступних ділянок тіла: ліктьові, підколінні згини, перед кісточкою, під сідницею, навколо шиї, вух, очей?	Так	Ні
----	--	-----	----

4.	Чи очищалася коли-небудь шкіра від висипу впродовж останніх 12 місяців?	Так	Ні
----	---	-----	----

5.	Як часто впродовж останніх 12 місяців Ви не спали вночі із-за свербіжів?	1.	Жодного разу
		2.	Рідше 1 разу на тиждень
		3.	Раз на тиждень/частіше

6.	Чи бул коли-небудь у Вас atopічний дерматит (екзема)?	Так	Ні
----	---	-----	----

Уточнюючі питання	D
--------------------------	----------

1.	Чи спостерігалися у Вас коли-небудь інші випадки прояву алергії (підкресліть): 1. бронхіальна астма, астматичний або алергічний бронхіт; 2. алергічний поліноз, сінна лихоманка; 3. алергічний кон'юнктивіт; 4. дермато-респіраторний алергоз 5. atopічний дерматит; 6. екзема; 7. кропив'янка; 8. набряк Квінке; 9. нейродерміт; 10. контактний дерматит; 11. алергічний дерматит; 12. харчовий алергічний висип; 14. діатез; 15. алергія на щеплення; 16. алергія на медикаментозні засоби; 17. алергія на укуси комах; 18. себорейний дерматит; 19. сонячний дерматит; 20. інші прояви алергії (напишіть)..... 0 – не було алергії
----	---

2.	Які з вище перерахованих захворювань спостерігалися у Вас протягом останніх 12 місяців (візьміть в кружечок № захворювання): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 0 - не було
----	--

3.	Якщо у Вас була коли-небудь або є алергія - вкажіть причину, яка на Вашу думку викликає її загострення
----	--

Координатор програми: Харківський національний медичний університет

кафедра пропедевтики педіатрії №2

Додаток Г

Додаткові питання:

1. Характер вигодовування на 1м році життя:

1. Грудне 2. Штучне 3. Змішане

2. Наявність патології в родині:

1. Алергія 2. Шлунково-кишкового тракту 3. Ендокринної системи 4. Сечовивідної системи 5. Нервової системи 6. Серцево-судинної системи

3. Наявність алергопатології в сім'ї:

1. У 1 з батьків 2. У 2х батьків а) - по материнській лінії б) по батьківській лінії

3. Ні

4. Харчування матері під час вагітності:

1. без обмежень 2. З обмеженням алергенних продуктів 3. С пристрасстю до

5. Термін введення 1го прикорму:

1. до 4х міс 2. 5-6 міс 3. Після 6 міс

6. Наявність хронічної патології у дитини з боку:

1. Шлунково-кишкового тракту 2. Сечовивідної системи 3. Ендокринної системи

4. Серцево-судинної системи 5. Нервової системи

7. Наявність функціональної патології з боку:

1. Шлунково-кишкового тракту 2. Сечовивідної системи 3. Ендокринної системи

4. Серцево-судинної системи 5. Нервової системи

8. Характер харчування дитини:

1. Повноцінне, регулярне 2. Сухоядение 3. Фаст-фуд 4. Часте вживання чіпсів, сухариків, газованих напоїв 4. Відмова від м'яса, риби, молочних продуктів, овочів, ягід (підкреслити)

9. Непереносимість продуктів у віці до 3-х років:

1. М'ясо 2. Молочні продукти (незбиране молоко або кисломолочні) 3. Овочі (вказати) 4. Інша

10. Наявність у будинку:

1. Тварин 2. Птахів 3. Рибок 4. Цвілі 5. Пухові подушки, килими 6. Багато книг (бібліотека)

11. Заняття спортом за станом здоров'я:

1. Без обмежень 2. Обмежено за рекомендацією лікаря 3. Не займається

12. Участь у громадських заходах (концерти, самодіяльність тощо) за станом здоров'я:

1. Без обмежень 2. Зрідка 3. Не бере участь

13. Частота прийому лікарських засобів:

