

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

КИЗИМА НАТАЛЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.248-036.17-053.2-085.276-07:616-002

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ БІОМАРКЕРІВ
ЗАПАЛЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ Й ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ
ТЕРАПІЇ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеню
кандидата медичних наук**

Сімферополь – 2003

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент

Боярська Людмила Миколаївна, Запорізький державний медичний університет, завідувача кафедри факультетської педіатрії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Дука Катерина Дмитрівна, завідувача кафедри пропедевтичної педіатрії Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Кобець Тетяна Володимирівна, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, кафедра госпітальної педіатрії

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти

ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра педіатрії №1.

Захист дисертації відбудеться “10” жовтня 2003 р. в 12⁰⁰ годин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.01 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського за адресою 95006, м. Сімферополь, бул. Леніна 5/7.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна 5/7).

Автореферат розісланий “03” вересня 2003 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

к.мед.н., доцент

А.Д. Сахалтуєв

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема бронхіальної астми (БА) є актуальною в сучасній медицині, як у всьому світі, так і в Україні. Розповсюдженість алергічних захворювань, у тому числі бронхіальної астми, кожен рік зростає серед дорослих та дітей (О.І. Ласиця та співавт., 2002; Л.О. Яшина, 2002). Гостроту та серйозність проблеми пов'язують зі зростанням кількості хворих з тяжким перебігом захворювання, що реєструється вже у 25,5% пацієнтів з БА. Це впливає на зріст рівня інвалідності, яка призводить до значних обмежень життєдіяльності, зниження соціальної активності хворих дітей, погіршення якості їх життя, підвищує ризик фатального перебігу та летального кінця (О.І. Ласиця та співавт., 2002; А.Г. Чучалин, 2001). Запропоновані системи оцінки тяжкості перебігу БА враховують як суб'єктивну оцінку стану хворим так і об'єктивні симптоми захворювання: епізодичність та інтенсивність респіраторних симптомів, характеристику функції зовнішнього дихання, потребу в лікувальних заходах та/або звертання за медичною допомогою (Deborah Jarvis, 2001). Однак, сучасна концепція патогенезу БА передбачає провідну роль запалення у бронхах, інтенсивність якого може впливати на перебіг захворювання. При цьому клініко-функціональні критерії не завжди й не всебічно відображують динаміку патологічних змін у бронхах, що може впливати на якість діагностики та терапії. Внаслідок цього перебіг тяжкої БА може погіршуватись з розвитком загрозливих для життя станів. Несвоєчасна корекція медикаментозної допомоги, основу якої при тяжкій БА становить базисна протизапальна терапія інгаляційними кортикостероїдами (ІКС), при потребі великих затрат, може виявитися малоефективною (С.С. Медведева, 1998; Carlos E. Vaena-Cagnani, 2001). Знаходження та комплексне використання високочутливих неінвазивних засобів визначення бронхолегеневих біологічних маркерів запалення, необтяжливих для пацієнта та швидких у використанні, дозволило б, уникаючи проведення складних інвазивних досліджень, вдосконалити діагностику запального процесу, оптимізувати лікування БА з тяжким перебігом у дітей (О.І. Ласиця, 2001; Л.М. Огородова, 2001). Для визначення тяжкості БА та ефективності протизапальної терапії може використовуватися оцінка якості життя. Необхідність вивчення якості життя, її змін під впливом базисної терапії, можливості використання цього показника у системі моніторингу тяжкої бронхіальної астми у дітей трактується нестачею вітчизняних даних у цій області (О.І. Ласиця, 2001; В.А. Огнев та співавт., 2001).

У зв'язку з цим, проведення подальших досліджень у даному напрямку вважалось необхідним та перспективним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Вибраний напрямок досліджень, пов'язаний з науково-дослідною роботою кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету "Популяційні, екологічні та клініко-лабораторні особливості дермато-респіраторного синдрому та респіраторної алергії у дітей, які мешкають у

великому промисловому місті півдня України” (№ держреєстрації 0100U002396, шифр ИН 14.01.10.00).

Мета роботи: дати наукове обґрунтування використання біологічних маркерів запалення у діагностиці тяжкої бронхіальної астми у дітей та організації контролю за її перебігом на фоні протизапальної терапії інгаляційними кортикостероїдами.

Задачі дослідження:

1. Вивчити динаміку імунної відповіді у дітей, хворих на бронхіальну астму з тяжким перебігом, на фоні терапії інгаляційними кортикостероїдами.
2. Оцінити вплив інгаляційних кортикостероїдів на інтенсивність запального процесу на підставі вивчення біологічних маркерів запалення у дітей, що страждають на тяжку бронхіальну астму.
3. Розробити діагностичні критерії для комплексної оцінки тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей з використанням біологічних маркерів запалення.
4. Оцінити кінцевий результат терапії інгаляційними кортикостероїдами тяжкої бронхіальної астми у дітей за динамікою показників якості життя, визначених по спеціальному опитувальнику.

Об’єкт дослідження: Бронхіальна астма з тяжким перебігом у дітей.

Предмет дослідження: Клініко-функціональні, імунологічні показники, біологічні маркери запального процесу, якість життя у діагностиці та лікуванні інгаляційними кортикостероїдами тяжкої бронхіальної астми у дітей.

Методи дослідження: Загальноклінічні, методи дослідження функції зовнішнього дихання, імунної реактивності, біохімічні, бактеріологічні, цитоморфологічні, тестування за спеціальним опитувальником.

Наукова новизна одержаних результатів: Доведено, що використання інгаляційних кортикостероїдів у дітей, хворих тяжкою бронхіальною астмою, приводить до змін показників імунітету на рівні циркуляції у периферичній крові: зменшенню Т-лимфоцитів-хелперів, зниженню концентрації імуноглобуліну Е, але це не характеризує рівень запального процесу у бронхах.

Дано наукове обґрунтування доцільності використовування біологічних маркерів запального процесу при бронхіальній астмі у дітей як критеріїв діагностики тяжкого перебігу захворювання. При цьому встановлено, що клініко-функціональні показники не відповідають ступеню інтенсивності запального процесу у бронхах дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму.

Вперше встановлено залежність протизапального ефекту інгаляційних кортикостероїдів від тривалості їх використання у дітей, що страждають на бронхіальну астму з тяжким перебігом, на підставі вивчення динаміки біомаркерів запалення: концентрації кінцевих метаболітів оксиду азоту,

вільнорадикальних сполук у конденсаті видихуваного повітря, функціональної активності еозинофілів периферичної крові.

Новим є використання у регіоні спеціального опитувальника щодо оцінки якості життя при визначенні кінцевого результату терапії інгаляційними кортикостероїдами бронхіальної астми тяжкого перебігу у дітей.

