

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУПКІНА АННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.248-053.2-036.1-085:575.113

ДИСЕРТАЦІЯ

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА
ОЖИРІННЯМ

22 «Охорона здоров'я»

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ А.В. Купкіна

Науковий керівник - Волосовець Олександр Петрович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Купкіна А.В. Особливості клінічного перебігу та оптимізація терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2021.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу та оптимізації терапії бронхіальної астми у дітей з супутніми надлишковою масою тіла та ожирінням.

За оцінками ВООЗ 2020 року, бронхіальна астма є найбільш поширеною хронічною патологією у світі серед дитячого населення. За даними офіційної статистики, що опубліковані у звіті ВООЗ Global Asthma Report 2018 року, поширеність бронхіальної астми у регіоні, що об'єднує Західну і Східну Європу (до якого належить Україна), серед дітей віком 6-7 років складає 8,7 %, віком 13-14 років 9,7 %.

Однією з супутніх патологій, що може обтяжувати перебіг бронхіальної астми, є надлишкова маса тіла та ожиріння, що теж стрімко поширюються в останні десятиріччя. За оцінками UNICEF 2019 року, у Східній Європі майже 1 із 7 дітей до 5 років має надлишкову масу тіла, а тенденція поширення ожиріння у світі говорить про те, що до 2025 року кількість дітей із надлишковою масою тіла у віці до 5 років зросте до 43 мільйонів.

Проблема коморбідного перебігу бронхіальної астми і ожиріння вже привернула увагу науковців усього світу, адже сучасні рекомендації зазвичай спрямовані на надання допомоги по кожній із нозологій окремо, не враховуючи взаємообтяжуючого впливу обох захворювань. У матеріалах GINA ожиріння визнано чинником ризику бронхіальної астми із рівнем доказовості В. Обидва процеси, як бронхіальна астма, так і ожиріння, є хронічними, складними і

багатофакторними за своєю природою, обидва суттєво погіршують якість життя, проте чіткі патогенетичні механізми їх взаємовпливу достеменно невідомі, гіпотетичні. Крім того, більшість наукових здобутків у цій царині стосуються дорослого населення, особливості ж поєднаного перебігу та вибору ефективних підходів до лікування цих захворювань у дітей вкрай обмежені, що обумовлює нагальну необхідність цих досліджень у педіатрії.

Робота виконана на кафедрі педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри: «Оптимізація діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей з коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0116U002414) та «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ державної реєстрації 0120U100804).

Метою даної роботи є підвищення ефективності лікування бронхіальної астми та покращення якості життя у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу та вибору контролюючої терапії бронхіальної астми з врахуванням наявності у таких дітей додаткового низькорівневого персистуючого системного запалення.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.
2. Дослідити функцію зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.
3. Визначити зміни запальних показників крові у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.
4. Провести оцінку якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.
5. Обґрунтувати вибір схеми контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням з використанням комбінації

низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з антилейкотрієновим препаратом монтелукастом, враховуючи особливості фенотипу захворювання.

В цілому, у дослідженні взяли участь 94 дитини віком 6-18 років, хворих на БА. На першому етапі вивчалися особливості клінічного перебігу БА у дітей з різною масою тіла. За значенням ІМТ (визначеного за центильними таблицями відповідно до віку і статі) всі діти були розподілені на групи: 30 дітей з нормальною масою тіла, 45 дітей з НМТ та 19 дітей з ОЖ. На другому етапі ми порівнювали застосування двох схем базисної терапії БА у дітей. З цією метою діти основної групи були поділені на дві терапевтичні групи методом випадкової вибірки. Перша група отримувала комбінацію низьких доз ІГКС та АЛТП, друга група – середні дози ІГКС. Тривалість дослідження складала 3 місяці.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Застосовувалися наступні методи дослідження: анамнестичний; анкетування (оцінка контролю бронхіальної астми за допомогою опитувальника АСТ, оцінка якості життя за допомогою спеціалізованого опитувальника RAQLQ); клінічні (клінічний огляд, антропометрія з визначенням розрахункових показників, консультації відповідних спеціалістів); лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення рівня сироваткового лептину); інструментальні (комп'ютерна спірографія з пробою на зворотність обструкції бронхів); статистичні (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмне забезпечення EZR версія 1.32).

У дітей з нормальною масою тіла початок захворювання припадав на вік 7,5 [7; 8] роки, у дітей групи НМТ – на 4 [3; 5] роки та у дітей групи ОЖ – на 3 [3; 4] роки. Середня тривалість захворювання складала 5 [3; 7] років у дітей групи нормальної маси тіла, 6 [4; 11] років — у дітей групи НМТ, 9 [5; 13] років — у дітей групи ОЖ.

При аналізі наявності супутньої патології було виявлено, що atopічний дерматит зустрічався у 24 % осіб з нормальною масою тіла, у 10,5 % осіб з ОЖ, і лише у 4,4 % осіб з НМТ. Алергічний риніт зустрічався у 83,3 % осіб з нормальною масою тіла, у 82,2 % осіб з НМТ і у 73,7 % осіб з ОЖ.

Кількість загострень на рік складала 2,5 [2; 3,75] разів у дітей групи нормальної маси тіла, 3 [3; 5] — у дітей групи НМТ, 4 [3; 5] років — у дітей групи ОЖ, кількість госпіталізацій на рік відповідно 1[1; 2], 2 [1; 2], 2 [1; 3].

Дітей, хворих на БА з НМТ та ОЖ частіше, ніж дітей з БА та нормальною масою тіла турбували скарги, пов'язані з ураженням органів дихання, зокрема, вологий кашель (НМТ - $66,7 \pm 7\%$, ОЖ - $73,7 \pm 10,1\%$), задишка при фізичному навантаженні (НМТ - $82,2 \pm 5,7\%$, ОЖ - 100%), нічні напади ядухи (НМТ - $68,9 \pm 6,9\%$, ОЖ - $73,3 \pm 10,1\%$), порівняно із дітьми, хворими на БА із нормальною масою тіла – вологий кашель ($20 \pm 7,3\%$) ($p < 0,001$), задишка при фізичному навантаженні ($46,7 \pm 9,1\%$) ($p < 0,001$), нічні напади ядухи ($26,7 \pm 8,1\%$) ($p < 0,001$).

Вивчення вентиляційної функції легень в групах дітей з різною масою тіла, виявило статистично достовірну різницю між ваговими групами за рівнем ІТ: $H(2) = 30,064$; $p < 0,001$. Крім цього, за умов ОЖ спостерігалися мінімальні значення $ОФВ_1$, $ПОШ_{вид.}$ та $МОШ_{25}$.

Разом із достовірним зниженням ІТ при переході від групи нормальної маси тіла до групи ОЖ, рівень ФЖЄЛ у групах НМТ і ОЖ перевищував (хоч і не значимо вірогідно: $p_{12} = 0,15$; $p_{13} = 0,219$) рівень групи нормальної маси тіла. Була виявлена тенденція до зменшення рівня $ОФВ_1$ та $МОШ_{25}$ (Ме [QI; QIII] % належного) при переході від групи нормальної маси тіла до групи ОЖ (хоч і не значимо вірогідно). Проведений кореляційний аналіз підтвердив достовірний обернений кореляційний зв'язок ІМТ як з ІТ ($r = -0,484$; $p < 0,001$), так і з $ОФВ_1$ ($r = -0,306$; $p = 0,0139$), $МОШ_{25}$ ($r = -0,326$; $p = 0,0086$), $МОШ_{50}$ ($r = -0,311$; $p = 0,012$), $МОШ_{75}$ ($r = -0,365$; $p = 0,003$).

