

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАЛАХОВА ВАЛЕРІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК: 616.248-053.2:616.24-078:57.086(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ФОРМУВАННЯ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ СТАНУ
АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ

228 – «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ В.М. Малахова

Науковий керівник: Макєєва Наталія Іванівна,
доктор медичних наук, професор

Харків-2020

АНОТАЦІЯ

Малахова В.М. Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень.
– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» спеціалізація (Педіатрія) – Харківський національний медичний університет, Харків, 2020.

За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 330 мільйонів людей у світі страждають на бронхіальну астму. Поширеність цієї патології становить 5-9% серед дорослого населення та 8-12% у дитячій популяції. Дебют захворювання припадає саме на дитячий вік, та майже у 50% пацієнтів хвороба дебютує до 6-ти річного віку. Діагностування бронхіальної астми у пацієнтів цієї вікової групи здебільшого ґрунтується на анамнестичних даних, та останніми роками впроваджується дослідження вмісту оксиду азоту у повітрі, що видихається. За світовими показниками бронхіальна астма входить до складу найпоширеніших хронічних станів у дітей віком від 5 до 14 років, що призводять до інвалідизації. Смертність дітей від бронхіальної астми коливається від 0,0 до 0,7% на 100 000 осіб. Загострення бронхіальної астми потребують частих госпіталізацій, які спричиняють значні витрати охорони здоров'я. Третину госпіталізованих із загостренням захворювання складають саме діти. Несвоєчасне діагностування та відсутність бажаного контролю над перебігом бронхіальної астми свідчить про актуальність цієї проблеми в галузі охорони здоров'я.

Метою дослідження було удосконалення діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому шляхом вивчення стану епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень, ураховуючи рівні прозапальних, протизапальних цитокінів, загальних фосфоліпідів, фактору Віллебранда.

До першого етапу дослідження було залучено 305 дітей віком від 1 до 18 років, що мали в анамнезі повторні епізоди бронхообструкції. Усі пацієнти проходили анкетування для виявлення несприятливих чинників формування бронхіальної астми. 122 дитини (74 хлопчика та 43 дівчинки) віком від 1,5 до 7 років із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому та бронхіальною астмою у різні періоди захворювання продовжили участь у дослідженні. Дітей було відібрано згідно критеріям включення та виключення. Обов'язковим критерієм відбору було підписання батьками інформованої згоди на участь дитини у дослідженні. Критерії включення: вік дітей від 1,5 до 7 років; поточний третій та більше епізод бронхообструктивного синдрому при обстеженні. Критерії виключення: вроджені та хронічні вади серцево-легеневої системи, неврологічні захворювання; спадкові захворювання, що призводять до змін у роботі дихальних шляхів, включаючи муковісцидоз; доведений або ймовірний імунodefіцит; доведена або підозрювана гостра або хронічна бактеріальна інфекція, включаючи інфекцію ротової порожнини та дихальних шляхів; передбачувані або підтверджені дані про гастроєзофагальний рефлюкс; пацієнти із передбачуваною або підтвердженою пневмонією, попереднє лікування антилейкотрієновими препаратами або системними кортикостероїдами, обстеження пацієнтів до проведення терапії вазоактивними препаратами у складі парентерального введення глюкокортикоїдів та ксантинів, можливість обстеження після 48-72 годин після проведення вазоактивної терапії, хвороба Віллебранда. Залежно від встановленого діагнозу та кількості епізодів бронхообструкції в анамнезі пацієнти були розподілені на три групи. До 1-ої групи ($n = 40$) увійшли діти, що мали в анамнезі три епізоди бронхообструкції дихальних шляхів; до 2-ої групи ($n = 56$), що мали чотири – п'ять епізодів бронхообструкції, та до 3-ої групи ($n = 26$) увійшли пацієнти із середньо-тяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми. До третього етапу дослідження перейшли пацієнти 1-ої та 2-ої груп другого етапу, котрим повторно було проведено визначення відповідності критеріям включення та виключення. Батьки пацієнтів підписали інформовану згоду на продовження участі дітей у

дослідженні. Проводилось динамічне спостереження за пацієнтами до часу встановлення діагнозу бронхіальної астми. На цьому етапі серед 96 дітей із повторними епізодами бронхообструкції виділено дві групи: до I групи ($n = 15$) увійшли пацієнти, яким за період дослідження було встановлено діагноз бронхіальної астми, до II групи ($n = 81$) – діти, які мали повторні епізоди бронхообструктивного синдрому транзиторного характеру. Обстеження пацієнтів проводилось у перші дні розгорнутих проявів бронхообструктивного синдрому та в динаміці після зникнення клінічних проявів бронхообструкції. 25 практично здорових дітей увійшли до групи контролю. Для визначення стану пошкодження аерогематичного бар'єру легень у дітей у різні періоди захворювання визначалися рівні загальних фосфоліпідів, протизапальних цитокінів: інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-13 у конденсаті повітря, що видихається, та концентрації γ -інтерферону у сироватці крові. Для оцінки ступеня пошкодження ендотеліального компонента аерогематичного бар'єру легень вивчалися показники фактору Віллебранда в плазмі крові.

При проведенні анкетування виявлено несприятливі анамнестичні чинники щодо формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому. Було з'ясовано, що такі чинники як перебіг вагітності у першому та другому триместрах на тлі супутньої бронхо-легеневої патології у матері, часті гострі респіраторні захворювання на першому році життя (5 та більше разів на рік), прийом 2-х та більше курсів антибактеріальної терапії у віці до 1 року, дебют бронхообструкції на першому році життя, обтяжений сімейний алергоанамнез, наявність супутньої алергопатології та дебют атопічного дерматиту на першому році життя підвищують ризик формування бронхіальної астми.

На другому етапі дослідження визначено статистично значуще підвищення рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається, у хворих усіх груп, порівняно з групою контролю як у періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструктивного синдрому (усі $p < 0,05$), так і після зникнення симптомів бронхообструкції (усі $p < 0,05$). Підвищення концентрацій загальних

фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається, відображає наявність пошкодження мембрани клітин бронхів за рахунок запалення. Встановлено, що концентрації загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається, залежать від кількості перенесених епізодів бронхообструктивного синдрому як у періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструктивного синдрому ($H = 84,99533$, $p = 0,0000$), так і у періоді зникнення проявів бронхообструкції ($H = 73,34209$, $p = 0,0000$). Проведений аналіз з'ясував, що найвищі показники загальних фосфоліпідів були у пацієнтів 3-ої групи. Вочевидь, це свідчить про масштабність руйнування клітин епітелію бронхо-легеневої системи у хворих на бронхіальну астму. Під час проведення третього етапу дослідження найвищі показники загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається, були зафіксовані у пацієнтів, які в подальшому сформували бронхіальну астму ($p_{1-2} = 0,0000$).

У проведеному дослідженні визначено що у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому у розпалі клінічних проявів у конденсаті повітря, що видихається, вірогідно підвищувалися рівні інтерлейкіну-4 у хворих усіх груп, порівняно із групою контролю (усі $p < 0,05$), а інтерлейкіну-13 – лише у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп ($p_{k-2} = 0,0000$, $p_{k-3} = 0,0000$, відповідно). Показники інтерлейкіну-13 дітей 1-ої групи та групи контролю достовірно не відрізнялися ($p_{k-1} = 0,3709$). Статистичний аналіз визначив, що після зникнення клінічних проявів бронхообструкції рівні інтерлейкіну-4 у пацієнтів усіх груп залишаються вірогідно підвищеними, у порівнянні з групою контролю (усі $p < 0,05$). Концентрації інтерлейкіну-13 статистично значуще підвищеними залишались тільки у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп ($p_{k-1} = 0,0402$; $p_{k-2} = 0,0059$; $p_{k-3} = 0,0000$). Показники інтерлейкіну-4 ($H = 73,88092$, $p = 0,0000$), інтерлейкіну-13 ($H = 54,5795$, $p = 0,0000$) у періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструкції та інтерлейкіну-4 ($H = 56,81314$, $p = 0,0000$), інтерлейкіну-13 ($H = 45,53887$, $p = 0,0000$) після зникнення клінічних симптомів залежали від кількості перенесених епізодів бронхообструктивного синдрому. Найвищі показники як при розгорнутих проявах бронхообструкції, так і після зникненні

клінічних симптомів зафіксовано у пацієнтів 3-ої групи. На третьому етапі дослідження виявлено, що найвищі концентрації інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-13 були у пацієнтів I групи ($p_{I-II} = 0,0001$; $p_{I-III} = 0,0000$, відповідно). Отримані у дослідженні дані свідчили про підвищення рівнів цитокінів алергійного запалення у вогнищі патологічного процесу. Збереження підвищених концентрацій інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-13 у конденсаті повітря, що видихається, пацієнтів із бронхіальною астмою після зникнення клінічних симптомів свідчило про алергійне запалення в бронхо-легеневій системі, що триває.

У періоді розгорнутих проявів бронхообструкції високі концентрації фактору Віллебранда зафіксовано у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп ($p_{k-2} = 0,0059$; $p_{k-3} = 0,0000$, відповідно), які достовірно знижувались після зникнення клінічних проявів бронхообструктивного синдрому. Концентрації фактору Віллебранду у пацієнтів 2-ої групи знижувались до рівнів дітей контрольної групи, а у той самий час у хворих 3-ої групи залишались вищими, порівнянно із групою контролю ($p_{k-1} = 0,1116$, $p_{k-2} = 0,5453$; $p_{k-3} = 0,0000$, відповідно). На третьому етапі дослідження, лише пацієнти I групи, порівняно із групою контролю, мали підвищені концентрації фактору Віллебранда в періоді зникнення клінічних проявів бронхообструкції ($p_{k-I} = 0,0059$; $p_{k-II} = 0,6846$, відповідно). Підвищений вміст фактору Віллебранда вказував на наявність ендотеліальної дисфункції. Найвищі показники у пацієнтів саме 3-ої групи та збереження їх високих рівнів після зникнення клінічних проявів бронхообструкції вдають можливість вважати фактор Віллебранда маркером хронічного запалення бронхо-легеневої системи.

Дослідження вмісту у сироватці крові γ -інтерферону виявило зниження його концентрацій у пацієнтів усіх груп, порівняно з групою контролю (усі $p < 0,05$). Після зникнення клінічних проявів бронхообструктивного синдрому рівні γ -інтерферону дітей 1-ої групи та групи контролю статистично значуще не відрізнялися ($p_{k-1} = 0,0632$), а концентрації γ -інтерферону у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп залишалися вірогідно зниженими ($p_{k-2} = 0,0001$; $p_{k-3} = 0,0000$, відповідно). Ступінь зниження концентрацій γ -інтерферону залежав від кількості

перенесених пацієнтами епізодів бронхообструкції як у періоді розгорнутих клінічних проявів ($H = 49,5548$, $p = 0,0000$), так і після проведеного лікування ($H = 64,9885$, $p = 0,0000$). Низький вміст γ -інтерферону, опосередковано, вказував на наявність алергійного запалення. Найнижчі показники виявлені у пацієнтів саме 3-ої групи, що можна розглядати як прояв тривалого запалення бронхо-легеневої системи. Цю тезу підтверджено під час проведення статистичного аналізу на третьому етапі дослідження. Найнижчі концентрації γ -інтерферону в сироватці крові були визначені у пацієнтів I групи ($p_{1-II} = 0,0009$) як у періоді розгорнутих клінічних проявів, так і після проведеного лікування.

Наявність вірогідних прямих кореляційних зв'язків між рівнями загальних фосфоліпідів та інтерлейкіну-4 ($r = + 0,75$, $p < 0,05$) та інтерлейкіну-13 ($r = + 0,40$, $p < 0,05$) дозволяє зробити припущення про вивільнення протизапальних цитокінів, внаслідок руйнування клітин епітелію бронхо-легеневої системи. Про присутність хронічного запалення бронхо-легеневої системи у дітей та наявність взаємозв'язку між ступенем порушення цілісності мембран клітин епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень і кількістю перенесених епізодів бронхообструктивного синдрому свідчили найвищої сили кореляції у пацієнтів 3-ої групи (загальні фосфоліпіди та інтерлейкін-4, $p_{1-2} = 0,0050$; $p_{1-3} = 0,0044$; загальні фосфоліпіди та інтерлейкін-13 $p_{1-3} = 0,0020$; $p_{2-3} = 0,0001$).

Про хронічне алергійне запалення бронхо-легеневої системи та дисфункцію ендотелію, яка підвищує проникність ендотелію судин з подальшим накопиченням маркерів запалення безпосередньо у патологічному вогнищі, свідчить наявність достовірних прямих кореляційних зв'язків між рівнями фактору Віллебранда та інтерлейкіну-4 ($r = + 0,86$, $p < 0,05$) та інтерлейкіну-13 ($r = + 0,67$, $p < 0,05$). Наявність взаємозв'язку між ступенем ураження ендотелію судин і кількістю перенесених епізодів бронхообструктивного синдрому підтверджено найвищим рівнем кореляцій фактору Віллебранда та інтерлейкіну-4 ($p_{1-2} = 0,0007$; $p_{1-3} = 0,0001$), інтерлейкіну-13 ($p_{1-3} = 0,0002$; $p_{2-3} = 0,0001$) у пацієнтів 3-ої групи.

Зниження концентрацій γ -інтерферону у пацієнтів із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому та зворотні кореляції між рівнями γ -інтерферону та інтерлейкіну-4 ($r = -0,82$, $p < 0,05$), γ -інтерферону та інтерлейкіну-13 ($r = -0,56$, $p < 0,05$) опосередковано доводять наявність алергійного запалення. Подальший статистичний аналіз кореляцій у кожній групі окремо виявив вірогідні зв'язки між γ -інтерфероном та інтерлейкіном-4 у пацієнтів усіх груп, з поступовим зростанням їхньої сили до найвищого рівня у дітей із бронхіальною астмою ($p_{1-3} = 0,0001$). Між показниками γ -інтерферону та інтерлейкіном-13 достовірний зворотній кореляційний зв'язок отримано лише у пацієнтів 3-ої групи ($r = -0,94$, $p = 0,0000$), тобто у дітей із бронхіальною астмою.

За результатами проведеного дослідження обґрунтовано доцільність ранньої діагностики формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому за допомогою визначення стану епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень. З метою оптимізації діагностування та прогнозування бронхіальної астми рекомендовано використовувати неінвазійну методику дослідження конденсату повітря, що видихається, з подальшим оцінюванням у ньому концентрацій маркерів запалення. Визначення концентрацій загальних фосфоліпідів і протизапальних цитокінів у конденсаті повітря, що видихається, має переваги у цього контингенту хворих. Оцінювання стану ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень рекомендовано застосовувати для раннього виявлення формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому. Одержані дані дають змогу вважати показники загальних фосфоліпідів, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-13, фактору Віллебранда, γ -інтерферону маркерами пошкодження аерогематичного бар'єру легень.

Для ранньої діагностики формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому під час розгорнутої клінічної картини бронхообструкції рекомендується використовувати такі показники: у конденсаті повітря, що видихається, підвищення рівня загальних

фосфоліпідів понад 96,18 ммоль/л, інтерлейкіну-4 понад 18,45 пг/мл, інтерлейкіну-13 понад 20,17 пг/мл; рівень фактору Віллебранда в плазмі крові понад 109,7%, зниження рівнів γ -інтерферону у сироватці крові нижче ніж 98,62 ммоль/л. Після зникнення клінічних проявів інформативними діагностичними і прогностичними показниками щодо формування бронхіальної астми є у конденсаті повітря, що видихається, рівні загальних фосфоліпідів понад 117,22 ммоль/л, інтерлейкіну-4 понад 6,42 пг/мл, інтерлейкіну-13 понад 18,62 пг/мл, концентрація фактору Віллебранда в плазмі крові понад 103,0%, зниження рівнів γ -інтерферону у сироватці крові нижче ніж 36,22 ммоль/л.

Ключові слова: бронхіальна астма, бронхообструктивний синдром, конденсат повітря, що видихається, ендотеліальна дисфункція, діти.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом / В.М. Малахова, Н.І. Макєєва // *Сучасна педіатрія* 2018. № 4(92). С. 22-26. (Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження активності ферментів, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).

2. Malakhova V. Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylichenko Y., Birukova M. // *Turkish Thoracic Journal* 2020. – Vol. 21, №6. P. 362-366. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19051. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів визначення ендотеліальної дисфункції у обстежених, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

3. Malakhova V. Anamnestic risk factors for asthma development in infants / Malakhova V. // *Inter Collegas*. – 2020. – V.7 (№1). P. 5-9.

4. Malakhova V. Are levels of IL-13 and IL-4 in exhaled breath condensates (EBC) predictive for the formation of chronic inflammation in children with asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylichenko Y., Tsymbal V. // *Advance respiratory*

medicine. – 2020. – Vol. 88, № 4. – P. 320-326. (Здобувач особисто провів аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, дослідив маркери пошкодження аерогематичного бар'єру легень, провів статистичний аналіз та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Малахова В.М. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей молодшого віку / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Лещук І.В. // *Медицина третього тисячоліття: матеріали Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів* (16-18 січня, 2017 р., м. Харків, Україна). Харків, 2017. С. 259.

6. Malakhova V. Risk factors assesment of bronchial asthma formation in children / Malakhova V. Makieieva N. // 6th International medical students research congress (19-21 May 2017, Istanbul, Turkey). Turkey, 2017. P. 76. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).

7. Малахова В.М. Фактори ризику в прогнозуванні формування бронхіальної астми у дітей / Малахова В.М., Лещук І.В. // *Матеріали загально університетської конференції студентів та молодих вчених* (24-26 квітня, 2017 р., м. Львів, Україна), м. Львів, 2017. С. 65. (Здобувач зробив підбір хворих, статистично опрацював, проаналізував й узагальнила дані).

8. Малахова В.М. Клінічне та прогностичне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Козлова Я.В., Костіна М.Ю., Корж О.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (22-23 березня, 2018 р., м. Харків). Харків, 2018, С. 140-142. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).

9. Малахова В.М. Про наболіле: бронхообструктивний синдром у дітей – що чекати у майбутньому / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М., Ярова К.К., Семеренко Г.І., Усова Н.В. //

Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (22-23 березня, 2018 р., м. Харків). Харків, 2018, С. 131-137. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).

10. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М. *Медицина III тисячоліття:* матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (22-24 січня, 2018 р., м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 202. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).

11. Малахова В.М. Бронхообструктивний синдром у дітей – предиктор та наслідки / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Ярова К.К., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М. // *Актуальні проблеми педіатрії:* матеріали XII конгресу педіатрів України (9-11 жовтня 2018 р., м. Київ, Україна). Київ, 2018, С. 44. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

12. Малахова В.М. Диференційна діагностика обструктивного бронхіту у дітей / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Одинець Ю.В., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К. // *Актуальні проблеми дитячої пульмонології* (24 жовтня 2018 р. м. Харків, Україна). (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).

13. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фактору Віллебранда, як маркеру ендотеліальної дисфункції у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І. // *Проблеми туберкульозу і пульмонології у дітей та дорослих:* Матеріали статей і тез науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів (21 листопада 2018 р. м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 7-8. (Здобувачем проведено відбір та

клінічне обстеження хворих, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних, опрацювання інформаційних джерел).

14. Малахова В.М. Антибіотикотерапія на першому році життя і ризик формування астми у дітей / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Семеренко Г.І., Мірошніченко І.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (19-20 березня 2019 р., м. Харків, Україна). Харків, 2019, С. 121-122. (Здобувачем проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

15. Малахова В.М. Patient with chronic lung pathology / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Васильченко Ю.В., Бірюкова М.К., Цимбал В.М. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (19-20 березня 2019 р., м. Харків, Україна). Харків, 2019, С. 9-11. (Здобувачем проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

16. Малахова В.М. Wheezing або астма? Сучасні підходи до діагностики та прогноз / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Одинець Ю.В., Алексєєва Н.П., Цимбал В.М. // *Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я*: науково – практична конференція з міжнародною участю (31 жовтня – 1 листопада 2019 р., м. Полтава, Україна). Полтава, 2019, С. 19-20. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).

17. Малахова В.М. γ -інтерферон, як маркер хронічного запалення у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Костіна М.Ю., Бойко О.М. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (17-18 березня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С. 113-114. (Здобувачем проведено опрацювання

інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

18. Малахова В.М. γ -інтерферон, як маркер хронічного запалення у дітей з бронхіальною астмою / Малахова В.М., Макєєва Н.І. *Актуальні питання виявлення і лікування алергійних захворювань: матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини* (10 квітня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С 61-72.

19. Малахова В.М. Бронхообструктивний синдром та формування хронічної бронхо-легеневої патології у дітей: фактори ризику / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Афанасьєва О.О., Алексєєва Н.П., Ярова К.К., Одинець П.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю* (17-18 березня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С. 100-108.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

20. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.П., Алексєєва Н.П., Яворович М.В., Бірюкова М.К. // патент України на винахід № 118517 МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00 (2006.01) Україна номер заявки - а 201710781, дата пріоритету 25.01.2019, бюл. № 2 25.01.2019. (Здобувачу належить ідея винаходу, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула винаходу).

21. «Анкета-опитувальник визначення ризику формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому (додаток до медичної карти стаціонарного хворого або історії розвитку дитини) / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К. // науковий твір № 84304, номер заявки 86690 від 08.01.2019; дата пріоритет 14.01.2019. - Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір 14.01.2019 р.

22. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.П., Алексєєва Н.П., Яворович М.В., Бірюкова М.К. // патент на корисну модель № 124872, UA, МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00. Україна номер заявки - u201711074, дата пріоритету 13.11.2017, бюл. № 8 25.04.2018. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

23. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Цимбал В.М. // патент на корисну модель № 135351, МПК G01N 33/48 (2006.01). Україна номер заявки u201900768, дата пріоритету 24.01.2019, бюл. 12 25.06.2019. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

24. Пристрій для збору конденсата, що видихається / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Головачова В.О, Губар С.О // патент на корисну модель № №108795 МПК G01N 33/497 (2006.01). Україна номер заявки u201602007, дата пріоритету 01.03.2016, бюл. 14 25.07.2016. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

ABSTRACT

V.M. Malakhova Optimization of diagnostic and prognosis of asthma in children according to the aerohematic barrier of the lungs. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for a scientific degree of the Doctor of Philosophy in specialty 228 “Pediatrics” specialization (Pediatrics) - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2020

Abstract content.

According to experts from the World Health Organization, about 330 million people worldwide suffer from asthma and the prevalence of this pathology is 5-9% of the adult population and 8-12% of children. The onset of the disease occurs in childhood and in almost 50% of patients the disease debuts before the age of 6 years. The diagnosis of asthma in patients of this age group is mostly based on history data and in recent years a study of nitric oxide in exhaled air has been introduced. According to world indicators, asthma is one of the most common chronic conditions in children aged 5 to 14 years, leading to disability. Mortality in the world from asthma in children ranges from 0.0 to 0.7% per 100,000 subjects. Exacerbations of asthma require frequent hospitalizations, which require significant health care costs. One third of hospitalizations associated with exacerbations are children. Untimely diagnosis and lack of desired control over the course of asthma indicate the urgency of this problem in the field of health care.

The aim of the study was to improve the diagnosis and prediction of asthma in children with recurrent episodes of wheezing at the level of the aeroheumatic barrier, taking into account the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, total phospholipids, and Willebrand factor.

The first phase of the study involved 305 children aged 1 to 18 years with a history of recurrent episodes of bronchial obstruction. All patients were surveyed and 122 children (74 boys and 43 girls) with recurrent episodes of wheezing and asthma aged 1.5 to 7 years, at different stages of the disease continued to participate in the study. Children were selected according to inclusion and exclusion criteria. The obligatory selection criterion was the signing by the parents of the informed consent of the child to participate in the study. Inclusion criteria: age of children from 1.5 to 7 years; the current episode of wheezing in the examination is the third one or more. Exclusion criteria: congenital and chronic defects of the cardiopulmonary system, neurological diseases; hereditary diseases that lead to changes in the respiratory tract, including cystic fibrosis; proven or suspected immunodeficiency; proven or suspected acute or chronic bacterial infection, including infection of the oral cavity and

respiratory tract; suspected or confirmed pathologies of the gastroesophageal area; patients with acute inflammatory diseases of the lower bronchopulmonary system, except bronchitis, previous treatment with antileukotriene drugs or systemic corticosteroids, examination of patients before treatment with vasoactive drugs and the possibility of examination after 48-72 hours after vasoactive therapy. Depending on the diagnosis and the number of episodes of bronchial obstruction in the history, patients were divided into three groups. Group 1 (n = 40) included children with a history of three episodes of wheezing; Group 2 (n = 56), children with four to five episodes of wheezing, and Group 3 (n = 26) included patients with mild to moderate persistent asthma. Group 1 and 2 patients of the second stage passed to the third stage of the study, and their compliance with the inclusion and exclusion criteria was re-determined. Parents of patients signed an informed consent to continue children's participation in the study. Patients were dynamically monitored until they reached the age of 5 or until the diagnosis of asthma was made. Among 96 children who had recurrent episodes of wheezing, two groups were identified. Group I (n = 15) included patients diagnosed with asthma during the study period, and Group II (n = 81) included children who had transit wheezing. Examination of patients was performed in the first days of advanced manifestations of wheezing and in the time course after the disappearance of clinical manifestations of wheezing. Twenty-five practically healthy children were included in the control group. The in-depth study included examination of exhaled breath condensate in patients. To determine the state of damage to the aerohematic barrier of the lungs in children at different stages of the disease were determined levels of total phospholipids, anti-inflammatory cytokines: interleukin-4, interleukin-13 in exhaled breath condensate and γ -interferon concentrations in the serum. To assess the degree of damage to the endothelial component of the aerohematic barrier of the lungs, parameters of Willebrand factor in the plasma were studied.

The study revealed the following anamnestic factors: pregnancy complicated by concomitant broncho-pulmonary disease in the first and second trimesters of pregnancy, acute respiratory diseases during the first year of life (5 or more times a year), taking 2 or more courses of antibacterial therapy under 1 year of life, the onset

of manifestation of wheezing during first year of life, family allergy history, concomitant allergist debut atopic dermatitis during the first year of life.

The study of total phospholipids levels in exhaled breath condensate in the second stage of the study found a statistically significant increase in this indicator in patients of all groups, compared with the control group, both in the period of advanced manifestations of wheezing (all $p < 0.05$) and in the disappearance of clinical symptoms of bronchial obstruction ($p < 0.05$). Increased concentrations of total phospholipids in exhaled breath condensate reflect the presence of damage to the membrane of bronchial cells due to inflammation. It was found that the concentration of total phospholipids in exhaled breath condensate depended on the number of transferred episodes of wheezing, both in the period of advanced clinical manifestations of wheezing ($H = 84.99533$, $p = 0.0000$) and in the period of disappearance of clinical manifestations of wheezing ($H = 73.34209$, $p = 0.0000$). The study showed that the highest rates were in patients of Group 3, which indicated the scale of destruction of epithelial cells of the bronchopulmonary system in patients with asthma. During the third stage of the study, it was recorded that the highest rates of total phospholipids in exhaled breath condensate were observed in patients who subsequently developed asthma ($p_{1-2} = 0.0000$).

The study found that children with recurrent episodes of wheezing in the midst of clinical manifestations were likely to increase interleukin-4 levels in all groups compared with the control group (all $p < 0.05$). The concentration of interleukin-13 was statistically significantly increased only in patients of Groups 2 and 3 respectively ($p_{k-2} = 0.0000$, $p_{k-3} = 0.0000$). The interleukin-13 index did not differ significantly in children of Group 1 compared with the control group ($p_{k-1} = 0.3709$). Statistical analysis showed that with the disappearance of clinical manifestations of wheezing, interleukin-4 levels in all groups remained significantly elevated, compared with the control group (all $p < 0.05$). Interleukin-13 levels remained statistically significantly elevated only in patients of Groups 2 and 3 ($p_{k-1} = 0.0402$; $p_{k-2} = 0.0059$; $p_{k-3} = 0.0000$). Indicators of the levels of interleukin-4 ($H = 73.88092$, $p = 0.0000$), interleukin-13 ($H = 54.5795$, $p = 0.0000$) in the period of extensive clinical bronchial obstruction, and interleukin-4

($H = 56.81314$, $p = 0.0000$), interleukin-13 ($H = 45.53887$, $p = 0.0000$) at disappearance of clinical symptoms depended on the number of episodes of wheezing, and the highest indicators, both at the developed displays of wheezing, and at disappearance of clinical symptoms was recorded in Group 3 patients. At the third stage of the study it was recorded that the highest concentrations of interleukin-4 and interleukin-13 were in Group I patients of ($p_{I-II} = 0.0001$; $p_{I-II} = 0.0000$ respectively). The data obtained in the study indicated the concentration of cytokines of allergic depression directly in the focus of the pathological process. The persistence of elevated concentrations of interleukin-4 and interleukin-13 in exhaled breath condensate patients of Group 3 after the disappearance of clinical evidence was indicative of chronic allergic inflammation in the bronchopulmonary system.

Based on the analysis of the results of the study, it was found that in the period of extensive manifestations of wheezing, high concentrations of Willebrand factor were found in patients of the Groups 2 and 3 ($p_{k-2} = 0.0059$; $p_{k-3} = 0.0000$ respectively), which significantly decreased after the disappearance of clinical manifestations of wheezing. Willebrand factor concentrations of Group 2 patients decreased to the levels of the control group, and in children of the 3rd group. Remained higher compared to the control group ($p_{k-1} = 0.1116$, $p_{k-2} = 0.5453$; $p_{k-3} = 0.0000$ respectively). In the third stage of the study, only Group I patients compared with the control group had elevated concentrations of Willebrand factor in the period of disappearance of clinical manifestations of wheezing ($p_{k-I} = 0.0059$; $p_{k-II} = 0.6846$ respectively). Changes in Willebrand factor concentrations indicated the presence of endothelial dysfunction. The presence of the highest rates in Group 3 patients and persistence of high levels after the disappearance of clinical manifestations of wheezing indicated that Willebrand factor can be regarded as a marker of chronic inflammation of the bronchopulmonary system.

The study of serum concentrations of γ -interferon revealed a decrease in the concentrations of the indicator in patients of all groups compared with the control group (all $p < 0.05$). At the same time at disappearance of clinical displays of wheezing indicators of Group 1 had no differences from the control group ($p_{k-1} = 0.0632$

respectively), and the concentrations of γ -interferon in Group 2 and 3 patients remained reduced and had significant differences from the control group ($p_{K-2} = 0.0001$; $p_{K-3} = 0.0000$ respectively). The decrease in γ -interferon concentrations depended on the number of wheezing episodes experienced by patients, both in the period of detailed clinical manifestations ($H = 49.5548$, $p = 0.0000$) and in the time course after treatment ($H = 64.9885$, $p = 0.0000$) The lowest indicators were found in Group 3 patients, which can be indirectly considered as a manifestation of allergic inflammation in children with chronic inflammation of the broncho-pulmonary system. Statistical analysis at the third stage of the study showed that Group I patients had the lowest concentrations of γ -interferon in the serum ($p_{I-II} = 0.0009$).

The probable direct correlations between the indicators of total phospholipids and interleukin-4 ($r = + 0.75$, $p < 0.05$) and interleukin-13 ($r = + 0.40$, $p < 0.05$) can be used to make an assumption concerning the release of anti-inflammatory cytokines in the bronchopulmonary system due to the destruction of epithelial cells of the bronchopulmonary system. The presence of chronic inflammation of the bronchopulmonary system in children and the relationship between the degree of violation of the integrity of the cell membranes of the epithelial layer of the lung aerohematic barrier and the number of episodes of wheezing showed the highest correlation in Group 3 patients (total phospholipids and interleukin-4, $p_{1-2} = 0.0050$; $p_{1-3} = 0.0044$; total phospholipids and interleukin-13 $p_{1-3} = 0.0020$; $p_{2-3} = 0.0001$).

Chronic allergic inflammation of the broncho-pulmonary system and endothelial dysfunction, which increases the permeability of vascular endothelium with subsequent accumulation of markers of inflammation directly in the pathological focus is evidenced by the presence of significant direct correlations between Willebrand factor and interleukin-4 ($r = + 0.86$, $p < 0.05$) and interleukin-13 ($r = + 0.67$, $p < 0.05$). The highest correlation between Willebrand factor and interleukin-4 ($p_{1-2} = 0.0007$; $p_{1-3} = 0.0001$) and interleukin-13 indicated the relationship between the degree of vascular endothelial damage and the number of transferred episodes of wheezing ($p_{1-3} = 0.0002$; $p_{2-3} = 0.0001$) in Group 3 patients.

Decreased γ -interferon levels in patients with recurrent episodes of wheezing and intercorrelations between γ -interferon and interleukin-4 ($r = -0.82$, $p < 0.05$) and γ -interferon and interleukin-13 ($r = -0.56$, $p < 0.05$) indirectly proved the presence of allergic inflammation. Further statistical analysis of the correlations in each group separately revealed probable associations between γ -interferon and interleukin-4 in patients of all groups, with a gradual increase in their strength to the highest level in children with asthma ($p_{1-3} = 0.0001$). Regarding the correlations between γ -interferon and interleukin-13, significant intercorrelations were obtained only in Group 3 patients ($r = -0.94$, $p = 0.0000$), i.e. in children with asthma.

The study showed the expediency of early diagnosis of asthma formation in children with recurrent episodes of wheezing by determining the status of the function of the aerohematic barrier of the lungs. In order to optimize the diagnosis and prediction of asthma, it is recommended to use a non-invasive method of exhaled breath condensate testing with subsequent assessment of the concentration of inflammatory markers. Determination of concentrations of total phospholipids and anti-inflammatory cytokines in exhaled breath condensate has advantages in the use of this group of patients. Determining the state of the endothelial component of the pulmonary airborne barrier is recommended for early detection of the formation of chronic inflammation of the bronchopulmonary system in children with recurrent episodes of wheezing. The obtained data prove the possibility of using the concentrations of these indicators as markers of damage to the aerohematic barrier of the lungs.

For early diagnosis of asthma in children with recurrent episodes of wheezing, it is recommended to use the following indicators: increased levels of total phospholipids in exhaled breath condensate > 96.18 mmol / l, interleukin-4 in exhaled breath condensate > 18.45 pg / ml, interleukin-13 in exhaled breath condensate $> 20, 17$ pg / ml, Willebrand factor in blood plasma $> 109.7\%$, γ -interferon in serum < 98.62 mmol / l with a detailed clinical presentation of wheezing; and levels of total phospholipids in exhaled breath condensate > 117.22 mmol / l, interleukin-4 in exhaled breath condensate > 6.42 pg / ml, interleukin-13 in exhaled breath condensate

> 18.62 pg / ml, Willebrand factor in blood plasma > 103.0%, γ -interferon in blood serum $\leq 36,22$ mmol / l at disappearance of clinical manifestations of wheezing.

Key words: asthma, wheezing, exhaled breath condensate, endothelial dysfunction, and children.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	37
1.1. Актуальність проблеми бронхіальної астми на сучасному етапі	37
1.2. Сучасний погляд на проблему діагностики бронхіальної астми	38
1.3. Сучасний погляд на етіологію та патогенез бронхіальної астми	40
1.4. Сучасний погляд на стан аерогематичного бар'єру легень	44
Висновки до розділу 1.	46
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1. Об'єкт дослідження	47
2.2. Методи дослідження	49
2.2.1. Методи верифікації діагнозу	49
2.2.2. Методика дослідження конденсату повітря, що видихається	51
2.2.3. Методика оцінки стану ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень	52
2.3. Методи статистичного аналізу	53
2.4. Дизайн дослідження	55
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ІЗ ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ	60
3.1. Загальна характеристика хворих на першому етапі дослідження	60
3.2. Загальна характеристика хворих на другому етапі дослідження	64
3.3. Загальна характеристика хворих на третьому етапі дослідження	84
Висновки до розділу 3	91

РОЗДІЛ 4. СТАН АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДОРМУ НА ДРУГОМУ ЕТАПІ ДОСЛІДЖЕННЯ	94
4.1. Стан епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень	94
4.2 Стан ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень	102
4.3. Роль γ -інтерферону у пацієнтів із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому	106
Висновки до розділу 4	109
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ	113
5.1. Характеристика показників стану аерогематичного бар'єру легень пацієнтів із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому на третьому етапі дослідження	113
5.2. Особливості функціонування та взаємодії кореляційних систем показників стану аерогематичного бар'єру легень пацієнтів із повторними бронхообструктивного синдрому на третьому етапі дослідження.	118
5.3. Діагностично-прогностичні показники формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.	120
Висновки до розділу 5	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	133
ВИСНОВКИ	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145
ДОДАТКИ	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

γ -ІН	– γ -інтерферон
95% CI AUC	– довірчий інтервал AUC.
95% CI RR	– довірчий інтервал RR
χ^2	– критерій оцінки значущості відмінностей
AUC	– площа, обмежена ROC-кривої
C'	– нормоване значення коефіцієнта Пірсона
CD3	– Т-лімфоцити загальні
CD4	– Т-хелпери
CD8	– Т-супресори
CD16	– натуральні кілери-клітини
CD22	– В-лімфоцити
H	– критерій Краскла-Уолліса
Ig A	– імуноглобулін А
Ig E	– імуноглобулін Е
Ig G	– імуноглобулін G
Ig M	– імуноглобулін М
IRI	– імуnoreгуляторний індекс
KW ANOVA	– дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса
Lq	– нижній кuartиль
MW U Test	– U-критерій Манна-Уїтні
Me	– Медіана
P	– рівень статистичної значущості
p%	– вибіркова частка, яка виражена у відсотках
RR	– відносний ризик
Sp%	– похибка вибіркової частки, яка виражена у відсотках
Se, %	– чутливість методу ROC аналізу
Sp, %	– специфічність методу ROC аналізу
T	– непараметричний критерій Вілкоксона
Uq	– верхній кuartиль
Абс.	– абсолютне значення
АБТ	– антибактеріальна терапія
АД	– atopічний дерматит
АР	– алергійний риніт
БА	– бронхіальна астма
БЛД	– Бронхо-легенева дисплазія
БОС	– бронхообструктивний синдром

ВВС	–	вроджена вада серця
ГРЗ	–	гостре респіраторне захворювання
ЗФЛ	–	загальні фосфоліпіди
ІАН	–	індекс активності нейтрофілів
ІЛ-4	–	Інтерлейкін-4
ІЛ-13	–	Інтерлейкін-13
ІФІ	–	інфекційний індекс
КПВ	–	Конденсат повітря, що видихається
ЛКБ	–	лізосомальні катіонні білки
МП	–	Мієлопіроксидаза
НФ	–	нейтрофіли фагоцитуючі
ФЧ	–	фагоцитарне число
ЦК	–	циркулюючі імунні комплекси
ФВ	–	фактор Віллебранда
ШВЛ	–	штучна вентиляція легень
ШОЕ	–	швидкість зсідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Алергійні захворювання являють собою одну з головних проблем сьогодення [1-5]. Майже 700 мільйонів людей у світі страждають на дану патологію [2,3]. За даними сучасних джерел, майже 40% населення світу мають алергійні захворювання, та 10-15% із них представлені пацієнтами дитячого віку [3-5]. Дослідження останніх років підтверджують розповсюдженість багатьох нозологічних форм алергопатології. Велику частку займає поширеність бронхіальної астми (БА), алергійного риніту (АР) та атопічного дерматиту (АД), особливо серед дітей [2-5]. На даний час близько 330 мільйонів людей страждають на БА [1, 8-10]. Згідно епідеміологічних досліджень, у різних країнах світу поширеність БА становить 5-9% дорослого населення та 8-12% дитячої популяції [4-6, 8-17].

Патогенез розвитку БА припадає на дитячий вік, та майже у 50% дітей хвороба дебютує до 6-ти річного віку [18-21]. Близько половини дітей раннього віку під час розвитку гострого бронхіту мають прояви бронхообструктивного бронхіту (БОС) [18-20]. Рецидиви БОС, а саме повторні епізоди дихання з подовженим видихом, мають місце у 32,2% дітей [17-21]. Приблизно 30% малюків першого року життя мають хоча б один епізод БОС, у 20% дітей симптоми БОС зберігаються в подальшому [20-22]. Кожна четверта дитина у віці до 6 років має бронхіальну обструкцію, найчастіше на тлі гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) [23, 24]. Частка БОС на тлі ГРЗ становить біля 50% у дітей до 6 років, його рецидування характерне для 25% дітей [17, 22-24]. Тому удосконалення методів діагностики формування хронічного запалення органів дихання у дітей до 6 років має велике значення. «Дебют» БА, що клінічно маніфестує у вигляді БОС, може розцінюватися як синдром іншої патології [10, 25-28]. Отже, важливим питанням сьогодення є раннє розпізнавання формування БА саме на початкових етапах. При тому, пізня діагностика несе за собою формування хронічних бронхо-легеневих захворювань у дітей із рецидивним БОС [3, 6, 13, 20-22]. Діагностика та диференційна діагностика захворювань у

дітей, які мають прояви повторних епізодів БОС, має певні труднощі [3, 10, 19, 26-30]. На даному етапі встановлення діагнозу БА у пацієнтів цієї вікової когорти ґрунтується здебільшого на ретельному вивченні можливих анамнестичних чинників, що можуть вказувати на формування хронічного запалення [17, 20-22, 26-28]. Доведено, що значущий вплив на формування БА у дітей із повторними епізодами БОС надається як високому рівню сенсibiliзації організму, так і впливу преморбідних біологічних чинників [3, 6, 11, 13, 22, 31, 32]. Незважаючи на велику кількість анамнестичних даних, що допомагають виявляти формування БА у дітей молодшого віку, у сучасному медичному світі глобальною проблемою є розширення можливостей ранньої діагностики бронхіальної астми у цього контингенту хворих.

Аерогематичний бар'єр легень – це поняття, яке охоплює епітеліальний, інтерстиціальний та ендотеліальний компоненти та відповідає за дифузію газів [33, 34]. Утворюється аерогематичний бар'єр легень з базальної мембрани капілярів, прошарок інтерстиціальної тканин, базальною мембраною епітелію [33-35]. Сучасні наукові дослідження вивчають патогенні ефекти на стан аерогематичного бар'єру легень при різноманітних патологіях [36-37]. Існує багато сучасних досліджень, які вивчають маркери пошкодження аерогематичного бар'єру легень при гострих запальних процесах бронхо-легеневої системи як у дорослих, так і дітей [36-38]. Однак щодо стану аерогематичного бар'єру легень при хронічному алергійному запаленні, а саме при БА, залишаються суперечливим.

Функціональні можливості епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень залежать від його ліпідного складу, за яким можна оцінити ступінь порушення цілісності структури клітинних мембран [39, 40]. Виявлення порушень ліпідного складу буде сприяти ідентифікації провідної ланки патогенезу захворювання та призначенню адекватної терапевтичної корекції [40, 41]. Вирішити це завдання можливо завдяки визначенню рівнів загальних фосфоліпідів (ЗФЛ), бо вони являють собою складні ліпіди, які входять до складу усіх клітинних мембран, утворюючи подвійний ліпідний шар, та виконують

багато функцій [41-43]. Насамперед, вони забезпечують гнучкість мембран та відновлюють стінку клітин при пошкодженні [42, 43]. Вивчення рівнів ЗФЛ у конденсаті повітря, що видихається (КПВ), дає можливість оцінювати ліпідний склад безпосередньо у вогнищі патологічного процесу, а саме у бронхо-легеневій системі. Однак, у доступній літературі, нами не знайдено інформації стосовно змін ліпідного складу, зокрема показників ЗФЛ у КПВ, при повторних епізодах БОС та БА у дітей.