Обґрунтування та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій:

Роботу виконано при дослідженні репрезентативної групи спостереження, що складалася зі 180 дітей, хворих на БА. Обстежено 81 соматично здорову дитину. Під час проведення роботи використано сучасні, інформативні та адекватні щодо встановлених задач клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження, частину з яких було модифіковано, що закріплено патентами, нововведеннями. Одержані результати оброблялися з використанням відповідних методів статистичного аналізу, що визначає їх достовірність та обґрунтованість зроблених висновків.

Практичне значення одержаних результатів. Вдосконалено та впроваджено метод діагностики запального процесу з визначенням рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту у конденсаті видихуваного повітря у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму.

Виявлено найбільш інформативні анамнестичні та лабораторні показники, які характеризують тяжкість перебігу бронхіальної астми, оцінено їхню динаміку при лікуванні інгаляційними кортикостероїдами, що стало основою для розробки таблиці діагностики тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей.

Встановлено показання для мікробіологічного контролю ротоглотки у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму, які одержують інгаляційні кортикостероїди.

Оцінено кінцевий результат лікування інгаляційними кортикостероїдами тяжкої бронхіальної астми у дітей з використанням спеціального опитувальника по вивченню якості життя.

За матеріалами дисертації прийняте нововведення “Спосіб реєстрації оцінки функції зовнішнього дихання та самопочуття у хворих на бронхіальну астму (щоденник спостереження)” реєстраційний № 228/17/02 (у співавт. С.М. Недельська, А.А. Мироненко, Т.С. Герасимчук), одержано патент України на винахід № 52124 А МПК 7 G01N33/00 “Спосіб оцінки інтенсивності запального процесу при бронхолегеневих захворюваннях” № 2002021568 (у співавторстві С.М. Недельська, О.В. Войтович, Т.Г. Бессикало), видано інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я №12-2002 “Застосування препарату “Фліксотид” у лікуванні дітей з важким перебігом бронхіальної астми” (у співавторстві С.М. Недельська, Т.Г. Бессикало).

Впровадження результатів роботи у практику: Результати досліджень впроваджено в практику роботи обласного алергологічного відділення дитячої багатопрофільної клінічної лікарні №5 м.Запоріжжя, міського алергокабінету при дитячій поліклініці №4 м.Запоріжжя, обласної дитячої клінічної лікарні м.Луганська, обласної дитячої лікарні м. Вінниці, обласної дитячої лікарні

м.Дніпропетровська. Матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, кафедрі госпітальної педіатрії №1 Дніпропетровської державної медичної академії.

Особистий внесок дисертанта. Автор самостійно здійснила патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за досліджуваною проблемою, клінічно обстежила 180 дітей з бронхіальною астмою та 20 здорових дітей, провела дослідження якості життя у 127 хворих на бронхіальну астму та 61 здорової дитини, призначала лікування та проводила динамічне спостереження за хворими, проводила забір матеріалу для лабораторного та мікробіологічного дослідження. При безпосередній участі автора проведено функціональні та лабораторні дослідження. Автором оцінено та систематизовано одержані результати, проведено їх статистичну обробку, підготовлено до друку публікації та оформлено рукопис дисертаційної роботи. У публікаціях за матеріалами дисертації не використовувалися дані співавторів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи автор виклала на обласній науково-практичній конференції педіатрів Запорізької області “Нові підходи до діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей”, м. Запоріжжя, 2002 р.; на 4-й щорічній науково-практичній конференції “Актуальні проблеми педіатрії”, присвяченій пам’яті професора В.М. Сидельникова, м. Київ, 2002 р., 4-й науково-практичній конференції “Актуальні проблеми сучасної фармакотерапії в педіатрії”, м. Харків, 2003 р., робочій конференції лікарів-алергологів східного регіону України, 2000 р., представила в процесі навчання дитячих алергологів, пульмонологів, дільничних педіатрів м. Запоріжжя та області, при проведенні астма-школи в обласному алерговідділенні та дитячому міському алергокабінеті м. Запоріжжя.

Апробацію матеріалів дисертації проведено на сумісному засіданні кафедри факультетської педіатрії, кафедри госпітальної педіатрії, кафедри дитячих інфекційних хвороб, кафедри дитячої анестезіології та реанімації Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії Запорізького інституту удосконалення лікарів.

Публікації. Результати дисертації наведено у 7 роботах, з них 3 статті у наукових журналах, 1 стаття у збірнику наукових робіт, що зареєстровані ВАК України, 3 тези доповідей у матеріалах конференцій та збірниках наукових праць.

Об’єм та структура дисертації. Дисертацію викладено на 132 аркушах машинопису. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу клінічної характеристики хворих та описання методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 15 таблицями, 10 малюнками. Перелік використаної літератури містить 286 робіт вітчизняних та іноземних авторів

ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих, методи дослідження. Згідно поставлених задач, роботу проведено з використанням різних методичних підходів.

Усього обстежено 180 дітей, хворих на БА. Обстеження та дослідження проводили в період стаціонарного лікування на базі алергологічного відділення дитячої багатопрофільної клінічної лікарні №5 та амбулаторного прийому на базі дитячого міського алергокабінету при дитячій поліклініці №4 м. Запоріжжя з 1999 по 2002 рр. В дослідження включили 81 здорову дитину віком від 5 до 16 років. В дослідження включено 145 (80,6%) пацієнтів з тяжким перебігом БА та 35 (19,4%) дітей з БА середньотяжкого перебігу. Групи було рандомізовано за віком та статтю. При плануванні дослідження враховували можливий вплив на інтенсивність запального процесу форми, періоду захворювання, прийому лікувальних препаратів з протизапальним ефектом, інфекції, у зв'язку з чим визначили умови включення пацієнтів у дослідження. Умовою виключення могло бути виникнення важкого загострення або невиконання наших рекомендацій.

Згідно з умовами, було виділено та рандомізовано: групу хворих з тяжким перебігом БА (n=32), в групу з середньотяжким перебігом БА увійшло 35 дітей. Для визначення особливостей запального процесу при тяжкому перебігу БА проведено дослідження, що базувалося на порівняльних оцінках показників цих груп дітей. Порівнювали параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД), дані імунологічного та мікробіологічного досліджень, рівень маркерів запалення та показники якості життя (ЯЖ) у дітей з середньотяжким та тяжким перебігом БА до початку терапії ІКС. Для вивчення впливу протизапальної терапії у дітей, що страждають на тяжку БА, проведено проспективне клініко-експериментальне дослідження на основі парних вимірів рівня імунологічних показників, біомаркерів алергічного запалення, показників ЯЖ у процесі спостереження за пацієнтами з тяжким перебігом БА, що одержували протизапальну терапію ІКС. ІКС призначали хворим на БА тяжкого перебігу, що входили в дослідну групу та групу по дослідженню ЯЖ в еквівалентних дозах з використанням пристрою для доставки у вигляді кишенькового інгалятора типу рMDI та спейсеру: флютиказону пропіонат - 400-500 мкг/добу, будесонід - 800-1000 мкг/добу строком на 6 місяців. Візити пацієнтів планували щомісяця або за необхідністю. Через 3 та 6 місяців оцінювали результат лікування за клінічними критеріями, показниками ФЗД, рівнем біомаркерів запалення. Через 6 місяців оцінювали дані імунологічного дослідження та ЯЖ. Спостережуваним дітям рекомендували ведення щоденника самостереження, створеного колективом авторів при безпосередній участі дисертанта.