Результати дослідження показали, що контрольована БА переважала у дітей групи нормальної маси тіла, відмінності між трьома групами

статистично значимі ($\chi^2(2) = 20,92, p < 0,001$). Попарні порівняння підтвердили значимі відмінності між групами нормальної маси тіла та НМТ ($p < 0,001$) та нормальної маси тіла і ОЖ ($p < 0,001$). Частково контрольований перебіг БА відмічався з порівнянною частотою у всіх трьох групах, вірогідної відмінності між групами не спостерігалось. А от неконтрольований перебіг БА статистично значимо переважав у групі дітей з ОЖ, як відносно групи НМТ ($p < 0,001$), так і відносно групи з нормальною масою тіла ($p < 0,001$).

У дітей з НМТ та ОЖ спостерігався більш важкий клінічний перебіг та гірший контроль симптомів БА. Це підтверджувалось достовірно більшою ($p < 0,001$) кількістю на тиждень (Me [QI; QIII]) денних нападів (у групі нормальної маси тіла 2,5 [2; 3]; НМТ – 3 [2; 4]; ОЖ – 4 [3; 4]; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} < 0,05$) та нічних симптомів БА (нормальна маса тіла – 1 [1; 2]; НМТ – 2 [1; 2], ОЖ – 2 [2; 3] ($p_{13} < 0,001$)).

Особливо суттєвою ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,001$) була різниця між групами дітей з різною масою тіла щодо епізодів застосування бронхолітиків за потребою на тиждень (Me [QI; QIII]) (нормальна маса тіла - 1,5 [1; 2]; НМТ - 3 [2; 3]; ОЖ – 4 [3; 4]).

У пацієнтів з НМТ та ОЖ у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла спостерігалися достовірно вищі ($p_{12} = 0,25, p_{13} < 0,001$) значення ШОЕ (ОЖ – 10 [7,5; 13] мм/год; НМТ – 6 [4; 9] мм/год; нормальна маса тіла – 5 [3; 6,75] мм/год), та достовірно вищі ($p < 0,001$) значення рівня лейкоцитів (ОЖ - 7,7 [6,5; 9,65] $\times 10^9$ /л; НМТ – 7 [6,1; 8,5] $\times 10^9$ /л; нормальна маса тіла - 5,75 [4,45; 6,65] $\times 10^9$ /л).

За наявності НМТ та ОЖ у дітей з БА спостерігалися вищі значення паличкоядерних нейтрофілів (2 [2; 4] % у дітей з НМТ та 4 [2,5; 5] % у дітей з ОЖ проти 1 [1; 2] % у дітей з нормальною масою тіла ($p_{12} < 0,05, p_{13} < 0,001$)), але нижчі рівні еозинофілів (відповідно при НМТ – 4 [2; 7] %, при ОЖ – 3 [2,5; 5,5] % проти 6 [4; 10] % у дітей з нормальною масою тіла ($p_{12} < 0,05, p_{13} < 0,05$)).

Кореляційний аналіз підтвердив прямий кореляційний зв'язок між ІМТ та кількістю нейтрофілів $r = 0,299$ ($p = 0,017$) та достовірний обернений

кореляційний зв'язок між ІМТ та кількістю еозинофілів крові $r = -0,324$ ($p = 0,009$).

Біохімічний аналіз крові показав, що рівень глюкози підвищувався із збільшенням маси тіла хворих від $4,15$ [$3,3$; $5,04$] ммоль/л в групі дітей з нормальною масою тіла до $4,9$ [$4,64$; $5,6$] ммоль/л при НМТ та $5,4$ [$4,91$; $5,85$] ммоль/л при ОЖ ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,05$).

Виявлено також підвищений рівень аспартатамінотрансферази (31 [$27,5$; $36,5$] ммоль/год при ОЖ проти 18 [$16,3$; $21,5$] ммоль/год за нормальної маси тіла ($p_{13} < 0,001$) та підвищений вміст серомукоїдів в групі дітей з ОЖ - $0,38$ [$0,33$; $0,54$] од.опт.щільн., проти $0,31$ [$0,29$; $0,47$] од.опт.щільн. в групі з НМТ ($p_{23} < 0,05$) та $0,27$ [$0,15$; $0,31$] од.опт.щільн. ($p_{13} < 0,001$) за нормальної маси тіла.

Нами був виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,696$, $p < 0,001$) рівня сироваткового лептину та показника ІМТ. Було виявлено обернений кореляційний зв'язок рівня сироваткового лептину з рівнем контрольованості БА за балами АСТ ($r = -0,639$, $p < 0,001$). Крім того, виявлений прямий слабкий кореляційний зв'язок з клінічними симптомами БА: денними ($r = 0,407$, $p < 0,001$), кількістю випадків застосування бронхолітиків за потребою ($r = 0,432$, $p < 0,001$); та запальними показниками крові: рівнем лейкоцитів ($r = 0,48$, $p < 0,001$), серомукоїдів ($r = 0,332$, $p = 0,007$) та ШОЕ ($r = 0,287$, $p = 0,0213$).

За показниками спірометрії встановлено їх обернений кореляційний зв'язок з рівнем сироваткового лептину, а саме:

середньої сили зв'язок з ОФВ₁ ($r = -0,533$, $p < 0,001$) та МОШ₇₅ ($r = -0,508$, $p < 0,001$), слабкий з ФЖЄЛ ($r = -0,333$, $p = 0,007$), ІТ ($r = -0,423$, $p < 0,001$), МОШ₅₀ ($r = -0,497$, $p < 0,001$), МОШ₂₅ ($r = -0,463$, $p < 0,001$); ПОШ_{вид.} ($r = -0,345$, $p = 0,00526$).

Кореляційний аналіз виявив слабкий прямий кореляційний зв'язок ІМТ з кількістю лейкоцитів ($r = 0,439$, $p = 0,0002$) та серомукоїдів крові ($r = 0,285$, $p = 0,0225$), з кількістю випадків застосування бронхолітиків за потребою ($r =$

0,393, $p < 0,05$) та середньої сили обернений кореляційний зв'язок із рівнем контрольованості БА за балами АСТ ($r = - 0,585$, $p < 0,001$).

Діти з БА та супутнім ОЖ мали статистично та клінічно значимо нижчі показники загальної ЯЖ, порівняно з дітьми, хворими на БА з нормальною масою тіла.

Діти основної групи були розподілені на 2 терапевтичні групи методом випадкової вибірки. Діти I групи отримували комбінацію низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом протягом 3 місяців. Діти II групи отримували середні дози ІГКС протягом 3 місяців.