Хронічне запалення, яке є складовою ланкою патогенезу БА, являє собою захисну реакцію організму, що несе в собі за мету усунення причин пошкодження тканин з наступним відновленням її функції та структури [8, 11, 13, 17, 44, 45]. Цей патологічний стан бронхо-легеневої системи зачіпає усі шари аерогематичного бар'єру, що формують систему взагалі [36-38]. Запальна реакція невід'ємно пов'язана та взаємодіє з ендотелієм судин, коагуляційною системою крові, тромбоцитами, лейкоцитами, системою компліменту [46-49]. Вивчаючи літературні данні, які висвітлюють ендотеліальну дисфункцію при різних патологіях (серцево-судинних, ендокринних, сечовивідних та інші) [46-48] з'ясовано, що функціональні порушення ендотелю судин у вогнищі хронічного запалення потенціюють подальше виділення прозапальних та протизапальних цитокінів [48]. Виявлені особливі цитоплазматичні включення, де зберігаються синтезовані білки: фактор Віллебранда (ФВ) і Р-селектин [50]. За літературними даними, ФВ доцільно розглядати як потенційний маркер дисфункції ендотелію, бо його синтез безпосередньо відбувається саме ендотелієм судин, а будь-які патологічні зміни впливають на його концентрацію у сироватці крові [51-56]. Ураховуючи ці дані, подальше вивчення судинних та ендотеліальних чинників у генезі розвитку хронічного запалення може надати нові, перспективні знання щодо формування та прогресування БА. На даний час у літературі стосовно особливостей функціонального стану ендотелію у різні періоди формування БА [55, 57] містяться суперечливі дані, особливо щодо контингенту дітей молодшого віку. Тому подальший пошук маркерів

ендотеліальної дисфункції у дітей із даною патологією являє собою актуальне завдання.

Протягом останніх років активно вивчаються молекули, які утворюються клітинами імунної системи для регуляції захисних відповідей організму на різноманітні екзо- та ендogenous чинники [3, 13, 19, 58-61]. Велика кількість досліджень цього напрямку присвячена цитокінам [62-64]. Цитокіни практично не утворюються клітинами імунної системи, які знаходяться у спокої. Тому особливістю цих біологічно активних білків є накопичення їх у крові та інших рідинах організму під час активації імунної системи патологічними процесами [62, 65-67]. Серед великої кількості цитокінів виділяють ті, які є медіаторами імунного запалення, як, наприклад, γ -інтерферон (γ -ІН) та протизапальні (імуносупресорні), такі як інтерлейкін-4 (ІЛ-4) й інтерлейкін-13 (ІЛ-13) [63, 64].

Відомо, що ІЛ-4, який індукує підвищення рівнів IgE та ІЛ-13, є унікальним Th2-зв'язаним цитокіном, що взаємодіє з В-клітинами та регулює запальні й імунні відповіді [1, 13, 63, 64, 68]. Сучасні дослідження виявили у хворих на БА [69-71] та пацієнтів із іншими алергійними захворюваннями, такими як АР та АД [72], підвищення в сироватці крові рівнів цих протизапальних цитокінів. Довелено, що ІЛ-4 і ІЛ-13 не тільки індукують алергійний запальний процес, а й підтримують його, призводячи до хронізації. Саме протизапальні інтерлейкіни, які характеризують хронічне запалення, призводять до ремоделювання дихальних шляхів та гіперплазії м'язової та бронхо-легеневої систем [68-71]. Таким чином, визначення рівнів цих показників безпосередньо у вогнищі запалення має не тільки науковий, але й практичний інтерес.

Дослідження медіаторів та маркерів запалення, які вивільнюються під час пошкодження бронхо-легеневої системи, можливо проводити за допомогою процедури бронхо-альвеолярного лаважу або отримання індукованої мокротини [8, 73-75]. Оскільки ці дослідження передбачають інвазійні втручання, повторне їх проведення за невеликий проміжок часу є проблематичним, особливо у пацієнтів дитячого віку. Розглядаючи неінвазійні методи збору матеріалу, які можна використовувати у цього контингенту хворих, та, які зможуть відобразити стан

місцевого запалення бронхо-легеневої системи, на перше місце виходить збір КПВ [39, 40, 76, 77]. Він є перспективним джерелом біомаркерів захворювань легень. КПВ є не біомаркером, а, скоріше, матрицею, де можуть бути ідентифіковані біомаркери [39, 76, 777]. На сучасному етапі мало вивчені протизапальні інтерлейкіни шляхом використання неінвазійних методик, а саме їх рівні у КПВ. Особливо це стосується когорти дітей раннього віку.

Таким чином, на сьогоднішній день залишається актуальним удосконалення раннього діагностування БА. Вивчення патологічних змін, які призводять до порушення функціонування аерогематичного бар'єру легень може надати нову інформацію стосовно перебігу хронічного запалення бронхо-легеневої системи у дітей із повторними епізодами БОС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Харківського національного медичного університету (ХНМУ) за темою: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393).

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури, проведено обстеження й формування груп дітей із повторними епізодами БОС, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Тема дисертації затверджена Проблемною комісією за фахом «Педіатрія» АМН та МОЗ України (протокол № 1 від 26.01.2017 р.) та на засіданні Вченої ради ХНМУ (протокол №2 від 23.02.2017 р.).

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та прогнозування формування БА у дітей із повторними епізодами БОС, на підставі дослідження стану епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень.

Для виконання поставленої мети були визначені наступні **завдання**:

1. Виявити чинники ризику розвитку БА у дітей із повторними епізодами БОС;
2. Визначити рівні ЗФЛ у КПВ як маркеру пошкодження аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС та БА у різні періоди захворювання;
3. Дослідити рівні ІЛ-4, ІЛ-13 у КПВ та γ -ІН у сироватці крові у дітей із повторними епізодами БОС та БА у різні періоди захворювання як маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень;
4. Оцінити ступінь ендотеліальної дисфункції аерогематичного бар'єру у дітей із повторними епізодами БОС та БА у різні періоди захворювання шляхом визначення концентрації ФВ у плазмі крові;
5. Проаналізувати взаємозв'язки отриманих маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому та БА у різні періоди захворювання.
6. На основі отриманих даних визначити діагностично-прогностичні показники формування БА у дітей із повторними епізодами БОС.

Об'єкт дослідження: БА та повторні епізоди БОС у дітей.

Предмет дослідження: показники ЗФЛ, ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ, концентрації ФВ у плазмі крові, рівні γ -ІН у сироватці крові. Анамнестичні чинники ризику формування БА.

Методи дослідження: загально-клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні та статистичні.

Для вирішення поставлених задач використані наступні методи дослідження:

- виявлення несприятливих анамнестичних чинників методом анкетування пацієнтів та батьків;

- визначення концентрацій ЗФЛ у КПВ спектрофотометрично, методом тонкошарової хроматографії;
- визначення показників ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ та рівнів γ -ІН в сироватці крові імуноферментним методом з використанням комерційних наборів реагентів;
- визначення рівнів ФВ в плазмі крові ристоцетиновим методом агрегації за стандартними методиками.

Одержані результати оброблено за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики, а також математичного моделювання з використанням елементів логіко-ймовірного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено наукові дані про стан аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС шляхом виявлення пошкодження епітеліального компоненту, що підтверджується підвищенням показників ЗФЛ, ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ, та ендотеліального компоненту, на що вказує підвищення рівнів ФВ у плазмі крові.

Уперше запропоновано у дітей із повторними епізодами БОС досліджувати рівень ЗФЛ у КПВ як маркеру формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи та при рівні ЗФЛ у КПВ понад 96,18 ммоль/л у періоді розгорнутої клінічної картини БОС прогнозувати формування БА. Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційним патентом України на винахід (№118517, МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00 (2006.01). Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Макєєва Н.І., Малахова В.М., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Яворович М.В.; виданий 25.01.2019, Бюл. № 2.) та Деклараційним патентом України на корисну модель (№124872, МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами

бронхообструктивного синдрому / Макєєва Н.І., Малахова В.М., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Яворович М.В.; виданий 25.04.2018, Бюл. № 8.)

Уперше запропоновано у пацієнтів із повторними епізодами БОС досліджувати рівень ФВ у плазмі крові як маркеру ендотеліальної дисфункції та формування БА. При концентраціях ФВ у плазмі крові більше ніж 109,7% в періоді розгорнутої клінічної картини та понад 103,0% після зникнення клінічних проявів БОС прогнозувати формування БА. Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційним патентом України на корисну модель (№135351, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Макєєва Н.І., Малахова В.М., Васильченко Ю.В., Цимбал В.М.; виданий 25.06.2019, Бюл. № 12.

Набули подальшого розвитку дані щодо взаємозв'язків між ступенем пошкодження епітеліального й ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень та накопиченням протизальних цитокінів у вогнищі хронічного запалення, що підтверджено одночасним зростанням рівнів ІЛ-4, ІЛ-13 та ЗФЛ у КПКВ ($r = + 0,92$, $r = + 0,42$, відповідно), ІЛ-4, ІЛ-13 та ФВ у плазмі крові ($r = + 0,92$, $r = + 0,48$, відповідно).

Доповнено наукові дані щодо імунної відповіді на патологічний процес при БА у дітей. Встановлено, що при хронічному алергійному запаленні зниження рівнів γ -ІН у сироватці крові пацієнтів із БА відбувається при одночасному зростанні показників ІЛ-4 ($r = - 0,95$) та ІЛ-13 ($r = - 0,97$) у КПКВ.

Визначено додаткові діагностично-прогностичні маркери формування БА у дітей із повторними епізодами БОС з високим рівнем чутливості та специфічності.

Практичне значення одержаних результатів.

Із метою прогнозування формування БА у дітей із повторними епізодами БОС рекомендується проведення анкетування пацієнтів та батьків для визначення несприятливих анамнестичних чинників. Обґрунтовано та

запропоновано виявляти наступні чинники: перебіг вагітності на тлі супутньої бронхо-легеневої патології матері у першому та другому триместрах вагітності, часті гострі респіраторні захворювання на першому році життя (5 та більше разів на рік), прийом 2-х та більше курсів АБТ у віці до 1 року, дебют БОС на першому році життя, обтяжений сімейний алергоанамнез, наявність супутньої алергопатології та дебют АД на першому році життя, які підвищують ризик формування БА у дітей із повторними епізодами БОС.

Обґрунтовано та рекомендовано використовувати показники ЗФЛ у КПВ вищих за 96,18 ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ більших ніж 18,45 пг/мл та концентрацій ІЛ-13 вище 20,17 пг/мл при розгорнутій клінічній картині бронхообструкції як маркера формування БА у дітей. Запропоновано використовувати показники ЗФЛ у КПВ вищих за 117,22 ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ понад 6,42 пг/мл, ІЛ-13 більш ніж 18,62 пг/мл при відсутності проявів бронхообструкції як маркерів формування БА у пацієнтів із повторними епізодами БОС. Для діагностики ендотеліальної дисфункції та формування БА рекомендовано встановлювати рівні ФВ у плазмі крові вищі ніж 109,7% в період розгорнутих клінічних проявів БОС та вищі за 103,0% - після зникнення клінічних проявів бронхообструкції.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КНП «ТОДКЛ» ТОР м. Тернопіль (акти впровадження від 11.11.2019 р. та 19.11.2019 р.), ДЗ «Український медичний центр реабілітації матері та дитини МОЗ України» міста Одеси (акти впровадження від 18.11.2019 р. та 26.11.2019 р.), КНП «Міська дитяча лікарня №2» міста Одеси (акти впровадження від 04.11.2019 р. та 12.11.2019 р.), КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» ХМР (акти впровадження від 12.09.2019 та 10.11.2020).

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно розробив карти дослідження, сформував групи обстежених, виконав клінічне обстеження, проаналізував отримані результати лабораторних, біохімічних досліджень. Особисто виконано статистичне опрацювання даних, проаналізовано матеріал,

здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація роботи. Основні матеріали дисертації були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських та міжнародних конференціях, конгресах та форумах: Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів „ Медицина III тисячоліття ” (Харків, 16-18 січня 2017 р.), науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 22-23 березня, 2018 р.), 6th International medical students research congress (Istanbul, Turkey, 19-21 May, 2017 р.), 78 загально-університетської конференції студентів та молодих вчених (м. Львів, 24-26 квітня 2017 р.), Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів „ Медицина III тисячоліття ” (Харків, 22-23 січня 2018 р.), X щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса 12-13 квітня 2018 р.), XII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 9-11 жовтня 2018 р.), науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів «Проблеми туберкульозу і пульмонології у дітей та дорослих» (Харків, 21 листопада 2018 р.), Обласна наукова практична конференція «Актуальні питання дитячої пульмонології» (Харків, 21 жовтня 2018 р.), Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів „ Медицина III тисячоліття ” (Харків, 30-31 січня 2019 р.), науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 19-20 березня, 2019 р.), Науково – практична конференція з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (Полтава 31 жовня-1 листопада 2019 р.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, із них 4 статті, у тому числі 2 статті в наукових закордонних виданнях, які

індексуються у базі Scopus; 1 деклараційний патенти на винахід; 3 деклараційних патенти на корисну модель та 1 авторське свідоцтво, 14 тез у матеріалах конференцій, конгресів та форумів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 172 сторінках (120 основного тексту) машинопису й складається з анотації, вступу, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Роботу ілюстрована 23 рисунками, 23 таблицями, додатками. Перелік використаної літератури містить 166 джерела, із яких – 52 кириличною графікою і 114 – латинською графікою, що нараховує 22 сторінки.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Актуальність проблеми бронхіальної астми на сучасному етапі

За даними ВООЗ, на сучасному етапі у загальній структурі захворюваності алергопатологія виходить на перші місця [1-3, 44]. На даний час серед дитячого населення майже 15% страждають на алергійні захворювання [2, 5, 44, 78-80]. Дослідження останніх років описують зростання розповсюдженості АР та АД у цього контингенту хворих [79, 80]. За останнє десятиліття, також відзначено зростання і захворюваності БА [3, 5, 6, 8, 13, 81]. Сучасні світові джерела розглядають БА як найбільш поширене хронічне захворювання серед дітей, яке залишається глобальною проблемою охорони здоров'я [3, 6, 8, 10, 11, 13,]. Також у літературі висвітлюється у літературі тенденція щодо збільшення чисельності хворих із важким і ускладненим перебігом БА, що стає причиною інвалідизації хворих і призводить до зростання смертності [6, 13, 81, 82]. Збільшення кількості пацієнтів із важкими та ускладненими формами БА, у першу чергу, пов'язано з несвоєчасною діагностикою захворювання та пізнім призначення базисної терапії [6, 10].

Алергійні захворювання, зокрема БА, призводять до погіршення якості життя пацієнтів [3, 6, 13, 18, 81]. Це спричиняє істотні медичні втрати, бо потребується проведення госпіталізацій, діагностичних лабораторних та інструментальних досліджень, надання невідкладних заходів допомоги [9, 13, 18]. Опосередковано, хронічна алергійна патологія призводить до непрямих витрат, таких як відсутність пацієнтів на роботі та в школі, зниження продуктивності працездатності й успішності в школі [13, 18, 30].

Дебют БА, зазвичай розцінюється як прояв іншої патології, що призводить до гіподіагностики цього патологічного стану [1, 29, 32, 83]. Дане ствердження дуже актуальне у нашій країні. За даними офіційної статистики МОЗ України, розповсюдженість БА становить лише від 0,56 до 0,60%, у той час, як за даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість БА у світі коливається в межах

від 1 до 18%, а серед дитячого населення – від 5 до 10% [6, 8, 10, 11, 13, 28]. Це можна пояснити тим, що «дебют» БА клінічно має прояви БОС, який є головним симптомом різних захворювань [25, 26, 28, 84]. БОС найчастіше трактується як прояв гострого бронхіту та невиправдано супроводжується призначенням антибактеріальних препаратів [85]. Незважаючи на значні досягнення у вирішенні проблем БА, багато питань у вивченні механізмів формування та прогресування захворювання у дітей залишаються відкритими.

1.2. Сучасний погляд на проблему діагностики бронхіальної астми

На сучасному етапі встановлення діагнозу БА у дітей дошкільного віку є клініко-анамнестичним, адже не всі існуючі лабораторні та функціональні методи обстеження можуть бути використаними у практиці лікаря-педіатра в зв'язку з великими фінансовими витратами, або з віковими обмеженнями [10, 26, 28, 29, 32, 83]. За рекомендаціями Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) встановлення діагнозу БА у дітей дошкільного віку повинно ґрунтуватися на оцінюванні клінічних симптомів, наявності несприятливих чинників щодо розвитку захворювання та визначенні терапевтичної відповіді [17]. Існує декілька моделей, які ґрунтуються на виявленні у пацієнтів із повторними епізодами БОС малих та великих діагностичних критеріїв [32, 83]. Одним із найбільш відомих є критерії індексу ризику астми («Asthma Predictive Index» (API)) [85, 86]. В основі цього тесту є виявлення у пацієнтів несприятливих чинників алергоанамнезу. Використання цього тесту можливо тільки у пацієнтів, що мали не менше трьох епізодів БОС. Однак прогностична цінність API, за даними сучасних дослідників, розцінена як слабка. Ще одною методикою оцінки ризику розвитку БА у пацієнтів дошкільного віку є використання прогностичної шкали «Clinical Asthma Prediction Score» (CAPS) [87]. Головний напрямок цієї прогностичної шкали – це виявлення анамнестичних даних щодо обтяженого алергоанамнезу та підвищення рівнів Ig E. Таким чином, розглядаються лише анамнестичні дані та сенсебілізація

організму. У сучасній літературі висвітлено різноманітні «фенотипи» БОС: бронхообструкція, пов'язана із респіраторними захворюваннями; БОС, що має алергійний генез та не трансформується у БА; БОС, пов'язаний із транзиторними патологічними станами; БОС, який має вторинний генез розвитку на тлі хронічних захворювань серця та судин, легень, метаболічних порушень; та безпосередньо дебют БА [18, 19, 60, 88, 89, 90]. Виходячі з цього, засвідчені прогностичні шкали не охоплюють критеріями діагностики усі «фенотипи» БОС. Тому виявлення «дебюту» БА серед великої кількості нозологічних форм супроводжується низкою проблем. [27, 29, 31, 32]. Труднощі починають виникати під час диференціальної діагностики БОС вже під час перших епізодів бронхообструкції [10, 17, 27, 32, 83]. Як правило, вірусна інфекція є головним етіологічним чинником БОС, і, також, частим тригером БА, особливо у дітей дошкільного віку [91-98]. Як при БОС, так і під час загострення БА розвиток бронхіальної обструкції супроводжується схожими клінічними симптомами, однаковими рентгенологічними та лабораторними змінами. У сучасних джерелах широко висвітлюється проблема гіподіагностики БА, але гіпердіагностика БА також має місце у практичній медицині [26, 28, 99]. Помилкові висновки стосовно діагнозу БА можливі під час затяжного перебігу пневмонії, коли у пацієнтів відзначаються стійкі фізікальні зміни [100]. Прояви експіраторної задишки у хворих на муковісцидоз або вади розвитку бронхо-легеневої системи, які супроводжуються бронхоектазами, найчастіше приймають за БА [26, 99]. Дослідники повідомляють, що приблизно у 8% пацієнтів раннього віку із діагнозом БА такі клінічні прояви як задишка та хрипи обумовлені сторонніми тілами дихальних шляхів [99]. Однією з проблем встановлення саме діагнозу БА у дітей до 6 років є обмеження стосовно проведення дослідження функції зовнішнього дихання, яке на сучасному етапі залишається «золотим стандартом» діагностування БА [17, 31]. Спроби розширення діагностичних критеріїв встановлення БА у дітей, як правило, спрямовані на проведення неінвазивних методів обстеження. Існують дані стосовно змін вмісту оксиду азоту у повітрі, що видихається, що можна

використовувати для діагностування БА [29, 63, 101-103]. Дослідження демонструють взаємозв'язки між змінами концентрацій оксиду азота з розвитком запалення бронхо-легеневої системи. Встановлена можливість використання цього показника як маркеру запалення дихальних шляхів [101-103]. Однак використання вмісту оксиду азоту у повітрі, що видихається, для прогнозування формування БА має ряд обмежень. Залишається не вирішеним питання ступеня впливу коморбідних патологій та станів пацієнтів, таких як супутні алергійні захворювання, ожиріння, вік, дія інгаляційних агентів на зміни рівнів цього показника. Дослідження сьогодення вивчають зміни складу індукованої мокротини та альвеолярного лаважу і виявляють в них маркери запалення [8, 73-75, 104]. Але даних досліджень в цій віковій групі дуже мало. Наукові праці освітлюють дані щодо ознак нейтрофільного запалення у індукованій мокротині [8, 75]. Дослідження складу мокротини під час проведення альвеолярного лаважу виявляє еозинофільний тип запалення [8]. Дані цих методик залишаються суперечливими та маловивченими. Проблемою сьогодення залишається розширення діагностичних методик щодо діагностики формування БА на етапі «дебюта».

1.3. Сучасний погляд на етіологію та патогенез бронхіальної астми

БА є найбільш поширеним хронічним захворюванням нижніх дихальних шляхів, що може призводити до обмежень у фізичному, емоційному, соціальному аспектах життя людини [11, 13, 44, 89, 105]. Серед дитячого населення зростає частка пацієнтів, що страждає на дану патологію [4, 8, 15, 81]. Основа патогенезу БА - це хронічне запалення, яке визначається варіабельним звуженням бронхів, що регулюється різноманітними клітинними елементами і медіаторами запалення [1, 11, 13]. При кожному хронічному процесі прогностично несприятливим є ранній дебют патології. Велику роль у розвитку та формуванні функцій бронхолегеневої системи відіграють екзо- і ендогенні чинники [3, 19, 58, 59, 60, 84, 106, 107]. Так, до екзогенних факторів можна

віднести тютюнопаління в родині, забруднення навколишнього середовища, наявність тварин в оселі, використання різних хімічних речовин у побуті [3, 18, 61, 105]. Усе перераховане відноситься до інгаляційних агентів, що сприяють патологічній перебудові дихальних шляхів. Окрім них виділяють преморбідні стани, які відіграють велику роль у формування захворювання. Антенатальний період розвитку дитини виділяють як важливий у формуванні організму [3, 10, 108-110]. Під час антенального періоду виділяють, так звані, критичні періоди, під час яких плід надзвичайно чутливий до дії різноманітних шкідливих чинників, особливо це стосується періоду імплантації заплідненої яйцеклітини та періоду плацентації [108, 109]. Шкідливий вплив у ці періоди призводить до різноманітних наслідків [108-110]. Існують наукові праці, які відзначають, що суттєве значення при формуванні даної патології має патологічний перебіг вагітності та пологів у матерів таких дітей [109, 110]. Також сучасні джерела надають відомості про те, що патологічний перебіг антенального періоду призводить до формування вроджених аномалій органів дихальної системи, легень, затримки розвитку плоду, патологічно зміненої реактивності організму дитини [108, 111]. Наявність у анамнезі частих ГРЗ на першому році життя може суттєво впливати на стан імунної системи дитини та формування організму в цілому, сприяти в подальшому розвитку хронічних захворювань бронхо – легеневої системі [3, 17, 23, 28, 91, 99]. Цей чинник також відіграє значний вплив на формування БА. Наукові джерела наводять відомості про зв'язок між частими ГРЗ в анамнезі у дітей з повторними БОС із формуванням хронічних запальних процесів бронхо-легеневої системи у багатьох регіонах світу [3, 93, 94, 96]. У сучасній літературі описані дані щодо раннього старту БОС як предиктору розвитку БА [3, 6, 99], впливу антибактеріальної терапії (АБТ) на розвиток імунної системи. Дослідження сьогодення вивчають взаємозв'язок між кратністю, дозуванням та періодами прийому АБТ вагітними жінками та дітьми грудного віку та розвитком рецидивуючих БОС із подальшим трансформуванням у БА [111-118]. Обтяжливий алергійний та спадковий анамнези мають велике значення як несприятливі чинники формування хронічного запалення бронхо-

легеневої системи [106, 119-121]. Після «дебюта» захворювання у ранньому дитинстві відбувається "перебудова" в дихальних шляхах, що описується в літературі як ремоделювання бронхо-легеневої системи [3, 18, 44]. Неприятливі чинники та екзо- та ендоагенти індукують гіперреактивність дихальних шляхів [44, 89]. Цей патологічний механізм призводить до обструкції бронхів, та як результат, формуються характерні для БА клінічні прояви - задишка, свистяче дихання, кашель, утруднення в грудях [26, 99]. До прогресування захворювання та формування саме хронічного запалення бронхо-легеневої системи призводить комбінація набряку, інфільтрації запальними клітинами, гіперсекреції слизу, скорочення гладких м'язів і епітеліальної десквамації [17, 44]. Таким чином, у дихальних шляхах виникають структурні зміни (гіперемія з підвищеною васкуляризацією субепітеліальних тканин, потовщення базальної мембрани і субепітеліальне осадження різних структурних білків), які призводять до втрати їх еластичності [21, 119].

БА в світовій літературі описується як гетерогенне захворювання. Доведено, що ця патологія має факт неоднорідності в розумінні патофізіологічних механізмів [120-122]. Сучасні науковці ввели поняття фенотипування БА [60, 89, 122]. Цей термін поширюється на будь-які ознаки організму, починаючи від первинних продуктів дії генів і закінчуючи особливостями зовнішньої будови, фізіологічних і патологічних процесів [89, 122]. Стосовно БА фенотипом прийнято виділення домінуючого підтипу запалення бронхо-легеневої системи. Виявлення та вивчення фенотипів БА було та залишається актуальним питанням для вітчизняних та зарубіжних дослідників.

Патогенез БА розглядають, у першу чергу, як IgE-опосередковані алергійні реакції, які являються наслідком змін у системі імунорегуляції [1, 13, 64]. Однією з перших при формуванні хронічної патології трансформується імунна система. Вона бере участь в алергічному запаленні бронхів завдяки антитіл-залежної і клітино-опосередкованої реакцій [123-125]. Відомо, що запалення при БА має системний характер, впливаючи не лише на систему дихання, викликає системний окислювальний стрес, дисфункцію ендотелію, продукцію цитокінів

[64, 124]. Усе це разом відіграє важливу роль у патогенетичних механізмах клітинного гомеостазу, асоціюючи тип імунної відповіді з переважною участю клонів Th-1 або Th-2-го типу. Під час вивчення патогенезу БА сучасні дослідники окремо виділяють патологічні механізми, які пов'язані з метаболізмом кисню. При наявності загострення БА, насамперед проявів бронхообструкції виявляють нестачу кисню та розвиток гіпоксії, яка має суттєвий вплив на перебіг патологічного процесу [126]. Серед існуючих робіт, можна відокреслити наукові праці, які доводять, що гіпоксія здатна викликати запальні реакції [126,127]. Відомо, що хронічна гіпоксія, яка має місце при тяжкому перебігу БА підвищує метаболічну активність із вивільненням цитокінів [40, 126, 127]. Таким чином, формується „замкнуте коло”, коли гіпоксія і запалення взаємостимулюють один одного. Ці ствердження суперечливі у сучасних дослідженнях та потребують подальшого вивчення. Метаболічні порушення під час формування БА мають значущу патогенетичну роль у розвитку бронхообструкції [13, 17]. Таким чином, наведені дані демонструють неоднорідність патогенетичних механізмів БА, багатофакторність механізмів формування запалення.

Незважаючи на велику кількість фенотипів БА основною ланкою в патогенезі вважається формування хронічного запалення [13, 29]. Велику роль у формуванні та прогресуванні БА віддають змінам ендотеліального компотенту аерогематичного бар'єру легень [48]. Для визначення адекватності функціонування ендотелію судин дослідники сьогодення оцінюють збалансоване співвідношення вазоактивних речовин. Таким чином, для оцінювання ендотеліальної функції вивчаються вазоконстриктори (ендотелін-1, ангіотензин II та інші) і вазоділятатори (оксид азоту, простагландин 12 брадикінін та інші) [46-49, 128]. Існують наукові праці, які визначають наявність ендотеліальної дисфункції при багатьох патологічних станах за рахунок визначення рівнів ФВ [51-56, 130-133]. Трагування змін у плазмі крові цього показника неоднозначні та суперечливі. Деякі дослідження стверджують, що дисфункція ендотелію призводить до змін концентрації ФВ у плазмі крові, інші

розцінюють зміни рівнів ФВ як першопричину, яка призводить до дисфункцій [55, 130-132]. Так чи інакше, наявність змін концентрацій ФВ у плазмі крові пацієнтів прямо або опосередковано вказує на ендотеліальну дисфункцію.

При хронічному запаленні, що лежить в основі БА, вивільняються різні ферменти, реактивний кисень, цитокіни, хемокіни, які впливають на функцію дихальних шляхів [62, 125]. Дослідники сьогодення вважають зміни цитокінового профілю маркером алергійного запалення бронхо-легеневої системи [63, 64, 68-70, 124, 125]. Зміни концентрацій протизапальних цитокінів у крові пацієнтів із БА, за даними літератури, вказують на направленість імунної відповіді за Th2-шляхом, тим самим підтверджуючи наявність алергійного запалення бронхо-легеневої системи [69, 70, 125]. Окрім визначення цитокінового профілю у сироватці крові сучасні наукові праці висвітлюють можливість оцінювання цих показників безпосередньо у вогнищі запалення з використанням неінвазійних методик дослідження, а саме у КПВ [71]. Однак серед дітей такі дослідження маловивчені та мають науковий і практичний інтерес.

1.4. Сучасний погляд на стан аерогематичного бар'єру легень

У сучасних джерелах поняття аерогематичного бар'єру легень є збірним і складається із структурних компонентів [33-37]. Головна функція, яку виконує ця структура, це забезпечення газообміну, а це є однією з життєво необхідних функцій організму [34, 37]. Процес дихання є сукупністю фізіологічних процесів, які забезпечують потрапляння кисню в організм та його подальше використання в біологічних реакціях окислення органічних сполук, а також видалення вуглекислого газу [35-37]. Безпосередній перехід із навколишнього середовища та перетворення кисню у необхідні організму сполуки відбувається саме через аерогематичний бар'єр легень [33-36]. Морфологічно ця структурна одиниця утворюється ендотеліальними клітинами і базальною мембраною капілярів, прошарками інтерстиціальної тканини, базальною мембраною епітелію,

епітеліоцитами (І типу - плоскими, що вистилають 95% структур, і ІІ типу - великими, округлими клітинами з зернистою цитоплазмою) [33-35]. Існує багато наукових праць, які доводять наявність патологічних змін цієї морфологічної структури при багатьох патологічних станах [35-37]. Однією із структур аерогематичного бар'єру легень є ендотелій судин, якому на даному етапі приділяється велика увага дослідників. Ураховуючи, що ендотелій судин виконує значну кількість різноманітних функцій і може впливати на функціонування інших органів та систем, важливим є питання щодо діагностики його функції.

У сучасній літературі існують роботи, які присвячені ендотеліальній дисфункції у педіатричних пацієнтів із гострими та хронічними захворюваннями бронхо-легеневої системи [48, 51-54]. Наявні праці, які доводять порушення цього шару аерогематичного бар'єру легень у пацієнтів із респіраторним дистрес синдромом та пневмонією [53, 54]. Дослідники виявляють ендотеліальну дисфункцію у дорослого населення при хронічних захворювань легень, інфекційних захворюваннях дихальних шляхів та БА [48, 132]. Широко вивчаються різноманітні маркери ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із БА. Сучасні дослідження виявляють ендотеліальну дисфункцію шляхом вивчення вмісту метаболітів азоту, який є основним регулятором судинного тонуусу [129, 130]. Також вивчено, що регуляція росту та ремоделювання судин відбувається за рахунок активації ендотеліна-1, фактору росту судинного ендотелію (VEGF), тромбоцитарного фактору росту (PDGF), трансформуючого ростового фактору α (TGF- α), ангіотензину II, фактору росту фібробластів (FGF) та пригнічення вазодилатуючих речовин (оксиду азоту та простагландину 12) [128]. Це вказує, що формування хронічного запалення бронхолегеневої системи впливає на функціонування ендотеліального шару аерогематичного бар'єру легень.

У сучасній літературі вивчається стан епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень. Дослідження виявляють зміни у КПВ, які підтверджують наявність патологічних процесів безпосередньо в епітеліальному шарі [76, 131-133]. Існують докази, що рівні ІЛ-4 та ІЛ-13 підвищуються у КПВ

дорослих пацієнтів хворих на БА, що розглядається як прояв хронічного алергійного запалення [69, 71]. Вивчення стану епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень у дітей залишається актуальним.

На даному етапі залишається відкритим питання щодо стану аерогематичного бар'єру легень при формуванні хронічного алергійного запалення, а саме при БА. Це потребує розширення подальшого діагностичного пошуку та вивчення.

Висновки до розділу 1.

Діагностування БА у дітей на сучасному етапі залишається актуальною проблемою. Цей факт обумовлений тим, що встановлення діагнозу у пацієнтів віком до 6 років ґрунтується здебільшого лише на клініко-анамнестичних даних. Питання стосовно механізмів патогенезу та фенотипів запалення бронхо-легеневої системи при БА залишається маловивченим і потребує подальшого наукового пошуку та вирішення. Вивчення стану аерогематичного бар'єру легень, а саме оцінка змін у вогнищі запалення, може надати додаткову інформацію стосовно розвитку патологічного процесу та його прогресування.

Для визначення стану епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень шляхом вивчення маркерів запалення найбільш вживаною є неінвазійна методика дослідження КПВ.

Представлені дані, безсумнівно, свідчать про багатоплановість порушень функціонального стану кожного шару аерогематичного бар'єру легень. Вивчаючи літературні дані не виявлено робіт, у яких би були чітко представлені всі ланки механізмів впливу на епітеліальний та ендотеліальний компоненти аерогематичного бар'єру легень у дітей. Це спонукало нас до проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилися впродовж 2015-2020 рр. в умовах педіатричного, пульмонологічного та відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «Харківської клінічної дитячої лікарні № 16» (головний лікар – Харченко Т.В.), що є клінічною базою кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету (завідувач кафедри - професор, д.мед.н. Макєєва Н.І.), а також на базі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (завідувач – Іваненко Т.О.).

2.1. Об'єкт дослідження

До програми обстеження було залучено 305 дітей (195 хлопчиків та 110 дівчаток) віком від 1 до 18 років із повторними епізодами БОС.

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №1 від 01.02.2017) визначено, що дане дослідження відповідало етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях. 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» (ст. 7,8,12, 1996), настанови ІСН GCP (2008), GLP (2002), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «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. Батьки пацієнтів були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень.

Обстеження проводилось у перші дні БОС та загострення БА та після зникнення клінічних проявів, а саме: задишки, проявів кашлю, аускультативних даних обструкції дихальних шляхів. Встановлення діагнозу та проведення

обстеження дітям проводилось згідно протоколів лікування дітей із БОС №18 від 13.01.2005 р. та протоколів лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Також до уваги брались рекомендації GINA 2019.

До групи контролю увійшло 25 практично здорових дітей відповідного віку та статті, які не мали скарг, клінічних та лабораторних ознак будь-якого захворювання впродовж останніх 3 місяців та не мали хронічних захворювань.

Дослідження складалось із трьох етапів. На першому етапі (лютий 2015 року – травень 2015 року) 305 дітям, що надходили до лікарні із повторними епізодами БОС, було проведено анкетування для виявлення несприятливих анамнестичних чинників. Серед цих дітей, 122 пацієнта із повторними епізодами БОС та БА увійшли до другого етапу дослідження. Пацієнтів було відібрано за відповідністю критеріям включення та критеріям виключення. Критерії включення: підписання інформованої згоди батьками пацієнта; вік дітей від 1,5 до 7 років; поточний третій та більше епізод БОС при обстеженні. Критерії виключення: вроджені та хронічні вади серцево-легеневої системи, неврологічні захворювання; спадкові захворювання, що призводять до змін у роботі дихальних шляхів, включаючи муковісцидоз; доведений або ймовірний імунodefіцит; доведена або підозрювана гостра або хронічна бактеріальна інфекція, включаючи інфекцію ротової порожнини та дихальних шляхів; передбачувані або підтверджені дані про гастроєзофагальний рефлюкс; пацієнти із передбачуваною або підтвердженою пневмонією, попереднє лікування антилейкотрієновими препаратами або системними кортикостероїдами, обстеження пацієнтів до проведення терапії вазоактивними препаратами у складі парентерального введення глюкокортикоїдів та ксантинів та можливість обстеження після 48-72 годин після проведення вазоактивної терапії, хвороба Віллебранда.

Пацієнти другого етапу дослідження, що не мали на час обстеження встановленого діагнозу БА увійшли до третього етапу дослідження (травень 2015

року - травень 2020 року). Було проведено повторне оцінювання критеріїв включення та виключення до дослідження та оцінка анамнестичних даних за цей період. Проведено обстеження з метою верифікації діагнозу БА на момент повторного огляду. Пацієнти цієї групи були повторно розподілено в залежності від діагностованої за цей період БА.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методи верифікації діагнозу

Основним методом верифікації діагнозів було вивчення клінічних та анамнестичних даних, згідно рекомендаціям GINA 2019 та протоколів лікування дітей з БОС №18 від 13.01.2005 р. та протоколів лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».

Ретельно вивчалися анамнестичні дані, а саме: особливості перебігу вагітності (загроза переривання вагітності у різні триместри, наявність TORCH – інфекції та гострих або загострення хронічних захворювань респіраторного тракту у матерів під час вагітності), також враховуючи триместр пологів (передчасні пологи, пологи шляхом операції кесарева розтину), наявність ЗВУР, асфіксія під час пологів, захворювання нижніх дихальних шляхів у періоді новонародженості, проведення ШВЛ в періоді новонародженості, раннє штучне вигодовування, часті гострі респіраторні захворювання (5 та більше разів за рік) впродовж першого року життя, використання антибактеріальної терапії, дебют алергопатології та перших епізодів БОС на першому році життя, наявність супутніх алергійних захворювань (АД та АР), наявність супутньої ЛОР-патології, обтяжений сімейний анамнез щодо алергійних станів. Досліджувався соціально – побутовий анамнез, а саме: наявність тютюнопаління в родині, проживання тварин в оселі. Вивчення анамнезу проводилось завдяки анкетування батьків та хворих. Для проведення анкетування використовувалась анкета-опитувальник «Визначення

ризик у формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому», авторське свідоцтво № 84304 від 14.01.2019р.

Проводилось ретельне фізикальне обстеження з оцінкою фізичного розвитку, яка проводилась згідно класифікації ВООЗ із розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) в модифікації Qutelet за наступною формулою: маса тіла (кг)/зріст (м²) [134].

Клінічні дослідження крові та сечі виконувались за загальноприйнятими методиками (В.Е. Предтеченський, 1960) та з використанням гематологічного аналізатора ВС-5500 методом вимірювання фотометричним з використанням лазерної технології та кондуктометрично.

Для ідентифікації патогенної мікрофлори проводили мікробіологічне обстеження зіву: засів на тверді й рідкі середовища з наступним виділенням збудника. Мазок із зіву брали натще, до проведення гігієнічних процедур. Після фіксації язика шпателем, стерильним тампоном між дужками мигдалин, язика, задній стінці глотки відбирали матеріал. Стерильний тампон із зразком переносили до пробірки із середовищем.

Імунологічні обстеження включали дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу. Визначалися субпопуляції Т- і В-лімфоцитів в абсолютних та відносних величинах методом їх визначення за допомогою діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна), рівнів IgA, IgM, IgG сироватки крові методом G.Mancini та співавт.(1965) за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген» (МЗ РФ Росія), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом V.Haskova (1978), показники фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів) за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру, NST-тесту за Стюарт (1975) в модифікації Б.С. Нагосва (1983)). Рівень мієлопероксидази (МП) за Грехем Кноль (1974), лізосомально-катіонних білків (ЛКБ) за М.Г.Шубич (1974). Рівень загального IgE у сироватці

крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою набору «ИФА-общий IgE» (Росія).

2.2.2. Методика дослідження конденсату повітря, що видихається

Пристрій збирання КПВ був сконструйований за допомогою переносної скляної трубки у відповідності зі стандартами збору матеріалу. Скляну трубку охолоджували, оточуючи її сумішшю холодоагентів для отримання температури, що досягала від -5°C до -10°C . У скляній трубці повітря, що видихається, конденсувалося у вигляді рідини об'ємом 0,2-0,3 мл. Після закінчення процедури збору скляну пробірку від'єднували, і зразок негайно поміщали у середовище, де він зберігався до дослідження при -70°C (MODEL: 5809 / ULT390-10V REVCO з 230V/50HZ, № 300390987). Пристрій має ручне регулювання температури. Усі забори зразків були зроблені у проміжок часу від 8:30 до 09:30. Пацієнти мали затискач для носа, що попереджало забрудненню виділеннями зі слизової оболонки носа, та запобігало можливості виконання вдиху або видиху через порожнину носа. Дітям старшим за три роки збір конденсату проводився через системи з одноразовим мундштуком, який під'єднувався до одностороннього клапану видиху, щоб запобігти впливу вдиху на конденсат. Та для суб'єктів молодше двох років використовувався клапан видиху з інгаляційною маскою.

Визначення рівнів ЗФЛ у КПВ виконувалось спектрофотометрично, методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) за допомогою спектрофотометру СФ-46 (Н.А. Ізмайловим і М.С. Шрайбер у 1938 р.). Принцип методу ґрунтується на розділенні суміші фосфоліпідів між двома фазами – рухомою та нерухомою. У методі ТШХ нерухома тверда фаза тонким шаром наноситься на пластинку. У 2–3 см від краю пластинки на стартову лінію наносять пробу речовини і край пластинки занурюють у розчинник, який діє як рухлива фаза. Під дією капілярних сил розчинник рухається уздовж шару сорбента та з різною швидкістю переносить компоненти суміші, що приводить до їх розділення.

Дифузія в тонкому шарі відбувається у поздовжньому та поперечному напрямках. Сорбційні властивості системи в ТШХ характеризуються хроматографічною рухливістю, тобто величиною R_f , яка розраховується з результатів експерименту згідно рівняння: $R_f = X_i / X_f$, де

X_i – відстань від стартової лінії до центра зони 1-го компонента;

X_f – відстань від стартової лінії, яку пройшов розчинник.

Після прояву хроматограми починали ідентифікацію речовин і подальший аналіз. Найбільш загальний підхід до якісного аналізу заснований на значеннях R_f . Кількісні визначення зроблено безпосередньо на пластинці, вимірено площу плями та по заздалегідь побудованому градууювальному графіку знайдено кількість речовини.