У 127 пацієнтів, що страждали на БА тяжкого та середньотяжкого перебігу, та 61 здорової дитини вивчено ЯЖ.

Діагностику БА проводили згідно рекомендацій з'їзду пульмонологів та алергологів України (1998), "Інструкції по діагностиці, клінічній класифікації та лікуванню бронхіальної астми", затвердженої Наказом №311 МОЗ України від 30.12.1999р. Обстеження дітей починали зі збору

анамнестичних даних за уніфікованою схемою. Клінічний ефект терапії у дослідній групі оцінювали за критеріями досягнення контролю над перебігом хвороби (Л.М. Огородова, 2001). В процесі спостереження за хворими контролювали загальноклінічні дослідження крові та сечі, біохімічні аналізи сироватки крові. Пацієнтам проведено рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини та придаткових пазух носу. Хворі були оглянуті отоларингологом, стоматологом.

Дослідження ФЗД проведено з використанням спірометру “Spirosift 3000” фірми “Fucuda Denshi CO” (Японія). Оцінювали: життєву ємкість легень; форсовану життєву ємкість легень; об’єм форсованого видиху за 1 секунду; пікову об’ємну швидкість; миттєву об’ємну швидкість при видиху 25%, 50%, 75% ЖЕЛ. Моніторинг пікової швидкості видиху (ПШВ) проводили з використанням портативного пікфлоуметру “Asmaplan+” фірми Boehringer Ingelheim (Німеччина). Для порівняльного дослідження ступеня бронхіальної прохідності за показниками ПШВ використано уточнені показники ПШВ у здорових дітей, що мешкають в м. Запоріжжі (Ващенко Л.В. та співавт., 1997). У дітей дослідної та контрольної груп аналізували середньодобову прохідність бронхів, середньодобову лабільність бронхів, результати бронходилатаційної проби та бронхопровокаційного тесту з фізичним навантаженням, який є найбільш фізіологічним в дитячому віці.

Для виявлення спектру причинних алергенів хворим було проведено алергологічне тестування шляхом постановки шкірних та внутрішньошкірних проб з використанням стандартних алергенів виробництва ТОВ “Імунолог” (Україна), НДІ вакцин та сироваток ім. І.І. Мечникова (Росія). Оцінку результату проводили за розмірами папули та гіперемії згідно рекомендаціям (М.Я. Студеникин, И.И. Балаболкин, 1998). Досліджено рівень специфічних Ig E (до *Candida albicans*, *Alternaria tenuis*, *Aspergillus niger*, *Dermatophagoides pteronissinus*) імуноферментним методом з використанням тест-системи фірми “Dr. Fook” (Німеччина) в лабораторії “Брайт-Біо” м. Запоріжжя (зав. лабораторією Бондарюк О.А.).

Дослідження клітинної ланки імунітету проводили шляхом визначення абсолютної та відносної кількості лімфоцитів периферичної крові з антигенними детермінантами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19. Імунофенотипування здійснювали з використанням ферменту – кон’югованої пероксидази хрому, субстрат-хромогену - диамінбензидину та набору моноклональних антитіл ТОВ “Сорбент”. Стан гуморальної ланки імунітету оцінювали за рівнем основних класів імуноглобулінів А, М, G сироватки крові шляхом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini (1965) з використанням моноспецифічних антисироваток до імуноглобулінів людини виробництва Горьківського НДІ епідеміології та мікробіології (Росія) в імунологічній лабораторії при 1-й дитячій лікарні м. Запоріжжя (зав. лабораторією Т.Д. Волкова).

Визначення концентрації загального IgE у сироватці крові здійснювали імуноферментним методом, використовуючи тест-системи фірми “ДІА плюс” (Росія).

Орофарингеальний мікробіоценоз оцінювали кількісним методом шляхом підрахування кількості мікробних тіл при висіві за Голдом у бактеріологічній лабораторії дитячої багатoproфільної клінічної лікарні №5 м. Запоріжжя (зав. лабораторією І.М. Дьоміна). У 15 дітей з тяжким перебігом БА проведено дослідження до й після проведення терапії ІКС.

Дослідження рівня секреторного Ig A у слині здійснювали методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini (1965) з використанням діагностичної моноспецифічної сироватки проти секреторного Ig A виробництва ТОВ “Мікрофлора” при МНДІЕМ ім. Г.М. Габричевського (Росія).

Проведено дослідження маркерів запалення: рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту за концентрацією нітрит-іону (NOx) у сироватці крові за методикою С.М. Поливода та співавт. (2001), рівня NOx у конденсаті видихуваного повітря (КВП) за вдосконаленою методикою (С.М. Недельська та співавт., 2002), кількісне дослідження загального рівня вільнорадикальних молекул у КВП методом спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) (С.М. Поливода та співавт., 2001), функціональної активності еозинофілів (ФАЕ) периферичної крові (Л.М. Боярська та співавт., 2002). Імунофенотипування лімфоцитів, визначення рівня секреторного IgA та маркерів запалення проведені в лабораторії кафедри госпітальної терапії-2 ЗДМУ (зав. кафедрою д.мед.н., проф. С.М. Поливода)

Контролювали рівень ранкового кортизолу у сироватці крові пацієнтів на початку та наприкінці курсу лікування методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів “СтероїдІФА-кортизол” ЗАТ “Алкор Біо” (Росія) у лабораторії “Брайт-Біо” м. Запоріжжя (зав. лабораторією О.А. Бондарюк).

Оцінку якості життя пацієнтів проводили з використанням стандартизованого опитувальника “Childhood Asthma Questionnaire” (CAQ) D.J. French, M.J. Christie, A. West, адаптована версія: В.І. Петров, І.В. Смоленов (1997). Використовували три форми тестів: форму А, для тестування дітей 4-7 років, де пацієнти висловлюють своє відношення до намальованих стимулів; форму В, для дітей 8-11 років, яка містить намальовані стимули, що супроводжуються текстом, призначеним для самостійного читання; форму С, для підлітків 12-16 років, де питання сформульовано текстом, призначеним для самостійного використання. Анкетування за першою частиною питань проводили у хворих на БА та здорових дітей. Пацієнти, що страждали на БА, відповідали й на другу частину питань, що стосувалася захворювання. Тестували також батьків обстежуваних дітей 5-11 років за формами А та В.