Аналіз ефективності лікування хворих основної групи показав, що в I-й групі спостерігалось достовірне підвищення частки контрольованої БА з $22,2 \pm 7,8 \%$ до $55,6 \pm 9,6 \%$ ($p < 0,05$), в II-й зростання було незначним з $24,3 \pm 7,1 \%$ до $27 \pm 7,3 \%$). Аналогічні результати отримані і щодо неконтрольованої БА – якщо зниження частки неконтрольованої БА у I-й групі було суттєвим з $51,9 \pm 9,6 \%$ до $11,1 \pm 6,1 \%$ ($p < 0,05$), то у другій вдалось знизити частку неконтрольованої БА з $48,6 \pm 8,2 \%$ лише до $35,1 \pm 7,8 \%$.

Під впливом терапії за схемою комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП у групі I кількість дітей з порушенням вентиляційної функції легень статистично достовірно зменшилась ($p < 0,05$), а саме: відсоток дітей з ОФВ₁ менше 80 % належного зменшився із $48,1 \pm 9,6 \%$ до $18,5 \pm 7,4 \%$; відсоток дітей з ФЖЄЛ менше, ніж 80 % належного зменшився із $59,3 \pm 9,4$ до $25,9 \pm 8,4 \%$; відсоток дітей з ІТ менше, ніж 0,9, зменшився із $29,6 \pm 8,8 \%$ до $11,1 \pm 6 \%$. Позитивна динаміка у групі II не була статистично значимою.

Рівень ОФВ₁ під впливом терапії зріс як у першій групі - на 10 [0; 12] %, так і у другій - на 3 [0; 8] %. Позитивна динаміка ОФВ₁ у II групі була меншою ($p = 0,077$).

Значення показника ФЖЄЛ зросло у першій групі на 9 [2; 12], а в другій на 3 [-5; 6], відмінність позитивної динаміки показника між групами була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Позитивна динаміка за іншими показниками ФЗД (а саме: $\Delta\text{МОШ}_{75}$ складала у першій групі 8 [7; 9,5], а у другій – 5 [1; 5]; відповідно $\Delta\text{МОШ}_{50}$ у першій групі – 8 [7; 8,5], у другій – 5 [5; 6]; $\Delta\text{МОШ}_{25}$ у першій групі – 10 [9; 11], у другій – 7 [5; 9]; $\Delta\text{ПОШ}_{\text{вид.}}$ – 11 [7,5; 13,5] та 5 [3; 6]) під впливом терапії статистично значимо ($p < 0,001$) переважала у I групі.

Використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом призвело до достовірних позитивних змін у зниженні частки сегментоядерних нейтрофілів (з 51 [37,5; 58] до 37 [31,5; 46] %), паличкоядерних нейтрофілів з 3 [2; 5] до 1 [1; 2] %, ($p < 0,05$), натомість контролююча терапія середніми дозами ІГКС дітей II терапевтичної групи не призвела до статистично значущих змін в показниках рівня нейтрофілів.

Аналіз динаміки рівня серомукоїдів (Me [QI; QIII]) у групі I, а саме статистично значиме ($p < 0,001$) зменшення рівня (з 0,36 [0,3; 0,51] до 0,25 [0,2; 0,32] од.опт.щільн., підтвердив ефективність терапії використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом порівняно із результатами терапії середніми дозами ІГКС у групі II, де статистично достовірної зміни не спостерігалось.

Достовірного зниження рівня глюкози до референтних норм (з 5,14 [4,7; 6] до 4,2 [3,8; 5] ммоль/л) теж було досягнуто лише у групі I, причому різниця між групами була статистично достовірною ($p < 0,05$) за обома показниками (рівень серомукоїдів, рівень глюкози).

Отримані нами результати у дітей з БА та НМТ і ОЖ підтверджують, що під впливом терапії рівень лептину достовірно знизився ($p < 0,001$) як за першою схемою базисної терапії (з 11,5 [10,1; 21] нг/мл до 7,5 [5,4; 13,3] нг/мл), так і за другою (з 11,7 [7,9; 19,1] нг/мл до 10,8 [7,3; 19] нг/мл). Проте результат попарних порівнянь різних терапевтичних груп між собою після лікування виявив статистично значущу ($p < 0,05$) різницю динаміки на користь схеми контролюючої терапії I.

Після проведеної терапії у дітей I групи було виявлене достовірне ($p < 0,001$) покращення середніх значень показників ЯЖ за шкалою

«Активність» з 4,6 [4,4; 5,3] до 5,8 [5,2; 5,8] балів, «Симптоми» (з 5,3 [5,1; 5,5] до 5,8 [5,5; 6,0] балів, «Загальний показник ЯЖ» з 5,1 [4,9; 5,4] до 5,6 [5,5; 5,9], поріг мінімальної клінічної значущості (рівний 0,5) за цими шкалами було перевищено. Щодо дітей II групи, хоч і спостерігались деякі покращення показників ЯЖ, вони не були статистично вагомими.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше виявлено особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння, що проявляються тяжчим перебігом захворювання, зниженим рівнем контролю астми, більшою кількістю денних та нічних симптомів, частішим використанням β 2-агоністів короткої дії, а також частішими загостреннями астми та пов'язаними з ними госпіталізаціями.

Вперше встановлено, що наявність супутніх надлишкової маси тіла та ожиріння при бронхіальній астмі проявляється вищими показниками запального процесу (ШОЕ, серомукоїдів, нейтрофільних лейкоцитів), супроводжується більш вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання та зниженням якості життя дітей.

Уперше визначена доцільність використання комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та антилейкотрієнового препарату монтелукасту в якості контролюючої терапії сходинок 3 бронхіальної астми для посилення протизапальної ефективності лікування за рахунок системної протизапальної дії монтелукасту (зниження ШОЕ, серомукоїдів, нейтрофільних лейкоцитів, прозапального адипокіну жирової тканини лептину) з метою підвищення контролю за симптомами бронхіальної астми та покращення якості життя у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Практична значимість одержаних результатів

На підставі проведених досліджень визначено необхідність оцінювати дані антропометричних вимірювань у дітей, хворих на бронхіальну астму, та враховувати їх при виборі контролюючої терапії бронхіальної астми, оскільки за умов наявності надлишкової маси тіла та ожиріння у дітей спостерігається тяжчий перебіг бронхіальної астми, нижчий рівень контролю за перебігом

захворювання, погіршується функція зовнішнього дихання, знижується ЯЖ дітей.

Обґрунтовано необхідність визначення рівня сироваткового лептину та маркерів запального процесу для оцінки ступеню вираженості персистуючого системного запалення у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Розроблено, науково обґрунтовано та впроваджено в клінічну практику охорони здоров'я спосіб вибору контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням з урахуванням наявності у них додаткового хронічного системного запалення із застосуванням комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикоїдів та антилейкотрієнового препарату монтелукасту. Доведені клінічні (зниження кількості денних та нічних симптомів, використання бронхолітиків, покращення контрольованості бронхіальної астми за АСТ), лабораторні (зниження рівнів маркерів запалення в крові та рівня сироваткового лептину), функціональні (зменшення виразності бронхіальної обструкції) ефекти покращення перебігу бронхіальної астми на фоні надлишкової маси тіла та ожиріння, а також підвищення якості життя при застосуванні комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та антилейкотрієнового препарату монтелукасту.