1. 2-4 рази на рік короткими курсами при гострих ситуаціях 2. Не більше 3 місяців в році в цілому 3. Не більше 6 місяців на рік в цілому 4. Щомісяця 5. Щотижня

14. Частота прийому антибіотиків:

1. 1-2 рази на рік 2. 3-4 рази на рік 3. 5 разів і більше

15. Щеплення:

1. Є все 2. Є деякі (які) 3. Немає за власним бажанням 4. Немає за медичними показаннями

ДОДАТОК Д

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кожина О.С. Dynamics of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestations among Children of Kharkiv Region According to the ISAAC Study / V.A. Klymenko, J.V. Karpushenko, O.S. Kozhyna // *Inter Collegas*. – 2018. – Vol. 5, No.2. – С. 69–72. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

2. Кожина О.С. Вплив екологічних факторів на маніфестацію респіраторних захворювань / О.С. Кожина. // *Здоров'я дитини*. – 2018. – Том 13, № 5. – С. 467–471.

3. Кожина О.С. Результаты исследования IV фазы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в Харьковском регионе / В.А. Клименко, Ю. В. Карпушенко, О.С. Кожина // *Витебский медицинский вестник*. – 2018. – № 6 (17). – С. 85–91. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

4. Кожина О.С. Кореляція клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми з рівнем сироваткового тимусного стромального лімфопоетин у дітей / В.А. Клименко, О.С. Кожина // *Сучасна педіатрія*. – 2018. – № 6 (94). – С. 20–26. (Здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

5. Кожина О.С. On definition of non-repeatable and repeatable sample amount during phase IV of ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) / O.S. Kozhyna , O.M. Pyhnastyi // *ARC Journal of Clinical Case Reports*. – 2019. – № 5 (1). – С. 13–19. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

6. Кожина О.С. Data Structure of Clinical Research / O.S. Kozhyna, O.M. Pihnastyi // Human Health & Disease. – 2019. – № 3 (9). – С.71–79. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

7. Кожина О.С. Prevalence of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestation among Children of Kharkiv / V.A. Klymenko, O.S. Kozhyna, K.V. Zemlianskyi // Світ медицини та біології. – 2019. – 2(68). – С.61–65. (Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив добір відповідної інформації, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

8. Кожина О.С. Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / В.А. Клименко, О.С. Кожина. // Здоров'я дитини. – 2019. – Том 14, № 5. – С. 33–37. (Здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

ДОДАТОК Е

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Кожина О.С. Попередні дані IV фази ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) у м. Харкові / О.С. Кожина, А.С. Власова, О.В. Татаренко, М.В. Воробйова // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 22-24 січня, 2018 р.), збірник тез наукової сесії та фестивалю молодіжної науки. – 2018. – С. 198–199. (Здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

2. Кожина О.С. Поширеність респіраторних симптомів бронхіальної астми у дітей міста Харкова / В.А. Клименко, Ю.В. Карпушенко, О.С. Кожина, Л.М. Адарюкова, О.В. Сороколат, О.В. Давиденко // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків 22-23 березня. – 2018. – С. 116–117. (Здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

3. Кожина О.С. Попередні дані IV фази дослідження ISAAC у м. Харкові / Журнал Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія // – 2018. – Спецвипуск № 1.– С. 76.

4. Кожина О.С. / Kozhyna O.S. Prevalence of bronchial asthma respiratory symptoms among children of Kharkiv // International scientific interdisciplinary congress, 22–23 May, 2018, abstract book. – Kharkiv: Kharkiv National Medical University, 2018. – P. 221–222.

5. Кожина О.С. Результати дослідження IV фази ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) у Харківському регіоні / В.А. Огнєв, В.А. Клименко, Ю.В. Карпушенко, О.С. Кожина // Громадське здоров'я в Україні: проблеми та способи їх вирішення: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (до 95-річного ювілею з дня заснування кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я ХНМУ), м. Харків. –

24 жовтня 2018 р. – С.130–132. (Здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

6. Кожина О.С. Вплив екологічних факторів на поширеність і перебіг бронхіальної астми у дітей Харківської області / О.С. Кожина, А.Ю. Чаговец // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 29-31 січня, 2019 р.), збірник тез наукової сесії та фестивалю молодіжної науки. – 2019. – С. 505–506. (Здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував матеріал до друку).