Математична обробка даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середнього арифметичного (M), вибіркового стандартного відхилення (s), використовували критерій Стюдента, Ньюмена-Кейсла, χ^2 , коефіцієнт кореляції Спірмена (С.

Гланц, 1998; А.Е. Платонов, 2000). При складанні діагностичної таблиці використовували оцінку статистичного значення показників за допомогою критерію інформативності С. Кульбака (Е.В. Гублер, А.А. Генкин, 1973). Обробка результатів та обчислення проведені дисертантом на персональному комп'ютері Celegon 400 з використанням програмного пакету Microsoft Excel 2000.

Результати дослідження та їх обговорення.

Розподіл хворих на дві групи за тяжкістю перебігу БА дозволив оцінити співвідношення предикторів, тригерів у пацієнтів з тяжким та середньотяжким перебігом хвороби. Тривалість захворювання більше 5 років виявлено у 65,5% дітей з тяжким перебігом БА, в той час як серед хворих з середньотяжким перебігом таких хворих було значно менше - 28,6%. Діти з тяжким перебігом БА достовірно частіше страждали на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ): 39,3% у порівнянні з 22,9% дітей з середньотяжким перебігом БА ($p<0,05$). За даними медичної документації, серед пацієнтів з тяжким перебігом БА у 67,5% проводилась інтенсивна терапія, тоді як у групі з середньотяжким перебігом проведення такої терапії знадобилось у 31,4% пацієнтів ($p<0,05$). Виявлено достовірну різницю між групами за кількістю дітей з метеозалежністю: серед дітей з тяжким перебігом БА - 72,4%, з середньотяжким - 51,4 % пацієнтів ($p<0,05$). У групі хворих з тяжким перебігом БА переважали діти, у яких психічні стреси можуть провокувати загострення хвороби: 37,9%, у порівнянні з групою пацієнтів з середньотяжким перебігом - 14,3 % дітей ($p<0,05$). ГРЗ достовірно частіше ($p<0,05$) названі потенціуючими у хворих з тяжким перебігом - 62,1 %, ніж у пацієнтів з середньотяжким перебігом БА - 14,3 %.

Оцінюючи результат терапії за критеріями досягнення контролю над захворюванням у дітей, що страждають на БА тяжкого перебігу, на фоні лікування ІКС відмічене зменшення денної симптоматики через 3 місяці лікування у 65,6%, через 6 місяців - у 84,3% пацієнтів ($p>0,05$). Відсутність нічних симптомів відмітили у 46,8% дітей після лікування протягом трьох місяців та 93,7% дітей ($p<0,05$) після закінчення терапії. За період спостереження зверталися з приводу загострення БА середньої важкості 15,6% пацієнтів. Проведення терапії ІКС за запропонованою схемою дозволило відмовитись від застосування системних стероїдів. Через 3 місяці β_2 - агоністи частіше 2 разів на добу використовували 37,5% дітей. При закінченні терапії лише 9,4% дітей використовували β_2 - агоністи частіше 2 разів на добу у порівнянні з 78,1% до початку лікування ($p<0,05$). На фоні терапії вже через 3 місяці відмічено нормалізацію показників функції зовнішнього дихання за даними спірографії. Середньодобова прохідність бронхів, за даними ПШВ, склала $70,6\pm 2,3\%$ в дебюті, $85,2\pm 4,9\%$ через 3 місяці та $93,9\pm 3,9\%$ через півроку від початку терапії ($p<0,01$). Достовірно знизилася гіперреактивність бронхів за показниками ПШВ. Показник добової варіабельності бронхіальної прохідності знизився від $17,3\pm 5,5\%$ вихідного рівня до $10,7\pm 4,0\%$ через 3 місяці й до $5,3\pm 2,7\%$ через 6 місяців терапії ($p<0,01$). Тест з фізичним навантаженням розцінено як

позитивний у 75% пацієнтів на початку лікування, у 53,1% хворих - через 3 місяці спостереження і лише у 12,5% - через 6 місяців прийому ІКС.

При проведенні бронхолітичного тесту до початку експерименту діагностично значуще підвищення бронхіальної прохідності зафіксоване у 23 (71,8%) дітей. Після лікування протягом 3 місяців позитивний тест зберігався у 14 (43,7%) пацієнтів, при завершенні терапії – лише у 4 (12,5%) хворих ($p < 0,05$).

Таким чином, встановлено, що показники пікфлоуметрії та спірографії нормалізувалися протягом перших 3 місяців терапії, однак продовження курсу дозволило покращити результати функціональних тестів, зменшити гіперреактивність бронхів у більшості хворих, що дозволило через 6 місяців терапії 84,4% пацієнтів перевести на лікування середніми дозами ІКС. Катамнестичне спостереження протягом наступних шести місяців показало, що з 27 дітей з тяжкою БА з позитивним ефектом проведеної терапії 70,3% продовжило її згідно рекомендацій для хворих з середньотяжким перебігом. Самостійно цілком припинили прийом ІКС 8 (29,6%) пацієнтів, у 5 з них розвинулось загострення хвороби.

Контролюючи можливий розвиток побічних ефектів у дітей, що страждають на БА тяжкого перебігу, не виявили супресорного впливу на рівень ранкового кортизолу: вихідна концентрація кортизолу у сироватці крові у ранкові години складала $287,3 \pm 99,1$ нмоль/л, при закінченні терапії: $303,0 \pm 81,4$ нмоль/л ($p > 0,05$). Під час огляду орофарингеальний кандидоз слизових виявлено у 1 (3,1%) хворого до початку експериментальної терапії та у 4 (12,5%) пацієнтів після 6 місяців прийому ІКС ($p < 0,05$). Виявили орофарингеальний дисмікробіоценоз у хворих на БА тяжкого перебігу на фоні зниженого у 2,4 рази рівня секреторного IgA слини, частішого розвитку хронічного тонзиліту у порівнянні з групою дітей з середньотяжким перебігом БА. Гриби *Candida albicans* виділено бактеріологічними методами у дітей, хворих на БА тяжкого перебігу у діагностично значних титрах достовірно частіше (у 16,6% хворих), ніж у хворих з середньотяжким перебігом (7,9%, $p < 0,05$). Частота їх виділення зростала у 1,4 рази на фоні лікування ІКС.