Рівні ІЛ-4 і ІЛ-13 у КПВ визначались методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human IL-4, "Вектор Бест-Україна", номер каталогу: А-8754 та Human IL-13, eBioscience (Bender MedSystems), номер каталогу: BMS231-3, США.

2.2.3. Методи оцінки стану ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень

Зразки сироватки та плазми крові відбирались під час рутинного обстеження дітей до проведення терапії, у тому числі вазоактивними препаратами. Зразки плазми та сироватки крові після зникнення клінічних проявів бронхообструкції дихальних шляхів проводились після 48-72 годин по закінченню введення медикаментів. Матеріал - кров відбиралась у ранкові години, натще, шляхом проведення венепункції або венозного катетера при його наявності. Матеріал відбирався у спеціальні пробірки. Для відбору плазми використовувались пробірки із антикоагулянтом K2ADTA та K3ADTA, для відбору сироватки крові використовувались пробірки без наповнювачів. Центрифугування для отримання плазми крові проводилось 8-12 хв. 3000 об/хв. Для отримання сироватки крові центрифугування проводилось на 2000-2500

об/хв. впродовж 15-20 хв. Після центрифугування матеріали містилися в одноразові пробірки та зберігались при температурі -70°C .

Визначення рівнів ФВ проводилось за допомогою ристоцетинового тесту методом агрегації (Macfarlane, 1975 р.). Метод «ристоцетин-кофакторної системи» засновано на здатності ристоцетину викликати агрегацію тромбоцитів під час реакції, залежної від наявності/відсутності мультимерів ФВ із високою молекулярною вагою. Цим методом виявляється активність ФВ шляхом змінення швидкості та ступеня аглютинації в суспензії тромбоцитів у відповідь на фіксовану дозу ристоцетина. Доза ристоцетину становить 1 мг / мл після додавання послідовно розведеної плазми. У всіх розведеннях плазми-калібратора визначають активність ФВ. На осі X за логарифмічною шкалою відкладають активність ФВ у %, а на осі Y - час утворення агглютинати в секундах. Використовуючи калібрувальний графік і значення часу утворення агглютинати в зразку, який досліджували, визначали активність ФВ у %.

Рівень γ -ІН у сироватці крові вивчали методом імуноферментного аналізу за допомогою комерційних наборів Human γ -інтерферон, "Вектор Бест-Україна", номер каталогу: А-8752.

2.3. Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних пакетів „EXCELL FOR WINDOWS”, програми StatSoft STATISTICA Версії 7 (Tulsa, OK) та статистичного програмного забезпечення MedCalc (версії 17.2). Для проведення тесту на відповідність розподілу вибірки (закону Гауса) було використано тест Шапіро-Вілка, а також вивчено гістограму і графік q-q. Для вибірок, у яких розподіл був відмінним від закону Гауса, визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння якісних показників використовувався χ^2 , точний критерій Фішера. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Різницю

параметрів, що порівнювали за двома точками вважали статистично значущою при $p < 0,05$. При порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більше 2 точок, використовували Н критерій дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса (KW), а відмінності вважали вірогідними з врахуванням поправки Бонферроні (при $p^* = p/k$, де k – кількість парних порівнянь). При порівнянні декількох груп із загальним контролем поправку Бонферроні обчислювали за формулою $p^* = p/m-1$, де m – число груп в експерименті. Для порівняння двох залежних вибірок використовували непараметричний критерій Вілкоксона (T). Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували критерій χ^2 Пірсона (точний критерій Фішера у випадку таблиць 2×2). За допомогою нормованого значення коефіцієнту Пірсона (C') проведено оцінювання сили зв'язку між обраними чинниками. Інтерпретацію одержаних значень статистичних критеріїв здійснено за рекомендаціями Rea & Parker. Проводили аналіз формування відносного ризику (RR) виникнення події, визначено 95% інтервал надійності. Побудова прогностичних кривих ROC аналізу будувалася для змінних із метою визначення оптимальних значень «відсікання» для прогнозування кінцевої точки. Статистичні значення «відсікання» розраховувались шляхом мінімізації відстані між точкою зі специфічністю = 1, чутливістю = 1 та різними точками на кривій ROC. При аналізі ROC, як що площа під кривою (AUC) дорівнювала 1,0, це вказувало на ідеальну дискримінацію, тоді як площа 0,5 - на те, що тест дискримінує не краще випадковості. Точка «відсікання» кожної змінної, чутливість, специфічність, коефіцієнт позитивної ймовірності (+ LR), коефіцієнт негативної ймовірності (-LR) цієї точки «відсікання» були отримані за допомогою Youden index. Для визначення найбільш надійного інструменту скринінгу серед цих чотирьох змінних було проведено попарне порівняння цих змінних шляхом визначення відмінностей між площею під кривою методом Hanley and McNeil.

Використані різноманітні статистичні методи й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) із

високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики.

2.4. Дизайн дослідження

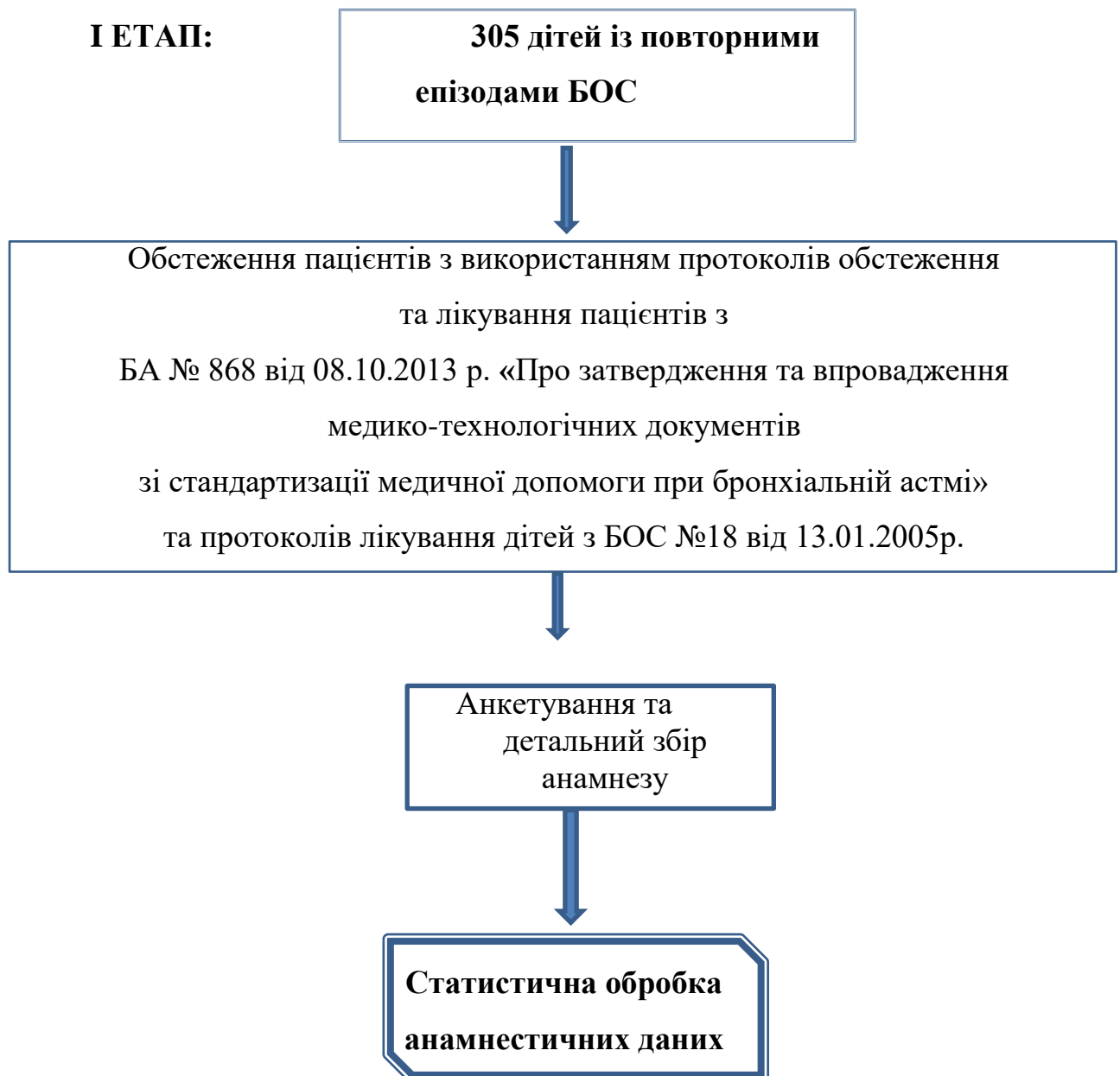
Дослідження проводилось з лютого 2015 року по травень 2020 року в умовах педіатричного, пульмонологічного та відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «Харківської міської клінічної дитячої лікарні № 16» (головний лікар – Т.В. Харченко) базі кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Дослідження було поздовжнім когортним та складалось з трьох етапів (рис 2.1). Перший етап був проведений з лютого 2015 року по травень 2015 року. Другий етап проводився паралельно з першим етапом та був виконаний з лютого 2015 року по травень 2015 року. Третій етап складався з динамічного нагляду та обстеження пацієнтів та зайняв термін з травня 2015 року по травень 2020р.

На першому етапі дослідження під наглядом знаходились 305 дітей віком від 1 до 18 років, які мали в анамнезі повторні епізоди бронхообструкції та надходили на обстеження й лікування до стаціонару. Усім дітям проводилось обстеження та лікування згідно протоколів лікування дітей із БОС №18 від 13.01.2005 р. та протоколів лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Окрім стандартних методів обстеження було проведено анкетування (див. рис. 2.1а). До другого етапу дослідження увійшли 122 дитини з повторними епізодами БОС віком від 1,5 до 7 років (74 хлопчика та 43 дівчинки). Дітей було відібрано згідно критеріїв включення та виключення. Обов'язковим критерієм відбору було підписання батьками інформованої згоди на участь дитини у дослідженні. Залежно від

встановленого діагнозу та кількості епізодів бронхообструкції в анамнезі, пацієнти були розподілені на три групи.

До 1-ої групи увійшло 40 дітей, що мали в анамнезі три епізоди бронхообструкції дихальних шляхів; до 2-ої групи – 56 хворих, які мали чотири – п'ять епізодів бронхообструкції, та до 3-ої групи увійшло 26 пацієнтів із середньо-тяжким персистуючим перебігом БА (див. рис. 2.1б).

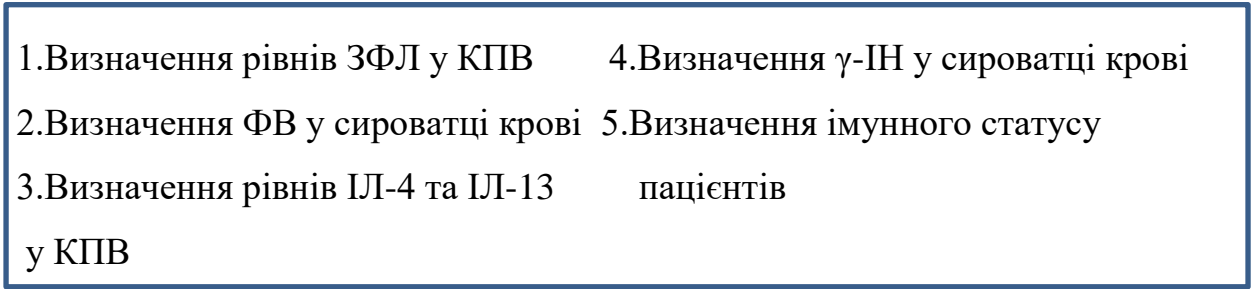


а)

продовження рисунка 2.1.

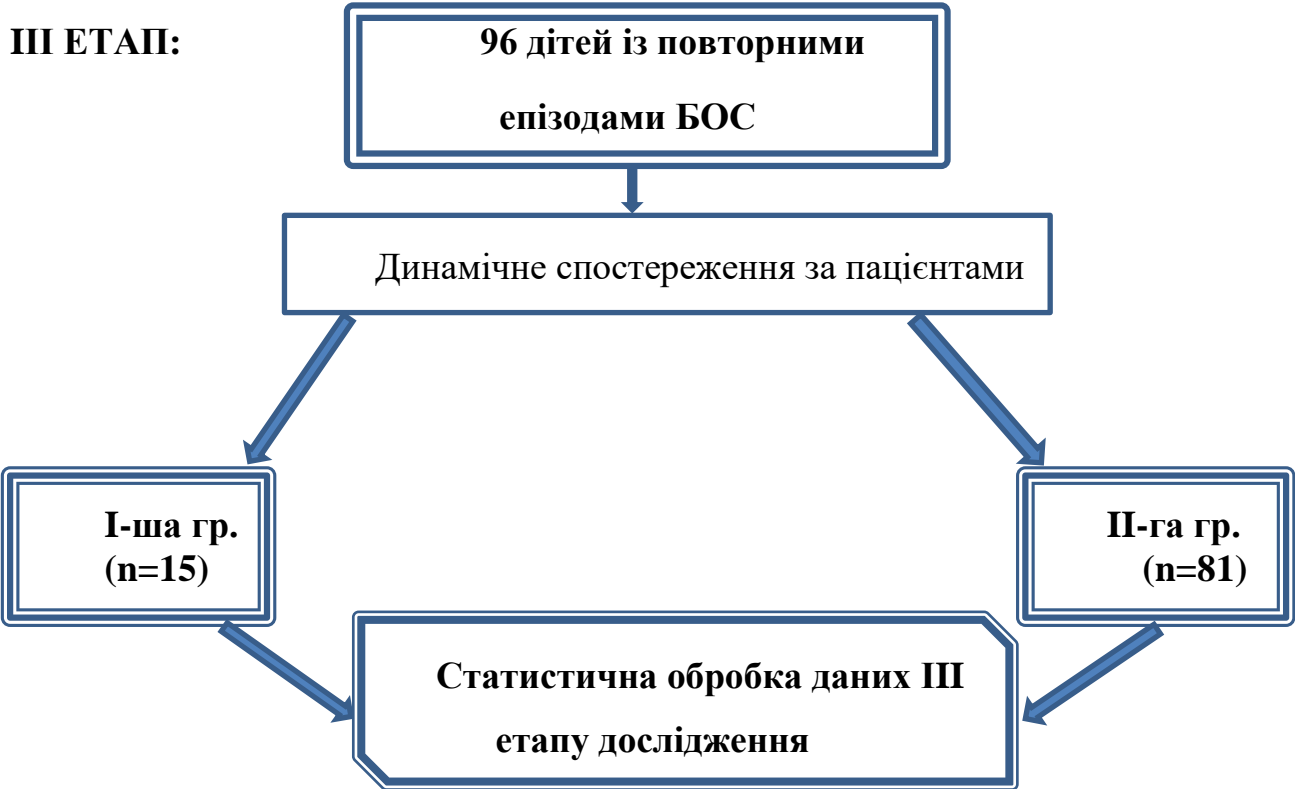
II ЕТАП

продовження рисунка 2.1.



б)

III ЕТАП:



в)

Рисунок 2.1. Дизайн дослідження: а) I етап, б) II етап, в) III етап.

Окрім стандартних методик обстеження дітям проводився збір КПВ та сироватки крові в перші дні проявів бронхообструкції та повторно на 10—14

день після проведеного лікування і зникнення клінічних проявів (кашель, задишка, тахіпноє, подовжений видих та інші фізікальні прояви бронхообструкції) (див. рис. 2.1б). До третього етапу дослідження перейшли пацієнти 1-ої та 2-ої груп другого етапу, яким повторно було проведено визначення відповідності критеріям включення та виключення. Батьки пацієнтів підписали інформовану згоду на продовження участі дітей у дослідженні. Проводилось динамічне спостереження за пацієнтами з метою верифікації діагнозу БА. Серед 96 дітей із повторними епізодами бронхообструкції, виділено дві групи. До I групи увійшло 15 пацієнтів, яким за період дослідження було встановлено діагноз БА, та до II групи - 81 пацієнт, що мали повторні епізоди БОС транзиторного характеру (див. рис. 2.1в).

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ІЗ ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ

3.1. Загальна характеристика хворих на першому етапі дослідження

Проведений аналіз розподілу хворих за статтю не виявив статистично значущих відмінностей серед обстежених (усі $p > 0,05$) (рис. 3.1). Вивчення вікових закономірностей серед дітей із повторними епізодами БОС з'ясувало, що найбільш численними групами були діти раннього та дошкільного віку ($(31,6 \pm 2,7)\%$ і $(31,4 \pm 2,6)\%$, відповідно, $p < 0,001$). Це дозволяє зробити висновок про поступове зменшення розповсюдженості цієї патології з віком (див. рис. 3.1). Отримані нами дані узгоджуються з літературними ствердженнями, що біля 35% віком до 6 років мають прояви рецидивів БОС [17].

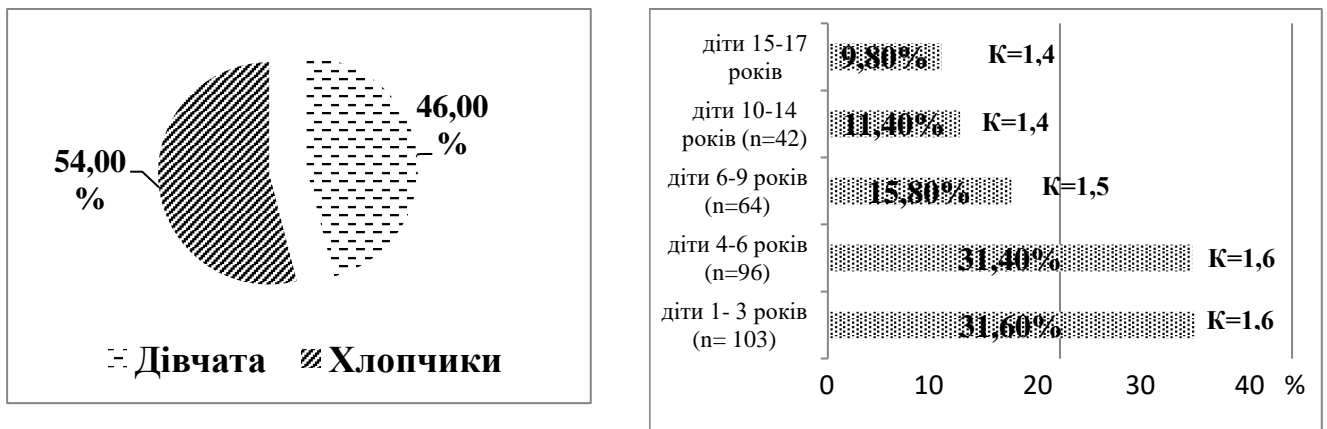


Рисунок 3.1. Розподіл дітей із повторними епізодами БОС за віком та статтю.

Примітка. $K = \frac{\text{питома вага хлопчиків}}{\text{питома вага дівчаток}}$ (тут і далі в рисунках і таблицях).

Аналізуючи можливі чинники, які несприятливо впливали на розвиток дитини, детально вивчався преморбідний фон пацієнтів. У анамнезі більшості пацієнтів $(67,5 \pm 2,7)\%$ було виявлено, що у матерів вагітність перебігала з наявністю патологічних станів. Патологія вагітності була представлена

різноманітними проявами, при цьому гестози мали $(37,5 \pm 2,8)\%$ матерів, загрозу переривання вагітності – $(38,7 \pm 2,8)\%$ та $(28,9 \pm 2,6)\%$ - мали прояви ГРЗ. Частота патологій була неоднорідною щодо розподілення за періодам вагітності. Ураховуючи, що у переважної кількості матерів несприятливі чинники діяли на плод у першій половині вагітності (табл. 3.1), можна припустити наявність вагатого впливу цих чинників на формування дихальної системи саме на ранніх етапах вагітності. Ці дані узгоджуються з сучасними літературними даними [3, 116, 117].

Таблиця 3.1.

Характеристика акушерського анамнезу матерів обстежених дітей із повторними епізодами БОС

Дані анамнезу	Частота в % від загального числа обстежених ($p\% \pm s_p\%$)
1	2
Патологія першої половини вагітності:	41,3 \pm 2,8
- гестоз	24,6 \pm 2,5
- загроза переривання вагітності	18,3 \pm 2,2
- ГРВІ або інші захворювання	14,2 \pm 1,9
Патологія другої половини вагітності:	26,2 \pm 2,5
- прееклампсія	12,9 \pm 1,9
- загроза передчасних пологів	20,4 \pm 2,3
- ГРВІ або інші захворювання	14,7 \pm 2,0
Патологія пологів:	12,1 \pm 1,9
- передчасні пологи	11,3 \pm 1,8
- кесарів розтин	
Асфіксія тяжкого ступеня	8,9 \pm 1,6

Примітка. $sp\%$ - статистична похибка вибіркової долі, що виражена в відсотках (тут і далі в таблицях)

Можна розцінювати, що результатом патологічного перебігу інтранатального періоду стало діагностування у 27/305 (8,9%) пацієнтів асфіксії тяжкого ступеня при народженні, що потребувало проведення реанімаційних заходів у пологовій залі (див. табл. 3.1). Не виключено, що хронічна гіпоксія плоду та тяжка асфіксія могли призвести до формування патології

респіраторного тракту в цих дітей [3, 10, 109]. Треба зазначити, що серед цих пацієнтів 9/27 (33,3%) дітей потребували короткочасного проведення ШВЛ, а 7/27 (25,9%) пацієнтів знаходились на протезуванні функції дихання впродовж першого місяця життя. 21/27 (77,8%) дитина після перенесеної асфіксії тяжкого ступеня потребувала проведення оксигенотерапії. Вочевидь, усі ці чинники несприятливо впливають на слизові оболонки бронхо-легеневої та сурфактантної систем, що, ймовірно, знайшло своє відображення під час формування патології дихальних шляхів пацієнтів.

Ще одним із чинників, які мають вплив на формування патології бронхо-легеневої системи, вважають обтяжену спадковість [17, 121]. Був детально розглянутий сімейний анамнез із визначення стану здоров'я батьків та найближчих родичів (брати та сестри). Найвищу питому вагу серед обтяженої спадковості мали алергійні захворювання як загалом серед родичів ($23,3 \pm 2,4\%$), так і безпосередньо серед батьків ($17,3 \pm 2,2\%$). Це дає право припустити, що саме обтяжений алергійний анамнез має свою прогностичну значущість у дітей із повторними епізодами БОС. Зроблене припущення не суперечить літературним даним [11, 17, 121].

Істотним для характеристики обстежених було визначення нозологічних форм, представлених серед дітей із повторними епізодами БОС. Серед цих захворювань, окрім астми, зустрічаються спадкові та вроджені вади, патологія гастроєзафагальної зони, вроджені та набуті вади серця і магістральних судин, інші. Серед обстежених дітей переважну кількість 205/305 ($(67,2 \pm 2,7)\%$, $p = 0,0000$) склали пацієнти, які мали БОС і знаходились на лікуванні та обстеженні з діагнозом гострого обструктивного бронхіту (рис. 3.2). Серед них 67/205 ($32,7 \pm 3,3\%$) становили діти, що переносили БОС на тлі гострих респіраторних захворювань. У 138/205 ($67,3 \pm 3,3\%$) хворих відмічалися повторні епізоди БОС, але не було встановленого діагнозу БА. Саме ця підгрупа дітей потребувала подальшого нагляду з метою верифікації генезу повторних епізодів БОС. Серед цієї підгрупи обстежених виявлені пацієнти 37/138 ($26,8 \pm 3,8\%$), що

мали не більше 2-х епізодів БОС. Переважну кількість 96/138 ($69,6 \pm 3,9$)% склали пацієнти, що в анамнезі мали від 3-х до 5 епізодів БОС. Лише у 5/138 ($3,6 \pm 1,6$)% хворих кількість епізодів БОС перевищувала 5 в анамнезі.

На другому місці за частотою 59/305 (19,3%) становили діти із встановленим діагнозом БА. Серед цих пацієнтів переважну кількість 53/59 ($89,8 \pm 3,9$ %, $p = 0,0000$) становили хворі з середньо тяжким персистуючим перебігом захворювання та 6/59 ($10,2 \pm 3,9$ %) - тяжкий персистуючий перебіг БА (див. рис. 3.2).

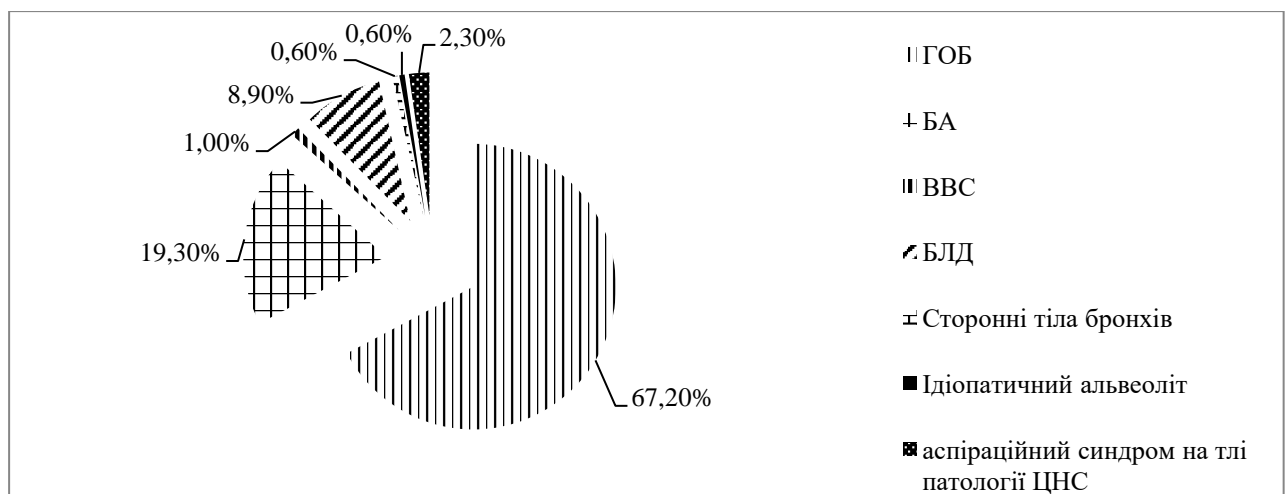


Рисунок 3.2. Нозологічна структура пацієнтів із повторними епізодами БОС.

Примітки. ГРЗ- гострі респіраторні захворювання; ВВС- вроджені вади серця; БЛД- бронхо легенева дисплазія

У 41/305 ($13,4 \pm 1,9$ %) пацієнтів були діагностовані різноманітні хронічні та гострі захворювання, де БОС є одним із головних клінічних синдромів. У 2 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний альвеоліт, у 2 дітей – наявність сторонніх тіл бронхів. Виявлено 27/305 ($8,9 \pm 1,6$ %) дітей із бронхо-легеневою дисплазією (БЛД), 3/305 ($1,0 \pm 0,5$ %) – із вродженими вадами серця (ВВС), 7/305 ($2,3 \pm 0,8$ %) дітей із вродженою вадою центральної нервової системи, які мали БОС та тлі аспіраційного синдрому (див. рис. 3.2).

Аналіз даної вибірки виявив, що найбільшу питому вагу серед пацієнтів із бронхообструкцією займає БОС алергійного та інфекційного генезу. Це не суперечить сучасним клінічним дослідженням та науковим працям [60, 88, 90].

3.2. Загальна характеристика хворих на другому етапі дослідження

Участь у другому етапі дослідження запропоновано 138 пацієнтам, які мали повторні епізоди БОС і не мали встановленого діагнозу БА, та 26 пацієнтам із діагнозом БА. У результаті визначення відповідності критеріям включення та виключення було відібрано 122 дитини. Пацієнтів розподілено на групи залежно від нозологічної форми і кількості епізодів БОС в анамнезі: 1-а група – 40 дітей, які мали в анамнезі три епізоди бронхообструкції дихальних шляхів; 2-а група – 56 хворих, що мали чотири – п'ять епізодів бронхообструкції, та 3-я групи – 26 пацієнтів із середньо-тяжким персистуючим перебігом БА.

Таблиця 3.2.

Розподіл хворих із повторними епізодами БОС за віком та статтю

Вік Стать	від 1 року 5 міс. 29 днів - до 2 років 11 міс. 29 днів		від 3 років - до 6 років 11 міс. 29 днів		Усього	
	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %
Хлопчики	38	31,1±3,9	34	27,9±4,2	72	59,0±4,5*
Дівчата	23	18,8±3,5	27	22,1±3,4	54	40,9±4,5*
Усього	61	50,0±4,5*	61	50,0±4,5*	122	100,0±0,01*
К	1,6		1,2		1,3	

Примітки: 1. n – кількість спостережень (тут та далі в рисунках і таблицях);

2. * - від загальної кількості хворих.

Розподіл дітей із повторними епізодами БОС за віком та статтю представлені в табл. 3.2. Розподіл хворих за віком проведений з урахуванням періодизації дитячого віку Н.П. Гундобіна у модифікації А.В. Мазуріна, І.М. Воронцова [134].

Аналізуючи вікові закономірності та статевий диморфізм встановлено, що серед загальної кількості обстежених дітей не визначено достовірної різниці як за статтю ($p = 0,0621$), так і за віком ($p = 0,0897$).

При вивченні розподілу дітей із повторними епізодами БОС за статевим диморфізмом та віковими закономірностями визначено (табл.3.3), що серед пацієнтів 2-ої групи переважали діти раннього віку ($p = 0,0434$), при цьому вірогідної різниці за статтю не було ($p = 0,0647$).

Таблиця 3.3.

Розподіл хворих із повторними епізодами БОС за віком та статтю

Вік Стать		від 1 року 5 міс. 29 днів - до 2 років 11 міс. 29 днів		від 3 років - до 6 років 11 міс. 29 днів		Усього	
		n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$
1-а гр.	Хлопчики	13	$32,5 \pm 7,4$	10	$25,0 \pm 6,8$	23	$57,5 \pm 7,8^*$
	Дівчатка	9	$22,5 \pm 6,6$	8	$20,0 \pm 6,3$	17	$42,5 \pm 7,8^*$
	Усього	22	$55,0 \pm 7,9^*$	18	$45,0 \pm 7,9^*$	40	
	К	1,4		1,2		1,3	
2-а гр.	Хлопчики	21	$37,5 \pm 6,5$	13	$23,2 \pm 5,6$	34	$60,7 \pm 6,5^*$
	Дівчатка	12	$21,4 \pm 5,5$	10	$17,8 \pm 5,1$	22	$39,3 \pm 6,5^*$
	Усього	33	$58,9 \pm 6,6^*$	23	$41,0 \pm 6,6^*$	56	
	К	1,7		1,3		1,5	
3-я гр.	Хлопчики	4	$15,4 \pm 7,1$	11	$42,3 \pm 9,7$	15	$57,7 \pm 9,7^*$
	Дівчатка	2	$7,7 \pm 5,2$	9	$34,6 \pm 9,3$	11	$42,3 \pm 9,7^*$
	Усього	6	$23,1 \pm 8,3^*$	20	$76,9 \pm 8,3^*$	26	
	К	2		1,2		1,4	

Примітка. * - від загальної кількості дітей відповідної групи

Серед дітей 3-ої групи переважну кількість становили діти дошкільного віку (3-6 років 11 міс. 29 днів) ($p = 0,0003$), у той час як за статтю достовірної різниці не встановлено ($p = 0,6063$). Численними джерелами літератури ці данні підтверджуються [17, 26, 99], тобто відзначається превалювання дітей дошкільного віку серед цієї когорти хворих, що пов'язано із труднощами діагностики БА, що, в свою чергу, призводить до гіподіагностики цього захворювання у пацієнтів віком до п'яти років [26, 27, 29, 83].

Під час проведення анкетування батьків пацієнтів, з метою визначення можливих чинників ризику формування БА, ретельно вивчався преморбідний стан дітей.

Аналіз перебігу антенатального періоду з'ясував, що третина матерів ($(36,9 \pm 4,3)\%$) мала супутню гостру респіраторну патологію: у першому триместрі – $(25,4 \pm 3,9)\%$, у другому триместрі – $(8,2 \pm 2,5)\%$, у третьому триместрі – лише $(3,2 \pm 1,5)\%$. Але в будь-якому разі, несприятливий чинник негативно впливав на процеси формування, дозрівання легень та стан імунної системи організму, що формувався.

Привертає на себе увагу той факт, що переважна кількість пацієнтів ($76,9\%$, $p_{1-3} = 0,0000$, $p_{2-3} = 0,0000$, $p_{1-2} = 0,0344$), матері яких мали несприятливий перебіг першого триместру вагітності, відносилась до 3-ої групи (рис. 3.3). Частота перенесеної бронхолегеневої патології матір'ю пацієнтів під час вагітності у другому та третьому триместрах була незначною та вірогідно не відрізнялась між усіма групами ($p_{1-3} = 0,1235$, $p_{2-3} = 1,0000$, $p_{1-2} = 0,0970$; $p_{1-3} = 0,6313$, $p_{2-3} = 0,8146$, $p_{1-2} = 0,7614$, відповідно) (див. рис. 3.3).

Проводячи подальший пошук можливих джерел розвитку та формування БА вивчались інші чинники ризику, які впливали на антенатальний та післяпологовий періоди пацієнтів. 3/122 $(2,4 \pm 1,4)\%$ дітей були народженні передчасно, 11/122 $(9,0 \pm 2,6)\%$ пацієнтів народжені шляхом кесарівського розтину. Асфіксію тяжкого ступеня під час пологів діагностовано у 2/122

((1,6 ± 1,1)%) дітей, 3/122 ((2,4 ± 1,4)%) хворих потребували проведення ШВЛ у пологовій залі.

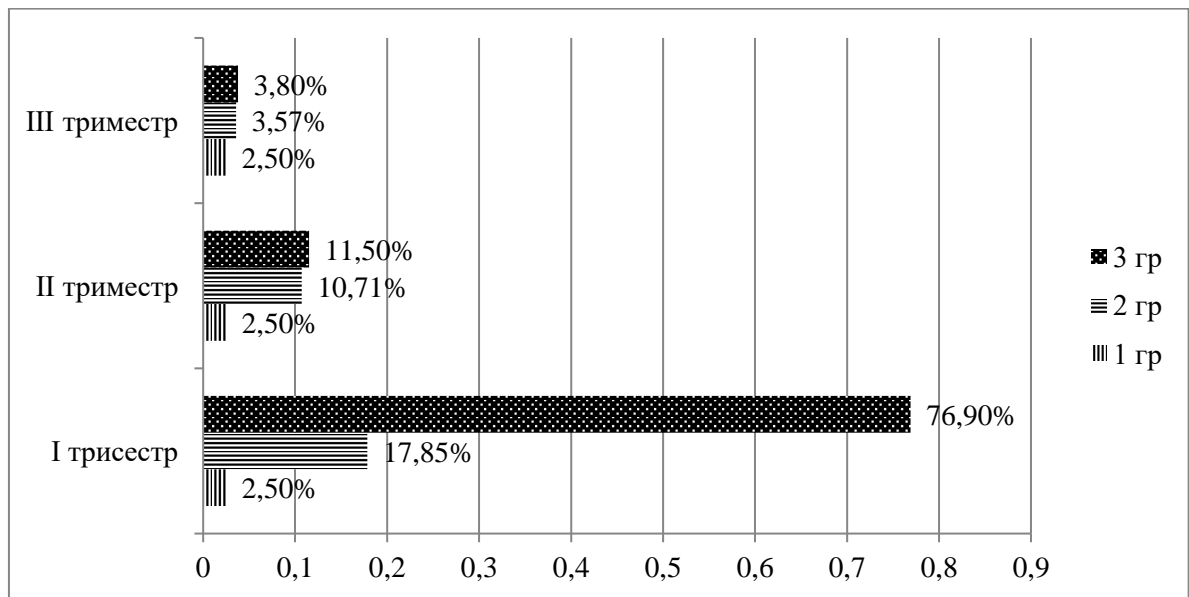


Рисунок 3.3. Частота несприятливого перебігу вагітності матерів дітей із повторними епізодами БОС

Двоє пацієнтів мали потребу проведення оксигенотерапії в післяпологовому періоді, та жоден пацієнт не мав в анамнезі тривалого (більше одного тижня) забезпечення оксигенотерапією. Захворювання нижніх дихальних шляхів у періоді новонародженості спостерігалось у 7/122 ((5,7 ± 2,1)%) обстежених. Подальша статистична обробка при порівнянні частоти несприятливих чинників пренатального періоду не виявила вірогідних відмінностей у пацієнтів різних груп (табл. 3.4).

Численні наукові праці підтверджують безумовний вплив перебігу перинатального періоду становлення функції та систем дитини, у тому числі й формування БА [115-116]. Однак, під час аналізу нашої вибірки, не було встановлено зв'язку між зазначеними чинниками та формуванням БА.

Перший рік життя дитини являє собою період становлення організму в цілому, у тому числі, імунної й респіраторної систем. Безумовно, нами було

приділено велику увагу детальному вивченню анамнезу стосовно цього періоду життя пацієнтів.

Таблиця 3.4.

Частота чинників обтяженого перинатального періоду пацієнтів із повторними епізодами БОС

Чинник ризику	1-ша гр. n=40		2-га гр. n=56		3-тя гр. n=26		p
	N	%*	n	%*	n	%*	
Передчасні пологи	0	0	1	1,8	2	7,7	$p_{1-3}=0,0946$, $p_{2-3}=0,1954$, $p_{1-2}=0,3706$
Пологи шляхом кесаріва розтинна	2	5,0	4	7,4	5	19,2	$p_{1-3}=0,0747$, $p_{2-3}=0,1073$, $p_{1-2}=0,6889$
Тяжка асфіксія під час пологів	0	0	1	1,8	1	3,8	$p_{1-3}=0,2069$, $p_{2-3}=0,6002$, $p_{1-2}=0,3706$
Проведення ШВЛ у періоді новонародженості	0	0	1	1,8	2	7,7	$p_{1-3}=0,0738$, $p_{2-3}=0,1954$, $p_{1-2}=0,3706$
Захворювання нижніх відділів дихальних шляхів у періоді новонародженості	1	2,5	2	3,7	4	15,4	$p_{1-3}=0,0590$, $p_{2-3}=0,0820$, $p_{1-2}=0,5825$

Примітка. * - від загальної кількості дітей відповідної групи.

Ретельно вивчався анамнез дітей стосовно перенесених інфекційних захворювань респіраторного тракту, особливо, на першому році життя. Виявлено, що у переважної кількості пацієнтів із БА ($(84,6 \pm 7,1)\%$, $p = 0,0000$) в анамнезі були часті (5 та більше разів на рік) гострі респіраторні захворювання на першому році життя (рис. 3.4). Велика частка пацієнтів ($(38,4 \pm 9,5)\%$) мала в

анамнезі епізоди із затяжним перебігом респіраторних інфекцій. Тобто переважна кількість пацієнтів 3-ої групи мала високий інфекційний індекс (ІФІ).

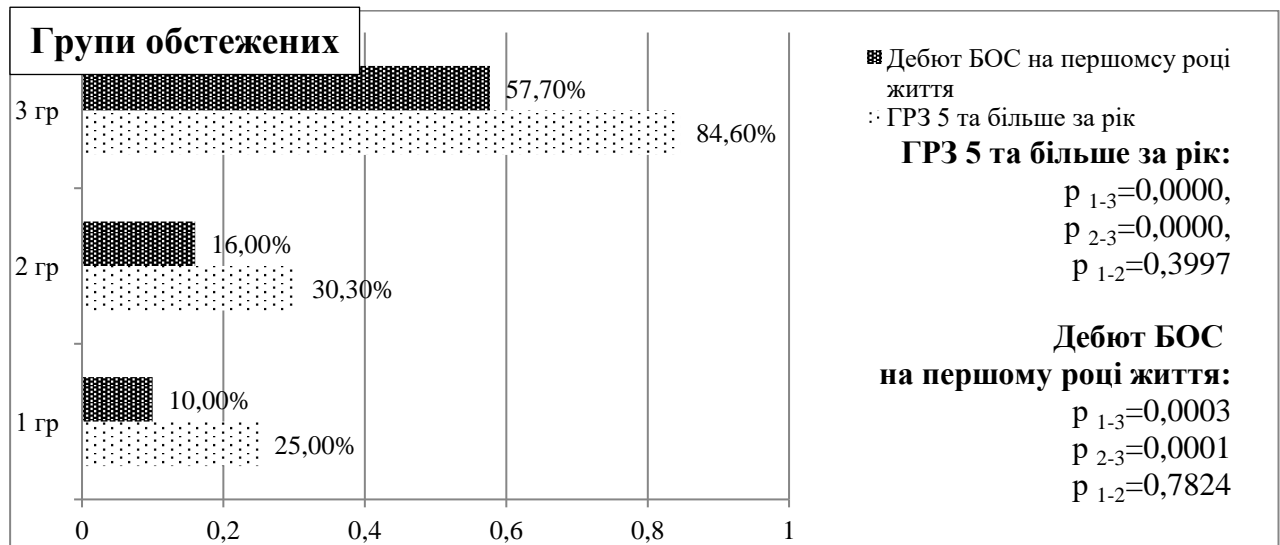


Рисунок 3.4. Частота несприятливих чинників на першому році життя у дітей із повторними епізодами БОС.

Можна припустити, що цей чинник мав вплив на формування у дітей хронічного запалення бронхо-легеневої системи. Ще одним із несприятливих чинників вважають ранній дебют бронхообструкції [3, 18]. Отже, при вивченні захворюваності на першому році життя в обстежених пацієнтів особливу увагу було приділено періоду дебюту БОС. Виявлено, що відносна кількість дітей із БА, які мали ранній дебют захворювання, статистично значуще більша при порівнянні з дітьми із повторними епізодами БОС (57,7% та 10,0%; 57,7% та 16,0%, усі $p = 0,0002$) (див. рис. 3.4).

Сучасні дослідження виявили певний вплив АБТ та розвиток алергійних станів, у тому числі, БА. Разом із тим, у доступних джерелах висвітлені суперечливі дані стосовно зв'язку цього чинника ризику із розвитком хронічного алергійного запалення у дітей [112-114]. У нашому дослідженні приділено увагу визначенню аспектів проведення АБТ саме на першому році життя.

Таблиця 3.5.

**Частота проведення АБТ на першому році життя у дітей із
повторними епізодами БОС**

Чинник ризику	1-ша гр. n=40		2-га гр. n=56		3-тя гр. n=26		Р
	n	% *	n	% *	n	% *	
Проведення 1-2 курсів АБТ на першому році життя	13	32,5	20	35,7	15	57,6	$p_{1-3}=0,0406$ $p_{2-3}=0,0648$ $p_{1-2}=0,6850$
Проведення більше 2 курсів АБТ на першому році життя	6	15,0	8	14,3	10	38,5	$p_{1-3}=0,0302$ $p_{2-3}=0,0162$ $p_{1-2}=0,8909$

Примітки. *% від загальної кількості дітей відповідної групи

Окремо вивчалась кількість проведених курсів АБТ. Виявлено, що більше половини дітей із БА ($(57,6 \pm 9,7)\%$) мали в анамнезі історію використання АБТ (1-2-х курсів), що статистично значуще більше ніж у дітей 1-ої групи (табл. 3.5).

Виходячи з цього, можна заключити, що факт проведення АБТ на першому році життя частіше зустрічається у дітей із БА.