7. Спосіб прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. / В.А. Клименко, О.С. Кожина, О.М. Плахотна, Ю. В. Карпушенко, К.В. Землянський // Патент на винахід; заявка № а 201909908 від 20.09.2019; заявник Харківський національний медичний університет. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).

ДОДАТОК Є АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з науково-
організаційної роботи ДУ «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології ім.
академіка О.М. Лук'янової НАМН
України»,
д.м.н. , професор Лапшин В.Ф.

«02» 10 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)**
«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»
2. **Ким і коли запропонований:** Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік
Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.
3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертаційної роботи Кожини О.С.
Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.
Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - [doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406](http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406).
4. **Де і коли введено:** алергоцентр з діагностикою медикаментозної алергії у дітей та жінок ДУ «Інститут ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
5. **Результати застосування методу** за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.
6. **Ефективність впровадження** за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 75% хворих.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

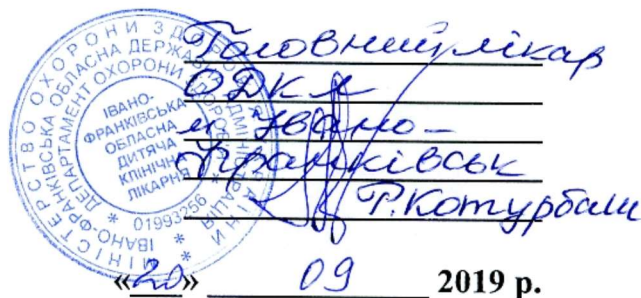
Відповідальний(і) за впровадження: головний науковий співробітник,
д.м.н. Уманець Т.Р.

02.10.2019

(дата)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)**

«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»

2. **Ким і коли запропонований:** Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік

Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.

3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертаційної роботи Кожини О.С. Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnyastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.

Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406.

4. **Де і коли впроваджено:** алергологічний відділ

5. **Результати застосування методу за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.**

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 840% хворих.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний(і) за впровадження: зав. алергологічним відділом Тарандій Т.Б.
професор кафедри педіатрії ІДНМУ
Львівський Л.А.
20.09.2019
(дата)

Дієв
(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Володимир Козина
К.З. «Дніпровська міська рада»
Володимир Козина
 МІСЬКА РАДА
 ДНІПРОВСЬКОЇ
 МІСЬКОЇ РАДИ
 І.К. 01984501
 Місто Дніпро

«12» 09 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)**
 «Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»
2. **Ким і коли запропонований:** Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік
 Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.
3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертаційної роботи Кожини О.С.
 Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.
 Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - [doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406).
4. **Де і коли впроваджено:** *КЗ «Дніпровська міська рада» дитяча клінічна лікарня №2 ДМР»*
5. **Результати застосування методу** за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.
6. **Ефективність впровадження** за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 75% хворих.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний(і) за впровадження: *Григоренко А.О.*

12.09.2019
 (дата)

Ан
 (підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «ДІАГНОСТИКА» м. Львів
Клименко В.А.

«30.09.2019» 2019 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)**

«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»

2. **Ким і коли запропонований:** Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік

Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.

3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертаційної роботи Кожиною О.С. Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.

Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406.

4. **Де і коли впроваджено:** 2019 рік КНП «ДІАГНОСТИКА» м. Львів
Клименко В.А., Кожина О.С.

5. **Результати застосування методу за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.**

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 68 % хворих.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний(і) за впровадження:

доктор мед. наук
ПРОФЕСОР
НЯНЬКОВСЬКИЙ
СЕРГІЙ ЛЕОНІДОВИЧ

проф. Нянковський С.Л.

30.09.2019

(дата)

Нянковський С.Л.

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)

«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»

2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік

Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.

3. Джерело інформації: Матеріали дисертаційної роботи Кожиною О.С.

Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.

Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - [doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406).