Встановлено, що у дітей, які страждають на БА, популяційний спектр лімфоцитів немає достовірної різниці залежно від тяжкості перебігу. Рівень Ig M у дітей, що страждають на БА тяжкого перебігу, складає $1,1 \pm 0,5$ г/л, що достовірно вище, ніж у здорових дітей ($0,8 \pm 0,2$ г/л, при $p < 0,05$). Відмічено низьку концентрацію сироваткового IgA ($0,8 \pm 0,4$ г/л) у пацієнтів групи дослідження у порівнянні зі здоровими дітьми ($1,1 \pm 0,2$ г/л) ($p < 0,05$). Ідентифікація імуноглобулінів сироватки крові дозволила встановити у дітей з тяжким перебігом БА високий рівень IgE – залежної сенсibiliзації організму. Показник загального IgE у сироватці крові пацієнтів, що страждають на БА тяжкого перебігу, склав $479,8 \pm 61,2$ МЕ/л, що в 1,9 рази вище, ніж у хворих з середньотяжким перебігом й у 5,2 рази вище, ніж у здорових дітей - $91,1 \pm 11,5$ МЕ/л. За результатами визначення

рівня специфічного IgE встановили, що сенсibiliзація до грибів *Candida albicans* статистично достовірно частіше зустрічається у пацієнтів з тяжким перебігом БА - 73,6% дітей, у порівнянні з групою дітей з середньо тяжким перебігом БА – 55,0% хворих. Встановлено, що проведення протизапальної терапії при тяжкій бронхіальній астмі у дітей з використанням ІКС у високих дозах протягом 6 місяців впливає на імунну відповідь пацієнта, знижуючи його гіперергічну направленість. Так, в результаті проведеної терапії достовірно знизилась кількість лімфоцитів з експресією CD4: з $1,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ до $0,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ та з $41,9 \pm 7,6\%$ до $32,0 \pm 8,1\%$ ($p < 0,01$). Рівні імунoglobулінів M, G дещо знизилися й склали після терапії: IgM - $0,8 \pm 0,2$ г/л, IgG - $9,0 \pm 1,4$ г/л, а рівень IgA підвищився до $0,9 \pm 0,3$ г/л, однак достовірної різниці з вихідними даними не відмічено ($p > 0,05$). Концентрація загального IgE у пацієнтів з тяжкою БА при закінченні лікування ІКС - $275,9 \pm 73,7$ МЕ/л, що достовірно нижче вихідного рівня ($p < 0,05$), хоча й не досягає значень здорових дітей ($91,1 \pm 11,5$ МЕ/л). Кількісне визначення еозинофільних лейкоцитів у периферичній крові дітей, хворих на БА тяжкого перебігу, недостатньо повноцінно відображує інтенсивність запального процесу. Так, еозинофілія крові визначена у 20 (62,5%) пацієнтів з тяжким перебігом БА і у 19 (70,3%) з середньотяжким перебігом ($p > 0,05$). ФАЕ периферичної крові залежала від тяжкості перебігу БА, і у дітей, хворих на БА тяжкого перебігу, складала $13,1 \pm 1,1\%$, що достовірно перевищувало показник хворих з середньотяжким перебігом - $7,4 \pm 2,3\%$ ($p < 0,01$). За результатами дослідження ФАЕ ІКС обмежують участь еозинофілів у запальному процесі.

Під час лікування ІКС хворих з тяжким перебігом БА ФАЕ достовірно знизилася до $9,8 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$) через 3 місяці терапії та до $3,1 \pm 2,1\%$ при завершенні курсу ($p < 0,05$). Після 6 місяців терапії ІКС ФАЕ периферичної крові у хворих з тяжким перебігом БА стала в 2,4 рази нижча, ніж у хворих з середньотяжким перебігом хвороби, але зберігалася вищою ($3,1 \pm 2,1\%$), ніж у здорових дітей ($0,9 \pm 0,1\%$) ($p < 0,05$).

Виявили, що рівень NOx у сироватці крові хворих на БА не мав суттєвих відмінностей як в залежності від ступеню тяжкості перебігу, так і у порівнянні зі здоровими дітьми. Не визначено статистично значущих відмінностей за цим показником до і після проведеної терапії. Виявлено достовірні відмінності за кількістю NOx у КВП серед пацієнтів з БА в залежності від важкості перебігу та у порівнянні зі здоровими дітьми. Так, у хворих з тяжким перебігом БА рівень NOx КВП складав $10,7 \pm 1,8$ мкМ/л, що у 1,4 рази вище, ніж у дітей з середньотяжким перебігом БА ($p < 0,05$), та у 3,4 рази вище, ніж у групі здорових дітей ($p < 0,01$) (Рис.1). Аналіз статистичної гіпотези про існування трансгресивної області між NOx КВП у вибірках пацієнтів з тяжким та середньотяжким перебігом БА дозволив встановити, що маркером тяжкого перебігу БА слід вважати концентрацію NOx КВП 8 мкМ/л і більше. Статистичний аналіз прогнозу тяжкого перебігу на підставі кількості NOx КВП - більше або менше 8 мкМ/л - показав, що частка правильних прогнозів складає 74,1%.

Не виявлено статистично значущої залежності NOx КВП та показників, що характеризують ФЗД у пацієнтів, хворих на БА тяжкого перебігу. Так, коефіцієнт кореляції склав $r_s=0,24$ при $p=0,2$ у випадку аналізу залежності з результатами бронхолітичного тесту та $r_s=-0,14$ при $p=0,5$ при оцінюванні залежності з показником середньодобової лабільності бронхів. У дітей з БА тяжкого перебігу, на фоні нормалізації ФЗД, через 3 місяці лікування ІКС концентрація NOx КВП знизилася до $8,6\pm 1,6$ мкМ/л, але продовжувала перевищувати рівень, характерний для тяжкого перебігу БА. Через 6 місяців лікування показник NOx КВП зменшився до $6,5\pm 1,9$ мкМ/л, хоча й перевищував значення здорових дітей.

Знайдено статистично достовірні відмінності за рівнем СХЛ КВП у хворих з тяжким перебігом БА, де показник склав $7,2\pm 1,4$ у.о., як з групою пацієнтів з середньотяжким перебігом БА, де показник СХЛ КВП рівний $6,3\pm 1,1$ у.о. ($p<0,01$), так і з групою здорових дітей, де цей показник - $5,9\pm 0,4$ у.о. ($p<0,01$) (Рис.2). Після 3 місяців лікування ІКС рівень СХЛ КВП у порівнянні з вихідним не мав статистично достовірної різниці: $7,2\pm 1,4$ у.о. та $6,7\pm 1,4$ у.о. відповідно ($p>0,05$). Застосування ІКС протягом 6 місяців сприяло нормалізації рівня СХЛ КВП: рівень СХЛ КВП знизився до $5,8\pm 0,8$ у.о., що не мало достовірних відмінностей з показником здорових дітей ($5,9\pm 0,4$ у.о.).

Узагальнюючи одержані результати, ми розробили таблицю діагностики тяжкого перебігу БА у дітей (таблиця 1). При сумі діагностичних коефіцієнтів “+12,8” розцінювати перебіг БА як тяжкий ($p<0,05$), а при “ - 12,8” як середньотяжкий ($p<0,05$). Якщо у процесі сумачії жоден з порогових коефіцієнтів не досягнуто, дається невизначена відповідь, що наявної інформації недостатньо для встановлення тяжкості перебігу БА. Користування таблицею дозволяє пропуски показників, якщо у лікаря недостатньо інформації.