Висновки

У дисертації наведено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, яке полягає у виявленні обтяжливого впливу надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми та якість життя у дітей з бронхіальною астмою, та в обґрунтованому виборі більш ефективної для утримання контролю бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням схеми базисної терапії, що полягає у застосуванні комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з препаратом антилейкотрієнової дії монтелукастом.

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, спостерігався більш важкий клінічний перебіг та гірший контроль

за симптомами бронхіальної астми, що проявлявся більшою кількістю денних нападів та нічних симптомів бронхіальної астми протягом доби ($p < 0,05$), частішим використанням бронхолітиків за потребою ($p < 0,001$), більшою кількістю загострень бронхіальної астми ($p < 0,05$) та пов'язаних з ними госпіталізацій з приводу бронхіальної астми ($p < 0,05$) протягом року порівняно із дітьми, хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла.

2. У дітей, хворих на бронхіальну астму із надлишковою масою тіла та ожирінням, спостерігались нижчі показники функції зовнішнього дихання порівняно із хворими з нормальною масою тіла. Рівень індекса Тіффно у дітей, хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, був вірогідно нижчим ($p < 0,05$), ніж у дітей з нормальною масою тіла.

3. У пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням спостерігалися вищі значення запальних маркерів крові у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла, а саме швидкості осідання еритроцитів, рівня лейкоцитів та серомукоїдів ($p < 0,001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між цими запальними показниками крові та рівнем сироваткового лептину ($p < 0,05$).

4. Наявність надлишкової маси тіла та ожиріння статистично значимо ($p < 0,001$) знижувала якість життя у дітей з бронхіальною астмою за шкалами опитувальника RAQLQ «Активність», «Симптоми», «Емоції», «Загальний показник якості життя», порівняно із дітьми, хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла.

5. Застосування комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з антилейкотрієновим препаратом монтелукастом після 3-місячного лікування призводило до статистично значимих результатів: підвищення частки повністю контрольованої бронхіальної астми та зменшення частки неконтрольованої бронхіальної астми ($p < 0,05$); зменшення кількості денних та нічних симптомів, зменшення використання бронхолітиків за потребою ($p < 0,001$); зменшення рівня показників запального процесу в загальному аналізі крові ($p < 0,05$); зменшення рівня глюкози та серомукоїдів ($p < 0,001$); зниження рівня сироваткового лептину

($p < 0,001$); покращення динаміки показників функції зовнішнього дихання ($p < 0,001$); покращення показників якості життя за всіма шкалами опитувальника RAQLQ: «Активність», «Симптоми», «Емоції» та «Загальний показник якості життя» ($p < 0,001$).

***Ключові слова:** бронхіальна астма, надлишкова маса тіла, ожиріння, діти, якість життя, монтелукаст.*

ANNOTATION

Kupkina A.V. Features of the clinical course and optimization of treatment of bronchial asthma in children with overweight and obesity. - Qualifying thesis research on the rights of the manuscript.

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge - 22 «Health care», specialty 228 «Pediatrics». - O.O. Bohomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Annotation content

This dissertation is devoted to the study of the features of clinical course and optimization of the treatment of bronchial asthma in children with concomitant overweight and obesity.

According to WHO 2020 estimations, bronchial asthma is the most common chronic pathology in the world among children. According to official statistics published in the WHO Global Asthma Report 2018, the prevalence of bronchial asthma in the region uniting Western and Eastern Europe (which includes Ukraine), among children aged 6-7 years is 8,7 %, among children aged 13-14 years is 9,7 %.

One of the concomitant pathologies that can aggravate the course of bronchial asthma is overweight and obesity, which have also spread rapidly in recent decades. According to UNICEF estimates in 2019, in Eastern Europe almost 1 in 7 children under 5 years of age are overweight, and the trend of obesity in the world suggests that by 2025 the number of overweight children under 5 years of age will increase to 43 millions.

The problem of the comorbid course of bronchial asthma and obesity has already attracted the attention of scientists around the world, because modern recommendations are usually aimed at providing assistance for each of the nosologies separately, without taking into account the aggravating effects of both diseases.

In GINA materials, obesity is recognized as a risk factor for bronchial asthma with the level of evidence B. Both bronchial asthma and obesity, are chronic, complex and multifactorial in nature, both significantly impair quality of life, but

clear pathogenetic mechanisms of their interactions are still hypothetical. In addition, most scientific advances in this area relate to the adult population, and the peculiarities of the combined course and the choice of effective approaches to the treatment of these diseases in children are extremely limited, which makes these studies urgently needed in pediatrics.

The aim of the thesis research is to increase the effectiveness of asthma treatment and improve the quality of life in children with overweight and obesity by studying the clinical course of asthma and improving its pathogenetic therapy, according to the impact of low-grade persistent systemic inflammation on asthma control.

Objectives of the research:

1. To study the peculiarities of the clinical course of bronchial asthma in children with overweight and obesity.
2. To investigate the lung function in children with asthma, who are overweight and obese.
3. To determine the changes in inflammation markers due to minimal chronic persistent inflammation in children with asthma, who are overweight and obese.
4. To assess the quality of life of children with asthma, who are overweight and obese.
5. To justify the choice of control therapy for bronchial asthma in overweight and obese children using a combination of low doses of inhaled glucocorticosteroids with the antileukotriene drug montelukast, taking into account the phenotype of the disease.

The study included 94 patients aged 6-18 years with asthma. At the first stage, the features of the clinical course of asthma in children with different body weights were studied. All children were divided into groups, depending on BMI: 30 children with normal body weight, 45 children with overweight and 19 children with obesity. In the second stage, we compared the use of two schemes of basic therapy of asthma in children. For this purpose, the children of the main group were divided into two therapeutic groups by random sampling. The first group received a combination of

low doses of inhaled corticosteroids and antileukotriene drugs, the second group - medium doses of inhaled corticosteroids. The duration of the study was 3 months.

The design of this study was approved by the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research at O.O. Bohomolets National Medical University.

The following research methods were used: anamnestic; questionnaire (assessment of asthma control using the ACT questionnaire, assessment of quality of life using a specialized questionnaire PAQLQ); clinical (clinical examination, anthropometry with determination of calculated indicators, consultations of relevant specialists); laboratory (general blood test, general urine test, biochemical blood test, determination of serum leptin); instrumental (computer spirometry with a test for reversible bronchial obstruction); statistical (IBM SPSS Statistics Base (version 22) and EZR software version 1.32).

In children with normal body weight the onset of the disease occurred at the age of 7,5 [7; 8] years, in children of the overweight group – at 4 [3; 5] years and in children of the obesity group – at 3 [3; 4] years. The average duration of the disease was 5 [3; 7] years in children of normal body weight, 6 [4; 11] years - in children of overweight group, 9 [5; 13] years - in children of the obesity group.

Atopic dermatitis occurred in 24 % of children with normal body weight, in 10,5 % of children with obesity and only in 4,4 % of children with overweight. Allergic rhinitis occurred in 83,3 % of children with normal body weight, in 82,2 % of children with overweight and in 73,7 % of children with obesity.