4. Де і коли впроваджено: Медичний центр "Your Baby" з 01.03.2019 по 15.09.2019

5. Результати застосування методу за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 4 % хворих.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження: Головний лікар

З.Мед.ч. Волянська А.Ю.

26.09.2019

(дата)

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Гол. лікар
КНП «МРКол» №19
ХМР
Ковалівська С.О.

«16» 09 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)

«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»

2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік

Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.

3. Джерело інформації: Матеріали дисертаційної роботи Кожини О.С.

Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.

Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - [doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406).

4. Де і коли впроваджено: КНП «МРКол» №19 ХМР

5. Результати застосування методу за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 69 % хворих.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження: Карпенченко Ю.В.

16.09.2019

(дата)

Карпенченко Ю.В.

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП Бородухівська
центральна районна лікарня
М.Т.
«04» 2019 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)

«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»

2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік

Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.

3. Джерело інформації: Матеріали дисертаційної роботи Кожиною О.С.

Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.

Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406.

4. Де і коли впроваджено: КНП Бородухівська центральна районна лікарня з 01.03.2019 по 15.09.2019 р.

5. Результати застосування методу за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 44% хворих.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження: Брусенко О.Б.

04.10.2019

(дата)



(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КМЕТ «МАН пдЗ»
 2 вер.
 Под. М. К. К.
 Підпис: В. М.
 «25» 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)

«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»

2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії №2, 2019 рік

Укладачі: Клименко В.А., Кожина О.С.

3. Джерело інформації: Матеріали дисертаційної роботи Кожини О.С.

Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M.Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol. 3. - issue 9. - p. 71-79 - <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>.

Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С. 33-37 - [doi.10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406).

4. Де і коли впроваджено: КМЕТ «МАН пдЗ» КМЕТ, з 1.03.19р по 15.09.19р.

5. Результати застосування методу за період з 01.03. 2019 по 15.09. 2019 рр.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): - підвищено ефективність базисної терапії бронхіальної астми у 74 % хворих.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження: Засед. гол. м.к.
 КМЕТ «МАН пдЗ» КМЕТ Вімоводська Т.В.

25.09.2019
 (дата)

Засед.
 (підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ»

 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
 «__» _____ 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції:

«Удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям, які хворіють на бронхіальну астму, шляхом оптимізації базисної терапії на основі даних математичної моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА»

2. Ким і коли запропонований: асистентом кафедри Кожиною Ольгою Сергіївною

3. Джерело інформації:

Матеріали дисертаційної роботи Кожиної О.С. Data Structure of Clinical Research / [O.S. Kozhyna, O.M. Pihnastyi]. - Human Health & Disease. - 2019. - vol.3. - issue9. - p. 71-79 – <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3336301>. Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / [Клименко В.А., Кожина О.С.]. - Здоров'я дитини. - 2019. - Том 14, №5. - С.33 - 37 doi.10.22141/2224 - 0551.14.5.2019.177406.

4. Де і коли впроваджено:

Кафедра пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету – в учбовій та науковій процеси на 3 курсі при викладанні дисципліни «Пропедевтика педіатрії»; розділ дисципліни 2- «Анатомо-фізіологічні особливості, методика обстеження та семіотика захворювань у дітей»; тема 11. Семіотика ураження органів дихання у дітей.

5. Результати застосування методу за період з 01.03. 2019-30.10.2019 рр.

Впроваджено у навчальний та науковий процеси на кафедрі пропедевтики педіатрії №2 ХНМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Впровадження новітньої інформації щодо удосконалення діагностики та прогнозування перебігу БА у дітей шляхом застосування математичної моделі прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу БА, та визначення обсягу базисної терапії, дає змогу підвищити рівень підготовки студентів, покращує практичну складову навчання, дає приклад методики наукової роботи.

7. Зауваження, пропозиції:

Рекомендувати впровадження інформації щодо особливостей діагностики та лікування дітей з захворюваннями респіраторної системи в учбовий процес медичних учбових закладів.

Відповідальний(і) за впровадження:

Зав. кафедрою пропедевтики
 педіатрії №2, д.мед.н

30.10.2019

(дата)


 (підпис)