Таблиця 1.

**Значення анамнестичних та лабораторних ознак для
діагностики тяжкого перебігу БА у дітей**

№	Ознака	Градація Ознаки	Діагностичний коефіцієнт	Інформативність ознаки / градацій ознаки
1	Психічний стрес як тригер			2,4
		так	7,0	1,8
		ні	-3,0	0,6
2	Невідкладні стани, що потребують термінової госпіталізації			2,1
		так	8,0	1,7
		ні	- 2,0	0,4

3	Метеофактори як тригер	так	3,0	1,8 0,6
		ні	- 6,0	1,2
4	Тривалість захворювання 5 років і більше	так	3,0	1,14 0,06
		ні	- 3,6	0,54
5	ГРЗ частіше 1 разу за 2 місяці	так	5,0	0,7 0,6
		ні	-0,9	0,09
6	Рівень нітрит-іонів у КВП, мкМ/л	4,1-7,9	-10,0	3,5 2,5
		≥8,0	4,0	1,0
7	Функціональна активність еозинофілів периферичної крові, %	≤5,0	- 7,0	3,1 1,75
		5,1 - 9,9	- 2,0	0,1
		≥10,0	5,0	1,25
8	Спонтанна хемілюмінесценція конденсату видихнутого повітря, у.о.	≤5,5	-5,0	2,5 0,6
		5,6 - 6,4	- 4,0	0,6
		≥6,5	5,0	1,25
9	Рівень IgE загального у сироватці крові, МЕ/л	≤300,0	-4,0	1,8 0,8
		301- 499	2,0	0,1
		≥500,0	6,0	0,9

Тестування дітей, хворих на тяжку БА, у віковій групі 5-7 років виявило достовірне зниження “Якості повсякденного життя” на фоні достатньо високого “Дистресу”. Хвороба дитини мала сильний вплив на життя сім’ї за результатами опитування батьків. Однак, слід зауважити, що вплив хвороби відмічає більшість батьків дітей цієї вікової групи, незалежно від ступеню тяжкості перебігу захворювання їх дитини. Проведення терапії ІКС протягом 6 місяців у дітей 5-7 років, хворих на тяжку БА, сприяло підвищенню “Якості повсякденного життя” на 19,1% та зниженню на 44,2% “Дистресу”, котрий став відповідати середньому за оцінювальною шкалою. Результати опитування у віковій групі 8-11 років показали достовірно нижчий показник “Якості активного життя” - 21,8±5,9 у порівнянні з показником дітей з середньотяжкою БА 26,6±4,4 бали (p<0,05). Пацієнти цієї вікової групи, що страждають на тяжку БА, мають вищий рівень “Дистресу” - 26,3±2,7

бали у порівнянні з хворими на БА середньотяжкого перебігу, де цей показник $23,1 \pm 4,1$ бали ($p < 0,05$). У цій віковій групі суб'єктивне сприймання тяжкості дитиною, хворою на тяжку БА, прямо корелює з оцінкою батьків впливу БА на життя сім'ї ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$). Після терапії ІКС результати опитування дітей 8-11 років, що страждають на БА тяжкого перебігу показали достовірне підвищення "Якості активного життя" на 24,3% ($p < 0,01$), при цьому досягли показників, що достовірно не відрізнялись від результатів хворих з середньотяжким перебігом; "Якості пасивного життя" - на 10,9%. Достовірно знизився рівень "Дистресу" на 41,1%, суб'єктивного сприйняття тяжкості на 47%. У віковій групі 12-16 років якість активного та підліткового життя нижча у дітей, що страждають на БА, ніж у здорових підлітків. Достовірної різниці за цими показниками в залежності від тяжкості перебігу БА не виявили. У дітей, що страждають на БА тяжкого перебігу, показник шкали "Тяжкість" був у 1,3 рази вищий, ніж у хворих з середньотяжким перебігом БА. Визначено наявність прямої кореляційної залежності поміж даними шкал "Тяжкість" та "Реактивність" ($r_s = 0,41$, $p < 0,05$). Проведення терапії ІКС у дітей вікової групи 12-16 років сприяло достовірному підвищенню "Якості активного життя" на 13,5%, досягнувши діапазону значень "високе", та "Якості підліткового життя" на 13,2%, що не мало тепер значущої різниці з цим показником у здорових дітей. На фоні терапії ІКС достовірно знизилися показники "Дистресу" на 18,7%, суб'єктивне сприйняття тяжкості (шкала "Тяжкість") на 26,8%, і показник шкали "Реактивність" на 24,3%, що сприяло зниженню життєвих обмежень у дітей, що страждають на тяжку БА, після терапії ІКС.

ВИСНОВКИ

У роботі вирішено актуальну задачу педіатрії по покращенню діагностики тяжкої бронхіальної астми у дітей та організації контролю за її перебігом на фоні протизапальної терапії інгаляційними кортикостероїдами.

1. Доведено, що визначення рівня біологічних маркерів запалення у комплексі з клінічними даними та функцією зовнішнього дихання більш інформативно для діагностики тяжкості перебігу та оцінки ефективності терапії інгаляційними кортикостероїдами у дітей, що страждають на бронхіальну астму тяжкого перебігу.

2. Використання інгаляційних кортикостероїдів у дозах, що рекомендовані для лікування тяжкого перебігу, протягом 6 місяців у дітей з бронхіальною астмою тяжкого перебігу призводить до змін на рівні циркуляції у периферичній крові: достовірного зниження рівня загального імуноглобуліну Е сироватки крові у 1,7 рази й зменшення абсолютної та відносної кількості лімфоцитів з антигенною детермінантою CD4.

3. Терапія інгаляційними кортикостероїдами у високих дозах протягом 6 місяців не впливає на рівень ранкового кортизолу сироватки крові, місцеві побічні дії можуть проявлятися в поглибленні орофарингеального дисмікробіоценозу.

4. Тяжкий перебіг бронхіальної астми у дітей характеризується підвищенням функціональної активності еозинофілів периферичної крові у 1,8 рази, рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту за вмістом нітрит-іону у конденсаті видихуваного повітря у 1,4 рази, рівня вільнорадикальних сполук конденсату видихуваного повітря у 1,2 рази у порівнянні з середньотяжким перебігом захворювання.

5. Концентрація кінцевих метаболітів оксиду азоту за рівнем нітрит-іонів у конденсаті видихнутого повітря 8 мкМ/л і більше є маркером тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей.

6. При проведенні терапії інгаляційними кортикостероїдами тяжкої бронхіальної астми у дітей під контролем біомаркерів запалення установили залежність протизапального ефекту топічних кортикостероїдів від тривалості їх використання, що дозволило після продовження курсу 84,4% пацієнтів перевести на лікування середніми дозами топічних стероїдів, відмовитися від використання системних стероїдів внаслідок відсутності важких загострень.