The number of exacerbations per year was 2,5 [2; 3,75] times in children with normal body weight, 3 [3; 5] - in children of the overweight group, 4 [3; 5] years - in children of the obesity group, the number of hospitalizations per year, respectively, 1 [1; 2], 2 [1; 2], 2 [1; 3].

Children with asthma and concomitant overweight and obesity more often than children with asthma and normal body weight had the wet cough (overweight – $66,7 \pm 7$ %, obesity – $73,7 \pm 10,1$ %), shortness of breath during exercise (overweight – $82,2 \pm 5,7$ %, obesity – 100 %), nocturnal asthma attacks (overweight – $68,9 \pm 6,9$ %, obesity – 100 %).

obesity – $73,3 \pm 10,1$ %) compared to children with asthma and normal body weight - wet cough ($20 \pm 7,3$ %) ($p < 0,001$), shortness of breath during exercise ($46,7 \pm 9,1$ %) ($p < 0,001$), nocturnal asthma attacks ($26,7 \pm 8,1$) ($p < 0,001$).

The study of lung function in groups of children with different body weights revealed a statistically significant difference between weight groups by IT level: $H(2) = 30,064$; $p < 0,001$. In addition, children with obesity had minimal values of FEV_1 , PEF and MEF_{25} .

The FVC level in overweight and obesity groups exceeded (although not significantly: $p_{12} = 0,15$; $p_{13} = 0,219$) the level of the normal body weight group. There was a tendency to decrease the level of FEV_1 and MEF_{25} during the transition from the group of normal body weight to the group of obesity (although not significantly likely). Correlation analysis confirmed the inverse correlation of BMI with IT ($r = -0,484$; $p < 0,001$), FEV_1 ($r = -0,306$; $p = 0,0139$) and MEF_{25} ($r = -0,326$; $p = 0,0086$), MEF_{50} ($r = -0,311$; $p = 0,012$), MEF_{75} ($r = -0,365$; $p = 0,003$).

The results of the study showed that the controlled asthma prevailed in children of the normal body weight group, the differences between the three groups were statistically significant ($\chi^2(2) = 20,92$, $p < 0,001$). Pairwise comparisons confirmed significant differences between the groups of normal body weight and overweight ($p < 0,001$) and normal body weight and obesity ($p < 0,001$). Partially controlled asthma was observed with comparable frequency in all three groups, no significant difference between the groups was observed. The uncontrolled asthma was statistically significantly higher in the group of children with obesity, both relative to the group of overweight ($p < 0,001$) and to the group with normal body weight ($p < 0,001$).

Children with overweight and obesity had more severe clinical course and poorer control of asthma symptoms. This was confirmed by a significantly higher ($p < 0,001$) of daytime attacks (in the group of normal body weight 2,5 [2; 3]; overweight - 3 [2; 4]; obesity - 4 [3; 4]; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} < 0,05$) and nocturnal symptoms of asthma (normal body weight - 1 [1; 2]; overweight - 2 [1; 2], obesity - 2 [2; 3] ($p_{13} < 0,001$)).

Particularly significant ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,001$) was the difference between groups of children with different body weight relative to episodes of bronchodilator's use per week (normal body weight - 1,5 [1; 2]; overweight - 3 [2; 3]; obesity - 4 [3; 4]).

Significantly higher ($p_{12} = 0,25$, $p_{13} < 0,001$) ESR values were observed in patients with overweight and obesity compared to patients with normal body weight: obesity group - 10 [7,5; 13] mm/h, overweight - 6 [4; 9] mm/h, normal body weight - 5 [3; 6,75] mm/h), and significantly higher ($p < 0,001$) leukocyte levels (obesity - $7,7 [6,5; 9,65] \times 10^9/l$, overweight - $7 [6,1; 8,5] \times 10^9/l$, normal body weight - $5,75 [4,45; 6,65] \times 10^9/l$).

In the presence of overweight and obesity in children with asthma, higher values of rod-shaped neutrophils were observed (2 [2; 4] % in children with overweight and 4 [2,5; 5] % in children with obesity against 1 [1; 2] % in children with normal body weight ($p_{12} < 0,05$, $p_{13} < 0,001$)), but lower levels of eosinophils (respectively in overweight children - 4 [2; 7] %, in obese children - 3 [2,5; 5,5] % against 6 [4; 10] % in children with normal body weight ($p_{12} < 0,05$, $p_{13} < 0,05$)). Correlation analysis confirmed a direct correlation between BMI and neutrophil count $r = 0,299$ ($p = 0,017$) and a significant inverse correlation between BMI and blood eosinophil count $r = -0,324$ ($p < 0,01$).

Biochemical analysis of blood in groups of patients with overweight and obesity showed elevated glucose levels: 4,9 [4,64; 5,6] mmol/l in children with overweight and 5,4 [4,91; 5,85] mmol/l in children with obesity against 4,15 [3,3; 5,04] mmol/l in the group of children with normal body weight ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,05$), elevated levels of aspartate aminotransferase (31 [27,5; 36,5] mmol/h in children with obesity against 18 [16,3; 21,5] mmol/h at normal body weight ($p_{13} < 0,001$)). We found an increased content of seromuroids in the group of children with obesity - 0,38 [0,33; 0,54] units.opt.density, against 0,31 [0,29; 0,47] units.opt.density in the group with overweight ($p_{23} < 0,05$) and 0,27 [0,15; 0,31] units.opt.density ($p_{13} < 0,001$) in children with normal body weight.

We found a strong direct correlation ($r = 0,696$, $p < 0,001$) of serum leptin levels and BMI. An inverse correlation was found between serum leptin level and level of asthma control according to ACT scores ($r = -0,639$, $p < 0,001$). In addition, a direct weak correlation was found with the clinical symptoms of asthma: with daytime symptoms ($r = 0,407$, $p < 0,001$), with the number of bronchodilator's use ($r = 0,432$, $p < 0,001$); and inflammatory blood parameters: the level of leukocytes ($r = 0,48$, $p < 0,001$), seromucoids ($r = 0,332$, $p = 0,007$) and ESR ($r = 0,287$, $p = 0,0213$).

According to the indicators of spirometry, an inverse correlation was established with the level of serum leptin, namely: medium-strength connection with FEV₁ ($r = -0,533$, $p < 0,001$) and MEF₇₅ ($r = -0,508$, $p < 0,001$), weak with FVC ($r = -0,333$, $p = 0,007$), IT ($r = -0,423$, $p < 0,001$), MEF₅₀ ($r = -0,483$, $p < 0,001$), MEF₂₅ ($r = -0,463$, $p < 0,001$); PEF ($r = -0,345$, $p = 0,00526$).

Correlation analysis revealed a weak direct correlation between BMI and the number of leukocytes ($r = 0,439$, $p = 0,0002$) and blood seromucoids ($r = 0,285$, $p = 0,0225$), with the number of bronchodilator's use ($r = 0,393$, $p < 0,05$) and medium strength inverse correlation with the level of asthma controllability by ACT scores ($r = -0,585$, $p < 0,001$). Regarding to ventilation disorders, a significant weak inverse correlation was found with FEV₁ ($r = -0,218$; $p = 0,0345$) and MEF₂₅ ($r = -0,31$; $p = 0,00238$).