Беручи до уваги, що, як правило, алергійні захворювання мають спадковий характер [11, 119], паралельно вивчався сімейний анамнез. У майже п'ятій частини хворих із повторними епізодами БОС 29/122 ($(23,8 \pm 4,5)\%$) зафіксовано наявність обтяженого сімейного анамнезу (рис. 3.5).

Алергійні захворювання серед найближчих родичів були представлені багатьма нозологічними формами з найбільшою питомою вагою БА 12/84 ($(14,3 \pm 3,8)\%$) та полівалентної алергії 21/84 ($(25,0 \pm 4,7)\%$).

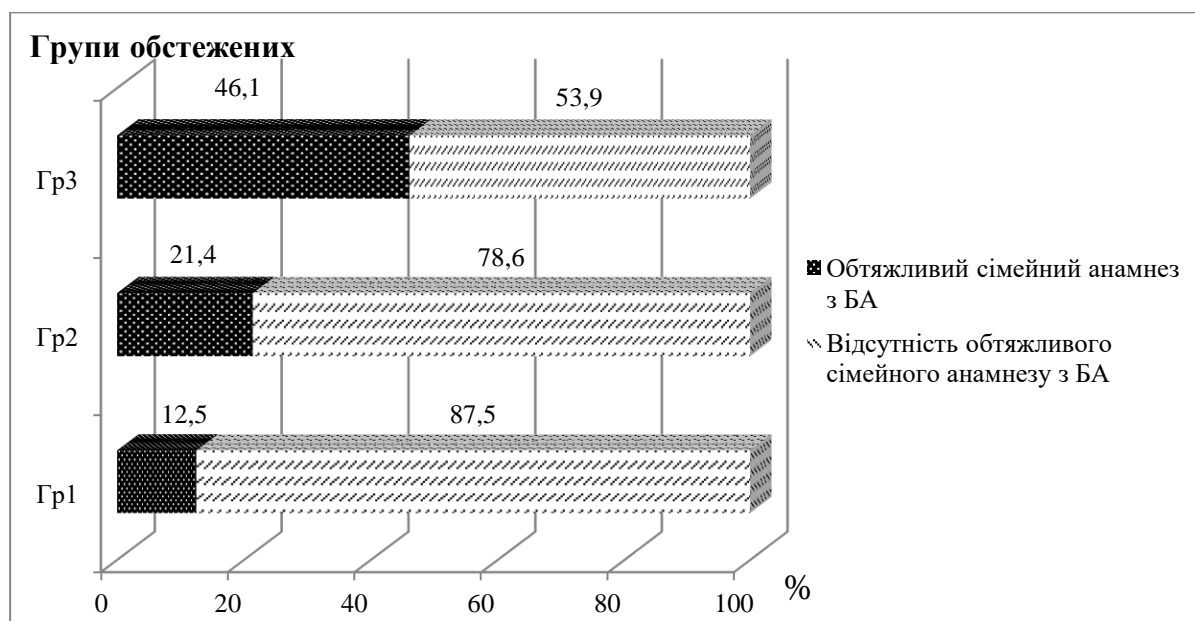


Рисунок 3.5. Частота спадкової обтяженості щодо БА у пацієнтів із повторними епізодами БОС

Аналізуючи питому вагу зазначених чинників у різних групах пацієнтів, встановлено, що відносна кількість дітей, які мали обтяжений сімейний анамнез щодо БА, була вірогідно більшою в 3-ій групі хворих (46,1% та 21,4%, $p = 0,0227$, 46,1% та 12,5%, $p = 0,0029$) (див. рис. 3.5).

Серед загальної кількості 26/122 ($(21,3 \pm 4,4)\%$) пацієнтів мали прояви atopії (АД в анамнезі), та у більшій половини з них 14/27 ($(51,8 \pm 9,6)\%$) прояви захворювання маніфестували на першому році життя. З'ясовано, що статистично значуще більше дітей із проявами atopії відносились до 3-ої групи порівняно з пацієнтами 1-ої та 2-ої груп ($(15/27 (55,6\%), 2/27 (7,4\%), 9/27 (37,0\%), p = 0,0003$) (рис. 3.6). Дебют АД на першому році життя відмічено у переважній кількості пацієнтів саме 3-ої групи порівняно з пацієнтами 1-ої групи ($(9/14 (64,3)\%$ та $0/14 (0,0\%)$ $p = 0,0012$) (див. рис. 3.6). Таким чином, отримані результати аналізу анамнестичних даних відповідають твердженню, що рання маніфестація алергійних проявів являє собою несприятливий чинник формування БА [154-156].

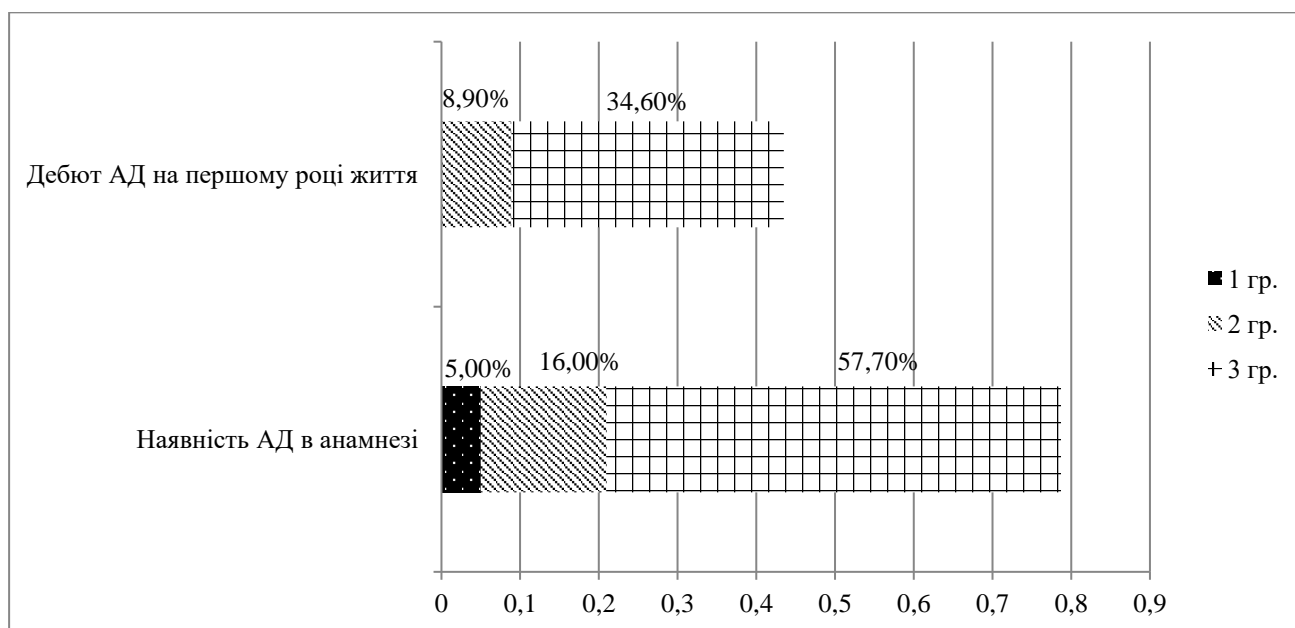


Рисунок 3.6. Частота АД у дітей із повторними епізодами БОС

Переважає кількість дітей 3-ої групи ($78,7 \pm 7,9\%$, $p = 0,0000$), тобто пацієнтів із середньо-тяжким перебігом БА, становили хворі з atopічною формою захворювання, що свідчить про високий рівень сенсibiliзації дітей (рис. 3.7). При дослідженні анамнезу найчастішими причинами загострень БА у цих пацієнтів визначено ГРЗ (9/26 (34,6%)) та пилковий фактор (6/26 (23,1%)). Менш частими причинами загострення були харчовий фактор (4/26 (15,4%)), фізичне навантаження (4/26 (15,4%)) та контакт з алергеном (тваринами, побутова хімія тощо) (3/26 (11,5%)).

Серед обстежених 3-ої групи переважали діти з тривалістю захворювання від 2 до 3 років (13/26 (50,0%)). Кількість пацієнтів, що мали тривалість захворювання до 2 років, становила (9/26 (34,6%)), більше 3 років – (4/26 (15,4%)).

Наявність вірогідних міжгрупових відмінностей за частотою несприятливих чинників було використано для оцінки відносного ризику (RR) – ризику формування БА. До вибірок, що порівнювались, було взято дітей із повторними епізодами БОС та хворих із БА. Під час проведення статистичного аналізу з'ясовано наявність зв'язків між несприятливими чинниками, а саме:

перебігом вагітності у матерів дітей на тлі супутньої бронхолегеневої патології в першому триместрі, дебютом БОС на першому році життя та перенесеними частими ГРЗ (5 та більше разів) й кратністю прийомів АБТ на першому році життя, обтяженим сімейним анамнезом стосовно БА, наявністю супутньою алергопатологією (АД) у дитини та формуванням БА.

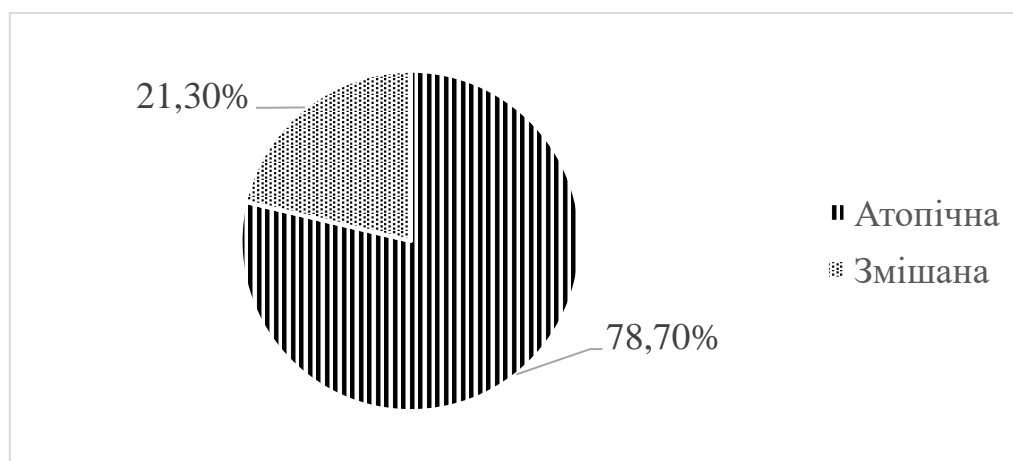


Рисунок 3.7. Розподіл дітей 3-ої групи, хворих на БА за формою

Ризик формування БА підвищувався більш ніж в 2 рази при застосуванні 1-2 курсів АБТ ($RR = 2,102$, $p = 0,0182$), та 2 і більше курсів АБТ ($RR = 2,552$, $p = 0,0056$) на першому році життя, наявності в анамнезі пацієнтів обтяженого сімейного анамнезу за БА ($RR = 2,749$, $p = 0,0132$) (табл. 3.6). Діти, які мали дебют БОС у перші 24 місяці життя, наявність в анамнезі АД та які мали дебют АД на першому році мають ризик розвитку хронічного запалення бронхолегеневої системи у 4 рази вищий ($RR = 4,578$, $p = 0,0022$, $RR = 5,035$, $p = 0,0002$, $RR = 4,084$, $p = 0,0010$).

У дітей, матері яких мали супутню респіраторну патологію під час першого триместру вагітності, та пацієнти, що в анамнезі мали часті ГРЗ (5 та більше), формували БА більш ніж у 8 разів частіше ($RR = 9,785$, $p < 0,01$ та $RR = 8,194$, $p = 0,0020$, відповідно).

Таблиця 3.6.

Відносний ризик (RR) для різних анамнестичних несприятливих чинників у дітей із повторними епізодами БОС

Ознака	Вихідні дані				RR	95%ДІ RR	p	χ^2	C'
	a	b	c	d					
Супутня бронхолегенева патологія у матерів на першому триместрі вагітності	20	6	11	85	9,785	4,326-22,133	<0,001	42,872	0,742
ГРЗ (5 та більше) на першому році життя	22	4	27	69	8,194	3,009-22,318	0,0020	24,867	0,604
Дебют БОС на першому році життя	15	11	13	83	4,578	2,381-8,801	0,0022	20,125	0,559
Застосування АБТ (1-2 курси) на першому році життя	15	11	33	63	2,102	1,057-4,183	0,0182	3,735	0,271
Застосування АБТ (2 та більше курсів) на першому році життя	10	16	14	82	2,552	1,330-4,898	0,0056	5,948	0,338
Обтяжений сімейний анамнез (наявність близьких родичів хворих на БА)	12	14	17	79	2,749	1,437-5,258	0,0132	7,633	0,373
Наявність супутньої алергопатології (АД)	15	11	11	85	5,035	2,638-9,608	0,0002	23,394	0,593
Дебют АД на першому році життя	9	17	5	91	4,084	2,274-7,335	0,0010	14,642	0,500

Примітка. а – хворі з БА із наявністю цієї ознаки; b - хворі з БА без цієї ознаки; c - хворі із повторними БОС з наявністю цієї ознаки; d - хворі із повторними БОС без цієї ознаки; RR – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; χ^2 - критерій оцінки значущості відмінностей результатів у залежності від взаємодії фактору ризику; C' - нормоване значення коефіцієнта Пірсона; p - рівень статистичної значущості.

При проведенні статистичного аналізу сильний зв'язок встановлено між формуванням БА та наступними несприятливими чинниками: супутня бронхо-легенева патологія у матерів під час першого триместру вагітності ($C' = 0,742$, $p < 0,001$), часті ГРЗ (5 та більше) за перші 24 міс життя дитини ($C' = 0,604$, $p = 0,0020$).

Виявлено відносно сильний зв'язок між формуванням БА та наступними чинниками: дебют БОС на першому році життя ($C' = 0,559$, $p = 0,0022$), наявність АД в анамнезі ($C' = 0,593$, $p = 0,0002$), дебют АД на першому році життя ($C' = 0,500$, $p = 0,0010$). Визначено наявність середньої сили зв'язків між формуванням БА та такими несприятливими чинниками як застосування АБТ (1-2 курси) ($C' = 0,271$, $p = 0,0182$) та 2 та більше курсів ($C' = 0,338$, $p = 0,0056$), обтяжений сімейний анамнез за БА ($C' = 0,373$, $p = 0,0132$).

Наявність близьких родичів, хворих на БА, та застосування АБТ на першому році життя дитини в сучасних дослідженнях описують як несприятливі чинники, що мають вагомий вплив на формування БА [16, 31-34]. Нами встановлені зв'язки середньої сили між цими показниками та формуванням БА та, вочевидь, це пов'язано з обмеженням цього етапу дослідження. Пацієнти 2-ої групи, до якої включено дітей із 3 та більше епізодів БОС не мали встановленого діагнозу БА, що пов'язано, насамперед, із діагностичними обмеженнями у дітей цього віку. Тобто, не виключалась можливість формування у частки цих хворих хронічного запалення бронхо-легеневої системи, що потребувало подальшого спостереження та обстеження цієї вибірки пацієнтів.

При проведенні статистичного аналізу, стосовно основних скарг не встановлено значущих відмінностей при порівнянні між групами (усі $p > 0,05$) (табл. 3.7). Основними скаргами у обстежених пацієнтів із повторними епізодами БОС були кашель та задишка. Також, у значної кількості дітей відмічалася порушення сну, в'ялість та зниження апетиту, що найвірогідніше обумовлено гіпоксією. Чхань та нежить зустрічалися у пацієнтів із діагностованим супутнім алергійний ринітом.

При оцінці фізичного розвитку виявлено, що переважна кількість (86/122 (70,5%)) дітей мали середній фізичний розвиток. Фізичний розвиток вище середнього визначено у (33/122 (27,0%)) пацієнтів, низький фізичний розвиток – у (3/122 (2,4%)). Індекс маси тіла статистично значуще не відрізнявся від норми та становив: у хворих 1 групи $19,41 \pm 3,43$ кг/м²; у хворих 2 групи – $18,89 \pm 3,87$ кг/м²; у хворих 3 групи – $19,44 \pm 4,21$ кг/м².

Таблиця 3.7.

Частота основних скарг дітей із повторними епізодами БОС (p%±s_p%)

Скарги	Діти із повторними епізодами БОС			p
	1-а група(n=40)	2-а група(n=56)	3-я група(n=26)	
Кашель	97,5±2,5	87,5±4,4	84,7±7,0	p ₁₋₂ =0,0920 p ₁₋₃ =0,0792 p ₂₋₃ =0,8066
Задихка	87,5±5,2	92,8±3,4	92,3±5,2	p ₁₋₂ =0,3255 p ₁₋₃ =0,5286 p ₂₋₃ =0,8719
Слабкість, в'ялість	27,5±7,0	26,7±5,9	34,6±9,3	p ₁₋₂ =1,0000 p ₁₋₃ =0,4914 p ₂₋₃ =0,4621
Порушення сну	42,5±7,8	37,5±6,7	42,3±9,7	p ₁₋₂ =0,6218 p ₁₋₃ =1,0000 p ₂₋₃ =0,6218
Зниження апетиту	27,5±7,1	32,1±6,2	26,9±8,7	p ₁₋₂ =0,5991 p ₁₋₃ =1,0000 p ₂₋₃ =0,6482
Чхання	5,0±3,4	10,7±4,1	7,6±5,2	p ₁₋₂ =0,3014 p ₁₋₃ =0,6226 p ₂₋₃ =0,3014
Нежить	6,0±3,7	6,9±3,4	6,8±4,9	p ₁₋₂ =0,8460 p ₁₋₃ =0,8716 p ₂₋₃ =1,0000

За даними об'єктивного огляду у більшості ((95,9 ± 1,8)%, p = 0,0000) хворих загальний стан розцінений як середньоважкий. При між груповому порівнянні не встановлено різниці в клінічній картині пацієнтів, тобто основні

дані огляду та фізикального обстеження за частотою їх реєстрації у дітей всіх груп достовірно не відрізняються між собою (табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

**Частота даних огляду та фізикального обстеження дітей із
повторними епізодами БОС ($p\% \pm s_p\%$)**

Симптом	Діти із повторними епізодами БОС			p
	1-а група(n=40)	2-а група(n=56)	3-я група(n=26)	
Блідий колір шкіри	7,5±4,2	7,1±3,4	7,7±5,2	$p_{1-2}=1,0000$ $p_{1-3}=0,8799$ $p_{2-3}=0,8719$
Вимушене положення тіла	2,5±2,5	3,6±2,5	3,8±3,7	$p_{1-2}=0,5825$ $p_{1-3}=0,6313$ $p_{2-3}=0,6002$
Підвищення частоти дихання	87,5±5,2	75,5±5,7	69,2±9,0	$p_{1-2}=0,1506$ $p_{1-3}=0,0793$ $p_{2-3}=0,0563$
Підвищення частоти серцевих скорочень	75,0±6,8	64,2±6,4	57,7±9,7	$p_{1-2}=0,2552$ $p_{1-3}=0,1519$ $p_{2-3}=0,1233$
Жорстке дихання	97,5±2,5	98,2±1,8	96,1±3,8	$p_{1-2}=0,7538$ $p_{1-3}=0,8272$ $p_{2-3}=0,8146$
Коробковий перкуторний звук	42,5±7,8	55,3±6,6	61,5±9,5	$p_{1-2}=0,2122$ $p_{1-3}=0,1363$ $p_{2-3}=0,6111$
Наявність сухих свистячих хрипів	77,5±6,6	85,8±4,7	73,1±8,7	$p_{1-2}=0,2581$ $p_{1-3}=0,7135$ $p_{2-3}=0,1994$
Подовжений видих	82,5±6,0	83,9±4,9	80,7±7,7	$p_{1-2}=0,8989$ $p_{1-3}=0,9187$ $p_{2-3}=0,7371$

Зазначено, що основними клінічними проявами були підвищення частоти дихання та частоти серцевих скорочень, жорстке дихання, подовжений видих та сухі свистячі хрипи. Також, у значної кількості пацієнтів відмічався коробковий відтінок перкуторного звуку. Звертала на себе увагу наявність проявів тяжкого

перебігу бронхообструктивного синдрому, а саме: вимушене положення (12/122 ($9,9 \pm 2,7$)%), блідий колір шкіри (27/122 ($22,3 \pm 3,8$)%).

Усім дітям із повторними епізодами БОС за стандартними методикам було проведено обстеження згідно відповідних протоколів, яке включало лабораторні (загально-клінічні та біохімічні) дослідження. Статистичні характеристики деяких клінічних лабораторних показників наведені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9.

Статистичні характеристики клінічного аналізу крові дітей із повторними епізодами БОС Me (Lq; Uq)

Показник	Діти із повторними епізодами БОС		
	1 група (n=40)	2 група (n=56)	3 група (n=26)
1	3	4	5
Гемоглобін крові, г/л	124(118;132) (105;156)	124(120;131) (103;153)	126(120; 135) (105;154)
KW ANOVA by Ranks: H=1,5355, p=0,4641, MW U Test: p ₁₋₂ =0,7297; p ₁₋₃ =0,2819; p ₂₋₃ =0,2796.			
Еритроцити x10 ¹²	4,1(3,95;4,2) (3,6;5,2)	4,1(4,0;4,3) (3,3;5,2)	4,1(3,9;4,3) (3,6;5,0)
KW ANOVA by Ranks: H=2,2345, p=0,3473, MW U Test: p ₁₋₂ =0,6212; p ₁₋₃ =0,1470; p ₂₋₃ =0,2818.			
Кольоровий показник	0,93(0,90;0,93) (0,85;1,05)	0,92(0,89;0,97) (0,70;1,05)	0,94(0,90;0,93) (0,89;1,05)
KW ANOVA by Ranks: H=0,8710, p=0,3507, MW U Test: p ₁₋₂ =0,2812; p ₁₋₃ =0,7829; p ₂₋₃ =0,3567.			
Лейкоцити x10 ⁹	5,8(5,0;6,7) (4,0;9,9)	6,0(5,0;7,0) (4,0;10,4)	6,0(4,5;7,0) (4,0;9,7)
KW ANOVA by Ranks: H=3,4743, p=0,1760, MW U Test: p ₁₋₂ =,2586; p ₁₋₃ =0,1037; p ₂₋₃ =0,2477.			

продовження табл. 3.9.

Нейтрофіли %	59,9(51,0;62,0) (31,0;89,0)	60,9(53,7;70,0) (7,0;92,0)	59,1(49,0;77,0) (19,0;85,0)
KW ANOVA by Ranks: H=1,5724, p=0,5607, MW U Test: p ₁₋₂ =0,3886; p ₁₋₃ =0,3060; p ₂₋₃ =0,9523.			
Лімфоцити, %	33,1(23,5;42,5) (7,0;61,0)	34,8(23,5;42,0) (4,0;78,0)	32,9(23,5;33,5) (7,0;62,0)
KW ANOVA by Ranks: H=0,1399, p=0,0613, MW U Test: p ₁₋₂ =0,7269; p ₁₋₃ =0,5075; p ₂₋₃ =0,7123.			
Еозинофіли %	1,7(1,0;1,0) (1,0;10,0)	1,8(1,0;1,0) (1,0;11,0)	2,0(1,0;1,0) (1,0;7,0)
KW ANOVA by Ranks: H=1,9685, p=0,3737, MW U Test: p ₁₋₂ =0,5131; p ₁₋₃ =0,7829; p ₂₋₃ =0,4196.			
Моноцити, %	4,4(3,0;7,0) (1,0;11,0)	4,3(3,0;5,0) (1,0;11,0)	4,7(1,0;7,0) (1,0;13,0)
KW ANOVA by Ranks: H= ,6144, p=0,7355, MW U Test: p ₁₋₂ =0,5747; p ₁₋₃ =0,7980; p ₂₋₃ =0,5012.			
ШОЕ, мм/годину	10,2(6,0;10,0) (4,0;34,0)	9,0(6,0;11,0) (4,0;25,0)	9,5(6,0;12,0) (4,0;20,0)
KW ANOVA by Ranks: H=0,5659, p=0,7536, MW U Test: p ₁₋₂ =0,9911; p ₁₋₃ =0,5033; p ₂₋₃ =0,4949.			

Примітки (тут і далі в рисунках і таблицях):

1. Me – медіана,
2. Lq – нижній кuartиль,
3. Uq – верхній кuartиль.
4. min – мінімальне значення,
5. max – максимальне значення.

Статистично значущих відмінностей показників клінічного аналізу крові при порівнянні між групами не виявлено (усі $p > 0,05$) (див. табл.3.9). У клінічному аналізі крові визначено підвищення рівня гемоглобіну крові у 11/122 ((9,0 ± 2,6)%) пацієнтів, що може бути обумовлено компенсаторною реакцією

кісткового мозку на гіпоксію та проявами зневоднення на тлі перспіраційних втрат при вираженій бронхообструкції.

Виявлено підвищення рівня нейтрофілів при нормативних показниках лейкоцитів у 18/122 ($(14,7 \pm 3,2)\%$) дітей, що може трактуватися як прояв хронічного запального процесу. Наявність еозинофілії у 20/122 ($(16,4 \pm 3,3)\%$) хворих можна вважати опосередкованим підтвердженням ролі еозинофілів у формування хронічного алергійного запалення. У 15/122 хворих ($(12,3 \pm 2,9)\%$) зареєстровано підвищення видкості зсідання еритроцитів (ШОЕ), що було трактовано як прояв неспецифічного запалення.

Статистичні характеристики деяких показників клітинного імунітету пацієнтів із повторними епізодами БОС представлені в табл. 3.10. Показники як абсолютної кількості CD3 абс., так і відсоткового рівня CD3% у дітей усіх груп не мали достовірної відмінності від групи контролю (див. табл. 3.10). Визначено збільшення абсолютної кількості CD4 абс. у дітей усіх груп, порівняно із групою контролю. При попарному порівнянні груп виявлено, що найвищі показники мали місце у пацієнтів 3-ої групи ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0000$, відповідно). Така ж тенденція виявлена при порівнянні показників відсоткового рівня CD4%. Пацієнти 3-ої групи мали найвищі показники, порівняно із дітьми 1-ої та 2-ої груп ($p_{1-3} = 0,0002$; $p_{2-3} = 0,0012$, відповідно).

У пацієнтів усіх груп відмічалось підвищення рівнів абсолютної кількості CD8 абс. Відсоткові рівні CD8% підвищувалися у дітей 2-ої та 3-ої груп, порівняно із групою контролю. Найвищі показники були виявлені у дітей 3-ої групи як рівнів абсолютної кількості CD8 ($p_{1-3} = 0,0097$; $p_{2-3} = 0,0003$, відповідно), так і рівнів відсоткових показників CD8 ($p_{1-3} = 0,0017$; $p_{2-3} = 0,0039$, відповідно).

Отримані дані можуть свідчити про порушення імунорегуляції та вказувати про активність хронічного запального процесу. Одним із показників під час оцінювання стану імунної системи являється співвідношення CD4:CD8 (імунорегуляторний індекс (IRI)). Встановлено статистично значуще збільшення цього показника лише у дітей 3-ої групи, порівняно із групою контролю.

Наявність статистичної значущості критерія Краскла-Уолліса H за такими показниками як CD4 абс., CD4%, CD8 абс., CD8%, IRI дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників істотно відрізняються в пацієнтів різних груп. Таким чином, одержані результати демонструють певну тенденцію до підвищення показників клітинного імунітету у дітей із БА (див. табл.3.10).

Таблиця 3.10.

**Статистичні характеристики показників стану клітинного імунітету
у дітей із повторними епізодами БОС, (Me (Lq; Uq))**

Показник	Діти із повторними епізодами БОС			Група контролю (n=25)
	1-а група (n=40)	2-а група (n=56)	3-я група (n=26)	
1	2	3	4	5
CD3, абс. $\times 10^9/\text{л}$	1,6 (1,4; 1,9)	1,5 (1,35; 1,6)	1,5 (1,4; 1,7)	1,6 (1,4; 1,9)
KW ANOVA by Ranks: $H=4,4770$, $p=0,2144$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0524$; $p_{1-3}=0,1765$; $p_{2-3}=0,7802$; $p_{\text{контроль-1}}=0,6434$; $p_{\text{контроль-2}}=0,2876$; $p_{\text{контроль-3}}=0,4901$				
CD3,%	69 (66; 73)	69 (67; 70)	69 (65; 73)	69 (65; 73)
KW ANOVA by Ranks: $H=2,0083$, $p=1,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,2913$; $p_{1-3}=0,6602$; $p_{2-3}=0,8851$; $p_{\text{контроль-1}}=0,6707$; $p_{\text{контроль-2}}=0,8327$; $p_{\text{контроль-3}}=1,0000$				
CD4, абс. $\times 10^9/\text{л}$	1,0 (0,95; 1,15)	1,0 (0,95; 1,20)	1,35 (1,2; 1,6)	0,9 (0,8; 1,0)
KW ANOVA by Ranks: $H=42,7446$, $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,3016$; $p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0023$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0021$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0000$				
CD4,%	46 (38; 50)	41 (36; 46)	37 (34; 41)	37 (35; 40)
KW ANOVA by Ranks: $H=18,3457$, $p=0,0004$, MW U Test: $p_{1-2}=0,4551$; $p_{1-3}=0,0002$; $p_{2-3}=0,0012$; $p_{\text{контроль-1}}=0,5707$; $p_{\text{контроль-2}}=0,2749$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0009$				

продовження табл. 3.10.

CD8, абс. $\times 10^9/\text{л}$	0,8 (0,8; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,9 (0,8; 1,0)	0,7 (0,7; 0,8)
KW ANOVA by Ranks: $H=42,0083$, $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,2286$; $p_{1-3}=0,0097$; $p_{2-3}=0,0003$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0012$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0127$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0000$				
CD8, %	32 (29; 36)	29 (26; 32)	35 (29; 38)	30 (27; 32)
KW ANOVA by Ranks: $H=18,2407$, $p=0,0004$, MW U Test: $p_{1-2}=0,9763$; $p_{1-3}=0,0017$; $p_{2-3}=0,0039$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0297$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0116$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0000$				
IRI	1,25 (1,2; 1,2)	1,3 (1,25; 1,4)	1,5 (1,3; 1,7)	1,2 (0,8; 1,5)
KW ANOVA by Ranks: $H=54,8362$, $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,6133$; $p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$; $p_{\text{контроль-1}}=0,4071$; $p_{\text{контроль-2}}=0,1864$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0000$				

У пацієнтів 2-ої та 3-ої груп виявлено підвищені рівні абсолютних показників CD22 абс., порівняно із групою контролю. Найвищі показники зафіксовано у дітей із БА ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0040$, відповідно) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11.

Статистичні характеристики показників стану гуморального імунітету у дітей із повторними епізодами БОС, (Me (Lq; Uq))

Показник	Діти із повторними епізодами БОС			Група контролю (n=25)
	1-а група (n=40)	2-а група (n=56)	3-я група (n=26)	
1	2	3	4	5
CD22, абс. $\times 10^9/\text{л}$	0,5 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,8 (0,7; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)
KW ANOVA by Ranks: $H=8,7139$, $p=0,0032$, MW U Test: $p_{1-2}=0,1276$; $p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0040$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0973$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0075$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0000$				

продовження табл. 3.11

CD22,%	19 (18; 20)	19 (17; 23)	21,5 (18; 25)	17 (12; 19)
KW ANOVA by Ranks: H=5,2292, p=0,0222 , MW U Test: p ₁₋₂ =0,8759; p₁₋₃=0,0067; p₂₋₃=0,0276; p_{контроль-1}=0,0098; p_{контроль-2}=0,0251; p_{контроль-3}=0,0002				
IgG г/л	10,9 (9,7;15,5)	11,9 (9,9;17,3)	12,32 (10,9;18,9)	9,9 (8,9;12,32)
KW ANOVA by Ranks: H=7,2443, p=0,0645, MW U Test: p ₁₋₂ =0,9614; p ₁₋₃ =0,0419; p ₂₋₃ =0,0382; p _{контроль-1} =0,3851; p _{контроль-2} =0,3626; p _{контроль-3} =0,0182				
IgA г/л	1,2 (1,2;1,6)	1,4 (1,3;1,7)	1,45 (1,2;1,7)	1,2 (0,9;1,6)
KW ANOVA by Ranks: H=2,9618, p=0,3975, MW U Test: p ₁₋₂ =0,5325; p ₁₋₃ =0,3549; p ₂₋₃ =0,6976; p _{контроль-1} =0,3639; p _{контроль-2} =0,1768; p _{контроль-3} =0,1123				
IgM г/л	1,1 (1,0;1,2)	1,1 (1,1;1,7)	1,1 (1,1;1,8)	1,0 (0,8;1,1)
KW ANOVA by Ranks: H=11,5364, p=0,0092 , MW U Test: p ₁₋₂ =0,0566 p ₁₋₃ =0,2703; p ₂₋₃ =0,6183; p _{контроль-1} =0,0973; p_{контроль-2}=0,0017; p_{контроль-3}=0,0172				
IgE МЕ/мл	98,15 (24,81;208,23)	108,55 (46,27;154,54)	203,56 (80,71;356,80)	-
KW ANOVA by Ranks: H=17,0037, p=0,0002 , MW U Test: p ₁₋₂ =0,0887 p₁₋₃=0,0004; p₂₋₃=0,0005.				

Відсоткові рівні CD22,% були підвищені у пацієнтів усіх груп, порівняно із групою контролю, та найвищі показники встановлено у дітей 3-ої групи (p₁₋₃ = 0,0067). Статистично значущих відмінностей рівнів IgA, IgM, IgG у обстежених усіх груп не виявлено, порівняно із групою контролю (див. табл. 3.11). Підвищення рівнів IgE було розцінено як показник Th2-цитокінової імунної відповіді на запальний процес.

Таблиця 3.12.

Статистичні характеристики показників стану фагоцитарного ланцюгу імунітету у дітей із повторними епізодами БОС (Me (Lq; Uq))

Показник	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	Група контролю (n=15)
НФ, %	82,1 (69,8; 89,1)	74,0 (70,0; 91,0)	75,7 (72,4; 90,8)	83,0 (78,0; 88,0)
ФЧ	4,1 (2,8; 4,7)	4,3 (3,3; 4,8)	4,5 (3,7; 4,8)	4,5 (3,8; 4,9)
ІАН	1,00 (1,00; 1,17)	1,10 (1,10; 1,19)	1,17 (1,08; 2,00)	1,10 (1,00; 1,18)
МП (СЦК)	2,54 (2,54; 2,57)	2,55 (2,54; 2,59)	2,55 (2,55; 2,59)	2,56 (2,54; 2,58)
ЛКБ (СЦК)	1,24 (1,20; 1,24)	1,23 (1,23; 1,25)	1,24 (1,24; 1,25)	1,23 (1,22; 1,25)
NST - тест, %	7,0 (6,0; 10,0)	8,0 (5,0; 11,0)	7,0 (5,0; 12,0)	9,0 (7,0; 13,0)

Примітка. НФ - нейтрофіли фагоцитуючі, ФЧ - фагоцитарне число, ІАН - індекс активності нейтрофілів, МП (СЦК) - мієлопіроксидаза, ЛКБ - лізосомальні катіонні білки, NST –тест - тест спонтанного поглинання і відновлення нітросинього тетразолію.

Найвищі концентрації IgE було виявлено у пацієнтів із БА ($p_{1-3} = 0,0004$; $p_{2-3} = 0,0005$). При статистичній обробці показників стану фагоцитарного ланцюгу імунітету не виявлено достовірної різниці рівнів НФ,%, ФЧ, ІАН, МП (СЦК), ЛБК (СЦК) у пацієнтів усіх груп, порівняно із групою контролю (табл. 3.12).

3.3. Загальна характеристика хворих на третьому етапі дослідження

Участь у третьому етапі дослідження продовжили 96 пацієнтів, які на другому етапі входили до 1-ої та 2-ої груп. Діти знаходились під динамічним

спостереженням до моменту верифікації діагнозу БА. До I групи увійшло 15 пацієнтів, яким за період дослідження було встановлено діагноз БА, та до II групи – 81 пацієнт, що мали повторні епізоди БОС транзиторного характеру.

При вивченні розподілу дітей за віком та статтю встановлено (табл.3.13), що серед пацієнтів I групи переважали хлопчики ($p = 0,0434$). У пацієнтів II групи не виявлено достовірної різниці за статтю як у ранньому, так і в дошкільному віці ($p = 0,0562$, $p = 0,5574$, відповідно).

Таблиця 3.13.

Розподіл хворих за віком та статтю в залежності від формування БА

		від 1 року 5 міс. 29 днів - до 2 років 11 міс. 29 днів		від 3 років - до 6 років 11 міс. 29 днів		Усього	
		n	$p\% \pm s_{p\%}$	N	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$
I-а гр.	Хлопчики	6	$40,0 \pm 12,6$	4	$26,7 \pm 11,4$	10	$66,7 \pm 12,2^*$
	Дівчатка	3	$20,0 \pm 10,3$	2	$13,3 \pm 8,8$	5	$33,3 \pm 12,2^*$
	Усього	9	$60,0 \pm 12,7^*$	6	$40,0 \pm 12,7^*$	15	
	К	2		2		2	
II-а гр.	Хлопчики	22	$27,1 \pm 4,9$	25	$30,9 \pm 5,1$	47	$58,0 \pm 5,5^*$
	Дівчатка	19	$23,5 \pm 4,7$	15	$18,5 \pm 4,3$	34	$42,0 \pm 5,5^*$
	Усього	41	$50,6 \pm 5,5^*$	40	$49,4 \pm 5,5^*$	81	
	К	1,2		1,7		1,4	

Примітки. * - від загальної кількості дітей відповідної групи

За даними літератури, існують деякі дослідження, які підтверджують цей факт статевого співвідношення дітей хворих на БА [11, 106, 107, 119, 120, 134-137]. Встановлено, що переважна кількість матерів 9/15 ($(60,0 \pm 12,7)\%$, $p = 0,0000$) дітей, хворих на БА, мали в анамнезі несприятливий перебіг першого триместру вагітності (рис. 3.8).

На відміну від попереднього аналізу 2-го етапу дослідження, були виявлені статистично значущі відмінності впливу несприятливих чинників у другому

триместрі вагітності. Переважна частота впливу несприятливого чинника зустрічалась у пацієнтів I групи 4/15 ($26,7 \pm 11,4\%$, $p = 0,0026$) (див. рис. 3.8).

Часті респіраторні захворювання (5 разів та більше) в анамнезі спостерігалися у 13/15 ($86,7 \pm 8,5\%$, $p = 0,0000$) хворих I групи. Також було визначено, що більше половини пацієнтів I групи 9/15 ($60,0 \pm 12,6\%$, $p = 0,0000$) мали дебют БОС на першому році життя (рис 3.19).

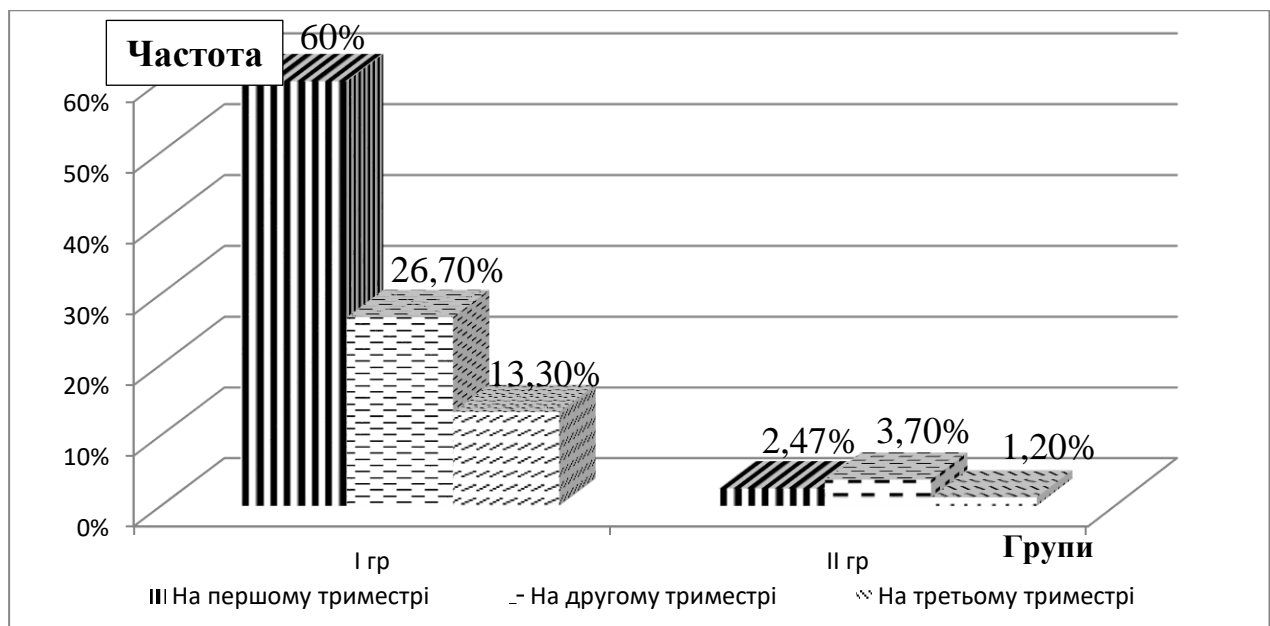


Рисунок 3.8. Частота несприятливого перебігу вагітності матерів у дітей з урахуванням формування БА.

Серед даної вибірки було виявлено 47/96 ($48,9 \pm 5,1\%$) пацієнтів, які впродовж першого року життя мали епізоди АБТ. Так, переважна кількість пацієнтів, що сформували БА 9/15 ($60,0 \pm 12,7\%$, $p = 0,0000$), мали в анамнезі епізоди прийому АБТ (1-2 курсу) (рис. 3.10). Пацієнтів, які мали в анамнезі більше двох епізодів АБТ, було статистично значуще більше серед дітей I групи 6/15 ($40,0 \pm 12,9\%$, $p = 0,0033$) (див. рис. 3.10).

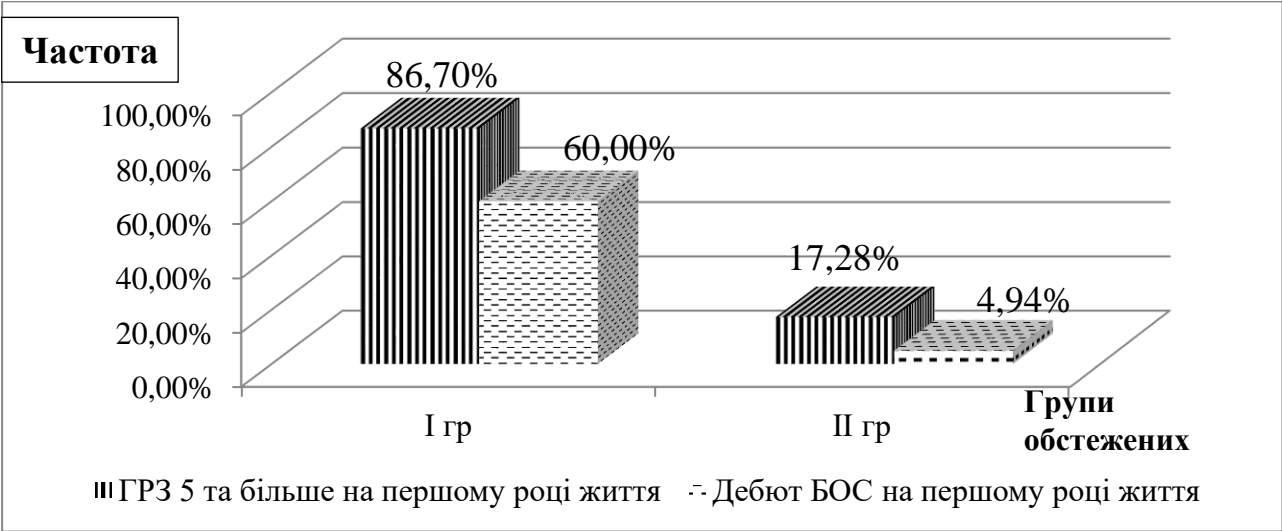


Рисунок 3.9. Частота несприятливих чинників на першому році життя в залежності від формування БА.