7. Оцінюючи кінцевий результат терапії інгаляційними кортикостероїдами тяжкої бронхіальної астми у дітей за динамікою показників якості життя, визначили підвищення “Якості повсякденного життя” на 19,1% у віковій групі 5-7 років; покращення “Якості активного життя” на 24,3%, “Якості пасивного життя” на 10,9% у групі пацієнтів 8-11 років; “Якості активного життя” на 13,5%, “Якості підліткового життя” на 13,2% у віковій групі дітей 12-16 років, що характеризує відновлення фізичної та соціальної активності дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення діагностики тяжкості бронхіальної астми у дітей та контролю за її перебігом на фоні терапії інгаляційними кортикостероїдами у дітей з тяжкою бронхіальною астмою рекомендовано оцінювати у комплексі з клінічними симптомами та показниками, що характеризують бронхіальну прохідність, рівень біологічних маркерів запалення. Його визначення проводиться за допомогою доступних, неінвазивних методів.

2. Аналізуючи дані пацієнта, що страждає на бронхіальну астму, доцільно використовувати діагностичну таблицю. Вважати концентрацію кінцевих метаболітів оксиду азоту за рівнем нітрит-іонів 8 мкМ/л та більше маркером тяжкого перебігу БА.

3. У дітей, хворих на бронхіальну астму тяжкого перебігу, рекомендовано проводити лікування інгаляційними кортикостероїдами з тривалістю курсу, визначеною індивідуально за динамікою клініко-функціональних показників та біомаркерів запалення бронхіальної астми у дозах, які рекомендовані узгоджувальними документами.

4. При використанні інгаляційних стероїдів у дітей, що страждають на бронхіальну астму з тяжким перебігом, доцільно здійснювати мікробіологічний контроль орофарингеального біоценозу до початку терапії та після закінчення, але не більше як через 6 місяців.

5. Рекомендовано проводити дослідження якості життя у дітей, хворих на бронхіальну астму з тяжким перебігом, на фоні лікування інгаляційними кортикостероїдами у комплексі з клініко-лабораторними даними, використовуючи спеціальний опитувальник “Childhood Asthma Questionnaire” D.J. French, M.J. Christie, A. West, адаптована версія В.І. Петров, І.В. Смоленов. Це дозволяє оцінити не лише динаміку показників процесу, але й кінцевий результат впливу терапії на стан, фізичну та соціальну активність дитини.

Список наукових робіт, опублікованих за темою дисертації:

1. Кизима Н.В. Иммунологические показатели и биомаркеры воспаления в системе мониторинга противовоспалительной терапии у детей, больных бронхиальной астмой тяжелого течения // Український медичний альманах. – 2002. - №5. - С. 49-52.

2. Кизима Н.В. Орофарингиальный микробиоценоз на фоне лечения ингаляционными кортикостероидами у детей, страдающих бронхиальной астмой с тяжелым персистирующим течением // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики: Зб.наук.пр.-Запоріжжя: видав.ЗДМУ, 2003. - Вип.10. - С. 219-224.

3. Кизима Н.В. Оцінка якості життя дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму // Перинатологія та педіатрія. - 2003.- №1. – С. 42-44.

4. Боярська Л.М., Кизима Н.В. Оцінка інтенсивності запального процесу та ефективності інгаляційних кортикостероїдів у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму // Запоріжський медичний журнал. - 2003. - №1. - С. 18-21, де автор виконала 80% роботи, аналізуючи наукову літературу, написала матеріал.

5. Недельская С.Н., Боярская Л.Н., Кизима Н.В., Мироненко А.А., Левкин О.А. Аспекты диспансерного наблюдения детей с тяжелым течением бронхиальной астмы // Мат. наук.-практ. конференції “Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей-інвалідів”.-Харків.-2000.- С.64-66, де автор виконала 60% дослідницької роботи: спостерігала та проводила лікування дітей з тяжким перебігом БА, зробила статистичну обробку отриманих результатів.

6. Кизима Н.В., Боярська Л.М., Котлова Ю.В., Солодова І.В., Мазур В.І. Визначення вільнорадикальних сполук та їх динаміки під впливом протизапальної терапії у дітей, хворих на важку бронхіальну астму // Тези допов. наук.-практ. конф. “Актуальні питання педіатрії і дитячої хірургії”-Львів. - 2003. - С. 58-59, де автор виконала 60% роботи здійснила обстеження 49 хворих на БА пацієнтів, 16 практично здорових дітей, аналізу та статистичній обробці отриманих результатів, написанню матеріалу.

7. Кизима Н.В., Недельская С.Н., Боярская Л.Н. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы тяжелого течения у детей // Мат. наук праць 1 з’їзду алергологів України. - 2002. - С. 72, де автор виконала 90% роботи по спостереженню,

проведенню терапії у дітей з тяжким перебігом БА, проведенню клінічного, функціонального, біохімічного дослідження, оцінці отриманих результатів та їх статистичній обробці, написанню матеріалу.

Аннотація.

Кизима Н.В. Клинико-лабораторное обоснование использования биомаркеров воспаления для диагностики и оценки эффективности противовоспалительной терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. - Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины, Симферополь, 2003.

Защищается диссертационная работа, в ходе которой решена актуальная научная задача по улучшению диагностики тяжелой бронхиальной астмы у детей и контроля за ее течением на фоне противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами с использованием оценки показателей биологических маркеров воспаления.

У 180 детей, больных бронхиальной астмой были проанализированы анамнестические данные. Распределение больных на группы по тяжести течения БА позволило оценить соотношение предикторов, триггеров у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением болезни. Выявлено, что у детей с тяжелым течением БА встречались чаще: длительность заболевания более 5 лет (65,5% пациентов), острые респираторные заболевания, им чаще проводилась интенсивная терапия по поводу неотложных состояний. Среди детей с тяжелым течением БА достоверно чаще встречаются пациенты, у которых в роли триггеров выступают метеофакторы, острые респираторные заболевания, психические стрессы. Для проведения клинико-лабораторных исследований, определения качества жизни выработали критерии отбора пациентов с учетом возможного влияния формы, периода БА, приема лекарственных средств, перенесенных, сопутствующих заболеваний. В рандомизированных группах детей с тяжелым течением БА (n=32) и среднетяжелым течением БА (n=35) провели сравнительное исследование по иммунологическим параметрам, результатам исследования биомаркеров воспаления: функциональной активности эозинофилов, уровня конечных метаболитов оксида азота по нитрит-иону, уровня спонтанной хемилюминесценции для определения значимости данных показателей как критериев диагностики тяжести течения. В проспективном клинико-экспериментальном исследовании оценивалось влияние ингаляционных кортикостероидов в высоких дозах при приеме на протяжении 3 и 6 месяцев на клинико-функциональные показатели, иммунологические данные, интенсивность воспалительного процесса по результатам исследования маркеров воспаления с использованием неинвазивных, предпочтительно бронхолегочных методов забора материала. Результат терапии топическими стероидами оценивали с помощью специального опросника по исследованию качества жизни. У