Children with asthma and obesity had statistically and clinically significantly lower rates of total QOL compared to children with asthma and normal body weight.

The children of the main group were divided into 2 therapeutic groups by random sampling. Group I children received a combination of low doses of inhaled corticosteroids with antileukotriene drug montelukast montelukast for 3 months. Group II of children received medium doses of inhaled corticosteroids for 3 months.

Analysis of the effectiveness of treatment showed that in the first group there was a significant increase in the proportion of controlled asthma from $22,2 \pm 7,8$ % to $55,6 \pm 9,6$ % ($p < 0,05$), in the second group the growth was insignificant from $24,3 \pm 7,1$ % to $27 \pm 7,3$ %). Similar results were obtained for uncontrolled asthma - if the decrease in the proportion of uncontrolled asthma in the first group was significant

from $51,9 \pm 9,6\%$ to $11,1 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$), then the second group succeeded reduce the proportion of uncontrolled asthma from $48,6 \pm 8,2\%$ to only $35,1 \pm 7,8\%$.

Under the therapy with a combination of low doses of inhaled corticosteroids and antileukotriene drug montelukast in group I, the number of children with impaired pulmonary ventilation decreased statistically significantly ($p < 0,05$), namely: the percentage of children with FEV₁ less than 80 % decreased from $48,1 \pm 9,6\%$ to $18,5 \pm 7,4\%$; the percentage of children with FVC less than 80 % of the appropriate decreased from $59,3 \pm 9,4$ to $25,9 \pm 8,4\%$; the percentage of children with IT less than 0,9 decreased from $29,6 \pm 8,8\%$ to $11,1 \pm 6\%$. The positive dynamics in group II was not statistically significant.

The level of FEV₁ under the influence of therapy increased both in the first group - by 10 [0; 12] %, and in the second - by 3 [0; 8] %. The positive dynamics of FEV₁ in group II was lower ($p = 0,077$).

The FVC value increased in the first group by 9 [2; 12], and in the second by 3 [-5; 6], the difference in the positive dynamics of the indicator between the groups was statistically significant ($p < 0,05$).

Positive dynamics on other indicators of lung function (Δ MEF₇₅ was in the first group 8 [7; 9,5], and in the second - 5 [1; 5]; accordingly Δ MEF₅₀ in the first group - 8 [7; 8,5], in the second - 5 [5; 6]; Δ MEF₂₅ in the first group - 10 [9; 11], in the second - 7 [5; 9]; Δ PEF - 11 [7,5; 13,5] and 5 [3; 6]) under the influence of therapy was statistically significantly prevailed in I group ($p < 0,001$).

The use of a combination of low doses of inhaled corticosteroids with antileukotriene drug montelukast led to significant positive changes in reducing the proportion of segmental neutrophils (from 51 [37,5; 58] to 37 [31,5; 46] %), rod-shaped neutrophils from 3 [2; 5] to 1 [1; 2] % ($p < 0,05$), whereas control therapy with medium doses of inhaled corticosteroids in children of the II therapeutic group did not lead to statistically significant changes in neutrophil levels.

Analysis of the dynamics of seromucoids level (Me [QI; QIII]) in group I, namely statistically significant ($p < 0,001$) decrease in the level from 0,36 [0,3; 0,51] to 0,25 [0,2; 0,32] unit opt.dens., confirmed the effectiveness of the combination of

low inhaled corticosteroid's doses with antileukotriene drug montelukast compared with medium doses of inhaled corticosteroids in group II, where no statistically significant change was observed.

Significant reduction of glucose to reference levels (from 5,14 [4,7; 6] to 4,2 [3,8; 5] mmol/l) was also achieved only in the I group, and the difference between the groups was statistically significant ($p < 0,05$) for both indicators (seromucoid level, glucose level).

Our results in children with asthma, who are overweight or obese confirm that under the therapy, leptin levels decreased significantly ($p < 0,001$) in the first scheme of basic therapy from 11,5 [10,1; 21] ng/ml to 7,5 (5,4; 13,3] ng/ml) and in the second (from 11,7 [7,9; 19,1] ng/ml to 10,8 [7,3; 19] ng/ml)). However, the result of pairwise comparisons of different therapeutic groups with each other after treatment revealed a statistically significant ($p < 0,05$) difference in dynamics in favor of the control therapy scheme I.

After the therapy in children of group I, a significant ($p < 0,001$) improvement in the values of QOL on the scale "Activity" from 4,6 [4,4; 5,3] to 5,8 [5,2; 5,8] points, "Symptoms" from 5,3 [5,1; 5,5] to 5,8 [5,5; 6,0] points, "Total QOL" from 5,1 [4,9; 5,4] to 5,6 [5,5; 5,9], the threshold of minimum clinical significance (equal to 0,5) on these scales was exceeded. As for children of group II, although there were some improvements in QOL, they were not statistically significant.

The scientific novelty of the research

For the first time it was detected the features of the clinical course of bronchial asthma in children with overweight and obesity. Among them: more severe course of the disease, reduced asthma control, more daytime and night symptoms, more frequent use of bronchodilators, as well as more frequent asthma exacerbations and hospitalizations.

For the first time it was found that the presence of concomitant overweight and obesity in children with asthma is manifested by higher rates of inflammation (ESR, seromucoids, neutrophils), accompanied by more pronounced violations of lung function and decreased quality of life in children.

For the first time it was determined the feasibility of use a combination of low doses of inhaled corticosteroids with antileukotriene drug montelukast as a step 3 of asthma control therapy to enhance the anti-inflammatory effect of treatment due to systemic anti-inflammatory action of montelukast (reduction of ESR, seromucoids, neutrophils, proinflammatory adipokine of adipose tissue leptin) to increase control over asthma symptoms and improve quality of life of children with overweight and obesity.

The practical significance of the research

Based on the research, it is defined the need to evaluate the data of anthropometric measurements of children with bronchial asthma and take them into account when choosing a control therapy for bronchial asthma, as in the presence of overweight and obesity in children there is a more severe asthma, lower level of disease control, worse lung function and lower quality of life.

We were justified the need to determine the serum leptin level and markers of the inflammatory process to objectively assess the condition of children with asthma and overweight or obesity.

A method of choosing control therapy for asthma in children with overweight and obesity, taking into account the presence of concomitant chronic systemic inflammation using a combination of low doses of inhaled corticosteroids and antileukotriene drug montelukast, has been developed, scientifically substantiated and implemented in clinical health care practice. It was proven clinical (reduction of day and night symptoms, use of bronchodilators, improvement of asthma control for ACT), laboratory (reduction of blood inflammatory markers and serum leptin), functional (reduction of bronchial obstruction) effects of improving the course of asthma on the background of overweight and obesity, as well as increased QOL when using a combination of low doses of inhaled corticosteroids and the antileukotriene drug montelukast.

CONCLUSIONS

The dissertation presents the solution of the actual problem of modern pediatrics, which is to identify the aggravating effects of overweight and obesity on

the clinical course of bronchial asthma and quality of life in children with bronchial asthma, and to do a reasonable choice of more effective therapy to control bronchial asthma in children with overweight and obesity, which consists in the use of a combination of low doses of inhaled glucocorticosteroids with the antileukotriene drug montelukast.