Повторний аналіз обтяженого сімейного анамнезу стосовно наявності алергопатології у родичів виявив, що майже у п'ятій частини обстежених дітей (17/96 ($17,7 \pm 3,4$)%) був в анамнезі цей несприятливий чинник. Визначено, що обтяжений сімейний анамнез щодо БА спостерігався у відносно більшій кількості дітей I групи (6/15 ($40,0 \pm 12,7$)% і 11/81 ($13,5 \pm 4,2$)%, відповідно), $p = 0,0126$ (рис. 3.12).

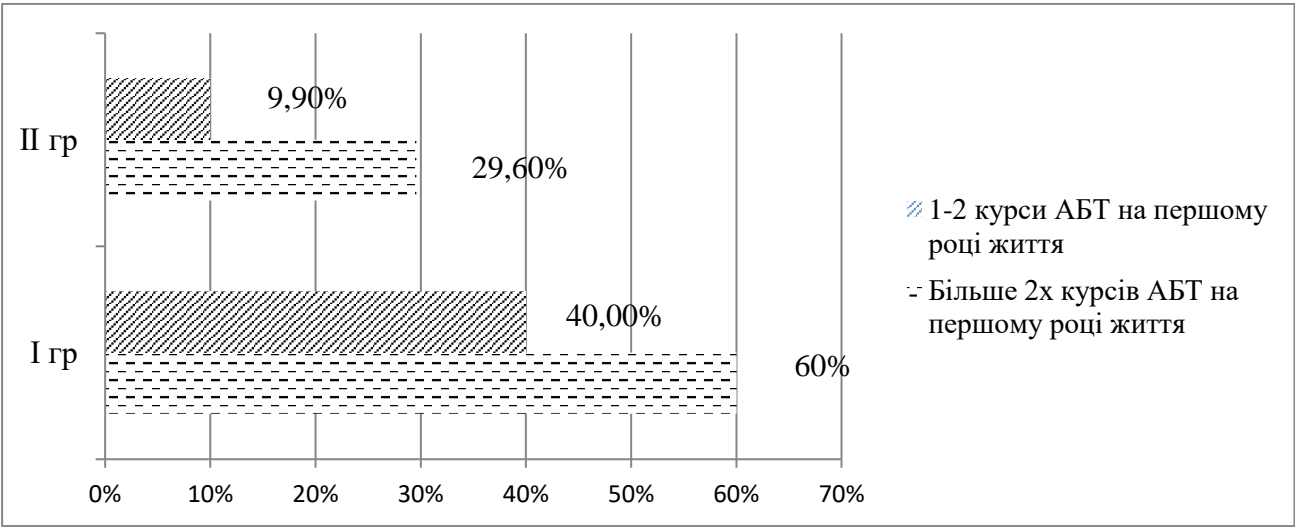


Рисунок 3.10. Частота проведення АБТ на першому році життя в залежності від формування БА.

Це дає можливість відносити цей чинник до несприятливих стосовно формування БА у дітей. Ці дані узгоджуються з світовими джерелами [146-148, 152-156]. Наявність супутньої алергопатології (АД) вірогідно частіше зустрічалась у пацієнтів І групи ($(46,7 \pm 12,9)\%$, $(4,9 \pm 5,7)\%$, відповідно), $p = 0,0000$ (див. рис. 3.11). Також вірогідно частіше в анамнезі пацієнтів І групи зафіксований старт АД на першому році життя ($(20,0 \pm 11,9)\%$, $(2,5 \pm 1,7)\%$, відповідно), $p = 0,0035$ (див. рис. 3.11).

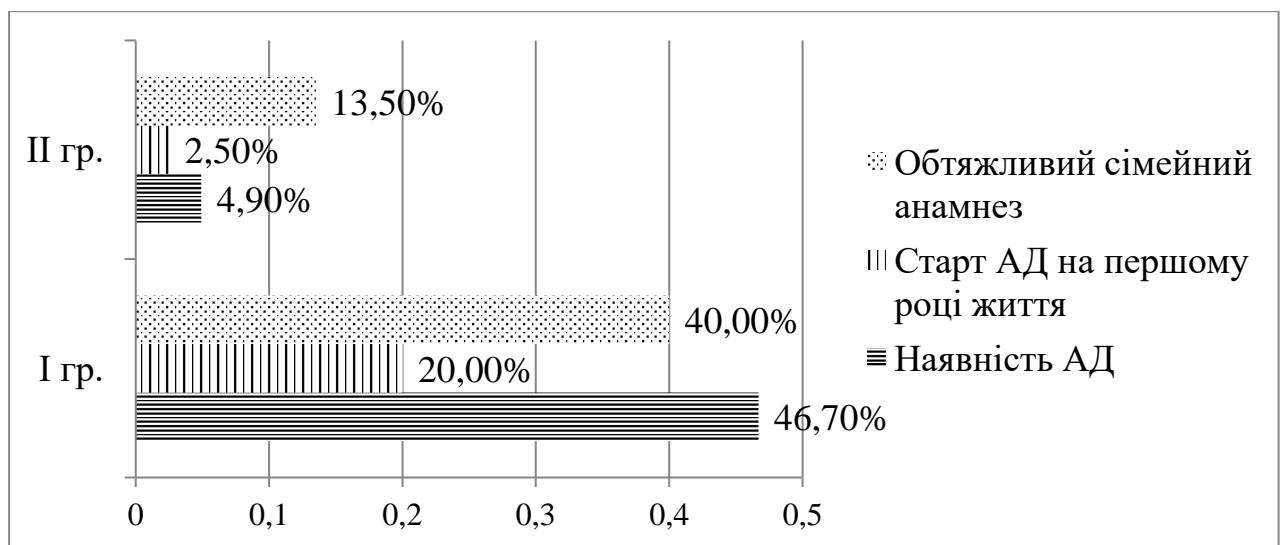


Рисунок 3.11. Частота алергопатології у пацієнтів та родичів в залежності від формування БА.

Повторно проводився статистичний аналіз із визначенням наявності вірогідних міжгрупових відмінностей за частотою несприятливих чинників ((RR) – оцінка відносного ризику формування БА). У якості вибірок, які порівнювались, було взято дітей із повторними епізодами БОС транзиторного характеру і пацієнтів, що сформували БА.

Під час проведення статистичного аналізу з'ясовано наявність зв'язків між несприятливими чинниками, а саме: перебігом вагітності у матерів дітей на тлі супутньої бронхолегеневої патології у першому та другому триместрах вагітності, дебютом БОС на першому році життя і перенесеними частими ГРЗ

(5 та більше разів за рік) й кратністю прийомів АБТ на першому році життя, обтяженим сімейним анамнезом стосовно БА та наявністю супутньої алергопатології у дитини із формуванням БА.

У дітей, у матерів яких спостерігалася супутня респіраторна патологія у першому триместрі вагітності, які мали в анамнезі часті ГРЗ (5 та більше разів) на першому році життя, ризик формування БА підвищувався більш ніж у 10 разів ($RR = 11,591$, $p = 0,0133$; $RR = 16,611$, $p = 0,0008$, відповідно) (табл. 3.14).

Ранній дебют БОС (упродовж перших 24 місяців життя дитини) підвищував ризик формування БА більш ніж в 9 разів, та майже в 7 разів – наявність супутньої алергопатології (АД) ($RR = 9,577$, $p = 0,0040$, $RR = 6,761$, $p = 0,0001$, відповідно). Між цими несприятливими чинниками та формуванням хронічного запалення бронхо-легеневої системи визначено сильні зв'язки ($C' = 0,766$, $p < 0,05$; $C' = 0,691$, $p < 0,05$; $C' = 0,713$, $p < 0,05$; $C' = 0,607$, $p < 0,05$, відповідно).

Середньої сили зв'язки виявлені між формуванням БА та обтяженим сімейним анамнезом за БА ($C' = 0,345$, $p < 0,05$), дебютом АД на першому році життя ($C' = 0,389$, $p < 0,05$), застосування 1-2 курсів АБТ ($C' = 0,320$, $p < 0,05$). Розрахунки довели, що ризик формування БА при обтяженому сімейному анамнезі підвищувався приблизно у 3 рази ($RR = 3,098$, $p = 0,0067$), при дебюті АД у перші 24 місяці життя пацієнтів – у 8 разів ($RR = 4,550$, $p = 0,0160$), а при наявності в анамнезі застосування 1-2 курсів АБТ – більш ніж в 2 рази ($RR = 2,864$, $p < 0,001$).

Застосування більше 2-х курсів АБТ на першому році життя ($RR = 3,905$, $p = 0,0004$), супутня бронхо-легенева патологія у матерів під час II триместру вагітності ($RR = 4,623$, $p = 0,0054$), мали відносно сильний зв'язок із формуванням БА ($C' = 0,419$, $p < 0,05$; $C' = 0,432$, $p < 0,05$, відповідно).

Таблиця 3.14.

Відносний ризик (RR) для різних анамнестичних несприятливих чинників у дітей в залежності від формування БА

Ознака	Вихідні данні				RR	95%ДІ RR	P	χ^2	C'
	a	b	c	d					
Супутня бронхолегенева патологія у матерів на першому триместрі вагітності	9	6	2	79	11,591	5,104-26,322	0,0133	35,813	0,776
Супутня бронхолегенева патологія у матерів у другому триместрі вагітності	4	11	3	78	4,623	1,982-10,786	0,0054	6,768	0,432
ГРЗ (5 та більше) на першому році життя	13	22	14	67	16,611	4,012-68,769	0,0008	26,805	0,691
Дебют БОС на першому році життя	9	6	4	77	9,577	4,087-22,444	0,0040	28,239	0,713
Застосування АБТ (1-2 курси) на першому році життя	9	6	24	57	2,864	1,115-7,355	<0,001	3,916	0,320
Застосування АБТ (2 та більше курсів) на першому році життя	6	9	8	73	3,905	1,646-9,261	0,0004	6,960	0,419
Обтяжений сімейний анамнез (наявність близьких родичів хворих на БА)	6	9	11	70	3,098	1,272-7,546	0,0067	4,385	0,345
Наявність супутньої алергопатології (АД)	7	8	4	77	6,761	3,048-14,997	0,0001	17,804	0,607
Дебют АД на першому році життя	3	12	2	79	4,550	1,871-11,068	0,0160	4,728	0,389

Примітка. а – хворі з БА із наявністю цієї ознаки; b - хворі з БА без цієї ознаки; c - хворі із повторними БОС з наявністю цієї ознаки; d - хворі із повторними БОС без цієї ознаки; RR – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; χ^2 - критерій оцінки значущості відмінностей результатів у залежності від взаємодії фактору ризику; C' - нормоване значення коефіцієнта Пірсона; p- рівень статистичної значущості.

Висновки до розділу 3.

Аналіз структури нозологічних форм, які супроводжуються повторними епізодами БОС, серед пацієнтів з'ясував, що найбільшу питому вагу становили діти із гострим обструктивним бронхітом (67,2%) та із БА (19,3%).

При проведенні статистичного аналізу визначено анамнестичні несприятливі чинники, які можна розглядати як фактори ризику формування БА у дітей із повторними епізодами БОС. Проведений аналіз анамнестичних даних виявив, що вплив несприятливих чинників у більшій мірі припадав на перинатальний період та перший рік життя пацієнтів.

Відокремлено чинники, які мали сильний зв'язок із формуванням БА у пацієнтів: наявність в анамнезі патології матерів у I триместрі вагітності ($C' = 0,766$, $p < 0,05$), наявність в анамнезі частих (5 та більше разів) епізодів ГРЗ на першому році життя ($C' = 0,691$, $p < 0,05$), дебют БОС у перші 24 місяці життя ($C' = 0,713$, $p < 0,05$), наявність супутньої алергопатології, а саме АД ($C' = 0,607$, $p < 0,05$). Відносно сильний зв'язок між наявністю чинника та формуванням хронічної патології бронхо-легеневої системи встановлено при наявності в анамнезі 2 і більше курсів АБТ ($C' = 0,419$, $p < 0,05$) та патології матерів у II триместрі вагітності ($C' = 0,432$, $p < 0,05$). Обтяжений сімейний анамнез ($C' = 0,345$, $p < 0,05$) та дебюту АД в перші 24 місяці життя пацієнтів ($C' = 0,389$, $p < 0,05$) мали середню силу зв'язку між несприятливим чинником та формуванням БА у дітей.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в цьому розділі, апробовані на місцевому, регіональному та міжнародному рівнях, що знайшли відображення в наступних публікаціях:

1. Malakhova V. Anamnestic risk factors for asthma development in infants / Malakhova V. // *Inter Collegas*. – 2020. V.7 (№1). P. 5-9.
2. Малахова В.М. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей молодшого віку / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Лещук І.В. // *Медицина третього*

тисячоліття: матеріали Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (16-18 січня, 2017 р., м. Харків, Україна). Харків, 2017. С. 259.

3. Malakhova V. Risk factors assesment of bronchial asthma formation in children / Malakhova V. Makieieva N. // 6th International medical students research congress (19-21 May 2017, Istanbul, Turkey). Turkey, 2017. P. 76. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).

4. Малахова В.М. Фактори ризику в прогнозуванні формування бронхіальної астми у дітей / Малахова В.М., Лещук І.В. // Матеріали загально-університетської конференції студентів та молодих вчених (24-26 квітня, 2017 р., м. Львів, Україна), м. Львів, 2017. С. 65. (Здобувач зробив підбір хворих, статистично опрацював, проаналізував й узагальнила дані).

5. Малахова В.М. Про наболіле: бронхообструктивний синдром у дітей – що чекати у майбутньому / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М., Ярова К.К., Семеренко Г.І., Усова Н.В. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією:* матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (22-23 березня, 2018 р., м. Харків). Харків, 2018, С. 131-137. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).

6. Малахова В.М. Антибіотикотерапія на першому році життя і ризик формування астми у дітей / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Семеренко Г.І., Мірошніченко І.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією:* матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (19-20 березня 2019 р., м. Харків, Україна). Харків, 2019, С. 121-122. (Здобувачем проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

7. Малахова В.М. Wheezing або астма? Сучасні підходи до діагностики та прогноз / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Одинець Ю.В., Алексєєва Н.П., Цимбал В.М. // *Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я: науково – практична конференція з міжнародною участю* (31 жовтня – 1 листопада 2019 р., м. Полтава, Україна). Полтава, 2019, С. 19-20. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).
8. Малахова В.М. Бронхообструктивний синдром та формування хронічної бронхо-легеневої патології у дітей: фактори ризику / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Афанасьєва О.О., Алексєєва Н.П., Ярова К.К., Одинець П.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю* (17-18 березня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С. 100-108.
9. Анкета-опитувальник визначення ризику формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому (додаток до медичної карти стаціонарного хворого або історії розвитку дитини) / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К. // науковий твір № 84304, номер заявки 86690 від 08.01.2019; дата пріоритет 14.01.2019. - Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір 14.01.2019 р.

РОЗДІЛ 4. СТАН АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ НА ДРУГОМУ ЕТАПІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1. Стан епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень

Для оцінювання функціонального стану епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС було вивчено концентрації ЗФЛ, ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ у перші дні бронхообструкції та в динаміці після зникнення клінічних проявів.

Під час проведення множинного порівняння показників ЗФЛ на початку розвитку БОС встановлено, що критерій Н був високо статистично значущим. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників ЗФЛ у дітей різних груп вірогідно відрізнялися між собою, а рівень цього параметру, залежав від кількості перенесених епізодів БОС (табл. 4.1).

Згідно отриманих результатів у хворих усіх груп було виявлено підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ, у порівнянні з контрольною групою ($p_{1\text{-контроль}} = 0,0000$; $p_{2\text{-контроль}} = 0,0000$; $p_{3\text{-контроль}} = 0,0000$). Найвищі показники ЗФЛ зафіксовано у пацієнтів 3-ої групи (див. табл. 4.1).

Статистична обробка за допомогою тесту Краскла-Уоліса виявила вірогідно високий критерій Н для таких параметрів як ІЛ-4 та ІЛ-13. Ураховуючи це можна зробити висновок, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп суттєво відрізняються, а їх рівні залежать від кількості перенесених епізодів БОС (див. табл. 4.1). Встановлено, що у обстежених дітей у розпалі клінічних проявів БОС вірогідно підвищувалися рівні ІЛ-4 в усіх групах. Концентрація ІЛ-13 статистично значуще зростала лише у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп. Найвищі показники як ІЛ-4, так і ІЛ-13 зафіксовано у пацієнтів 3-ої групи (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Статистичні характеристики показників ЗФЛ та протизапальних цитокінів у дітей із повторними епізодами БОС у розпалі клінічних проявів бронхообструкції, (Me (Lq; Uq)).

Показники	1-а група (n=40)	2-а група (n=56)	3-я група (n=26)	Група контролю (n=25)
ЗФЛ, ммоль/л	78,88 (77,68;80,45)	91,36 (86,4;94,61)	97,87 (95,15;101,48)	55,10 (48,30;60,80)
KW ANOVA by Ranks: H=84,99533, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0000 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0007				
ІЛ-4, пг/мл	10,11 (9,66;10,48)	18,45 (15,79;21,14)	28,25 (25,84;31,09)	3,37 (3,62;3,95)
KW ANOVA by Ranks: H=73,88092, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0000 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0000 .				
ІЛ-13, пг/мл	16,65 (15,56;18,64)	24,25 (20,13;27,63)	30,92 (29,22;35,17)	16,35 (14,86;17,45)
KW ANOVA by Ranks: H=54,5795, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0000 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0000 .				

Примітки (тут і далі в таблицях):

1. KW ANOVA by Ranks- дисперсійний аналіз Крассла-Уолліса для множинного порівняння;
2. MW U Test - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння.

Таким чином, рівень ЗФЛ у періоді клінічних проявів бронхообструкції підвищувався в усіх обстежених хворих, відображаючи наявність пошкодження мембрани клітин бронхів за рахунок запалення. Найвищі показники у пацієнтів 3-ої групи, а саме у дітей із БА, свідчать про масштабність руйнування клітин епітелію бронхо-легеневої системи.

Зростання концентрацій протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-13 у КПВ у пацієнтів при розпалі БОС, ураховуючи залучення цих цитокінів до регулювання алергійних запальних процесів, можна розцінювати як зосередження проявів запалення, безпосередньо у вогнищі патологічного процесу.

Після проведеного лікування, коли пацієнти не мали клінічних проявів бронхообструкції, було проведено повторне дослідження КПВ.

Високо статистично значущий Критерій Краскла-Уолліса Н вказує, по перше, на наявність достовірної відмінності статистичних характеристик показників ЗФЛ різних груп (табл. 4.2), по друге, на те, що рівень цього показника залежить від кількості перенесених епізодів БОС.

Таблиця 4.2.

Статистичні характеристики показників ЗФЛ та протизапальних цитокінів у дітей із повторними епізодами БОС після зникнення клінічних проявів бронхообструкції, (Me (Lq; Uq)).

Показники	1-а група (n=40)	2-а група (n=56)	3-я група (n=26)	Група контролю (n=25)
ЗФЛ, ммоль/л	99,80 (95,38;100,21)	109,31 (100,08;117,22)	119,46 (109,16;130,34)	55,10 (48,30;60,80)
KW ANOVA by Ranks: H=73,34209, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0010 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0071 .				
ІЛ-4, пг/мл	5,48 (4,95;6,07)	7,05 (5,68;7,93)	9,1 (7,45;9,69)	3,37 (3,62;3,95)
KW ANOVA by Ranks: H=56,81314, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0025 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0001 .				
ІЛ-13, пг/мл	14,62 (13,00;15,62)	20,07 (15,86;27,09)	26,12 (25,22;30,22)	16,35 (14,86;17,45)
KW ANOVA by Ranks: H=45,53887, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0000 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0001 .				

Концентрації ЗФЛ у КПВ залишалися статистично вірогідно підвищеними у пацієнтів усіх груп при порівнянні з групою контролю групою ($p_{1\text{-контроль}} = 0,0000$; $p_{2\text{-контроль}} = 0,0000$; $p_{3\text{-контроль}} = 0,0000$). Як і на початку проявів бронхообструкції, найвищі показники виявлено у пацієнтів 3-ої групи (див. табл. 4.2).

Таким чином, рівень ЗФЛ у періоді зникнення клінічних проявів БОС залишається підвищеним в усіх обстежених хворих, що може вказувати на збереження руйнування мембран та вивільнення ЗФЛ протягом усього періоду бронхообструкції.

Вірогідно вищі рівні ЗФЛ у КВП як на початку захворювання, так і після зникнення клінічних проявів БОС у дітей 3-ої групи, які мали найбільшу кількість епізодів бронхообструкції, ймовірно відображали формування хронічного запалення в бронхолегеневій системі.

Статистична обробка за допомогою тесту Краскла-Уоліса виявила, вірогідно високий критерій H для таких параметрів як ІЛ-4 та ІЛ-13, що підтверджує наявність статистично значущих відмінностей показників, залежно від кількості перенесених епізодів БОС (див. табл. 4.2). Визначено, що у дітей із повторними епізодами БОС після зникнення клінічних проявів рівні ІЛ-4 в усіх групах залишались вірогідно підвищеними, порівняно з групою контролю ($p_{\text{контроль-1}} = 0,0000$; $p_{\text{контроль-2}} = 0,0000$; $p_{\text{контроль-3}} = 0,0000$) (див. табл. 4.2).

Показники ІЛ-13 статистично значуще підвищеними залишались у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп, порівнюючи з групою контролю ($p_{\text{контроль-1}} = 0,0402$; $p_{\text{контроль-2}} = 0,0059$; $p_{\text{контроль-3}} = 0,0000$) (табл. 4.2). Найвищі показники як ІЛ-4, так і ІЛ-13 виявлено у пацієнтів 3-ої групи.

Збереження підвищених концентрацій ІЛ-4 та ІЛ-13 у КВП пацієнтів 3-ої групи після зникнення клінічних проявів може свідчити про наявність хронічного алергічного запалення у вогнищі патологічного процесу, тобто, безпосередньо в бронхо-легеневій системі. Підвищення показників ІЛ-4 та ІЛ-13 у КВП після зникнення клінічних проявів пацієнтів 2-ої групи вірогідно свідчить

про формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи у частки пацієнтів, що входили до цієї групи. Це, ймовірно, пов'язано із обмеженням цього етапу дослідження. Пацієнти 2-ої групи, до якої включено дітей з 3 та більше епізодами БОС не мали встановленого діагнозу БА, що пов'язано, насамперед, із діагностичними обмеженнями у дітей цього віку.

Більшість показників стану епітеліального бар'єру легень, які досліджувались, у періоді зникнення клінічних проявів залишались підвищеними, порівняно з нормативними показниками. Під час статистичного аналізу цих показників у різні періоди захворювання виявлені певні особливості.

У дітей 1-ої, 2-ої та 3-ої груп відмічене зростання рівнів ЗФЛ у періоді зникнення клінічних проявів, порівняно з періодом початку розвитку БОС (рис. 4.1).

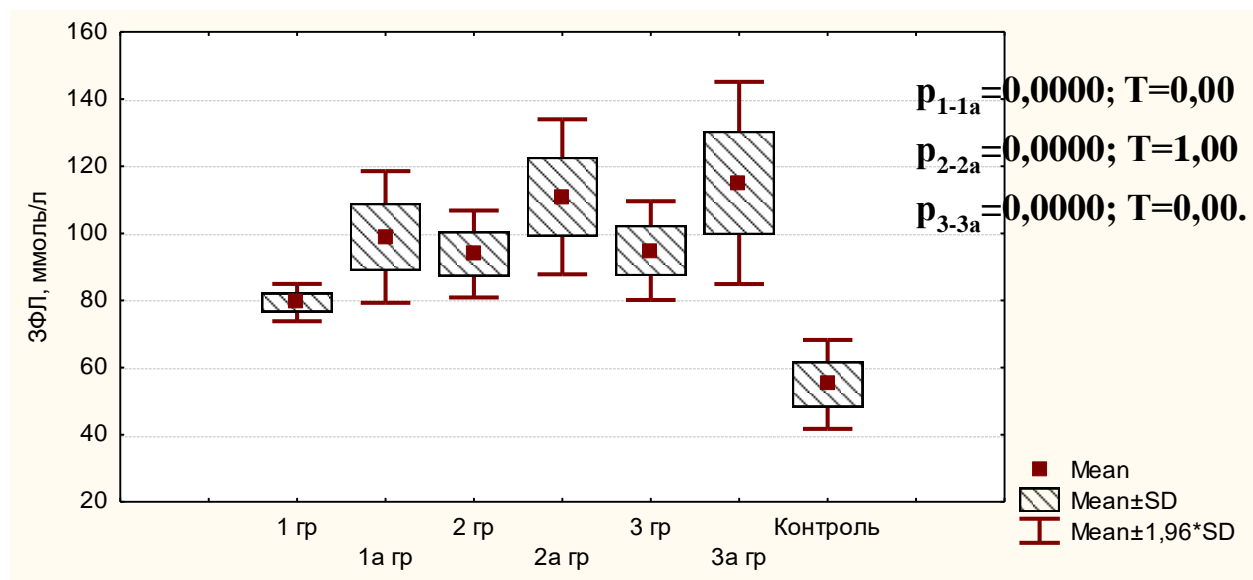


Рисунок 4.1. Рівні ЗФС у дітей із повторними епізодами БОС на початку клінічних проявів бронхообструкції та після зникнення клінічної картини.

Примітка (тут і далі в рис. 4.2, 4.3). 1,2,3 гр. – період клінічних проявів БОС; 1а,2а,3а гр. – період зникнення клінічних проявів БОС

Цей «феномен» відображає вивільнення ЗФЛ при руйнуванні клітин і їх накопичення впродовж усього періоду бронхообструкції.

Зростання рівнів ЗФЛ після зникнення клінічних проявів БОС може вказувати на більш глибокий та стійкий характер змін бронхо - легеневої системи. Наявність максимальних рівнів ЗФЛ у розпалі клінічних проявів БОС захворювання та після зникнення проявів бронхообструкції у хворих 2-ої та 3-ої груп можна розцінити як формування хронічного запалення, бо зміни у дітей із тривалим перебігом захворювання мали більш виразний та стійкий характер, що, скоріш за все, пов'язано з наявністю тривалого пошкодження бронхо – легеневої системи.

Рівні ІЛ-4 достовірно знижувались у періоді зникнення клінічних проявів бронхообструкції у дітей усіх груп, порівняно із періодом розгорнутих клінічних проявів БОС, однак не досягали рівнів контрольної групи. Найвищі показники зафіксовано у хворих 2-ої та 3-ої груп (рис. 4.2). Зазначене зниження показників у періоді зникнення клінічних проявів можна трактувати як зменшення активності алергійного запалення після проведеного лікування. Найвищі концентрації у пацієнтів 3-ої групи вірогідно вказували на хронічний перебіг патологічного процесу.

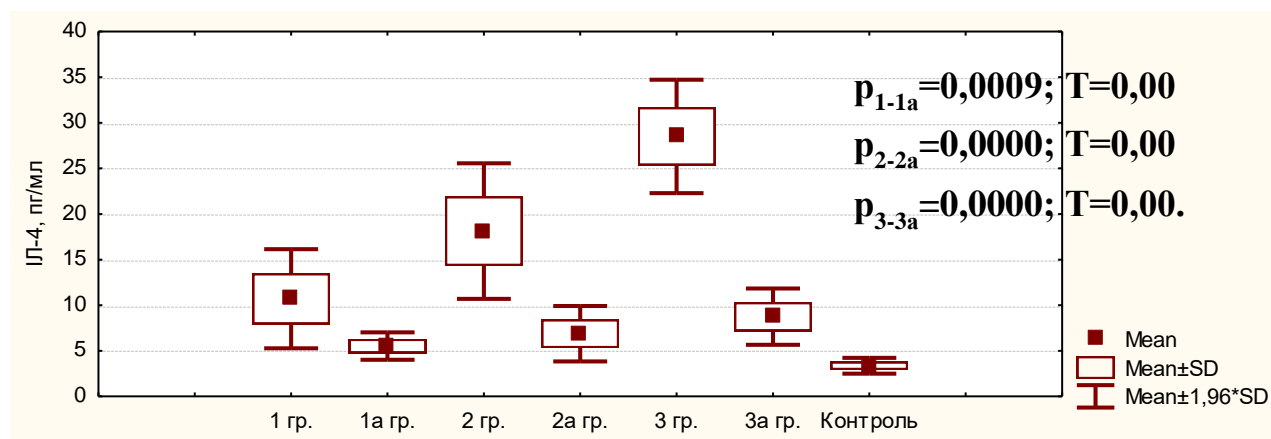


Рисунок 4.2. Рівні ІЛ-4 у дітей із повторними епізодами БОС на початку клінічних проявів бронхообструкції та після зникнення клінічної картини.

Вірогідно високі рівні ІЛ-13 у період розгорнутих клінічних проявів у дітей 2-ої та 3-ої груп статистично значуще знижувались у періоді зникнення

клінічних проявів БОС. Концентрації ІЛ-13 у пацієнтів 2-ої групи після проведеного лікування не мали вірогідної відмінності від показників групи контролю, а рівні ІЛ-13 у дітей 3-ої групи залишались вищими за контрольну групу (рис. 4.3).

Отримані дані щодо пацієнтів із БА дозволяють констатувати про наявність хронічного алергійного запалення бронхо-легеневої системи у пацієнтів 3-ої групи.

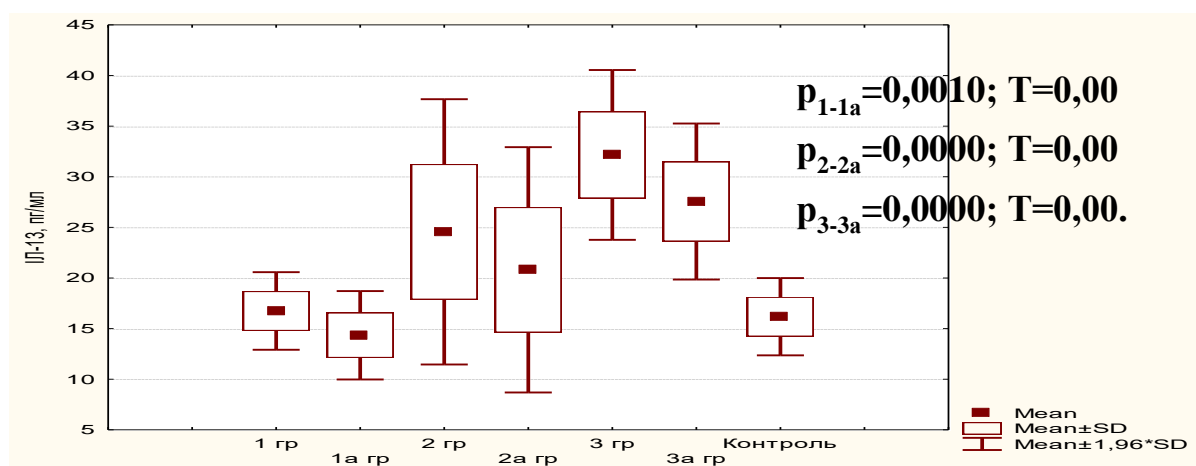


Рисунок 4.3. Рівні ІЛ-13 у дітей із повторними епізодами БОС на початку клінічних проявів бронхообструкції та після зникнення клінічної картини.

Статистичне опрацювання встановило наявність кореляційних зв'язків рівнів ЗФЛ та рівнів протизапальних цитокінів у дітей із повторними епізодами БОС (рис. 4.4).

Зазначені прямі кореляційні зв'язки між показниками ЗФЛ та ІЛ-4, ЗФЛ та ІЛ-13 можуть свідчити про вивільнення протизапальних цитокінів внаслідок руйнування клітин епітелію бронхо-легеневої системи. Подальший статистичний аналіз кореляцій в кожній групі окремо виявив вірогідні зв'язки між ЗФЛ та ІЛ-4 у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп, з найвищим рівнем у дітей із БА ($p_{1-2} = 0,0050$; $p_{1-3} = 0,0044$).

Аналогічні тенденції з'ясовано щодо зв'язків між ЗФЛ та ІЛ-13. Найвищий рівень зв'язку встановлено у пацієнтів із БА ($p_{1-3} = 0,0020$; $p_{2-3} = 0,0001$). Це може

свідчити не тільки про присутність хронічного запалення бронхо-легеневої системи у дітей з БА, але і про наявність взаємозв'язку між ступенем порушення цілісності мембран клітин епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень та кількістю перенесених епізодів бронхообструктивного синдрому.

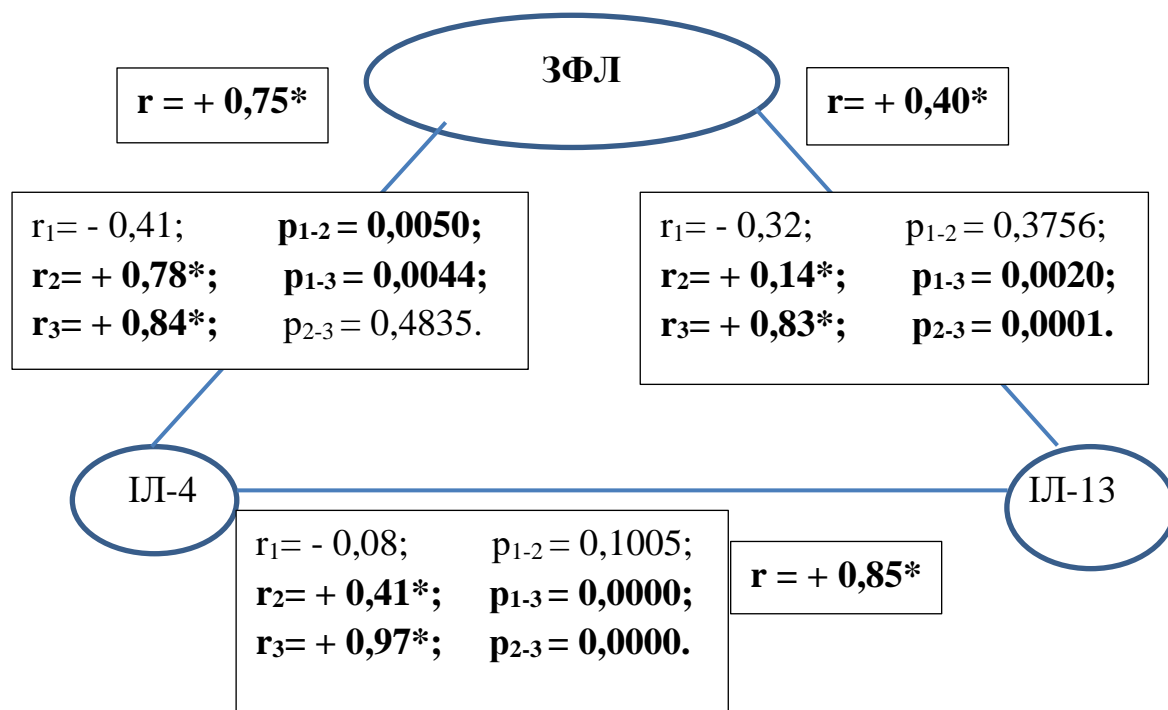


Рисунок 4.4. Взаємозв'язки показників ЗФЛ, ІЛ-4 та ІЛ-13 у дітей із повторними епізодами БОС.

Примітки: 1. * - рівень статистичної значущості $p < 0,05$;

2. ——— - прямі кореляційні зв'язки, - - - - - зворотні кореляційні зв'язки (тут і далі в рисунках).

Достовірні прямі кореляції між ІЛ-4 та ІЛ-13 зафіксовано у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп, причому найвищі рівень зв'язку був у дітей із БА ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0000$). Наявність відповідних високо значущих зв'язків можна пояснити тим, що ІЛ-13 та ІЛ-4 частково мають одні рецепторні та сигнальні шляхи, обидва залучені до синтезу IgE, активацію еозинофілів, секреції слизу [111-114]. Виходячи з цього саме наявність достовірних прямих кореляційних зв'язків між

ЗФЛ та ІЛ-4, ІЛ-13 у пацієнтів із БА можна вважати підтвердженням алергійного характеру хронічного запалення бронхо-легеневої системи у цих хворих.

4.2. Стан ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень

Функціональний стан ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС у перші дні бронхообструкції та в динаміці після зникнення клінічних проявів вивчали за рівнем ФВ.

Під час проведення дисперсійного аналізу Краскла-Уоліса концентрації ФВ на початку проявів БОС визначено, що критерій Н був високо статистично значущим. Це доводить наявність вірогідних відмінностей показників ФВ між групами. При проведенні попарного порівняння з'ясовано вірогідне підвищення рівнів ФВ у плазмі крові пацієнтів 2-ої та 3-ої груп, порівняно із групою контролю (табл. 4.3). Найвищі показники було виявлено у пацієнтів саме 3-ої групи. Концентрація ФВ у дітей 1-ої групи не мала статистичних відмінностей від контрольної групи.

Підвищення рівнів ФВ у плазмі пацієнтів у нашому дослідженні можна розцінювати як наявність ендотеліальної дисфункції, що відображає розгорнуту відповідь організму на патологічний вплив. Підвищення концентрацій ФВ у пацієнтів лише 2-ої та 3-ої груп дає можливість трактувати отримані дані як формування ендотеліальної дисфункції при збільшені кількості перенесених пацієнтами епізодів БОС.

Найвищі рівні ФВ у плазмі крові в періоді розпалу бронхообструкції у пацієнтів із БА демонструє ступень порушення функції ендотелію. Таким чином, можна констатувати наявність формування хронічного запалення у дітей 3-ої групи.

Аналіз Краскла-Уоліса показників ФВ після зникнення клінічних проявів встановив статистично значущий критерій $H = 42,0083$, $p = 0,0000$, що свідчить

про наявність відмінностей між групами та залежність рівнів ФВ від кількості перенесених епізодів БОС (див. табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Статистичні характеристики показників ФВ у дітей із повторними епізодами БОС у різні періоди захворювання, (Me (Lq; Uq)), %

Показники	1-а група (n=40)	2-а група (n=56)	3-я група (n=26)	Група контролю (n=25)
ФВ ₁	97,80 (96,80; 98,50)	109,81 (105,80; 113,50)	133,24 (130,40; 139,50)	99,51 (95,40; 102,40)
KW ANOVA by Ranks: H=83,8862, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0000 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0000 ; p_{контроль-1}=0,09631 ; p_{контроль-2}=0,0000 ; p_{контроль-3}=0,0000				
ФВ ₂	97,76 (96,00; 100,00)	101,53 (99,70; 105,70)	110,39 (104,50; 112,70)	99,51 (95,40; 102,40)
KW ANOVA by Ranks: H=42,0083, p=0,0000 , MW U Test: p₁₋₂=0,0674 ; p₁₋₃=0,0000 ; p₂₋₃=0,0000 ; p_{контроль-1}=0,1116 ; p_{контроль-2}=0,5453 ; p_{контроль-3}=0,0000				

Примітки: 1. ФВ₁ – рівні ФВ на початку розвитку БОС;

2. ФВ₂ – рівні ФВ після зникнення клінічних проявів БОС.

Проведення попарного порівняння встановило, що, порівняно із групою контролю, вірогідно високі концентрації ФВ після проведеного лікування визначено тільки у пацієнтів 3-ої групи. У той самий час, концентрації ФВ у хворих 1-ої та 2-ої груп не мали відмінностей від контрольних показників (див. табл. 4.3).

Слід зазначити, що високі концентрації ФВ у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп у періоді розгорнутих проявів БОС достовірно знижувались після зникнення

клінічних проявів бронхообструкції ($p_{2гр} = 0,0000$, $T=0,00$; $p_{3гр} = 0,0000$, $T=0,00$, відповідно). Концентрації ФВ пацієнтів 2-ої групи знижувались до рівнів контрольної групи. У дітей 3-ої групи показники залишались вищими в порівнянні із контрольною групою.

Підвищення показників ФВ у періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструкції вказує на наявність ендотеліальної дисфункції як відповідної реакції організму на запальний процес у бронхо-легеневій системі. Маркером хронічного запалення можна вважати більш значне підвищення показників ФВ у дебюті клінічних проявів загострення БА, в порівнянні з менш вираженим підвищенням рівнів ФВ у періоді розгорнутих клінічних проявів при повторних епізодах (5 та більше) бронхообструкції, при відсутності змін показників при 2-3 епізодах бронхообструкції. Зазначені тенденції дозволяють зробити припущення, по-перше, рівень зростання показника ФВ відображає ступінь запального процесу, по-друге, концентрація ФВ залежить від кількості перенесених епізодів БОС.

Високі концентрації ФВ у пацієнтів 3-ої групи, а саме у дітей із БА, відсутність зниження цих показників після зникнення клінічних проявів до показників контролю, разом свідчать про формування більш стійких проявів дисфункції епітелію. Це дає можливість трактувати це як прояв хронічного запалення бронхо-легеневої системи.

Статистичний аналіз виявив наявність прямих кореляційних зв'язків між концентраціями у плазмі крові ФВ та протизапальних цитокінів у КВП (рис. 4.5). Трактувати появу ІЛ-4 та ІЛ-13 у вогнищі запалення, а саме у КПВ, можна завдяки припущенню щодо можливості проникнення цих цитокінів через ушкоджені шари аерогематичного бар'єру. Однією з структур, крізь яку проходять протизапальні цитокіни, є ендотелій судин, на ураження якого вказують підвищені показники ФВ. Так можна пояснити наявність прямих кореляцій між ФВ та ІЛ-4, ФВ та ІЛ-13.

Подальший статистичний аналіз кореляцій у кожній групі окремо виявив вірогідні зв'язки між показниками ФВ та ІЛ-4 у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп, з найвищим рівнем у дітей із БА ($p_{1-2} = 0,0007$; $p_{1-3} = 0,0001$) (рис. 4.5). Це може свідчити як про наявність хронічного запалення бронхо-легеневої системи у дітей із БА, так і про взаємозв'язок між ступенем ураження ендотелію судин та кількістю перенесених епізодів БОС.