детей с atopической БА в период нестойкой ремиссии не выявлено изменений клеточного звена иммунитета в зависимости от тяжести течения. Для детей с тяжелой БА характерна высокая IgE-зависимая сенсибилизация организма. У них уровень общего IgE в 1,9 раза выше, чем у больных со среднетяжелым течением и в 5,2 раза выше, чем у здоровых детей. Отмечено, что эозинофилия крови не может служить критерием диагностики тяжести течения. При этом функциональная активность эозинофилов достоверно выше у пациентов, страдающих тяжелой БА. Для этих детей характерно более высокое содержание конечных метаболитов оксида азота по уровню нитрит-иона в конденсате выдыхаемого воздуха, чем у детей со среднетяжелым течением. Концентрация конечных метаболитов оксида азота по нитрит-иону 8 мкМ/л определена как маркер тяжелого течения БА у детей. Однако, определение конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови не имеет диагностического значения при определении тяжести течения БА у детей. Выявили более высокий прооксидантный статус у детей с тяжелой БА. У них показатель спонтанной хемилюминесценции конденсата выдыхаемого воздуха достоверно превышает данные пациентов со среднетяжелым течением БА. Выявление анамнестических, лабораторных параметров, характеризующих тяжесть течения БА, позволило создать таблицу для диагностики тяжести течения БА у детей, применение которой в комплексе с другими данными оптимизирует организацию контроля за течением БА на фоне противовоспалительной терапии. Ингаляционные стероиды обладают выраженным противовоспалительным действием. Их эффективность оценена с использованием результатов контроля биологических маркеров воспаления, исследуемых по доступным методикам. Это позволило определить оптимальные для регресса воспаления в бронхах и перевода на терапию, соответствующую ступени средней тяжести БА, сроки лечения. Более детальное бактериологическое обследование слизистой ротоглотки детей с тяжелым течением БА, принимающих лечение топическими стероидами, позволило выявить исходный дисмикробиоценоз слизистой ротоглотки, его усугубление на фоне проводимой терапия ИКС, что послужило для обоснования регулярного микробиологического контроля отделяемого ротоглотки при лечении ингаляционными кортикостероидами у детей с тяжелой БА. Установлено, что у детей, больных тяжелой БА, снижено качество жизни как по параметрам, характеризующим ежедневную активную деятельность, так и характеризующим взаимоотношения с окружающим миром. Проведение лечения топическими стероидами под комплексным контролем клинико-функциональных показателей и уровней биомаркеров воспаления позволило добиться стабилизации параметров качества жизни у детей с тяжелой БА, способствовало повышению их физической и социальной активности.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, биомаркеры воспаления, диагностика, ингаляционные кортикостероиды, качество жизни.

Анотація.

Кизима Н.В. Клініко-лабораторне обґрунтування використання біомаркерів запалення для діагностики й оцінки ефективності протизапальної терапії тяжкої бронхіальної астми у дітей. - Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.- Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, Сімферополь, 2003.

Дисертацію присвячено актуальній проблемі педіатрії – вивченню особливостей тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей як за даними клініки, функції зовнішнього дихання, імунологічних показників, так і біомаркерів запалення, здобутих неінвазивними засобами, що дозволяє покращити діагностику тяжкості перебігу на тлі оцінки інтенсивності запального процесу. Завдяки цьому розроблено таблицю діагностики тяжкості перебігу бронхіальної астми. Доведено, що при тяжкій бронхіальній астмі вища інтенсивність запального процесу за даними функціональної активності еозинофілів периферичної крові, а також рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту по вмісту нітрит-іону, показника спонтанної хемілюмінесценції конденсату видихнутого повітря. Визначено наявність дисмікробіоцинозу слизової порожнини рота у дітей з тяжкою бронхіальною астмою, його поглиблення на тлі використання топічних стероїдів, що визначає доцільність проведення вчасного мікробіологічного контролю при лікуванні інгаляційними кортикостероїдами. Комплексне використання біомаркерів запалення та клініко-функціональних показників у дітей з тяжкою бронхіальною астмою дозволяє визначити оптимальні терміни лікування інгаляційними кортикостероїдами, що призводить до поліпшення перебігу захворювання, запобігання застосування системних стероїдів, при відсутності вагомих побічних ефектів. Оцінено не тільки показники процесу захворювання, а й кінцевий результат терапії, за допомогою анкетування з використанням спеціального опитувальника якості життя у дітей, хворих на бронхіальну астму. У дітей з тяжкою бронхіальною астмою визначено значні порушення якості життя та стабілізацію її показників під впливом протизапальної терапії інгаляційними кортикостероїдами, внаслідок чого поліпшується фізичне та соціальне життя хворих на тяжку бронхіальну астму дітей.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, біомаркери запалення, діагностика, інгаляційні кортикостероїди, якість життя.

Annotation

Kizima N. Clinical and laboratory grounding of inflammatory biomarkers usage in diagnostic and the effectiveness evaluation of the hard asthma antiinflammatory therapy in children. – Manuscript.

Dissertation on the scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.10 – Paediatrics. – Ministry of Public Health Ukraine , Crimea State Medical University named by S.I. Georgievsky, Simferopol, 2003.

The dissertation is devoted to the peculiarities of hard asthma in children according to clinics, external breath function, immunological markers and inflammatory biomarkers, got in uninvasive ways. Thanks to them, a diagnostical table for asthma heaviness evaluation has been created. It has been proved that the inflammation intensity is higher in hard asthma, according to the functional activity of peripheral blood eosinophils and the nitric oxide in exhaled air. Also the presence of oral dismicrobiocenosis and its increasing with inhaled corticosteroid usage has been determined. It proves the expedience of microbiological control during inhaled corticosteroids treatment. The usage of inflammatory biomarkers and clinical and functional indexes helps to define optimal terms of inhaled steroids treatment, that allows to improve the clinic, to avoid oral steroids usage, with no serious side effects. The results of the therapy has been evaluated using a quality of life test for children with asthma. The considerable violations of life quality of children with hard asthma have been found, but they have been improved due to the inhaled steroids treatment.

Key words: children, asthma, inflammatory biomarkers, diagnostic, inhaled corticosteroids, quality of life.

Перелік використаних скорочень:

БА	-	бронхіальна астма
ІКС	-	інгаляційні кортикостероїди
КВП	-	конденсат видихуваного повітря
ПШВ	-	пікова швидкість видиху
СХЛ	-	спонтанна хемілюмінесценція
ФАЭ	-	функціональна активність еозинофілів
ФЗД	-	функція зовнішнього дихання
ЯЖ	-	якість життя
САQ	-	опитувальник “Childhood Asthma Questionnaire”
NOx	-	кінцеві метаболіти оксиду азоту за вмістом нітрит-іону