1. Children with bronchial asthma with overweight and obesity had a more severe clinical course and poorer asthma control, manifested by more daytime attacks and nocturnal asthma symptoms during the day ($p < 0,05$), more frequent use of bronchodilators on demand ($p < 0,001$), more exacerbations of bronchial asthma ($p < 0,05$) and related hospitalizations for bronchial asthma ($p < 0,05$) during the year compared with children with bronchial asthma and normal body weight.

2. Children with bronchial asthma and overweight or obesity had lower rates of respiratory function compared with patients, who had normal body weight. The Tiffno index level in children with bronchial asthma associated with obesity was significantly lower ($p < 0,05$) than in children with normal body weight.

3. Patients with overweight and obesity had higher values of inflammatory blood markers compared with patients, who had normal body weight, namely the sedimentation rate of erythrocytes, leukocytes, rod-shaped neutrophils ($p < 0,001$). The direct correlation was established between these inflammatory blood parameters and serum leptin levels ($p < 0,05$).

4. Presence of overweight and obesity statistically significantly ($p < 0,001$) reduced the quality of life in children with bronchial asthma on the scales of the questionnaire PAQLQ "Restriction of activity", "Symptoms", "Emotions", "Overall quality of life", compared with children, who had bronchial asthma and normal body weight.

5. The use of a combination of low doses of inhaled glucocorticosteroids with the antileukotriene drug montelukast after 3 months of treatment led to statistically significant results: an increase in the proportion of fully controlled bronchial asthma and a decrease in the proportion of uncontrolled bronchial asthma ($p < 0,05$); reduction of day and night symptoms, reduction the use of bronchodilators ($p <$

0,001); reduction of the inflammatory indicators in the general blood test ($p < 0,05$); decrease in glucose and seromuroid levels ($p < 0,001$); decrease in serum leptin ($p < 0,001$); improvement of the dynamics of the lung function ($p < 0,001$); improvement of quality of life indicators on all scales of the PAQLQ questionnaire: "Activity", "Symptoms", "Emotions" and "Total quality of life" ($p < 0,001$).

Key words: *bronchial asthma, overweight, obesity, children, quality of life, montelukast.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., Макуха, М.Т., & Купкіна, А.В. (2015). Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 68(8), 51-55. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.
2. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., & Купкіна, А.В. (2017). Особливості лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 12(1), 73-78. doi:10.22141/2224-0551.12.1.2017.95020. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.
3. Волосовець, О.П., Більбот, Ю.К., Кривопустов, С.П., Мозирська, О.В., Кривопустива, М.В., Прохорова, М.П., & Купкіна, А.В. (2020). Бронхіальна астма у дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. *Медичні перспективи*. 25(3), 84-191. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у збиранні та узагальненні даних.
4. Kupkina, A.V., Volosovets, O.P., Kryvopustov, S.P., Prokhorova, M.P., & Mozyrska, O.V. (2020). The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(6), 1140–1144. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.
5. Купкіна, А.В. (2020a). Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей. *Здоровье ребенка*, 15(5), 48–55. doi:10.22141/2224-0551.15.5.2020.211440. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та

анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

6. Купкіна, А. В. (2020b). Ефективність застосування антилейкотрієнових препаратів для лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоров'є ребенка*, 15(6), 434–443. doi:10.22141/2224-0551.15.6.2020.215529. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.
7. Волосовець, О. П., Кривопустов, С. П., & Купкіна, А. В. (2016). Роль хронічного персистуючого запалення в перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням, Збірник наукових робіт XVI Конгресу СФУЛТ. Берлін-Київ. с.42-43. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.
8. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2018a). Хронічне метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. Матеріали XVII конгресу Світової Федерації Українських лікарських товариств (м.Тернопіль 20-22.09.2018). Тернопіль: ТДМУ, с.82. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.
9. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2018b). Особливості терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням, Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України і 100-річчю від дня заснування кафедри педіатрії № 1 (для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, ревматологів, імунологів, гастроентерологів та сімейних лікарів. Київ. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено презентацію, зроблено доповідь на конференції.

10. Волосовець, О.П., Кривоустов, С.П., & Купкіна, А.В. (2019). *Антилейкотрієнові препарати в терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*. Збірник наукових робіт XVII з'їзду ВУЛТ. Полтава. с.107-108. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.*
11. Купкіна, А.В. (2016а). *Метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (м. Київ, 11-13 жовтня 2016). *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 10(1), 56. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.*
12. Купкіна, А.В. (2016б). *Особливості терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Секція: Педіатрія (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016). Тернопіль: Укрмедкнига, с.157. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, зроблено доповідь на конференції.*
13. Купкіна, А. В. (2017). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. Роль пробіотиків*, Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні проблеми діагностики та лікування ожиріння і його ускладнень, та роль сімейного лікаря у їх профілактиці (м.Ужгород, 26-27 квітня 2017). *Україна. Здоров'я нації*, 2(43), с.140. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, зроблено доповідь на конференції.*
14. Купкіна, А.В. (2018). *Нові терапевтичні підходи до лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю від дня заснування НАМН України (м.Київ, 23 березня 2018). Київ, с.199. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, зроблено доповідь на конференції.*

15. Купкіна, А. В. (2019). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням: роль мікробіоти у патогенезі та лікуванні*, Матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини. Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань (м. Харків, 12.04.2019). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2(115), 74–75. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	31
ВСТУП	32
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	39
1.1. Особливості перебігу бронхіальної астми на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння	39
1.2. Сучасні уявлення про механізми взаємовпливу бронхіальної астми з надлишковою масою тіла та ожирінням.....	44
1.3. Роль хронічного метаболічного запалення у патофізіології бронхіальної астми.....	50
1.4. Особливості патогенетичної терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.....	57
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	73
2.1. Дизайн та клінічна характеристика хворих.....	73
2.2. Методи дослідження.....	83
2.2.1. Анамнестичний аналіз.....	83
2.2.2. Анкетування.....	83
2.2.3. Клінічне обстеження.....	88
2.2.4. Лабораторні дослідження.....	88
2.2.4.1. Загальноклінічні аналізи.....	88
2.2.4.2. Визначення рівня сироваткового лептину.....	89
2.2.5. Інструментальні методи.....	90
2.3. Методи лікування обстежених хворих.....	93
2.4. Статистичний аналіз.....	94
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА.....	97
3.1. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей залежно від маси тіла.....	97