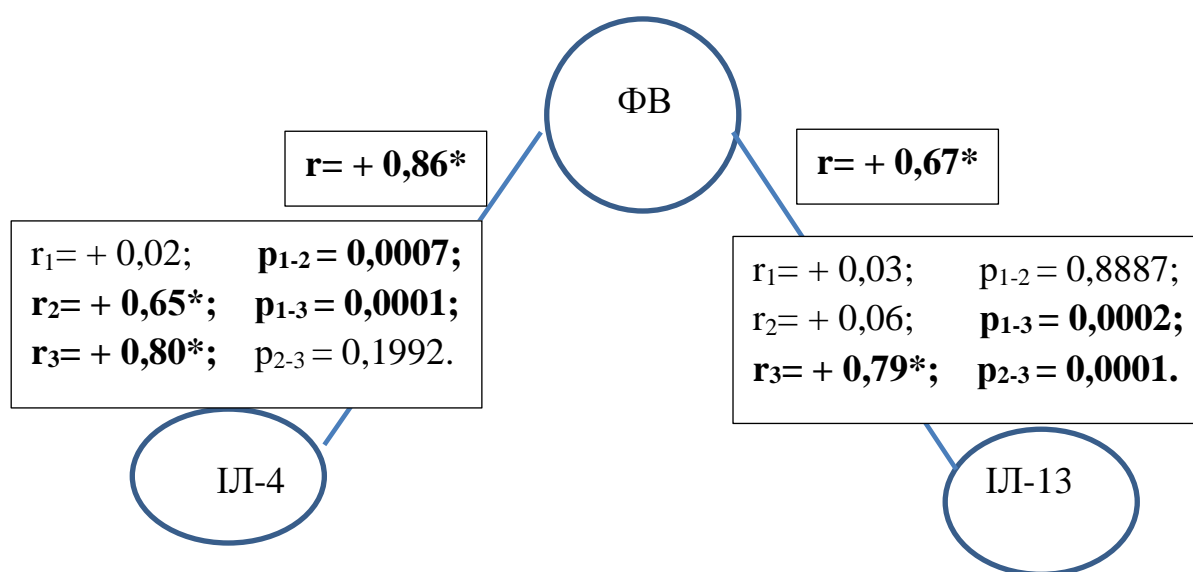


Рисунок 4.5. Взаємозв'язки показників ФВ, ІЛ-4 та ІЛ-13 у дітей із повторними епізодами БОС.

Примітка. * - $p < 0,05$.

Стосовно зв'язків рівнів ФВ із ІЛ-13 визначено, що достовірними кореляції були лише у пацієнтів із БА ($p_{1-3} = 0,0002$; $p_{2-3} = 0,0001$). Отримані дані дають можливість констатувати, що у пацієнтів із БА наявні прояви хронічного алергійного запалення бронхо-легеневої системи. Виражена дисфункція та підвищена проникність ендотелію судин сприяють накопиченню маркерів запалення безпосередньо у патологічному вогнищі.

4.3. Роль γ -інтерферону у пацієнтів із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.

γ -ІН протидє відповіді імунної системи, спрямованої за Th 2 напрямком [1, 11, 124, 125, 138]. Опосередковано, протидію активації Т-хелперів II типу імунної відповіді можливо оцінити завдяки концентраціям γ -ІН у співвідношенні із рівнями протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-13 [1, 62].

Під час проведення дисперсійного аналізу Краскла-Уоліса рівнів γ -ІН на початку проявів БОС визначено високо статистично значущим критерій Н. Це вказувало на наявність вірогідних відмінностей показників γ -ІН між групами. При проведенні попарного порівняння виявлено вірогідне зниження концентрацій γ -ІН у сироватці крові дітей усіх груп, порівняно із групою контролю (табл. 4.4). При цьому найнижчі показники було виявлено у пацієнтів саме 3-ої групи.

Зниження рівнів показників γ -ІН у пацієнтів, ймовірно, пов'язано з підвищенням активності Т-хелперів II класу, що опосередковано можна розглядати як прояв алергійного запалення у дітей із повторними епізодами БОС. Наявність найнижчих показників у пацієнтів саме із БА дає змогу вважати, що рівні γ -ІН, опосередковано відображають наявність хронічного алергійного запалення у пацієнтів. Також, отримані дані демонструють залежність концентрацій γ -ІН від кількості перенесених епізодів БОС ($N = 49,5548$, $p = 0,0000$).

Аналіз Краскла-Уоліса концентрацій γ -ІН після зникнення клінічних проявів встановив статистично значущий критерій Н, що свідчить про наявність відмінностей між групами та залежність рівнів γ -ІН від кількості перенесених епізодів бронхообструкції (див. табл. 4.4). Проведення попарного порівняння показників γ -ІН після лікування встановило зниження концентрацій γ -ІН у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп, порівняно із групою контролю (див. табл. 4.4, рис. 4.11). Показники γ -ІН у дітей 1-ої групи не мали відмінностей від контрольної групи. Найнижчі концентрації відмічено у пацієнтів із БА.

Знижені концентрації γ -ІН у періоді розгорнутих клінічних проявів у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп у динаміці після проведеного лікування підвищувались ($p_{2гр} = 0,0000$, $T=0,00$; $p_{3гр} = 0,0000$, $T = 5,00$, відповідно), однак не досягали рівнів групи контролю. Отримані дані стосовно підвищення рівнів γ -ІН у пацієнтів після зникнення клінічних проявів можна трактувати як тенденцію до стихання проявів запального процесу.

Таблиця 4.4.

Статистичні характеристики рівнів γ -ІН у дітей із повторними епізодами БОС у різних періодах захворювання, (Me (Lq; Uq)), %

Показники	1-а група (n=40)	2-а група (n=56)	3-я група (n=26)	Група контролю (n=25)
γ -ІН ₁	56,28 (44,25; 102,75)	43,17 (36,22; 57,22)	31,68 (29,17; 40,36)	130,24 (120,79; 130,81)
KW ANOVA by Ranks: $H=49,5548$, $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0206$; $p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0074$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0001$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0000$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0000$				
γ -ІН ₂	117,96 (110,85; 129,29)	92,07 (81,42; 106,38)	79,24 (130,40; 139,50)	130,24 (120,79; 130,81)
KW ANOVA by Ranks: $H=64,9885$, $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0632$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0000$; $p_{\text{контроль-3}}=0,0000$				

Примітки: 1. γ -ІН₁ – рівні γ -ІН на початку розвитку БОС;

2. γ -ІН₂ – рівні γ -ІН після зникнення клінічних проявів БОС.

Слід зазначити, що концентрації γ -ІН у пацієнтів 1-ої групи після затирання проявів БОС вірогідно підвищувались ($p_{1гр} = 0,0000$, $T = 3,00$), досягаючи рівню контрольних показників. Концентрації γ -ІН у дітей 2-ої та 3-ої груп залишались зниженими, що свідчить про стійкість патологічних змін у дітей із трьома та більше епізодами БОС. Стабільно низькі показники γ -ІН у дітей

3-ої групи опосередковано ілюструють наявність у пацієнтів хронічного алергійного запалення.

Визначено зворотні кореляції між показниками γ -ІН та ІЛ-4, ІЛ-13 (рис 4.6). Подальший статистичний аналіз кореляцій у кожній групі окремо виявив вірогідні зв'язки між γ -ІН та ІЛ-4 у пацієнтів усіх груп, із поступовим зростанням їхньої сили до найвищого рівня у дітей із БА ($p_{1-3} = 0,0001$). Достовірні інтеркореляції між γ -ІН та ІЛ-13 отримано лише у пацієнтів 3-ої групи ($r = -0,94$, $p = 0,0000$), тобто у дітей із БА. Це може свідчити не тільки про присутність хронічного алергійного запалення бронхо-легеневої системи у дітей із БА, але і про наявність взаємозв'язку між ступенем і типом імунної відповіді пацієнтів та кількістю перенесених епізодів бронхообструктивного синдрому.

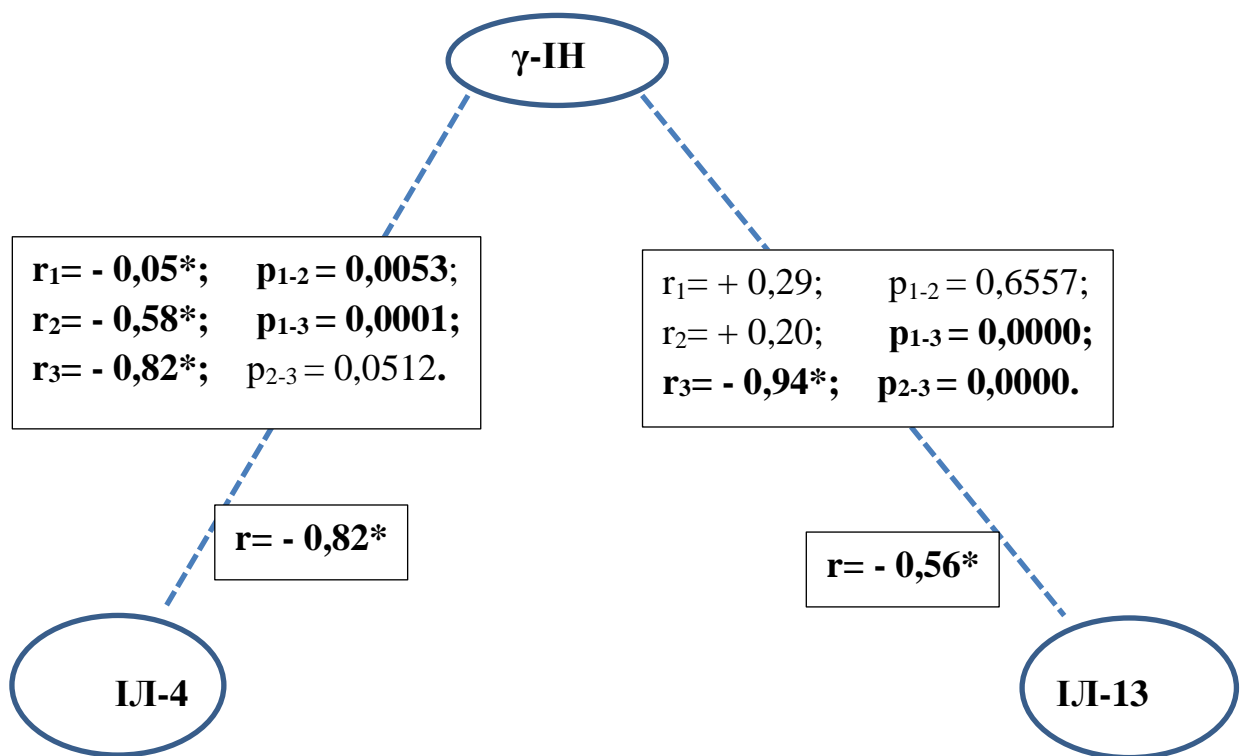


Рисунок 4.6. Взаємозв'язки показників γ -ІН, ІЛ-4 та ІЛ-13 у дітей із повторними епізодами БОС.

Примітка. * - $p < 0,01$.

Висновки до розділу 4.

Статистичний аналіз отриманих даних виявив зміни стану аерогематичного бар'єру у пацієнтів із повторними епізодами БОС. Встановлено статистично значуще підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ у пацієнтів усіх груп, порівняно з групою контролю (усі $p < 0,05$), що вказувало на пошкодження епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру за рахунок руйнування мембран клітин внаслідок запального процесу. Отримані дані демонстрували залежність концентрацій ЗФЛ у КПВ від кількості перенесених епізодів БОС. Найвищі показники ЗФЛ у пацієнтів із БА можна пояснити масивністю ураження епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень при хронічному запаленні бронхо-легеної системи. Встановлено підвищення концентрацій ЗФЛ у КПВ у пацієнтів усіх груп після зникнення клінічних проявів бронхообструкції (усі $p < 0,05$), порівняно із групою контролю. Цей факт, ймовірно, вказував на руйнування мембран клітин епітелію та накопиченню ЗФЛ у КПВ та за весь період бронхообструкції. Найвищі показники ЗФЛ у КПВ після зникнення клінічних проявів у дітей із БА дають можливість стверджувати про значні пошкодження епітеліального шару аерогематичного бар'єру при хронічному запаленні.

На алергійний характер запалення вказувало підвищення показників ІЛ-4 у пацієнтів усіх груп (усі $p < 0,05$), порівняно із групою контролю. Найвищі показники були у пацієнтів із БА ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0000$). Рівень підвищення концентрацій залежав від кількості перенесених епізодів БОС з. Статистично значуще підвищення рівнів ІЛ-13 встановлено у пацієнтів з п'ятьма та більше епізодів бронхообструкції та у пацієнтів із БА ($p_{1-\text{контроль}} = 0,3709$; $p_{2-\text{контроль}} = 0,0000$; $p_{3-\text{контроль}} = 0,0000$), що відображає більш глибокі зміни цитокінового профілю дітей при збільшенні кількості перенесених епізодів БОС. Підвищення концентрацій ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ вказувало на руйнування епітеліального шару аерогематичного бар'єру та накопичення маркерів

алергійного запалення у вогнищі патологічного процесу. Додатковим підтвердженням попередньої тези можна вважати отримані прямі кореляційні зв'язки між концентраціями ЗФЛ та ІЛ-4 та ІЛ-13. Високі рівні ЗФЛ супроводжувались підвищенням показників ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ із найвищими за ступенем зв'язками у пацієнтів із БА ($r = + 0,84, p < 0,05$; $r = + 0,83, p < 0,05$, відповідно), що оцінювалось як відображення стійких патологічних змін епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень за рахунок хронічного запалення. У процесі дослідження виявлено підвищення рівнів ФВ у плазмі крові у пацієнтів 2-ої та 3-ої групи у періоді розгорнутих клінічних проявів ($p_{\text{контроль-1}} = 0,09631$; $p_{\text{контроль-2}} = 0,0000$; $p_{\text{контроль-3}} = 0,0000$), порівняно з групою контролю. Це демонструє наявність у пацієнтів ендотеліальної дисфункції, яка поглиблюється при збільшенні кількості перенесених епізодів БОС. Збереження високих показників ФВ у плазмі крові після зникнення клінічних проявів лише у пацієнтів із БА ($p_{\text{контроль-1}} = 0,1116$; $p_{\text{контроль-2}} = 0,5453$; $p_{\text{контроль-3}} = 0,0000$) дає змогу стверджувати, що ФВ є маркером хронічного запалення бронхо-легеневої системи. Підвищення концентрацій ФВ у плазмі крові супроводжувалось зростанням рівнів ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ ($r = + 0,86, p < 0,05$; $r = + 0,67, p < 0,05$, відповідно), що трактувалося як прояв накопичення маркерів алергійного запалення у вогнищі патологічного процесу за рахунок пошкодження ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень.

Опосередковано на алергійний характер запалення вказували зниженні концентрації γ -ІН у сироватці крові усіх пацієнтів із повторними епізодами БОС (усі $p < 0,05$). Найнижчі показники встановлено у пацієнтів із БА як у періоді розгорнутих клінічних проявів ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0074$), так і у періоді зникнення проявів бронхообструкції ($p_{1-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0000$), що може розцінити як прояв хронічного алергійного запалення бронхо-легеневої системи.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в цьому розділі, апробовані на конгресах та конференціях, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

1. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом / В.М. Малахова, Н.І. Макєєва // *Сучасна педіатрія* 2018. № 4(92). С. 22-26. (Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження активності ферментів, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).
2. Malakhova V. Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylchenko Y., Birukova M. // *Turkish Thoracic Journal*. – 2020. Vol. 21, №6. – P. 362-366. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19051. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів визначення ендотеліальної дисфункції у обстежених, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).
3. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М. *Медицина III тисячоліття*: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (22-24 січня, 2018 р., м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 202. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).
4. Малахова В.М. Бронхообструктивний синдром у дітей – предиктор та наслідки / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Ярова К.К., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М. // *Актуальні проблеми педіатрії*: матеріали XII конгресу педіатрів України (9-11 жовтня 2018 р., м. Київ, Україна). Київ, 2018, С. 44. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).
5. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фактору Віллебранда як маркеру ендотеліальної дисфункції у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І. // *Проблеми туберкульозу і пульмонології у дітей та дорослих*: Матеріали статей і тез науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів (21 листопада 2018

р. м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 7-8. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних, опрацювання інформаційних джерел).

6. Малахова В.М. γ -інтерферон як маркер хронічного запалення у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Костіна М.Ю., Бойко О.М. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (17-18 березня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С. 113-114. (Здобувачем проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних).*

РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

5.1. Характеристика показників стану аерогематичного бар'єру легень пацієнтів із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому на третьому етапі дослідження

До третього етапу дослідження увійшли пацієнти 1-ої та 2-ої груп другого етапу дослідження. Пацієнти знаходились під динамічним наглядом з метою верифікації БА. Серед 96 пацієнтів, які увійшли до третього етапу дослідження, переважали діти, що мали прояви повторних епізодів БОС транзиторного характеру ($84,4 \pm 3,7\%$). Частка пацієнтів, які в подальшому сформували БА становила $15,6 \pm 3,7\%$ пацієнтів. Таким чином на третьому етапі дослідження пацієнтів було розподілено на 2 групи: I група ($n = 15$) – пацієнти, які сформували БА, II група ($n = 81$) – діти, які мали повторні епізоди БОС транзиторного характеру.

Проведено оцінювання функціонального стану епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень та ролі γ -ІН у патологічному процесі у дітей залежно від факту подальшого формування БА.

При проведенні аналізу з'ясовано, що критерій Краскла-Уоліса H для усіх показників, що досліджувались, був статистично значуще високим, а саме: ЗФЛ ($H = 76,4645$, $p = 0,0000$), ІЛ-4 ($H = 41,3862$; $p = 0,0000$), ІЛ-13 ($H = 29,9101$; $p = 0,0000$), ФВ ($H = 32,4208$; $p = 0,0000$), γ -ІН ($H = 40,0069$; $p = 0,0000$). Це свідчило про наявність відмінностей відповідних показників між групами та залежність їх рівнів від формування БА у дітей (табл. 5.1). Проведення попарного порівняння встановило, що високі концентрації ЗФЛ були у пацієнтів обох груп, порівнянно із групою контролю (див. табл. 5.1). Найвищі концентрації ЗФЛ зафіксовано у пацієнтів I групи ($p_{1-2} = 0,0000$).

Рівні ІЛ-4 підвищувались, також, у пацієнтів як І, так і ІІ групи, порівняно із групою контролю. Найвищі показники виявлено у пацієнтів І групи ($p_{1-2} = 0,0001$) (див. табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Статистичні характеристики рівнів ЗФЛ, протизапальних цитокінів, ФВ та γ -ІН дітей із повторними епізодами БОС на початку розвитку бронхообструкції, (Me (Lq; Uq)).

Показники	І група (n=15)	ІІ група (n=81)	Група контролю (n=25)
ЗФЛ	100,68 (100,09; 101,14)	83,79 (79,34; 90,47)	55,10 (48,30; 60,80)
KW ANOVA by Ranks: H=76,4645; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0000$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0000$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0000$.			
ІЛ-4	21,13 (19,28;1,54)	13,86 (10,16;16,48)	3,37 (2,95;3,62)
KW ANOVA by Ranks: H=41,3862; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0001$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0000$; $p_{2\text{-контроль}}=0,0000$			
ІЛ-13	26,13 (24,12;31,05)	18,30 (16,11;20,17)	16,35 (14,86;17,45)
KW ANOVA by Ranks: H=29,9101; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0000$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0229$; $p_{2\text{-контроль}}=0,1011$.			
ФВ	119,50 (115,50; 128,50)	100,70 (98,40; 108,65)	99,51 (95,40; 102,40)
KW ANOVA by Ranks: H=32,4208; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0000$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0000$; $p_{2\text{-контроль}}=0,1011$.			
γ -ІН	37,54 (21,08;71,34)	61,26 (30,09;135,08)	130,24 (120,79;130,81)
KW ANOVA by Ranks: H=29,8573; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0009$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0000$; $p_{2\text{-контроль}}=0,0000$.			

Рівні ІЛ-13 були статистично значуще вищими тільки у пацієнтів тільки І групи, порівняно із групою контролю ($p_{1-k} = 0,0229$, $p_{2-k} = 0,1011$). З'ясовано, що концентрації ФВ мали достовірне підвищення тільки у пацієнтів І групи, порівняно з контрольною групою ($p_{1-k} = 0,0000$, $p_{2-k} = 0,1011$) (див. табл. 5.1).

Показники γ -ІН достовірно знижування у пацієнтів обох груп у порівнянні з контрольною групою, із найнижчим їх рівнем у дітей І групи ($p_{1-2} = 0,0000$) (див. табл. 5.1).

Отримані дані дозволяють стверджувати про вищий ступінь пошкодження мембран клітин бронхо-легеневої системи у дітей, що в подальшому сформували БА. Вірогідно високі показники протизапальних цитокінів у КПВ саме у пацієнтів І групи ілюструють масштабність накопичення маркерів алергійного запалення у вогнищі патологічного процесу і вказують на формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи.

На ступінь алергійного запалення також, опосередковано, вказують виявлені концентрації γ -ІН у сироватці крові. Отримані дані стосовно підвищення рівнів ФВ у плазмі крові лише у пацієнтів І групи свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції при повторних епізодах БОС у дітей, що сформували хронічне запалення.

Критерії Н для усіх показників у періоді зникнення клінічних проявів усіх показників були статистично значуще високими: ЗФЛ ($N = 76,3842$, $p = 0,0000$), ІЛ-4 ($N = 38,1987$; $p = 0,0000$), ІЛ-13 ($N = 14,6358$; $p = 0,0007$), ФВ ($N = 36,4794$; $p = 0,0000$), γ -ІН ($N = 37,5736$; $p = 0,0009$). Це, також, свідчило про наявність відмінностей між групами та залежність відповідних рівнів від формування хронічного запалення (табл. 5.2).

Попарне порівняння встановило, що високі концентрації ЗФЛ були у пацієнтів обох груп, порівняно з групою контролю (див. табл. 5.2). Найвищі концентрації ЗФЛ зафіксовано у пацієнтів І групи ($p_{1-2} = 0,0000$).

Такі ж тенденції відмічені щодо рівнів ІЛ-4 та ІЛ-13. Визначено, що найвищі показники були у пацієнтів І групи ($p_{1-2} = 0,0019$, $p_{1-2} = 0,0007$,

відповідно) (див. табл. 5.2). Так само як і при розгорнутих клінічних проявах БОС рівні ФВ достовірно підвищувалися тільки у пацієнтів тільки І групи в порівнянні з контрольною групою ($p_{1-2} = 0,0000$) (див. табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Статистичні характеристики рівнів ЗФЛ, протизапальних цитокінів, ФВ та γ -ІН дітей із повторними епізодами БОС після зникнення клінічних проявів бронхообструкції, (Me (Lq; Uq)).

Показники	I група (n=15)	II (n=81)	Група контролю (n=25)
ЗФЛ	100,68 (100,09; 101,14)	83,79 (79,34; 90,47)	55,10 (48,30; 60,80)
KW ANOVA by Ranks: $H=76,3842$, $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0000$; $p_{\text{контроль-1}}=0,0000$; $p_{\text{контроль-2}}=0,0000$.			
ІЛ-4	21,13 (19,28;1,54)	13,86 (10,16;16,48)	3,37 (2,95;3,62)
KW ANOVA by Ranks: $H=38,1987$; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0019$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0000$; $p_{2\text{-контроль}}=0,0000$			
ІЛ-13	26,13 (24,12;31,05)	18,30 (1;20,17)	16,35 (14,86;17,45)
KW ANOVA by Ranks: $H=14,6358$; $p=0,0007$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0007$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0006$; $p_{2\text{-контроль}}=0,7634$.			
ФВ	119,50 (115,50; 128,50)	100,70 (98,40; 108,65)	99,51 (95,40; 102,40)
KW ANOVA by Ranks: $H=36,4794$; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0000$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0000$; $p_{2\text{-контроль}}=0,6846$.			
γ -ІН	81,41 (56,35;98,62)	113,41 (80,34;220,08)	130,24 (120,79;130,81)
KW ANOVA by Ranks: $H=35,3077$; $p=0,0000$, MW U Test: $p_{1-2}=0,0000$; $p_{1\text{-контроль}}=0,0000$; $p_{2\text{-контроль}}=0,0012$.			

Концентрація γ -ІН статистично значуще зменшувалася у пацієнтів обох груп, у порівнянні з контрольною групою, та найнижчі показники визначено у дітей І групи ($p_{1-2} = 0,0000$) (див. табл. 5.2).

Рівні ІЛ-4 після проведеного лікування знижувались та не досягали рівнів контрольної групи у пацієнтів обох груп ($p_{1гр} = 0,0000$, $T = 0,00$; $p_{2гр} = 0,0000$, $T = 0,00$). Однак, концентрації цього показника у пацієнтів І групи були вищими, ніж у дітей ІІ групи. Така ж тенденція виявлена при статистичному аналізі показників ІЛ-13 ($p_{1гр} = 0,0007$, $T = 0,00$; $p_{2гр} = 0,0002$, $T = 50,00$). У пацієнтів ІІ групи показники ІЛ-13 після зникнення клінічних проявів знижувались до рівня контролю, в той час, як рівні ІЛ-13 у пацієнтів І групи (із БА), залишались вищими за контрольну групу. Це відображає ступінь вираженості алергійного запалення серед пацієнтів, що формують БА.

Рівні ФВ у пацієнтів ІІ групи залишались у нормативних межах як на початку розвитку БОС, так і після зникнення клінічних проявів. Концентрації ФВ пацієнтів, які в подальшому сформували БА, були достовірно високими при розгорнутих проявах БОС, після проведеного лікування вірогідно знижувались ($p_{1гр} = 0,0006$, $T = 0,00$), але не відновлювались до контрольних показників. Пацієнти, що сформували БА, мали прояви ендотеліальної дисфункції протягом усього періоду бронхообструкції та навіть після проведеного лікування при відсутності клінічних проявів захворювання.

Знижені рівні γ -ІН у сироватці крові пацієнтів обох груп на початку розвитку БОС після проведеного лікування та зникненні клінічних проявів статистично значуще підвищувалися ($p_{1гр} = 0,0007$, $T = 0,00$; $p_{2гр} = 0,0000$, $T = 3,00$). Однак, відповідні показники обох груп не досягали рівнів контрольної груп. Найнижчі показники γ -ІН було виявлено у пацієнтів І групи. Отримані дані у пацієнтів, які сформували БА, опосередковано вказують на наявність алергійного запалення у дітей.

5.2. Особливості функціонування та взаємодії кореляційних систем показників стану аерогематичного бар'єру легень пацієнтів із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому на третьому етапі дослідження

Проведений аналіз кореляцій показників стану аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС в залежності від факту формування БА (табл. 5.3) виявив наявність істотного ступеня інтеграції (кількості статистично значущих зв'язків) показників, які включені в кореляційну структуру. Прямі кореляційні зв'язки між показниками ЗФЛ та ІЛ-4, ЗФЛ та ІЛ-13 свідчать про вивільнення протизапальних цитокінів внаслідок руйнування клітин епітелію бронхо-легеневої системи.

Таблиця 5.3.

Матриця кореляційних зв'язків (r) показників стану аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС у періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструкції

	ЗФЛ	ІЛ-4	ІЛ-13
ЗФЛ	X		
ІЛ-4	0,92*	x	
ІЛ-13	0,42*	0,50*	x
ФВ		0,92*	0,48*
γ -ІН		-0,81*	-0,25

Примітка. * - $p < 0,05$.

Аналіз кореляцій у кожній групі окремо виявив вірогідні зв'язки між ЗФЛ та ІЛ-4 у пацієнтів обох груп (табл. 5.4), із найвищим рівнем у дітей, що сформували БА ($p_{1-2} = 0,0014$). Така ж тенденції визначена стосовно зв'язків між ЗФЛ та ІЛ-13. Найвищий рівень зв'язку встановлено у пацієнтів, що сформували БА ($p_{1-2} = 0,0000$).

Таблиця 5.4.

**Матриця кореляційних зв'язків (r) показників стану
аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС у
періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструкції за групами**

Кореляційна система у дітей I гр			
	ЗФЛ	ІЛ-4	ІЛ-13
ЗФЛ	x		
ІЛ-4	0,97*	x	
ІЛ-13	0,97*	0,99*	X
ФВ		0,98*	0,99*
γ-ІН		-0,95*	-0,97*
Кореляційна система у дітей II гр			
	ЗФЛ	ІЛ-4	ІЛ-13
ЗФЛ	x		
ІЛ-4	0,79*	x	
ІЛ-13	0,54*	0,66*	X
ФВ		0,82*	0,57*
γ-ІН		-0,47*	-0,04

Примітка. * - $p < 0,05$.

Достовірні прямі кореляції між рівнями ІЛ-4 та ІЛ-13 визначено також у пацієнтів обох груп, але найвищий рівень зв'язку зафіксовано у дітей I групи ($p_{1-2} = 0,0000$). Наявність відповідних прямих кореляційних зв'язків у пацієнтів, що сформували БА, підтверджує алергійний характер хронічного запалення у вогнищі патологічного процесу в бронхо-легеневій системі дітей. Статистичний аналіз кореляцій у кожній групі окремо виявив вірогідні зв'язки між ФВ та ІЛ-4, ФВ та ІЛ-13 у пацієнтів обох груп, з найвищим рівнем у дітей I групи ($p_{1-2} = 0,0007$; $p_{1-2} = 0,0000$, відповідно) (див. табл. 5.4). Ці дані можна трактувати як відображення ступіня ураження ендотелію судин при хронічному запаленні

бронхо-легеневої системи. Наявність прямих кореляційних зв'язків між цими показниками демонструє вплив ендотеліальної дисфункції на накопичення протизапальних цитокінів безпосередньо у вогнищі патологічного процесу.

Достовірні зворотні кореляції концентрацій γ -ІН та протизапальних цитокінів у КВП виявлені лише у пацієнтів І групи, тобто дітей, що сформували БА ($p_{1-2} = 0,0000$) (див. табл. 5.4). Це, опосередковано, може свідчити про присутність хронічного алергійного запалення бронхо-легеневої системи у дітей, що формують БА.

5.3. Діагностично-прогностичні показники формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому

Для більш детального вивчення зв'язку між рівнем ЗФЛ та розвитком БА використано процедуру ROC-аналізу. Визначали концентрації ЗФЛ у КВП з точки зору ймовірності формування БА у дітей. Побудова характеристичних кривих мала за мету з'ясувати той рівень ЗФЛ, який з вірогідністю передбачав формування БА у дітей із повторними епізодами БОС.

Результати аналізу демонструють, що рівень ЗФЛ у КВП у пацієнтів при розгорнутій клінічній картині БОС більший ніж 96,18 ммоль/л передбачає формування БА з чутливістю 100,0% та специфічністю 96,2% (табл. 5.5, рис. 5.1).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (див. рис. 5.1), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,970$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

Таким чином, при вивченні рівнів ЗФЛ у КВП пацієнтів із повторними епізодами БОС у періоді розгорнутих клінічних проявів концентрації ЗФЛ вище за 96,18 ммоль/л можна прогнозувати формування у дітей БА.

Таблиця 5.5.

Характеристики результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів ЗФЛ, протизапальних цитокінів і ФВ пацієнтів із повторними епізодами БОС у періоді розгорнутих клінічних проявів.

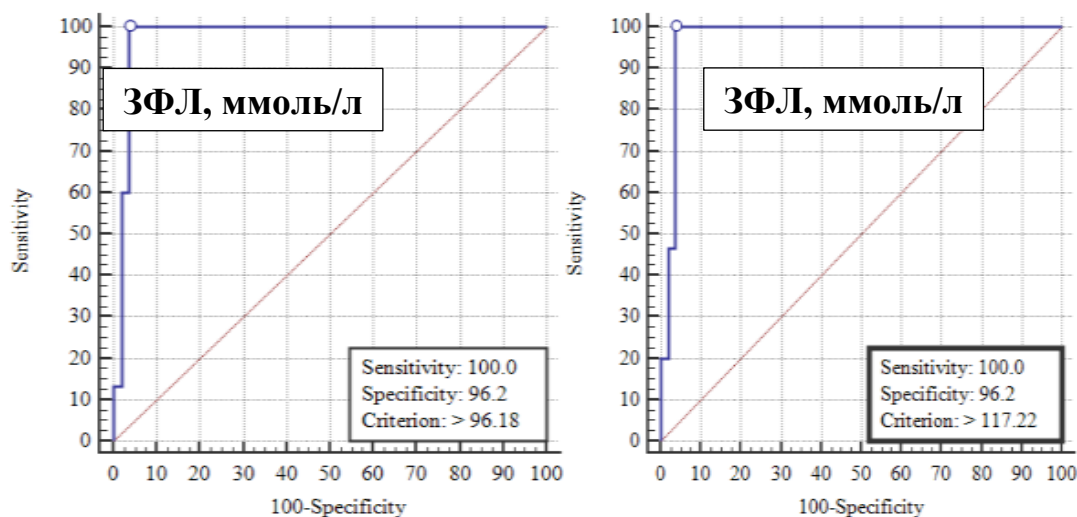
Показник	AUC	«cut-off» point	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI
ЗФЛ	0,976	> 96,18	100,0	71,5-100,0	96,2	82,7-99,4
ФВ	0,944	> 109,7	100,0	78,2-100,0	80,7	67,5-90,4
ІЛ13	0,916	> 20,17	100,0	78,2-100,0	76,67	57,7-90,1
γ-ІН	0,954	< 98,62	100,0	78,2-100,0	77,78	60,8-89,9
ІЛ-4	0,851	> 18,45	80,0	51,9-95,7	86,67	69,3-96,2

Примітки (тут і далі в табл. 5.6). AUC (Area Under ROC Curve)-площа, обмежена ROC-кривою і віссю частки помилкових позитивних класифікацій; «cut-off» point – значення відсікання, яка має найвище значення чутливості при найменшому значенні ложно-позитивних результатів; Se-чутливість методу; Sp-специфічність методу; 95% CI – довірчий інтервал AUC.

Визначено, що рівень ЗФЛ у КІВ у пацієнтів після зникнення проявів БОС більший ніж 117,22 ммоль/л передбачає формування БА з Se – 100,0% та Sp – 96,15% (табл 5.6, див. рис.5.1).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (табл. 5.6, див. рис. 5.1), забезпечувала Se та Sp на рівні понад 50%, площу під кривою AUC = 0,974 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

Побудова характеристичних кривих з'ясувала показник ІЛ-4, який із вірогідністю передбачав формування БА у дітей із повторними епізодами БОС.



а)

б)

Рисунок 5.1. Характеристична крива для рівня ЗФЛ у КПВ у пацієнтів із повторними епізодами БОС: а) період розгорнутих клінічних проявів, б) період зникнення клінічних проявів бронхообструкції

Примітка (тут і далі у рисунках). Sensitivity – чутливість методу; Specificity – специфічність методу.

Результати аналізу з'ясували, що рівень ІЛ-4 у КПВ у пацієнтів при розгорнутій клінічній картині більший ніж 18,45 пг/мл передбачає формування БА з Se – 80,0% та Sp – 86,7% (див. табл. 5.5, рис. 5.2).

Таблиця 5.6.

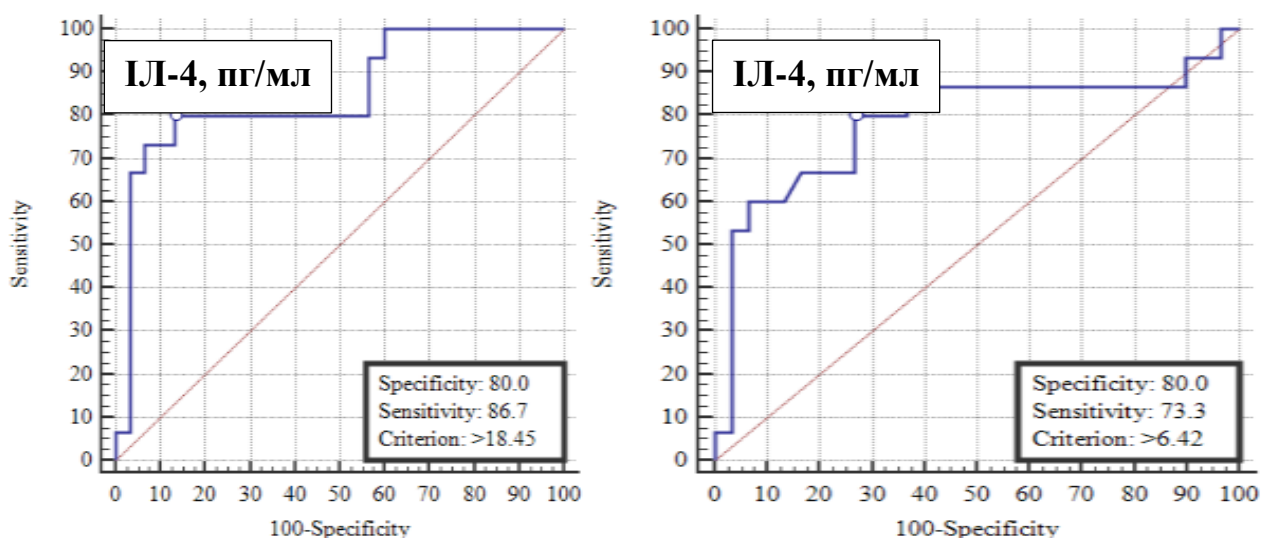
Характеристики результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів ЗФЛ, протизапальних цитокінів і ФВ пацієнтів із повторними епізодами БОС в періоді зникнення клінічних проявів.

Показник	AUC	«cut-off»point	Se,%	95% CI	Sp, %	95% CI
ЗФЛ	0,974	> 117,22	100,0	78,2-100,0	96,15	86,8-99,5
ФВ	1,000	> 103,0	100,0	76,8-100,0	100,0	93,2-100,0
ІЛ13	0,813	> 18,62	80,0	51,9-95,7	76,67	57,7-90,1
ІЛ-4	0,786	> 6,42	80,0	51,9-95,7	73,33	54,1-87,7
γ-ІН	0,797	≤ 36,22	53,3	26,2-78,7	94,4	81,3-99,3

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (див. рис. 5.2), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,851$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

Таким чином, виявлення у пацієнтів у розпалі проявів БОС підвищення концентрації ІЛ-4 у КПВ вище за 18,45 пг/мл, ймовірно, вказує на формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи. При статистичному аналізі показників ІЛ-4 у КПВ у періоді зникнення клінічних проявів бронхообструкції також відокремлено достовірні прогностичні критерії. Визначено, що рівень ІЛ-4 у КПВ у пацієнтів після проведеного лікування та відсутності проявів БОС більший ніж 6,42 пг/мл передбачає формування БА з $Se = 80,0\%$ та $Sp = 73,3\%$ (див. табл. 5.6, див. рис. 5.2).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (див. рис. 5.2), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,786$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.



а)

б)

Рисунок 5.2. Характеристична крива для рівнів ІЛ-4 у КПВ пацієнтів із повторними епізодами БОС: а) період розгорнутих клінічних проявів, б) період зникнення клінічних проявів бронхообструкції

Проведені розрахунки встановили, що рівень ІЛ-13 у КПВ при розгорнутій клінічній картині більше ніж 20,17 пг/мл вказує на ймовірність формування БА з Se – 100,0% та Sp – 76,6% (див. табл. 5.5, рис. 5.3). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (див. рис. 5.3), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою AUC = 0,916 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

Також з'ясовані достовірні з прогностичної точки зору рівні ІЛ-13 у КПВ у пацієнтів після проведеного лікування. Виявлено, що при зростанні показника ІЛ-13 вище за 18,62 пг/мл (Se – 80,0%, Sp – 76,67%) можна констатувати формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи у дітей (див. табл. 5.6, див. рис. 5.3). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (див. рис. 5.3), забезпечувала Se і Sp на рівні понад 50%, площу під кривою AUC = 0,813 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

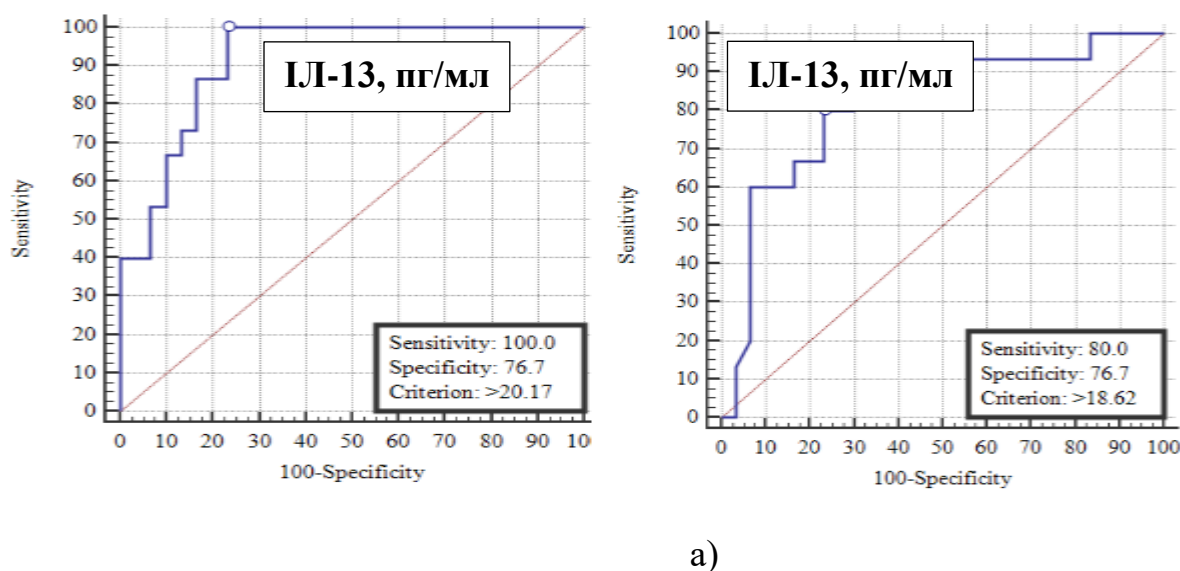
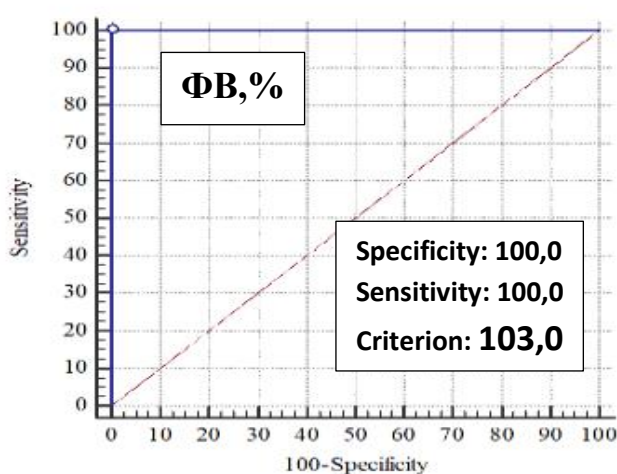
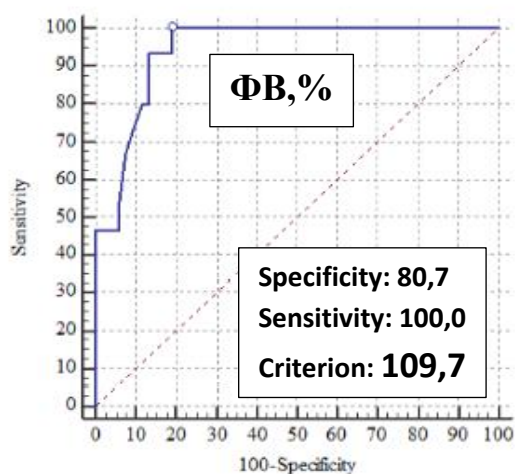


Рисунок 5.3. Характеристична крива для рівнів ІЛ-13 у КПВ пацієнтів із повторними епізодами БОС: а) період розгорнутих клінічних проявів, б) період зникнення клінічних проявів бронхообструкції

Результати аналізу демонструють, що рівень ФВ у плазмі крові пацієнтів при розгорнутій клінічній картині більший ніж 109,7% передбачає формування БА з Se – 100,0% та Sp – 80,7% (табл. 5.5, рис. 5.4).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (рис. 5.4), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою AUC = 0,944 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

Таке ж тенденцію стосовно взаємозв'язків зафіксовано між рівнями ФВ після зникнення клінічних проявів та формуванням БА. Тобто, рівень ФВ у плазмі крові у пацієнтів після зникнення проявів БОС більший ніж 103,0% передбачає формування БА (Se – 100%, Sp – 100%). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (табл. 5.6, див. рис. 5.4), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою AUC = 1,000 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.



а)

б)

Рисунок 5.4. Характеристична крива для рівнів ФВ в плазмі крові пацієнтів із повторними епізодами БОС: а) період розгорнутих клінічних проявів, б) період зникнення клінічних проявів бронхообструкції

Статистичний аналіз визначив прогностично діагностичну модель під час побудови ROC-моделі стосовно взаємоз'язків між рівнем γ -ІН та формуванням БА. Визначено, що при концентрації γ -ІН у сироватці крові на початку розгорнутих клінічних проявів БОС нижче за 98,62 ммоль/л ($Se - 100,0\%$, $Sr - 77,78\%$) можна прогнозувати формування БА. Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (табл. 5.5, див. рис. 5.5), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,954$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

Після зникнення клінічних проявів бронхообструкції рівні γ -ІН нижчі або рівні 36,22 ммоль/л також мають прогностично значення стосовно формування БА. Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ (табл. 5.6, див. рис. 5.4), забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 797$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$.

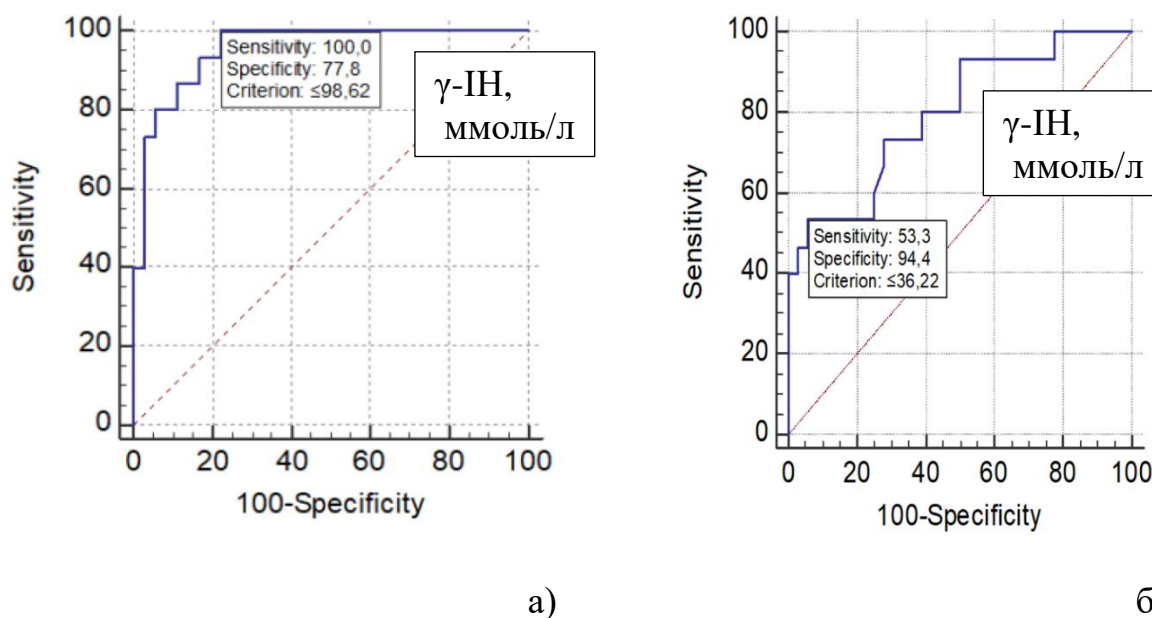


Рисунок 5.5. Характеристична крива для рівнів γ -ІН пацієнтів із повторними епізодами БОС: а) період розгорнутих клінічних проявів, б) період зникнення клінічних проявів бронхообструкції.

При порівнянні прогностичних кривих ROC-аналізу показників ЗФЛ, ІЛ-4, ІЛ-13 у КПВ, ФВ у плазмі крові та γ -ІН у сироватці крові (рис.5.6) у періоді розгорнутих клінічних проявів БОС статистично значущої різниці між прогностичними кривими не знайдено.

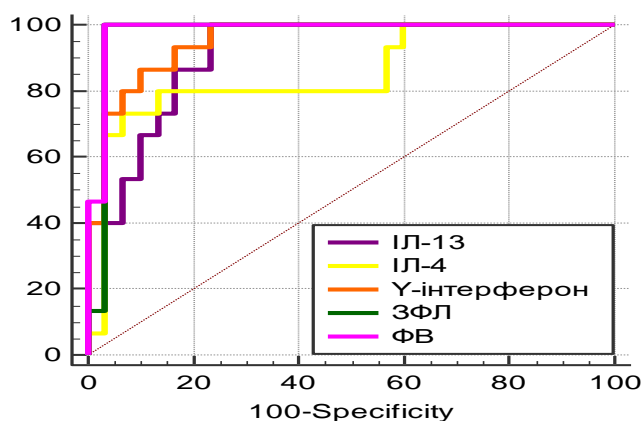


Рисунок 5.6. Порівняння характеристик кривих показників ЗФЛ, ІЛ-4, ІЛ-13, ФВ та γ -ІН пацієнтів із повторними епізодами БОС у розпалі клінічних проявів бронхообструкції.

Під час порівняння прогностичних моделей ROC аналізу показників, які досліджувались, у періоді зникнення клінічних проявів виявлено, що всі прогностичні моделі також мали достовірність із високими показниками чутливості та специфічності методик (рис. 5.7). Однак, прогностична модель взаємозв'язків між концентраціями ФВ у плазмі крові та формуванням БА була достовірно більш значуща, порівняно з прогностичними моделями концентрацій ІЛ-13 у КПВ ($p = 0,0088$), ІЛ-4 у КПВ ($p = 0,0215$) і γ -ІН у сироватці крові ($p = 0,0027$).

Також більш достовірно значущою прогностичною моделлю є модель взаємозв'язків між рівнями ЗФЛ та формуванням БА, порівняно з прогностичною моделлю показників ІЛ-13 ($p = 0,0487$) та рівнів γ -ІН ($p = 0,0191$).

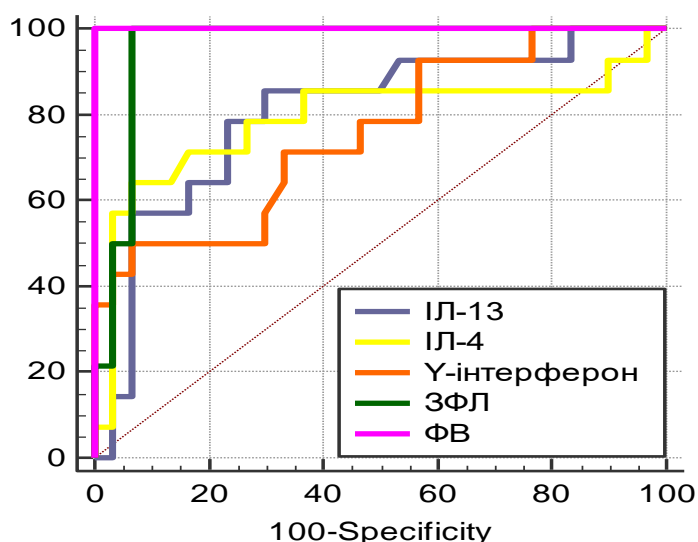


Рисунок 5.7. Порівняння характеристик кривих показників ЗФЛ, ІЛ-4, ІЛ-13, ФВ та γ -ІН пацієнтів із повторними епізодами БОС у періоді зникнення клінічних проявів бронхообструкції.

Дане дослідження має кілька обмежень, що ймовірно, мало вплив на специфічність та чутливість методів оцінки прогностичних критеріїв. По-перше, у дослідження входили пацієнти із супутніми алергічними захворюваннями, такі як АД та АР, що може впливати на більш високу концентрацію ІЛ-4 і ІЛ-13 у сироватці крові. Таким чином, концентрація цих цитокінів, отриманих у дітей із БА, може мати вищі показники через супутні алергічні захворювання. Однак немає даних, що базуються на доказах того, що концентрація ІЛ-4 або ІЛ-13 може збільшуватись у КПВ у дітей із АД та АР. По-друге, речовини у КПВ знаходяться у великому розведенні, оскільки рідина покриває епітелій слизового шару усіх дихальних шляхів. Не існує жодної моделі, яка дозволяє збирати весь КПВ, оскільки втрата вологи залежить від вологості та температури навколишнього середовища. Ці чинники мали вплив на отримані результати. По-третє, БА є різномірним захворюванням і має багато фенотипів. Найпоширенішим є еозинофільний тип запалення, який пов'язаний з еозинофільною клітинною інфільтрацією та потовщенням області базальної мембрани. Проведені дослідження та обрані цитокіни відображають саме цей тип запалення.

Висновки до розділу 5

Статистичний аналіз показників стану аерогематичного бар'єру легень пацієнтів із повторними епізодами БОС із урахуванням факту формування БА визначив, що рівні маркерів пошкодження епітеліального компоненту були статистично значуще вищими у пацієнтів І групи. Концентрації ЗФЛ, що вказували на ступінь руйнування мембран клітин у дітей, які сформували БА, були найвищими (усі $p < 0,05$). Збереження їх високого рівня вказувало на продовження руйнування епітелію після зникнення клінічних проявів БОС. Цей факт можна трактувати як формування у пацієнтів із повторними епізодами БОС хронічного запалення у бронхо-легеневій системі. Показники протизапальних цитокінів у вогнищі запалення були найвищими у пацієнтів І групи (ІЛ-4 усі $p < 0,05$; ІЛ-13 усі $p < 0,05$), що свідчить про формування хронічного алергійного запалення серед пацієнтів із повторними БОС, які формують БА.

Наявність ендотеліальної дисфункції виявлено шляхом визначення високих концентрацій ФВ у плазмі крові ($p = 0,0000$) зафіксовано тільки у пацієнтів, що сформували БА. Цей факт підтверджує глибину пошкодження аерогематичного бар'єру легень при формуванні хронічного запалення.

Показники γ -ІН достовірно нижчими були у пацієнтів, які сформували в подальшому БА (усі $p < 0,05$), що опосередковано відображає алергійну відповідь імунної системи на патологічний процес,.

Визначені найвищої сили зв'язки між ЗФЛ і протизапальними цитокінами (ІЛ-4 $r = + 0,97$; ІЛ-13 $r = + 0,97$) у пацієнтів, що сформували БА вірогідно вказували на ступінь значущості взаємодії цих показників під час формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи.

Результати ROC-аналізу демонструють прогностичні рівні досліджуваних показників як у періоді розгорнутої клінічної картини, так і після зникнення клінічних проявів бронхообструкції, що можна використовувати для прогнозування формування БА у пацієнтів із повторними епізодами БОС.

Визначення концентрацій ЗФЛ та протизапальних цитокінів виконується неінвазійною методикою відбору КПВ, що має переваги у цього контингенту хворих. Одержані дані доводять можливість використання концентрацій цих показників як маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень, що підтверджено патентами на винахід та корисну модель.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в цьому розділі, апробовані на конгресах та конференціях, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

1. Malakhova V. Are levels of IL-13 and IL-4 in exhaled breath condensates (EBC) predictive for the formation of chronic inflammation in children with asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylichenko Y., Tsymbal V. // *Advance respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 88, № 4. – P. 320-326. (Здобувач особисто провів аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, дослідив маркери пошкодження аерогематичного бар'єру легень, провів статистичний аналіз та узагальнив результати, підготував статтю до друку).
2. Малахова В.М. Клінічне та прогностичне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Козлова Я.В., Костіна М.Ю., Корж О.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (22-23 березня, 2018 р., м. Харків)*. Харків, 2018, С. 140-142. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).
3. Малахова В.М. Біомаркери запалення як предиктори recurrent wheezing / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Цимбал В.М. // *Актуальні питання педіатрії (Сідельниковські читання): XXI всеукраїнська науково – практична конференція з міжнародною участю (18-20 вересня 2019 р., м. Львів, Україна)*. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу,

статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).

4. Малахова В.М. Recurrent wheezing: сучасний погляд на проблему та прогноз / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Цимбал В.М. // *Актуальні питання педіатрії (Сідельниковські читання): XXI всеукраїнська науково – практична конференція з міжнародною участю (18-20 вересня 2019 р., м. Львів, Україна).* (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).

5. Малахова В.М. Wheezing або астма? Сучасні підходи до діагностики та прогноз / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Одинець Ю.В., Алексєєва Н.П., Цимбал В.М. // *Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я: науково – практична конференція з міжнародною участю (31 жовтня – 1 листопада 2019 р., м. Полтава, Україна).* (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).

6. Малахова В.М. γ -інтерферон як маркер хронічного запалення у дітей з бронхіальною астмою / Малахова В.М., Макєєва Н.І. *Актуальні питання виявлення і лікування алергійних захворювань: матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини (10 квітня 2020 р., м. Харків, Україна).* Харків, 2020, С 61-72.

7. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.П., Алексєєва Н.П., Яворович М.В., Бірюкова М.К. // патент України на винахід № 118517 МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00 (2006.01) Україна номер заявки - а 2017 10781, дата пріоритету 25.01.2019, бюл. № 2 25.01.2019. (Здобувачу належить ідея винаходу, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула винаходу).

8. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.П., Алексєєва Н.П., Яворович М.В., Бірюкова М.К. // патент на корисну модель № 124872, UA, МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00. Україна номер заявки - u201711074, дата пріоритету 13.11.2017, бюл. № 8 25.04.2018. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

9. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Цимбал В.М. // патент на корисну модель № 135351, МПК G01N 33/48 (2006.01). Україна номер заявки u201900768, дата пріоритету 24.01.2019, бюл. 12 25.06.2019. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні роки алергопатологія займає друге місце у загальній структурі захворюваності серед населення усього світу [1-3]. Поширеність цієї патології з кожним роком зростає, що висвітлюють сучасні дослідники [6, 8, 12, 13, 81]. Найбільше алергопатологія займає дитяче населення і представлена багатьма нозологічними формами. За даними епідеміологічних досліджень перші місця серед алергійних захворювань дітей є АР, АД та БА [140-143]. Розповсюдженість БА, ґрунтуючись за даними сучасної літератури, коливається у широких діапазонах [6, 12]. Цей факт, найімовірніше, вказує на гіподіагностику даної патології [26, 31, 32, 83, 99]. Пізнє діагностування захворювання призводить до розвитку тяжкого перебігу та ускладнень БА, що обумовлено пізнім початком проведення терапії.

На сьогоднішній день уявлення про розвиток хронічного запалення при БА вивчено з багатьох моментів, але залишається дискусійним [144-146]. Проблема гіподіагностики БА пов'язана із великою кількістю нозологічних форм, які супроводжуються БОС та неможливістю обстеження зовнішньої функції легень у дітей дошкільного віку [25, 26, 99]. Це призводить до пізньої діагностики патології.

Формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи проходить поступово [144, 145,]. Тригерами виступають різноманітні агенти та усі вони індукують гіперреактивність бронхів та при неадекватній терапії призводить до незворотних змін [9, 10, 17, 18, 99, 106, 107]. Розглядаючи етапи зовнішнього дихання необхідно відмітити, що респіраторним трактом виконується вентиляція легень, яка забезпечує газообмін між атмосферним повітрям, та дифузія газів, що дозволяє проведенню газообміну між повітрям та кров'ю [147, 148]. Вивчаючи функцію газообміну, багатьма науковцями, визначено термін аерогематичного бар'єру легень [35-37]. За даними літератури існує багато різних трактовок морфологічної структури цього бар'єру, але усі мають загальні положення. До

аерогематичного бар'єру відносять епітеліальний компонент, до якого входять епітелій та дві бар'єрні мембрани, міжклітинний (інтерстиціальний) простір та ендотелій подвійної мережі капілярів [35-38]. Порушення функції зовнішнього дихання зачіпає усі шари аерогематичного бар'єру як системи в цілому. Тому при наявності патологічного процесу, особливо якщо він носить хронічний характер, зміни будуть виявлятися на усіх морфологічних структурах.

Імунна система, яка відповідає за вплив агентів формує свою відповідь на подразники за шляхом Th-типу, тобто розвитком алергійної реакції [62-64, 72, 124, 125, 149, 150]. Внаслідок порушення усіх ланок імунного балансу синтезуються протизапальні цитокіни, які безпосередньо накопичуються у вогнищі запалення [62, 65-67, 71]. В цей момент активно взаємодіють клітини запалення, коагуляційна система крові, ендотелій, на епітеліальні клітини бронхо-легеневої системи [48, 55, 57, 71]. Таким чином, уся структурно-морфологічна одиниця котра виконує газообмінну функцію піддається патологічному впливу.

На сьогоднішній день чітких уявлень стосовно раннього діагностики БА не має, що послужило передумовою для проведення даного дослідження з позиції вивчення стану епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС.

Для реалізації поставленої мети проведено анкетування 305 дітей віком від 1 до 18 років з метою виявлення анамнестичних несприятливих чинників формування БА та обстежено 122 дитини (74 хлопчика та 43 дівчинки), віком від 1,5 до 7 років із повторними епізодами БОС та БА, в періоді розгорнутих клінічних проявів та в періоді зникнення проявів бронхообструкції. Групу контролю склали 25 практично здорових дітей, порівнянних за статтю та віком, які не мали скарг, клінічних та лабораторних ознак будь-якого захворювання впродовж останніх 3 місяців та не мали хронічних захворювань.

Дітей було відібрано згідно критеріям включення та виключення. Обов'язковим критерієм відбору було підписання батьками інформованої згоди

на участь дитини у дослідженні. Критерії включення: вік дітей від 1,5 до 7 років; поточний третій та більше епізод бронхообструктивного синдрому при обстеженні. Критерії виключення: вроджені та хронічні вади серцево-легеневої системи, неврологічні захворювання; спадкові захворювання, що призводять до змін у роботі дихальних шляхів, включаючи муковісцидоз; доведений або ймовірний імунodefіцит; доведена або підозрювана гостра або хронічна бактеріальна інфекція, включаючи інфекцію ротової порожнини та дихальних шляхів; передбачувані або підтверджені дані про гастроєзофагальний рефлюкс; пацієнти із передбачуваною або підтвердженою пневмонією, попереднє лікування антилейкотрієновими препаратами або системними кортикостероїдами, обстеження пацієнтів до проведення терапії вазоактивними препаратами у складі парентерального введення глюкокортикоїдів та ксантинів, можливість обстеження після 48-72 годин після проведення вазоактивної терапії, хвороба Віллебранда.

Існує багато сучасних досліджень, які описуються можливі чинники, які є тригерами формуванню БА. Виділяють фенотипи БОС, які розглядаються як «дебют» астми. Частка таких дітей коливається від 13% до 16% за даними різних джерел [19, 23, 88, 90]. Структуру нозологічних форм дітей із повторними епізодами БОС у нашому дослідженні представляли багато патологічних станів. Переважну кількість серед них становили пацієнти із БА (19,3%) та гострим обструктивним бронхітом (67,2%). Серед обстежених пацієнтів із нозологічною формою гострого обструктивного бронхіту переважали пацієнти, які мали повторні епізоди БОС без асоціації із гострими респіраторними захворювання (67,3%), але з урахуванням вікових обмежень у верифікації діагнозу не мали встановленої БА. При подальшому спостереженні за цією підгрупою виявлено, що 15,6% із цих дітей сформували хронічне запалення бронхо-легеневої системи, тобто БА.

Аналізуючи статевий диморфізм достовірних закономірностей на усіх етапах дослідження виявлено не було.

Доведено сучасними науковими дослідженнями, що значущий вплив на формування БА у дітей із повторними епізодами БОС надається як високому рівню сенсibiliзації організму, так і впливу преморбідних біологічних чинників[13, 14, 84, 105-107, 115-118, 120, 134-137].

Вплив несприятливих чинників в антенатальному періоді та патологія матерів під час вагітності висвітлюються у сучасній літературі як тригери формування БА [115-118]. Аналізуючи отримані нами дані, а саме, динаміку показників щодо патології як I триместру вагітності, так і II, визначено вплив несприятливих чинників на формування у пацієнтів в подальшому БА. Супутня бронхо-легенева патологія у матерів під час вагітності підвищувала ризик формування БА у дітей: на першому триместрі більш ніж 10 разів, та у II триместрі - майже в 5 разів ($RR = 11,591$ [5,104-26,322], $p = 0,0133$, $RR = 4,623$ [1,982-10,786], $p = 0,0054$, відповідно). Це дає право на припущення, що патологія I триместру вагітності призводить до патології процесів закладки дихальної системи, а в II триместрі – до порушення дозрівання органів та респіраторної системи.

Наявність в анамнезі частих ГРЗ на першому році життя, можуть значно впливати на захисні сили організму та сприяти в подальшому на розвиток хронічних захворювань бронхо-легеневої системи та негативно вплинути на стан імунної системи дитини та формування організму в цілому [26, 9, 99]. У нашому дослідженні виявлені зв'язки між формуванням БА у дітей та наявністю в анамнезі частих (5 та більше) епізодів ГРЗ. Проведеним аналізом визначено, що великий вплив на формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи є перенесенні часті ГРЗ саме на першому році життя. Цей несприятливий чинник більш ніж в 15 разів підвищував ризик формування БА ($RR = 16,611$ [4,012-68,796], $p = 0,0008$).

БА в основі свого патогенезу має хронічне запалення, що визначається варіабельним звуженням бронхів, що регулюється різноманітними клітинними елементами і медіаторами запалення [1, 11, 102, 103]. В сучасній літературі

описані дані щодо значимості впливу на ці ланки патогенезу раннього старту БОС [17, 18, 9]. Цей факт отримав підтвердження у нашому дослідженні. Проведений статистичний аналіз визначив, що дебют БОС на першому році життя більш ніж в 9 разів підвищував ризик формування БА ($RR = 9,577$ [4,087-22.444], $p = 0,0040$).

Літературні джерела висвітлюють вплив на розвиток імунної системи факт прийому антибактеріальної терапії [112, 116, 117]. Широко висвітлюються у сучасній літературі дані стосовно підвищення ризику формування БА у дітей із використанням АБТ у дітей раннього віку [142-145]. Наше дослідження виявило взаємозв'язок між кратністю та періодами прийому АБТ дітьми із повторними епізодами БОС та формуванням БА. Проведений нами аналіз підтвердив, що прийом АБТ на першому році життя має вплив на формування БА та залежить від кількості проведених курсів АБТ. Підвищує ризик формування захворювання у 2 рази наявність в анамнезі 1-2 курсів АБТ ($RR = 2,864$ [1,115-7,355], $p = 0,0000$), та майже в 4 рази при 2 та більше курсів АБТ ($RR = 3,905$ [1,646-9,261], $p = 0,0004$).

Велика кількість сучасних праць освітлює алергійну ланку патогенезу БА [9, 29, 17, 119] та підтверджує, що обтяжений алергійний та сімейний анамнез мають великий вплив на формування хронічного алергійного запалення бронхо-легеневої системи. У нашому дослідженні виявлено, що висока сенсibiliзація організму мала вагомий вплив на формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи. Обтяжений алергоанамнез підвищував ризик формування БА в 3 рази ($RR = 3,098$ [1,272-7,546], $p = 0,0067$) і наявність супутніх алергічних станів – майже у 7 разів ($RR = 6,761$ [3,048-14.997], $p = 0,0001$).

Виявлене у дослідженні підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ трактувалося як прояв порушення цілісності та функції епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень. Ураховуючи, що фосфоліпіди є важливою частиною біологічних мембран, входять до складу ліпопротеїдів каркасу клітин та обумовлюють пластичні властивості і стабільність мембран [41-43],

підвищення їх рівнів, вірогідніше за все, відображує вивільнення ЗФЛ при руйнуванні та подразненні тканин [42, 43]. Аналізуючи отримані у дослідженні дані, можна констатувати, що вплив запального процесу при БОС на епітеліальний компонент аерогематичного бар'єру легень призводить до загибелі клітин. Зазначені нами зміни концентрації ЗФЛ дає можливість стверджувати, що ступінь ураження цього компоненту захисного бар'єру легень зростає залежно зі збільшенням кількості епізодів БОС. Високі стійкі рівні ЗФЛ виявлені після зникнення клінічних проявів БОС свідчать про продовження руйнування клітин протягом усього періоду бронхообструкції, а найвищі показники ЗФЛ у КПВ у дітей із БА дають можливість констатувати наявність впливу на епітеліальний шар бронхо-легеневої системи хронічного запалення.

Факт руйнування клітин епітеліального компоненту можна зафіксувати також шляхом визначення концентрації інших показників. Так, вивільнення та накопичення у КВП високих рівнів протизапальних цитокінів, а саме ІЛ-13 та ІЛ-4, свідчить про наявність ураження усіх шарів аерогематичного бар'єру легень, у тому числі й епітеліального компоненту. Є праці, які демонструють зміни рівнів ІЛ-4 у сироватці крові при АД у дітей [72], дорослих та підлітків на астму [64, 69, 70]. Сучасні дослідження мають докази, що рівні ІЛ-4 підвищуються у КПВ хворих на астму дорослих пацієнтів, що розглядалось як маркер хронічного алергійного запалення [71]. Сучасні дослідження підтверджують зміни, а саме підвищення рівнів ІЛ-13 в сироватці крові при atopічних захворюваннях у дітей [70, 72], є дані про підвищення рівнів ІЛ-13 у сироватці крові при астмі у підлітків та дорослих [64]. Ці дослідження доводять, що зміни рівнів цього цитокіну вказують на наявність запалення алергійного характеру. Таким чином, отримані нами дані підвищення ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ підтверджує гіпотезу накопичення маркерів алергійного запалення у вогнищі запального процесу, а саме у КПВ за рахунок пошкодження епітеліального шару аерогематичного бар'єру легень. Це, також, підтверджує виявлені нами прямі кореляційні зв'язки між показниками ЗФЛ та протизапальних цитокінів.

Виявлені в нашому дослідженні дані, які вказують на статистично значущі кореляції між цими показниками у дітей із БА доводить, що найбільші патологічні зміни епітеліального компоненту спостерігають при наявності хронічному запальному процесі бронхо-легеневої системи.

За сучасними уявленнями, ендотелій не просто напівпроникна мембрана, а й активний орган, який виконує важливі для організму бар'єрну, секреторну, гемостатичну, вазотонічну функції, відіграє роль в процесах запалення і ремоделювання судинної стінки [46-48]. Ендотелій судин під впливом на нього патологічних агентів відповідає порушенням своєї функції [48, 49] та вивільняє велику кількість біологічно активних агентів [48, 50, 130]. Сучасними науковими дослідженнями вивчені й проаналізовані зміни рівнів ФВ як показника ендотеліальної дисфункції при захворюваннях дихальної, серцево-судинної систем та інших [51-55, 130-133]. Відомо, що коагуляція і антикоагуляція локально активуються в дихальних шляхах, при таких станах як гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, фіброз легких і респіраторні вірусні інфекції, які були вивчені і доведені серед дорослого населення [51-55]. У педіатричній практиці проведені дослідження, які вказують, що рівні ФВ є маркером легеневого пошкодження ендотелію при гострому запальному ушкодженні легень, а саме при пневмоніях [51, 52], та гострому респіраторному дистрес-синдромі [54]. Сучасні дослідження, також, виявили зміни рівнів ФВ у дітей із БА [55, 57]. Це дослідження було спрямоване на визначення системного згортання крові при загостренні та ремісії БА у дітей. За даними дослідження виявлено значне підвищення рівнів ФВ у дітей з БА, що пояснюється активацією ендотелію.

Нами виявлені підвищення рівнів ФВ, що вказує на наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнтів та тлі запального процесу. Підвищення рівнів ФВ у дітей 2-ої та 3-ої груп при нормативних показниках ФВ у пацієнтів 1-ої групи, доводять той факт, що розвиток ендотеліальної дисфункції поступовий та залежить від кількості перенесених епізодів БОС. Стійкість змін концентрацій та

збереження підвищених показників ФВ після зникнення клінічних проявів у дітей із БА дозволяють вважати ФВ маркером хронічного запалення бронхо-легеневої системи.

Порушення функції ендотелію є другим чинником, котрий сприяє вивільненню та накопиченню протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-13 у вогнищі запалення, а саме у КПВ. Наявність змін ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень підтверджується у нашому дослідженні, наявністю прямих зв'язків між рівнем ураження ендотеліальної тканини та концентраціями ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ. Отримані статистично значущі та найвищі за силою зв'язки у пацієнтів із БА відображують високий ступінь ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хронічним запальним процесом бронхо-легеневої системи.

Цитокіни практично не утворюються клітинами імунної системи, які знаходяться у спокої [11, 62, 65-67]. Тому особливістю цих біологічно активних білків є накопичення їх в крові та інших рідинах організму при активації імунної системи патологічними процесами [1, 11, 13]. Головними відмінностями між різними видами цитокінів є їх активація в залежності від виду запального процесу в організмі [63, 72, 124, 125].

Підвищений рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-13) спостерігається при наявності неінфекційного запалення [63-, 64, 68-71]. Отримані дані в нашому дослідженні дає змогу констатувати, що підвищення показників ІЛ-4 та ІЛ-13 вказує на алергійний тип запалення у пацієнтів із повторними епізодами БОС. При тому нами доведено, безпосереднє зосередження протизапальних цитокінів у вогнище патологічного процесу, а саме у бронхо-легеневій системі. Визначення найвищих показників цих цитокінів у дітей із БА та збереження високих концентрацій після зникнення клінічних проявів бронхообструкції можна вважати підтвердженням наявності у пацієнтів хронічного алергійного запалення. Таким чином, можна стверджувати, що підвищений рівень ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ можна вважати маркером хронічного алергійного запалення бронхо-

легеневої системи. γ -ІН продукується Т-хелперами 1 класу та відноситься до цілого ряду білків, що призводять до різноманітних клітинних реакцій, що стимулює противірусну активність [1, 11, 63], та являє собою єдиним представником II типу інтерферонів, специфічною, вираженою противірусною активністю [151-157], зниження рівнів якого, вірогідно, пов'язано з підвищенням активності Т-хелперів 2 класу [155-159]. Сучасні наукові джерела доводять, що зниження рівнів γ -ІН підтверджує еозинофільний тип запалення у дорослих пацієнтів з пневмонією [151, 160]. Виявлені занижені рівні γ -ІН у пацієнтів із повторними епізодами БОС, не пов'язаного з вірусними тригерами [154, 161, 162]. Враховуючи цей факт γ -ІН розглядався як антагоніст протизапальних цитокінів, котрий опосередковано підтверджував активацію Th2-шляху активації імунної відповіді [163-166]. У нашому дослідженні визначено наявність достовірних інтеркореляцій між концентраціями γ -ІН на протизапальних цитокінів у пацієнтів із БА, що підтверджує наявність алергійного запалення у цих дітей. Ступінь визначених змін та збереження знижених концентрацій γ -ІН дає змогу стверджувати про наявність у дітей із БА хронічного запалення бронхо-легеневої системи.

При проведенні прогностичного статистичного аналізу отриманих показників маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень з урахуванням формування БА у пацієнтів із повторними БОС встановило порогові значення кожного показника. Результати ROC-аналізу демонструють, що рівні ЗФЛ у КПВ вищі ніж 96,18 ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ вищі ніж 18,45 пг/мл, ІЛ-13 у КПВ вищі ніж 20,17 пг/мл, ФВ в плазмі крові понад 109,7% при розгорнутій клінічній картині бронхобструкції; та рівні ЗФЛ у КПВ вищі ніж 117,22 ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ вищі ніж 6,42 пг/мл, ІЛ-13 у КПВ вищі ніж 18,62 пг/мл, ФВ в плазмі крові понад 103,0% після зникнення клінічних проявів БОС можна використовувати для прогнозування формування БА у пацієнтів із повторними епізодами БОС.

ВИСНОВКИ

У роботі подано нове вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії, а саме: удосконалення ранньої діагностики та прогнозу формування БА у дітей із повторними епізодами БОС на підставі дослідження стану аерогематичного бар'єру легень.

1. У дітей із повторними епізодами БОС чинниками ризику формування БА є перебіг вагітності на тлі супутньої патології матері з боку бронхо-легеневої системи на першому ($RR = 11,591$, $p = 0,0133$) та другому триместрі вагітності ($RR = 4,623$, $p = 0,0054$), часті гострі респіраторні захворювання на першому році життя (5 та більше раз на рік) ($RR = 16,611$, $p = 0,0008$), прийом 2-х та більше курсів АБТ у віці до 1 року ($RR = 3,905$, $p = 0,0004$), дебют БОС на першому році життя ($RR = 9,577$, $p = 0,0040$), обтяжений сімейний анамнез ($RR = 3,098$, $p = 0,00067$), наявність супутньої алергопатології ($RR = 6,761$, $p = 0,0001$) та дебют АД на першому році життя ($RR = 4,550$, $p = 0,0160$).

2. У пацієнтів із повторними епізодами БОС визначено підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ з найвищими показниками у пацієнтів із БА, порівняно із групою контролю як у розпалі, так і після зникнення клінічних проявів бронхообструкції, що свідчить про пошкодження епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень. Стійке підвищення та зростання концентрацій ЗФЛ у КПВ пацієнтів із БА відображує формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи.

3. Концентрації ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ дітей із повторними епізодами БОС в періоді розгорнутих клінічних проявів підвищувались із найвищими показниками у пацієнтів із БА та залежали від кількості перенесених епізодів бронхообструкції. В періоді зникнення клінічних проявів бронхообструкції рівні ІЛ-4 зберігалися підвищеними в усіх пацієнтів з найвищими концентраціями у дітей із БА, а рівні ІЛ-13 залишались підвищеними лише у пацієнтів із 5 та

більше епізодами БОС та БА. Показники γ -ІН пацієнтів із повторними епізодами БОС як в періоді розгорнутих клінічній картині, так і після зникнення клінічних проявів були зниженими, з найнижчими рівнями у пацієнтів із БА.

4. У дітей із повторними епізодами БОС у розпалі проявів бронхообструкції підвищувались рівні ФВ в плазмі крові лише у пацієнтів із 5 та більше епізодами БОС та БА. Збереження високих показників ФВ після зникнення клінічних симптомів виявлено лише у дітей із БА.

5. У дітей із БА підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ супроводжувалось високими рівнями ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ, підвищенням показників ФВ у плазмі крові та зниженням концентрацій γ -ІН у сироватці крові, що відображує ступінь накопичення маркерів алергійного запалення у вогнищі патологічного процесу за рахунок пошкодження епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень на тлі формування хронічного запалення.

6. Діагностично-прогностичними показниками формування БА у пацієнтів із повторними епізодами БОС у період розгорнутих клінічних проявів бронхообструкції з високим показником чутливості та специфічності ознаки є: рівні ЗФЛ у КПВ $> 96,18$ ммоль/л (AUC = 0,976 [0,905; 0,998]), ІЛ-4 у КПВ $> 18,45$ пг/мл (AUC = 0,851 [0,720; 0,982]), ІЛ-13 у КПВ $> 20,17$ пг/мл (AUC = 0,916 [0,838; 0,993]), ФВ в плазмі крові $> 109,7\%$ (AUC = 0,944 [0,893; 0,994]), γ -ІН у сироватці крові $< 98,62$ ммоль/л (AUC = 0,954 [0,902; 1,00]); та в періоді зникнення клінічних проявів: рівні ЗФЛ у КПВ $> 117,22$ ммоль/л (AUC = 0,974 [0,938; 1,00]), ІЛ-4 у КПВ $> 6,42$ пг/мл (AUC = 0,876 [0,615; 0,956]), ІЛ-13 у КПВ $> 18,62$ пг/мл (AUC = 0,813 [0,673; 0,954]), ФВ в плазмі крові $> 103,0\%$ (AUC = 0,944 [0,893; 0,994]), γ -ІН у сироватці крові $\leq 36,22$ ммоль/л (AUC = 0,797 [0,657; 0,937]).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації ранньої діагностики формування БА у дітей із повторними епізодами БОС рекомендується ввести проведення анкетування пацієнтів та їх батьків з визначенням несприятливих чинників в анамнезі. Перебіг вагітності на тлі супутньої патології матері з боку бронхо-легеневої системи на першому та другому триместрі вагітності, часті гострі респіраторні захворювання на першому році життя (5 та більше раз на рік), прийом 2-х та більше курсів АБТ у віці до 1 року, дебют БОС на першому році життя, обтяжений сімейний анамнез, наявність супутньої алергопатології та дебют АД на першому році життя підвищують ризик формування БА у дітей із повторними епізодами БОС.

2. З метою раннього виявлення формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи у дітей із повторними епізодами БОС, до стандартів обстеження в комплексне дослідження рекомендується ввести визначення показників стану епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень за допомогою неінвазійної методики обстеження (ЗФЛ, ІЛ-4 та ІЛ-13 у КПВ, стану ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень шляхом визначення концентрацій ФВ у плазмі крові. Та визначення показників шляхів імунної відповіді (γ -ІН у сироватці крові).

3. Для ранньої діагностики формування БА у дітей із повторними епізодами БОС рекомендується використовувати наступні показники: підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ $> 96,18$ ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ $> 18,45$ пг/мл, ІЛ-13 у КПВ $> 20,17$ пг/мл, ФВ в плазмі крові $> 109,7\%$, γ -ІН у сироватці крові $< 98,62$ ммоль/л при розгорнутій клінічній картині бронхообструкції; та рівні ЗФЛ у КПВ $> 117,22$ ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ $> 6,42$ пг/мл, ІЛ-13 у КПВ $> 18,62$ пг/мл, ФВ в плазмі крові $> 103,0\%$, γ -ІН у сироватці крові $\leq 36,22$ ммоль/л після зникнення клінічних проявів БОС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zhang JL. Programmed vaccination may increase the prevalence of asthma and allergic diseases / Zhang Jun-Li, Ma Zhuang, Sun Wen-Wu, Cao Jian-Ping, Wang Zhong-Hua, Cui Hai-Yang // *American Journal of Rhinology and Allergy*. – 2016. – Vol. 30, № 4. – p. 113-117. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4335.
2. Hendaus MA. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention / Hendaus M., Jomha F., Ehlayel M. // *and Clinical Risk Management*. – 2016. – Vol. 12. – p. 361– 372. doi: 10.2147/TCRM.S98100
3. Костроміна В. П. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей / В. П. Костроміна, О. О. Речкіна, К. О. Мельник, А. С. Дорошенкова, В. О. Стриж, Л. Б. Ярощук // *Астма та алергія*. - 2013. - № 2. - С. 21-24.
4. Рекалова О.М. Роль фунгальної сенсibilізації у патогенезі астми та алергічних захворювань / О.М. Рекалова, Л.В. Петренко // *Астма та алергія*. – 2018. – №4. – С. 37-45.
5. Волосовець О.П. Спектр сенсibilізації у дітей раннього віку з IgE-залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону / О.П. Волосовець, С.В. Врублевська // *Здоров'я ребенка*. – 2015. – №1(60). – С. 81–86.
6. Ковальчук М.П. Бронхіальна астма у дітей у практиці сімейного лікаря / Ковальчук М.П. // *Сімейна медицина*. – 2017. – Т. 73, №5. – С. 88-91.
7. Савенко Ю.О. Генетичні, імунні і клінічні критерії прогнозування та оптимізація профілактики алергічних захворювань у дітей: автореф. дис. к.мед.н. / Ю.О. Савенко. — Київ, 2015. — 28 с.
8. Антипкін Ю.Г. Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом / Ю.Г. Антипкін, Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., та ін // *Журнал НАМН України*. — 2015. — Т. 21, № 1. — С. 108—114.

9. Asher I. Global burden of asthma among children / I. Asher, N. Pearce // The official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases – 2014. – Vol. 18, № 11. – P.1269-1278. doi: 10.5588/ijtld.14.0170.
10. Яблонь О.С. Перинатальні фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей / О.С. Яблонь, О.В. Мазулов // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. 5, № 4(18). – С. 42-47.
11. Банадига Н.В. Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей / Н.В. Банадига, С.Б. Волошин // Современная педиатрия. — 2016. — Т. 2, № 74. — С. 100—103.
12. Хоха Р.Н. Распространенность эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у детей 6—7 лет / Р.Н. Хоха, Н.С. Парамонова // Журнал Гродненского государственного университета. — 2014. — № 3. — С. 96—99.
13. Чумаченко Н.Г. Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей / Чумаченко Н.Г. // Перинатологія і педіатрія. – 2016. – Т. 3. № 67. – С. 127-133.
14. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. <http://www.ginasthma.org/>.
15. Цвіренко С. М. Особливості проявів гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку / С. М. Цвіренко, Н. С. Артѣмова, О. І. Ананевич, І. І. Андрущенко, О. В. Білан // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, вип. 4 (68). – С. 38–42.
16. Kalliola S. Airway hyperresponsiveness in young children with respiratory symptoms / Satu Kalliola, L Pekka Malmberg, Kristiina Malmstrom, Anna S Pelkonen, Mika J Makela // Annals of allergy, asthma & immunology. – 2019. – Vol. 122, № 5. – P. 492-497. doi: 10.1016/j.anai.2019.02.025.
17. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. <http://www.ginasthma.org/>.

18. Al-Shamrani A. Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management / Abdullah Al-Shamrani, Khalid Bagais, Ayed Alenazi, Mansour Alqwaiee, Adel S. Al-Harbi // *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. – 2019. Vol. 6. №2. – P. 68-73. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.02.003.
19. Tenevo L. Recurrent wheezing in children / Tenevo L., Piazza M., Piacentini G. // *Translational Pediatrics*. – 2016. Vol. 5, №1. – P. 31-36. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.01.
20. J. Zhai. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants / Jia Zhai, Yingxue Zou, corresponding author Jie Liu et al. // *Italian journal of pediatrics*. – 2019. Vol. 45 (1): 19 DOI: 10.1186/s13052-019-0609-y.
21. Padem N. The infant and toddler with wheezing / Padem Nurcicek, Glick Robison Rachel. // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2019. Vol. 40. №6. – P. 393-395.
22. Крамарьов С.О. Кашель у дітей. Можливості лікування / С.О. Крамарьов, Л.В. Закордонець // *Современная педиатрия*. – 2018. – № 4(92). – С. 98-104.
23. Банадига Н.В. Диференційна діагностика та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому // *Modern pediatrics*. – 2016. – Т. 7. №103. – С. 67-72.
24. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. <http://www.ginasthma.org/>.
25. Фещенко Ю. І. Лікування бронхообструктивного синдрому: бета-агоністами / Ю. І. Фещенко, М. М. Островський, О. І. Варунків // *Український пульмонологічний журнал*. – 2019. – № 3. – С. 32-36.
26. Охотнікова О.М. Помилки діагностики бронхіальної астми у дітей та сучасні підходи до визначення тяжкості загострення хвороби / *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2016. Спецвипуск № 1. С. 10-16.
27. Oo S. The wheezing child: an algorithm / Stephen Oo, Le Souef // *RACGP*. – 2015. – Vol 44. №6. – P. 360-364.

28. Фещенко Ю. І. Нові підходи покращення лікування бронхіальної астми у світовій практиці / *Asthma and Allergy*. – 2019. Т.4. С. 56-57.
29. Перцева Т.О. Труднощі диференційного діагностики при бронхіальній астмі / Т.О. Перцева / *Здоров'я України*. – 2016. – Т. 3, № 34. – с. 24-26.
30. Chawes BL. Low-grade disease activity in early life precedes childhood asthma and allergy / Bo Lund Krogsgaard Chawes // *Danish medical journal*. 2016. – Vol. 63, №8. – B5272.
31. Brigham EP. Diagnosis of asthma: diagnostic testing / Emily P Brigham, Natalie E West // *International forum of allergy and rhinology*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 27-30. doi: 10.1002/alr.21597.
32. Hoch HE. Asthma in Children: A Brief Review for Primary Care Providers / Heather E Hoch, Paul R Houin, Paul C Stillwell // *Pediatric annals*. – 2019. – Vol. 48, №3. – P. 103-109. doi: 10.3928/19382359-20190219-01.
33. Небесна З.М. Ультраструктурні зміни компонентів аерогематичного бар'єру респіраторного відділу легень в динаміці після експериментальної термічної травми та застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантів / Небесна З.М., Волков К.С., Котик А.О. // *Світ медицини та біології*. – 2011 – Т.10 № 4-1(46). – С. 114-118.
34. Процюк Р. Г. Оцінка поверхневоактивних властивостей легеневого сурфактанта при інгаляційному введенні протитуберкульозних препаратів / Р. Г. Процюк, Л. В. Веселовський, О. В. Биченко // *Український пульмонологічний журнал*. – 2007. – №2. – С. 61-65.
35. Яворовський О.П. Вплив наночастинок нітриду титану на ультраструктуру респіраторного відділу легень щурів у хронічному експерименті / О.П. Яворовський, Л.О. Стеченко, Н.В. Солоха, О.І.Кривошєєва, С.М. Чухрай // *Environment and Health*. 2017. – №2. – С. 4-7.

36. .Khundadze Kh. M. Changes in ultrastructure of lung arohematic barrier and blood gas indices in long term exercise / Kh M Khundadze, Z G Tsagareli, L E Gogiashvili // Georgian medical news. – 2005. 124-125. P. 57-60.
37. Hychka S. H. Air-blood barrier in acute period of myocardial infarction // Likars'ka sprava. – 2006. 5-6. P. 69-72.
38. Golubinskaya E. P. Dysregulation of VEGF-dependent angiogenesis in cavernous lung tuberculosis / E P Golubinskaya, T G Filonenko, T V Kramar, et al. // Pathophysiology. – 2019. Vol. 26. №3. P – 381-387.
39. Одинець Ю.В. Можливості моніторингу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей на основі аналізу конденсату видихуваного повітря / Ю.В. Одинець, А.Ф. Ручко, Т.Ю. Череднікова // Здоровье ребенка. – 2013. Т. 4, № 47. – С. 44—48.
40. Яковлева О.А. Маркеры конденсата выдыхаемого воздуха — аспект диагностики и контроль эффективности фармакотерапии / О.А. Яковлева // Рациональна фармакотерапія. – 2017. – Т. 4, №45. – С. 64—69.
41. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology // Annals of anatomy. – 2016. Vol.208. P. – 146-150. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.08.003
42. Basu Ball W. The role of nonbilayer phospholipids in mitochondrial structure and function / Writoban Basu Ball, John K Neff, Vishal M Gohil // FEBS letters. – 2018. Vol. 529, №8. P. – 1273-1290. doi: 10.1002/1873-3468.12887.
43. Autilio C. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease / Chiara Autilio, Jesús Pérez-Gil // Archives of disease in childhood. – 2019. Vol. 104, №4. P. – 443-451.
44. Uchida A. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) / Akifumi Uchida, Kohta Sakaue, Hiromasa, Inoue // Allergology International. – 2018. Vol. 67, № 2. – P. 165-171. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.002.

45. Колішецька М. А. Роль порушень метаболізму оксиду азота для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми / Колішецька М. А., Рєгеда М. С. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017 – № 2 (4). – С. 26-30.
46. Yang X. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis / Yang X, Chang Y, Wei W // Mediators of Inflammation. – 2016. – 2016:6813016. doi: 10.1155/2016/6813016.
47. Fuji S. Association between endothelial function and micro-vascular remodeling measured by synchrotron radiation pulmonary micro-angiography in pulmonary arterial hypertension / Fuji S, Matsushita S, Hyodo K, Osaka M, Sakamoto H, Tanioka K et al. // General Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 64, № 10. – P. 597-603. doi: 10.1007/s11748-016-0684-6.
48. Green C. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / Green C, Turner A. // Respiratory Research. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1.
49. Salvador B. Modulation of endothelial function by toll like receptors / Salvador B, Arranz A, Francisco S, Cordoba L, Punzon C, Llamas MA, et al. // Pharmacological research. – 2016. – Vol 108. P. 46-56. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.038.
50. Мазаев А.А. Вактор Виллебранда и растворимый Р-селектин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эптифибатидом / А.А. Мазаев, Я.А. Наймушин, С.Г. Голубева, М.Я. Руда // Кардиология. – 2007. – Т. 47 № 6. – С. 4-9.
51. Handa T. Platelet aggregability in patients with interstitial pneumonias / Handa T1, Watanabe K, Tanizawa K, Oga T, Aihara K, Ikezoe K, et al. // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases . – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 143-50.
52. Erdman LK. Biomarkers of Host Response Predict Primary End-Point Radiological Pneumonia in Tanzanian Children with Clinical Pneumonia: A

Prospective Cohort Study. Laura K Erdman, Valérie D'Acremont, Kyla Hayford, Nimerta Rajwans, Mary Kilowoko, Esther Kyungu // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 9. – 0137592. doi: 10.1371/journal.pone.0137592

53. El Basset Abo El Ezz AA. The predictive value of Von Willebrand factor antigen plasma levels in children with acute lung injury / Ahmed Abd El Basset Abo El Ezz, Maher Ahmed Abd El Hafez, Doaa Mohamed El Amrousy, Ghada Abd El Momen Suliman // Pediatric pulmonology. – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 91-97. doi: 10.1002/ppul.23518.

54. Matt S. Zinter. Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome / Matt S. Zinter, Kevin L. Delucchi, Michele Y. Kong, Benjamin E. Orwoll, Aaron S. Spicer, Michelle J. Lim et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 199, № 2. – P. 181-189. doi: 10.1164/rccm.201804-0678OC.

55. Buyukyilmaz G. Platelet aggregation, secretion, and coagulation changes in children with asthma / Gonul Buyukyilmaz, Ozge U Soyer, Betul Buyuktiryaki, Bulent Alioglu, Yildiz Dallar // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2014. – Vol. 25, № 7. – P. 738–744, DOI: 10.1097/MBC.0000000000000136, PMID: 24842314

56. Agostini S. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. The IACS 4th Cardiovascular Forum for Promoting Centers of Excellence and Young Investigators, Quebec, Canada, September 2016 / Agostini S, Lionetti V. // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2017. – Vol. 95, № 10. – P. 1183-89. doi: 10.1139/cjpp-2017-0126.

57. Manuyakorn W. Blood Coagulation and Asthma Exacerbation in Children / Manuyakorn W. Mairiang D. Sirachainan N. Kadegasem P. Kamchaisatian W. Benjaponpitak S. // International archives of allergy and immunology. – 2016. – Vol. 170, № 2. – P. 75-83. doi: 10.1159/000446775.

58. Castro-Rodriguez JA. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? / Jose A Castro-Rodriguez, Erick Forno, Carlos E Rodriguez-

Martinez, Juan C Celedon // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2016. – Vol. 4. № 6. – P. 1111-1122. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.003.

59. Литвинець Л.Я. Бронхіальна астма у дітей: аспекти перебігу та профілактики // Современная педиатрия. – 2016. Т. 3, №75. – С. 90-93.

60. Galobardes B. Childhood Wheezing, Asthma, Allergy, Atopy, and Lung Function: Different Socioeconomic Patterns for Different Phenotypes / B.Galobardes., R. Granell, J. Sterne, R. Hughes, C. Mejia-Lancheros, G. D. Smith, J. Henderson // American Journal of Epidemiology. – 2015.– Vol. 182, №9. – P. 763–774. doi: 10.1093/aje/kwv045.

61. Bacharier LB. Longitudinal Phenotypes of Respiratory Health in a High-Risk Urban Birth Cohort / Leonard B Bacharier, Avraham Beigelman, Agustin Calatroni, Daniel J Jackson, Peter J Gergen, George T O'Connor, et all. // American journal of respiratory and critical care medicine. 2019. – Vol. 199, №1. – P. 71-82. doi: 10.1164/rccm.201801-0190OC.

62. Ошлянська О.А. Особливості гуморального місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О.А. Ошлянська 1, В.М. Вовк // ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ. – 2017. – №4(72). – С. 89-94.

63. Ray A. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity / Anuradha Ray, Jay K. Kolls // Trends in immunology. – 2017. – Vol. 38, № 12. – P. 942–954. doi: 10.1016/j.it.2017.07.003

64. Bagnasco D. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and AntiIL-4 Strategies in Severe Asthma / Diego Bagnasco, Matteo Ferrando, Gilda Varricchi, Giovanni Passalacqua, Giorgio Walter Canonica // International archives of allergy and immunology. – 2016. – Vol 170, № 2. – P. 122-31. doi: 10.1159/000447692.

65. Ошлянська О.А. Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О.А. Ошлянська, Т.Д. Задорожна, О.І. Пустовалова, В.М. Вовк // Современная педиатрия. — 2017. — № 5 (85). — С. 26—33.

66. Притулина Ю.Г. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Ю.Г. Притулина, И.В. Криворучко, В.В. Шенцова, и др. // Здоровье ребенка. — 2014. — № 1 (2). — С. 54—61.
67. Мельников О.Ф. Вміст аферентних та ефektorних клітин імунної системи регуляторних цитокінів у піднебінних мигдаликах дітей при гіпертрофії та хронічному тонзиліті / О.Ф. Мельников, О.Ю. Бредун, М.Д. Тимченко, С.О. Бредун // Фізіологічний журнал. — 2019. — Т. 65. №2. — С. 84-88.
68. McLeod JJ. Mast Cell Production and Response to IL-4 and IL-13. McLeod JJ, Baker B, Ryan JJ // Cytokine. — 2015. — Vol. 75, № 1. — P. 57–61. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.019
69. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiations, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production / Jinfang Zhu // Cytokine. — 2015. — Vol 75, № 1. — P. 14–24. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.010
70. Gour N. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease / Naina Gour, Marsha Wills-Karp // Cytokine. - 2015. — Vol. 75, № 1. — P. 68–78. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.014
71. Chi CH. Effect of Inhaled Budesonide on Interleukin-4 and Interleukin-6 in Exhaled Breath Condensate of Asthmatic Patients / Chun-Hua Chi, Ji-Ping Liao, Yan-Ni Zhao, Xue-Ying Li, Guang-Fa Wang // Chinese medical journal. — 2016. — Vol 129, № 7. — P. 819–823. doi: 10.4103/0366-6999.178962
72. Matsunaga MC, Yamauchi PS. IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol. 2016 Aug 1;15(8):925-9.
73. Безруков Л.О. Особливості цитологічного складу індукованого мокротиння в дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму фізичного навантаження / Л.О. Безруков, Є.П. Ортеменка // Здоровье ребенка. — 2016. — №1. — С. 72-76

74. Буринюк Х.П. Порівняльний аналіз показників киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові та мокротіння у школярів, хворих на нееозинофільний фенотип бронхіальної астми / Буринюк Х.П., Ортеменка Є.П. // Молодий вчений. – 2016. – № 5 (32). – С. 276-279.
75. О.К. Колоскова Особливості запальної відповіді у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму / О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська, Т.О. Лобанова // Астма та алергія. – 2017. – №1. – С. 23-26.
76. Davis MD. Exhaled Breath Condensate: An Update / Davis MD, Montpetit AJ. // Immunology and allergy clinics of North America. – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 667-678. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.002.
77. Winters BR. Standardization of the collection of exhaled breath condensate and exhaled breath aerosol using a feedback regulated sampling device / Brett R Winters, Joachim D Pleil, Michelle M Angrish, Matthew A Stiegel, Terence H Risby, Michael C Madden // Journal of breath research. – 2017. – Vol 11, № 4. – 047107. doi: 10.1088/17527163/aa8bbc
78. Охотнікова О.М. Бронхіальна астма та алергічний риніт у дітей до 6 років: особливості терапії коморбідної патології / О.М. Охотнікова, О.В. Шарікадзе // Современная педиатрия. — 2015. — № 8 (72). — С. 111—116.
79. Романюк Л. И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л. И. Романюк // Астма та алергія. – 2013. – № 2. – С. 62–65.
80. Шадрін О. Г. Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного ентероколіту в дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Г. А. Гайдучик // Zarogozhye medical journal. – 2018. – Vol 20. №6. – С. 817-821.
81. Григус І. М. Доцільність застосування фізичної реабілітації хворих на бронхіальну астму: аналіз закордонного досвіду / І. М. Григус // Теоретичні та організаційні проблеми фізичної реабілітації : зб. матеріалів VI Всеукр. наук.-метод. конф. – Херсон, 2016. – С. 122–133.

82. Alagappan VK. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases / Vijay K T Alagappan, Willem I de Boer, Virendra K Misra, Wolter J Mooi, Hari S Sharma // *Cell biochemistry and biophysics*. –2013. – Vol. 67, № 2. – P.219-234. doi: 10.1007/s12013-013-9713-6.
83. Bakirtas A. Diagnostic challenges of childhood asthma // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2017. – Vol. 23, №1. – P. 27-33. doi: 10.1097/MCP.0000000000000338.
84. Malaeb D. Factors associated with wheezing among Lebanese children: Results of a cross-sectional study / Diana Malaeb, Souheil Hallit, Hala Sacre, Rabih Hallit, Pascale Salameh // *Allergologia et immunopathologia*. . — 2020. — S 0301-0546(20)30058-6. doi: 10.1016/j.aller.2020.02.003.
85. Kinkade S. Acute Bronchitis / Kinkade S, Long NA. // *Am Family Physician*. – 2016. – Vol. 94, № 7. – P. 560–566.
86. Yang C.L. Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? / C.L. Yang,a, J.M. Gaffin,b and D. Radhakrishnanc // *Paediatric respiratory reviews*. – 2019. Vol. 29. – P. 25-30.
87. Lonneke M. Clinical asthma prediction score (CAPS): Predicting asthma in preschool children at high risk, presenting in primary healthcare / Lonneke van der Mark, Karina van Wonderen, Jacob Mohrs et al. // *European Respiratory Journal*. – 2013. Vol. 42, № 57. – P. 1146.
88. Granell R. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A populationbased birth cohort / Granell R., Henderson A.J., Sterne J.A. // *journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol 138. №4. – 1060-1070. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.046.
89. Безруков Л.О. Неспецифічна гіперреактивність бронхів у школярів із атопічним та неатопічним фенотипами бронхіальної астми / Л.О. Безруков, М.Н. Гарас // *Астма та алергія*. — 2015. — № 1. — С. 13—16.

90. Pite H. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents/ Helena Pite, Angela Gaspar, Mario Morais-Almeida // Allergy and asthma proceedings. – 2016. – Vol 31. №3. – P. 231-241. doi: 10.2500/aap.2016.37.3955.

91. de Winter JJ. Rhinovirus wheezing illness in infancy is associated with medically attended third year wheezing in low risk infants: results of a healthy birth cohort study / Janneke J H de Winter, Louis Bont, Berry Wilbrink, Cornelis K van der Ent, Henriette A Smit, Michiel L Houben // Immunity. Inflammation and Disease. – 2015. – Vol. 3, №4. – P. 398-405. doi: 10.1002/iid3.77.

92. Halmo Hurdum S. Recurrent rhinovirus detections in children following a rhinovirus-induced wheezing exacerbation: A retrospective study / Sofie Halm Hurdum, Guicheng Zhang, Siew-Kim Khoo, Joelene Bizzantino, Kimberley Marie Franks, Katie Lindsay et all. // International journal of pediatrics and child health. – 2015. – Vol.3 №1. – P. 10-18. doi: 10.12974/2311-8687.2015.03.01.2.

93. Jackson DJ. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life / Daniel J Jackson, Michael D Evans, Ronald E Gangnon, Christopher J Tisler, Tressa E Pappas, Wai-Ming Lee, et all. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2012. – Vol. 185 №4. – P. 281-285. doi: 10.1164/rccm.201104-0660OC.

94. Midulla F. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up / F Midulla, A Pierangeli, G Cangiano, E Bonci, S Salvadei, C Scagnolari, et al. // The European respiratory journal. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 396–402. doi: 10.1183/09031936.00188210.

95. Rubner FJ. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence / Frederick J Rubner, Daniel J Jackson, Michael D Evans, Ronald E Gangnon, Christopher J Tisler, Tressa E Pappas, et al. // Journal of allergy and clinical immunology. – 2017. – Vol. 139, №2. – P. 501-507. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.049.

96. Скибо Ю. В. Структура основных популяций лимфоцитов у больных atopической бронхиальной астмой разной степени тяжести/ Ю. В.Скибо,

Н.Ш.Курмаева, В.Н. Цибулькина, З. И. Абрамова // Практическая медицина. – 2012. – №. 9 (65). – С.154-158.

97. Guo J. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study / Jing Guo, Wenjing Zhu, Huimin Wang, Patrick G Holt, Guicheng Zhang, Chuanhe Liu // Allergy, asthma, and clinical immunology. – 2019. – Vol. 15. P. 38. doi: 10.1186/s13223-019-0351-4

98. Liu L. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis / Lu Liu, Yilin Pan, Yanting Zhu, Yang Song, Xiaofan Su, Lan Yang, et al. // BMJ open. – 2017. – Vol.7, №.4. – e013034. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013034.

99. Гончарь М.А. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим визингом дошкольного возраста / М.А. Гончарь, О.Л. Логвинова, Е.П. Помазуновская, Д.С. Хаустов, Т.Л. Нгуен // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2018. № 3 (108). – С. 12-14.

100. Ортеменка Є.П. Діагностична інформативність клінічних маркерів у верифікації гострих інфекційнозапальних процесів нижніх дихальних шляхів у дітей / Є.П. Ортеменка, Т.Р. Андрійчук, Я.Л. Солонар, І.Б. Січкарь, М.О. Питлик, Н.С. Друмова2 // Сучасна педіатрія. – 2019. – № 4(100). – С. 18-23.

101. De Prins S. Exhaled nitric oxide and nasal tryptase are associated with wheeze, rhinitis and nasal allergy in primary school children / De Prins S, Marcucci F, Sensi L, Van de Mieroop E, Nelen V, Nawrot TS, Schoeters G, Koppen G // Biomarkers. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 481-487. doi 10.3109/1354750X.2014.937362.

102. Yan DC. The relationships among Dermatophagoides pteronyssinus exposure, exhaled nitric oxide, and exhaled breath condensate pH levels in atopic asthmatic children / Yan DC, Chung FF, Lin SJ, Wan GH // Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 39. – e 4825. doi 10.1097/MD.00000000000004825

103. Benor S. Ultrafine particle content in exhaled breath condensate in air ways of asthmatic children / Benor S, Alcalay Y, Domany KA, Gut G, Soferman R,

Kivity S, Fireman E // Journal of breath research. – 2015. – Vol. .9, № 2 – e:026001. doi 10.1088/1752—7155/9/2/026001

104. Ігнат'єва В.І. Діагностика алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та уточнення фенотипів алергічної та неалергічної бронхіальної астми на етапі спеціалізованої медичної допомоги / В.І. Ігнат'єва, Ю.О. Матвієнко, С.Г. Опімах, С.М. Москаленко // Астма та алергія. – 2018. – №1. – С. 32-29.

105. Kawayama T. Role of Regulatory T cells in Airway Inflammation in Asthma / Tomotaka Kawayama, Takashi Kinoshita, Kazuko Matsunaga, Yoshiko Naito, Jun Sasaki, Yoshikazu Tominaga // The Kurume medical journal. – 2018. – Vol. 64, № 3. – P. 45-55. doi: 10.2739/kurumemedj.MS6430001.

106. Tse SM. Gender- and age-specific risk factors for wheeze from birth through adolescence / Sze Man Tse, Brent A Coull, Joanne E Sordillo, Soma Datta, Diane R Gold // Pediatric pulmonology. – 2015. – Vol. 50, № 10. – P. 955-962. doi: 10.1002/ppul.23113.

107. Szulman GA. Recurrent wheezing: prevalence and associated factors in infants from Buenos Aires City, Argentina / Gabriela Aida Szulman, Hector Freilij, Ilse Behrends, Ángela Gentile, Javier Mallol // Boletin medico del Hospital Infantil de Meexico. – 2017. – Vol. 74, № 6. – P. 419-426. doi: 10.1016/j.bmhmx.2017.08.001.

108. Beckhaus AA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis // Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedon JC, Castro-Rodriguez JA. // Allergy. – 2015. – Vol. 70, № 12. – P. 1588–1604. doi: 10.1111/al.12729.

109. van de Loo KF. Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis / van de Loo KF, van Gelder MM, Roukema J, Roeleveld N, Merkus PJ, Verhaak CM. // The European respiratory journal. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 133–146. doi: 10.1183/13993003.00299-2015.

110. Polinski KJ. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Asthma in Offspring / Kristen J Polinski, Jihong Liu, Nansi S Boghossian, Alexander C McLain // Preventing chronic disease. – 2017. – Vol. 14:E109. doi: 10.5888/pcd14.170196.
111. Zhao D. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis / Zhao D, Su H, Cheng J, Wang X, Xie M, Li K, Wen L, Yang H. // Pediatric allergy and immunology. – 2015. – Vol. 26, № 8. – P. 756–764. doi: 10.1111/pai.12436.
112. Johnson CC. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases / Christine C Johnson, Dennis R Ownby // Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine. – 2017. – Vol. 179. – P. 60-70. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.010.
113. Wypych TP. Antibiotics as Instigators of Microbial Dysbiosis: Implications for Asthma and Allergy / Tomasz P Wypych, Benjamin J Marsland // Trends in immunology. – 2018. – Vol. 39 №9. – P. 697-711. doi: 10.1016/j.it.2018.02.008.
114. Adami AJ. Early-life antibiotics attenuate regulatory T cell generation and increase the severity of murine house dust mite-induced asthma / Alexander J Adami, Sonali J Bracken, Linda A Guernsey, Ektor Rafti, Kendra R Maas, Joerg Graf, et all. // Pediatric research. – 2018. – Vol. 84, №3. – P. 426-434. doi: 10.1038/s41390-018-0031-y.
115. Zhang M. Maternal antibiotic use and child asthma: is the association causal? / Mingyu Zhang, Augusto A Litonjua, Noel T Mueller // The European respiratory journal. – 2018. – Vol. 52, № 1:1801007. doi: 10.1183/13993003.01007-2018.
116. Loewen K. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study / Keely Loewen, Barret Monchka, Salaheddin M Mahmud, Geert 't Jong, Meghan B Azad // The European respiratory journal. – 2018. – Vol. 52, № 1:1702070. doi: 10.1183/13993003.02070-2017.

117. Lapin B. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children / Brittany Lapin, Julie Piorkowski, Dennis Ownby, Sally Freels, Noel Chavez, Eva Hernandez, et all. // *Annals of allergy, asthma & immunology*. – 2015. – Vol. 114, № 3. – P. 203-207. doi:10.1016/j.anai.2014.11.014.
118. Huo X. The effect of breastfeeding on the risk of asthma in high-risk children: a case-control study in Shanghai, China / Xiaona Huo, Shuyuan Chu, Li Hua, Yixiao Bao, Li Du, Jian Xu, Jun Zhang // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 341. doi: 10.1186/s12884-018-1936-5.
119. Grunig G. Challenges and Current Efforts in the Development of Biomarkers for Chronic Inflammatory and Remodeling Conditions of the Lungs / G. Grunig, A. Baghdassarian, S-H. Park, S. Pylawka, B. Bleck, J. Reibman, E. Berman-Rosenzweig, N. Durmus // *Biomarker Insights*. – 2015.- Vol.10, Suppl. 4. – P. 59-72. doi:10.4137/BMI.S29514.
120. Chogtu B. Epigenetics: The New Frontier in the Landscape of Asthma / B.Chogtu, D. Bhattacharjee, R. Magazine // *Scientifica*. – 2016. – doi:10.1155/2016/4638949.
121. Fahy J. V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol. 6, №. 3. – P. 256-259.
122. Green R. H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R. H. Green, I. Pavord // *Thorax*.–2012.–doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201657.
123. Kawayama T. Role of Regulatory T cells in Airway Inflammation in Asthma / Tomotaka Kawayama, Takashi Kinoshita, Kazuko Matsunaga, Yoshiko Naito, Jun Sasaki, Yoshikazu Tominaga // *The Kurume medical journal*. – 2018. – Vol. 64, № 3. – P. 45-55. doi: 10.2739/kurumemedj.MS6430001.
124. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation / M. Kubo // *Immunological reviews*. – 2017. – Vol. 278, № 1. – P. 162-172. doi: 10.1111/imr.12557.

125. Gao H. Pathological Roles of Neutrophil-Mediated Inflammation in Asthma and Its Potential for Therapy as a Target / Han Gao, Songmin Ying, Yuanrong Da // *Journal of immunology research*. – 2017. – 2017:3743048. doi: 10.1155/2017/3743048
126. Egners A. The response of macrophages and neutrophils to hypoxia in the context of cancer and other inflammatory diseases / A. Egners, M. Erdem, T.Cramer // *Mediators of inflammation*. – 2016. – <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2053646>.
127. Eltzschig H. K. Hypoxia and inflammation/ H. K. Eltzschig, P. Carmeliet // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, №. 7. – P. 656-665.
128. Поляков В.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / В.В. Поляков, А.С. Сенаторова // *Международный медицинский журнал*. – 2012. – № 2. – С.32-35.
129. Costa E.D. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases / E.D. Costa, B.A. Rezende, S.F. Cortes, V.S. Lemos // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – Vol.7. – p.206. – <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00206>
130. Katusic Z.S. Neurovascular Protective Function of Endothelial Nitric Oxide- Recent Advances / Z.S. Katusic , S.A. Austin // *Circ J.*- 2016. – Vol. 80, №7. – P.1499-1503.
131. Koloskova O. K. Content of Markers of Respiratory Tract Remodeling in Exhaled Breath Condensate in Children Suffering from Bronchial Asthma / O. K. Koloskova, T. M. Bilous, G. A. Bilyk et al. // *Journal of Medical Sciences*. – 2017. Vol. 37 (5). – P. 190-194.
132. | Klaassen EM. Exhaled biomarkers and gene expression at preschool age improve asthma prediction at 6 years of age / Klaassen EM, van de Kant KD, Jobsis Q, van Schayck OC, Smolinska A, Dallinga, et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – Vol. 191, № 2. – P. 201-207. doi 10.1164/rccm.201408—1537OC.

133. Bodini A. Serum and exhaled breath condensate leptin levels in asthmatic and obesity children: a pilot study / Bodini A, Tenero L, Sandri M, Maffei C, Piazza M, Zanoni L, Peroni D, Boner A, Piacentini G // *Journal of breath research*. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 046005. doi 10.1088/1752—7163/aa61c5.

134. Tse SM. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze / Sze Man Tse, Sheryl L. Rifas-Shiman, Brent A. Coull, Augusto A. Litonjua, Emily Oken, Diane R. Gold // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2016. – Vol. 138, № 6. – P. 1561-1568. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.005.

135. Zein JG. Asthma over the Adult Life Course: Gender and Hormonal Influences / Joe G Zein, Joshua L Denson, Michael E Wechsler // *Clinics in chest medicine*. – 2019. – Vol. 40, № 1. – P. 149-161. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.009.

136. Jang Y. Sex-Based Differences in Asthma among Preschool and School-Aged Children in Korea / Y. Jang, A. Shin // *PloS one*. – 2015. – Vol.10, №. 10. – P. e0140057.

137. Costa Bessa OA A. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life / Olivia A A Costa Bessa, Alvaro J Madeiro Leite, Dirceu Sole, Javier Mallol // *Jornal de pediatria*. – 2016. – Vol. 90, № 2. – P. 190-196. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.08.007.

138. Шмига Т.В. Особливості імунної відповіді при рецидивуючій герпетичній інфекції першого та другого типів / Т.В. Шмига, В.Ю. Гаєвська, В.Ю.Гаєвський // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2017. – Т. 16. № 1(59). – С. 190-194.

139. Тофан Г. Д. Атопічний дерматит у дитячому віці: сучасні уявлення про патогенез захворювання та ведення пацієнтів / Г. Д.Тофан, Т. В.Баняс, І. М.Бурега // *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. – 2018. – № 23 (23). – С. 8-11.

140. Ємець О. В. Значення однонуклеотидного поліморфізму rs4769628 гена РОМР у розвитку atopічних захворювань у дітей / О. В. Ємець // Здоров'є ребенка. - 2016. - № 4. - С. 7-12.
141. Dytiatkovskiy V. O. Analysis of atopic diseases incidence among the children population / V. O. Dytiatkovskiy, A. A. Kuliyeve, K. P. // Medicni perspektivi. – 2018. Vol. 23. № 1. – P. 113-120. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124951>
142. Мочульська О.М. Сучасна стратегія лікування atopічного дерматиту у дітей (огляд літератури) / О.М. Мочульська, І.Б. Чорномидз, І.М. Горішний // Современная педиатрия. – 2018. – № 8(96). – С. 99-103.
143. Шадрін О. Г. Оптимізація лікування atopічного дерматиту в дітей раннього віку із застосуванням урсодеоксихолевої кислоти / О. Г. Шадрін, Г. А. Гайдучик // Здоров'є ребенка. - 2017. - Т. 12, № 3. - С. 347-351.
144. Чернышева О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей // Здоров'є ребенка. – 2014. – №. 5. – С. 84-90.
145. Butov D. Endothelial dysfunction in children with clinically stable and exacerbated asthma / Dmytro Butov, Nataliia Makieieva, Yuliia Vasylchenko, Maryna Biriukova, Kateryna Serhiienko, Oleksandr Morozov // Advances in respiratory medicine. – 2019. Vol. 87, № 1. – P. 7-13. doi: 10.5603/ARM.a2019.0002.
146. Licari A. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma / Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca M, Marseglia G et al. // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. – 2018. – Vol. 31, № 2. – P. 44-55. doi: 10.1089/ped.2018.0886.
147. Асанов Э. О Газообмен в легких у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы: влияние дыхательных тренировок с позитивным давлением на выдохе / Э. О. Асанов, И. А. Дыба, Е. Д. Осьмак // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 64-67.

148. Фещенко Ю. І. Вплив порушень газообміну на параметри якості життя у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, С. Г. Опімах // Український медичний часопис. - 2014. - № 1. - С. 140-143.
149. Ярощук Л.Б. Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / Л.Б. Ярощук // Астма та алергія. — 2015. — № 2. — С. 48—52.
150. Шмига Т.В. Особливості імунної відповіді при рецидивуючій герпетичній інфекції першого та другого типів / Т.В. Шмига, В.Ю. Гаєвська, В.Ю.Гаєвський // Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – Т. 16. № 1(59). – С. 190-194.
151. Liang L. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis / L Liang, R Shi, X Liu, X Yuan, S Zheng, G Zhang et al. // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2017. – Vol. 21, № 10. – P. 1145-1149. doi: 10.5588/ijtld.16.0880.
152. Wu HP. Comparison of interferon-gamma response between tuberculosis and non-tubercular pneumonia / H-P Wu, C-C Hua, Y-C Liu, D-Y Chuang // Inflammation research. – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 11-16. doi: 10.1007/s00011-007-6083-9.
153. Yamauchi M. Diagnostic performance of serum interferon gamma, matrix metalloproteinases, and periostin measurements for pulmonary tuberculosis in Japanese patients with pneumonia / Momoko Yamauchi, Takeshi Kinjo, Gretchen Parrott, Kazuya Miyagi, Shusaku Haranaga, Yuko Nakayama // PloS one. – 2020. – Vol. 15, № 1. - e0227636. doi: 10.1371/journal.pone.0227636.
154. Jin X. Assessment of levels of D-dimer and interferon- γ in pediatric patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia and its clinical implication / Xiaoqiu Jin, Ying Zhu, Yingchun Zhang, Jing Chen, Li Rong, Xuesong Zhao // Experimental and therapeutic medicine. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 5025-5030. doi: 10.3892/etm.2018.6873.

155. Smaldone GC. Repurposing of gamma interferon via inhalation delivery / Gerald C Smaldone // *Advanced drug delivery reviews*. – 2018. – Vol. 133. – P. 87-92. doi:10.1016/j.addr.2018.06.004.

156. Ballester-Lopez C. The Notch ligand DNER regulates macrophage IFN γ release in chronic obstructive pulmonary disease / Carolina Ballester-Lopez, Thomas M Conlon, Zeynep Ertuz, Flavia R Greiffo, Martin Irmeler, Stijn E Verleden et al. // *EBio Medicine*. – 2019. – Vol. 43. – P. 562-575. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.054.

157. Davoodi P. Serum levels of interleukin-13 and interferon-gamma from adult patients with asthma in Mysore / Parisa Davoodi, P A Mahesh, Amrutha D Holla, G S Vijayakumar, B S Jayaraj, S Chandrashekara et al. // *Cytokine*. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 431-437. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.012.

158. Brooks GD. Rhinovirus-induced interferon-gamma and airway responsiveness in asthma / G Daniel Brooks, Kim A Buchta, Cheri A Swenson, James E Gern, William W Busse // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2003. – Vol. 168, № 9. – P. 1091-1094. doi: 10.1164/rccm.200306-737OC.

159. Hansel TT. A Comprehensive Evaluation of Nasal and Bronchial Cytokines and Chemokines Following Experimental Rhinovirus Infection in Allergic Asthma: Increased Interferons (IFN- γ and IFN- λ) and Type 2 Inflammation (IL-5 and IL-13) / Trevor T Hansel, Tanushree Tunstall, Maria-Belen Trujillo-Torralbo, Betty Shamji, Ajerico Del-Rosario, Jaideep Dhariwal et al. // *EBioMedicine*. – 2017. – № 19. – P. 128-138. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.033.

160. Karhu J. Interleukin-5, interleukin-6, interferon induced protein-10, procalcitonin and C-reactive protein among mechanically ventilated severe community-acquired viral and bacterial pneumonia patients / Jaana Karhu, Tero Ilmari Ala-Kokko, Tytti Vuorinen, Pasi Ohtonen, Ilkka Julkunen, Hannu Tapani Syrjala et al. // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 113. – P. 272-276. doi:10.1016/j.cyto.2018.07.019.

161. Zhang Y. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children / Yuanyuan Zhang, Yunlian Zhou,

Shuxian Li, Dehua Yang, Xiling Wu, Zhimin Chen / PloS one. – 2016. – Vol. 11, № 5. – e0156465. doi:10.1371/journal.pone.0156465.

162. Wang X. Necrotizing pneumonia caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children / Xia Wang, Li-Jia Zhong, Zhi-Min Chen, Yun-Lian Zhou, Bei Ye, Yuan-Yuan Zhang // World journal of pediatrics. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 344-349. doi: 10.1007/s12519-018-0162-6.

163. Li B. An Inhibitory Effect of Dryocrassin ABBA on *Staphylococcus aureus* vWbp That Protects Mice From Pneumonia / Bangbang Li, Yingli Jin, Hua Xiang, Dan Mu, Panpan Yang, Xianmei Li et al. // Frontiers in microbiology. – 2019. – № 10. – P. 7. doi:10.3389/fmicb.2019.00007.

164. Chogtu B. Epigenetics: The New Frontier in the Landscape of Asthma / B.Chogtu, D. Bhattacharjee, R.Magazine // Scientifica. – 2016. – 2016:4638949. doi: 10.1155/2016/4638949.

165. Braido F. Phenotypes/endotypes-driven treatment in asthma / Fulvio Braido, Angelica Tiotiu, Krzysztof Kowal, Stefan Mihaicuta, Plamena Novakova, Ipek Kivilcim Oguzulgen // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 184-189. doi: 10.1097/ACI.0000000000000440.

166. Licari A. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma / Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca M, Marseglia G et al. // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. – 2018. – Vol. 31, № 2. – P. 44-55. doi: 10.1089/ped.2018.0886.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом / В.М. Малахова, Н.І. Макєєва // *Сучасна педіатрія* 2018. № 4(92). С. 22-26. (Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження активності ферментів, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).
2. Malakhova V. Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylchenko Y., Birukova M. // *Turkish Thoracic Journal*. – 2020. Vol. 21, №6. – P. 362-366. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19051. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів визначення ендотеліальної дисфункції у обстежених, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).
3. Malakhova V. Anamnestic risk factors for asthma development in infants / Malakhova V. // *Inter Collegas* 2020. V.7 (№1). P. 5-9.
4. Malakhova V. Are levels of IL-13 and IL-4 in exhaled breath condensates (EBC) predictive for the formation of chronic inflammation in children with asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylchenko Y., Tsymbal V. // *Advance respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 88, № 4. – P. 320-326. (Здобувач особисто провів аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, дослідив маркери пошкодження аерогематичного бар'єру легень, провів статистичний аналіз та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Малахова В.М. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей молодшого віку / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Лещук І.В. // *Медицина третього тисячоліття: матеріали Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів* (16-18 січня, 2017 р., м. Харків, Україна). Харків, 2017. С. 259.
2. Malakhova V. Risk factors assesment of bronchial asthma formation in children / Malakhova V. Makieieva N. // 6th International medical students research congress (19-21 May 2017, Istanbul, Turkey). Turkey, 2017. P. 76. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).
3. Малахова В.М. Фактори ризику в прогнозуванні формування бронхіальної астми у дітей / Малахова В.М., Лещук І.В. // Матеріали загальноуніверситетської конференції студентів та молодих вчених (24-26 квітня, 2017 р., м. Львів, Україна), м.Львів, 2017. С. 65. (Здобувач зробив підбір хворих, статистично опрацював, проаналізував й узагальнила дані).
4. Малахова В.М. Клінічне та прогностичне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Козлова Я.В., Костіна М.Ю., Корж О.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (22-23 березня, 2018 р., м. Харків). Харків, 2018, С. 140-142. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).
5. Малахова В.М. Про наболіле: бронхообструктивний синдром у дітей – що чекати у майбутньому / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М., Ярова К.К., Семеренко Г.І., Усова Н.В. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (22-23 березня, 2018 р., м. Харків). Харків, 2018, С. 131-137. (Здобувачем проведено клінічне

обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).

6. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М. *Медицина III тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів* (22-24 січня, 2018 р., м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 202. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).

7. Малахова В.М. Бронхообструктивний синдром у дітей – предиктор та наслідки / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Ярова К.К., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М. // *Актуальні проблеми педіатрії: матеріали XII конгресу педіатрів України* (9-11 жовтня 2018 р., м. Київ, Україна). Київ, 2018, С. 44. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

8. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фактору Віллебранда як маркеру ендотеліальної дисфункції у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І. // *Проблеми туберкульозу і пульмонології у дітей та дорослих: Матеріали статей і тез науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів* (21 листопада 2018 р. м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 7-8. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, опрацювання інформаційних джерел).

9. Малахова В.М. Антибіотикотерапія на першому році життя і ризик формування астми у дітей / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Семеренко Г.І., Мірошніченко І.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю* (19-20 березня 2019 р., м. Харків, Україна). Харків, 2019, С. 121-122.

(Здобувачем проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

10. Малахова В.М. Patient with chronic lung pathology / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Васильченко Ю.В., Бірюкова М.К., Цимбал В.М. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (19-20 березня 2019 р., м. Харків, Україна). Харків, 2019, С. 9-11. (Здобувачем проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

11. Малахова В.М. Wheezing або астма? Сучасні підходи до діагностики та прогноз / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Одинець Ю.В., Алексєєва Н.П., Цимбал В.М. // *Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я*: науково – практична конференція з міжнародною участю (31 жовтня – 1 листопада 2019 р., м. Полтава, Україна). Полтава, 2019, С. 19-20. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував усну доповідь).

12. Малахова В.М. γ -інтерферон як маркер хронічного запалення у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Костіна М.Ю., Бойко О.М. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (17-18 березня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С. 113-114. (Здобувачем проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу , статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

13. Малахова В.М. γ -інтерферон як маркер хронічного запалення у дітей з бронхіальною астмою / Малахова В.М., Макєєва Н.І. *Актуальні питання виявлення і лікування алергійних захворювань*: матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини (10 квітня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С 61-72.

14. Малахова В.М. Бронхообструктивний синдром та формування хронічної бронхо-легеневої патології у дітей: фактори ризику / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Афанасьєва О.О., Алексєєва Н.П., Ярова К.К., Одинець П.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю* (17-18 березня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С. 100-108.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

1. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.П., Алексєєва Н.П., Яворович М.В., Бірюкова М.К. // патент України на винахід № 118517 МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00 (2006.01) Україна номер заявки - а 2017110781, дата пріоритету 25.01.2019, бюл. № 2 25.01.2019. (Здобувачу належить ідея винаходу, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула винаходу).

2. «Анкета-опитувальник визначення ризику формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому (додаток до медичної карти стаціонарного хворого або історії розвитку дитини) / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К. // науковий твір № 84304, номер заявки 86690 від 08.01.2019; дата пріоритет 14.01.2019. - Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір 14.01.2019 р.

3. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.П., Алексєєва Н.П., Яворович М.В., Бірюкова М.К. // патент на корисну модель № 124872, UA, МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00. Україна номер заявки - u201711074, дата пріоритету 13.11.2017, бюл. № 8 25.04.2018. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний

огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

4. Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Цимбал В.М. // патент на корисну модель № 135351, МПК G01N 33/48 (2006.01). Україна номер заявки u201900768, дата пріоритету 24.01.2019, бюл. 12 25.06.2019. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

5. Пристрій для збору конденсата, що видихається / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Головачова В.О, Губар С.О // патент на корисну модель № №108795 МПК G01N 33/497 (2006.01). Україна номер заявки u201602007, дата пріоритету 01.03.2016, бюл. 14 25.07.2016. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).