3.2. Порівняльний аналіз лабораторних показників загальноклінічного та біохімічного аналізу крові у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла	105
3.3. Порівняльний аналіз показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла.....	113
3.4. Порівняльний аналіз показників якості життя у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла.....	115
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВИХ ПРЕПАРАТІВ В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, АСОЦІЙОВАНУ ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ	119
4.1. Оцінка динаміки показників клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням під впливом лікування.....	119
4.2. Оцінка динаміки лабораторних показників у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, під впливом лікування.....	126
4.3. Оцінка динаміки показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, під впливом лікування	130
4.4. Оцінка динаміки рівнів якості життя у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, під впливом лікування.....	133
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	136
ВИСНОВКИ	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	156
ДОДАТОК.....	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІМТ	– індекс маси тіла
НМТ	– надлишкова маса тіла
ОЖ	– ожиріння
БА	– бронхіальна астма
ІЛ	– інтерлейкін
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин- α
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ІГКС	– інгаляційні глюкокортикостероїди
АЛТП	– антилейкотрієновий препарат
БАҚД	– β_2 -агоніст короткої дії
БАТД	– β_2 -агоніст тривалої дії
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ІТ	– індекс Тіффно
ПОШ _{вид.}	– пікова об'ємна швидкість видиху
МОШ ₂₅	– максимальна об'ємна швидкість на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ
МОШ ₅₀	– максимальна об'ємна швидкість на рівні видиху 50 % ФЖЄЛ
МОШ ₇₅	– максимальна об'ємна швидкість на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ
ЯЖ	– якість життя
РАQLQ	- Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
АСТ	– Asthma Control Test
Th	– Т-хелпер
ЛТ	– лейкотрієн
ГЕРХ	– гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ОС	– оксидативний стрес
СОАГС	– синдром обструктивного апное/гіпопное сну

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Актуальність та медико-соціальна значущість проблеми терапії бронхіальної астми у дітей не викликає сумніву, бо на сьогодні, за оцінками ВООЗ 2020 року, бронхіальна астма є найбільш поширеною хронічною патологією у світі серед дитячого населення. За даними офіційної статистики, що опубліковані у звіті ВООЗ Global Asthma Report 2018 року, поширеність бронхіальної астми у регіоні, що об'єднує Західну і Східну Європу (до якого належить Україна), серед дітей віком 6-7 років складає 8,7 %, віком 13-14 років 9,7 %.

Однією з супутніх патологій, що може обтяжувати перебіг бронхіальної астми, є надлишкова маса тіла та ожиріння, що теж стрімко поширюються в останні десятиріччя. За оцінками UNICEF 2019 року, у Східній Європі майже 1 із 7 дітей до 5 років має надлишкову масу тіла, а тенденція поширення ожиріння у світі говорить про те, що до 2025 року кількість дітей із надлишковою масою тіла у віці до 5 років зросте до 43 мільйонів.

Проблема коморбідного перебігу бронхіальної астми і ожиріння вже привернула увагу науковців усього світу, адже сучасні рекомендації зазвичай спрямовані на надання допомоги по кожній із нозологій окремо, не враховуючи взаємообтяжуючого впливу обох захворювань. У матеріалах GINA ожиріння визнано чинником ризику бронхіальної астми із рівнем доказовості В. Обидва процеси, як бронхіальна астма, так і ожиріння, є хронічними, складними і багатофакторними за своєю природою, обидва суттєво погіршують якість життя, проте чіткі патогенетичні механізми їх взаємовпливу достеменно невідомі, гіпотетичні. Крім того, більшість наукових здобутків у цій царині стосуються дорослого населення, особливості ж поєднаного перебігу та вибору ефективних підходів до лікування цих захворювань у дітей вкрай обмежені, що обумовлює нагальну необхідність цих досліджень у педіатрії.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Оптимізація діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей з коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0116U002414) та «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ державної реєстрації 0120U100804).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування бронхіальної астми та покращення якості життя у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу та вибору контролюючої терапії бронхіальної астми з врахуванням наявності у таких дітей додаткового низькорівневого персистуючого системного запалення.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.
2. Дослідити функцію зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.
3. Визначити зміни запальних показників крові у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.
4. Провести оцінку якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.
5. Обґрунтувати вибір схеми контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням з використанням комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з антилейкотрієновим препаратом монтелукастом, враховуючи особливості фенотипу захворювання.

Об'єкт дослідження - бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Предмет дослідження - особливості клінічного перебігу, показники функції зовнішнього дихання, запальні показники крові, рівень сироваткового

лептину, показники якості життя, ефективність вибору контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Методи дослідження:

1. Анамнестичний.
2. Анкетування: оцінка контролю бронхіальної астми за допомогою опитувальника АСТ, оцінка якості життя за допомогою спеціалізованого опитувальника RAQLQ.
3. Клінічні: клінічний огляд, антропометрія з визначенням розрахункових показників, консультації відповідних спеціалістів.
4. Лабораторні: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення рівня сироваткового лептину.
5. Інструментальні: комп'ютерна спірографія з пробою на зворотність обструкції бронхів.
6. Статистичні (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмне забезпечення EZR версія 1.32).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше виявлено особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння, що проявляються тяжчим перебігом захворювання, зниженим рівнем контролю астми, більшою кількістю денних та нічних симптомів, частішим використанням β 2-агоністів короткої дії, а також частішими загостреннями астми та пов'язаними з ними госпіталізаціями.

Вперше встановлено, що наявність супутніх надлишкової маси тіла та ожиріння при бронхіальній астмі проявляється вищими показниками запального процесу (ШОЕ, серомукоїдів, нейтрофільних лейкоцитів), супроводжується більш вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання та зниженням якості життя дітей.

Уперше визначена доцільність використання комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та антилейкотрієнового препарату монтелукасту в якості контролюючої терапії сходинок 3 бронхіальної астми для посилення протизапальної ефективності лікування за рахунок системної

протизапальної дії монтелукасту (зниження ШОЕ, серомукоїдів, нейтрофільних лейкоцитів, прозапального адипокіну жирової тканини лептину) з метою підвищення контролю за симптомами бронхіальної астми та покращення якості життя у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Практична значимість одержаних результатів

На підставі проведених досліджень визначено необхідність оцінювати дані антропометричних вимірювань у дітей, хворих на бронхіальну астму, та враховувати їх при виборі контролюючої терапії бронхіальної астми, оскільки за умов наявності надлишкової маси тіла та ожиріння у дітей спостерігається тяжчий перебіг бронхіальної астми, нижчий рівень контролю за перебігом захворювання, погіршується функція зовнішнього дихання, знижується ЯЖ дітей.

Обґрунтовано необхідність визначення рівня сироваткового лептину та маркерів запального процесу для оцінки ступеню вираженості персистуючого системного запалення у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Розроблено, науково обґрунтовано та впроваджено в клінічну практику охорони здоров'я спосіб вибору контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням з урахуванням наявності у них додаткового хронічного системного запалення із застосуванням комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикоїдів та антилейкотрієнового препарату монтелукасту.

Доведені клінічні (зниження кількості денних та нічних симптомів, використання бронхолітиків, покращення контрольованості бронхіальної астми за АСТ), лабораторні (зниження рівнів маркерів запалення в крові та рівня сироваткового лептину), функціональні (зменшення виразності бронхіальної обструкції) ефекти покращення перебігу бронхіальної астми на фоні надлишкової маси тіла та ожиріння, а також підвищення якості життя при застосуванні комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та антилейкотрієнового препарату монтелукасту.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом сумісно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено основну стратегію виконання роботи. Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження. Дисертантом самостійно проведено відбір, сформовано групи хворих на БА, проведено їх клінічне обстеження, анкетування та проспективне спостереження. Дисертантом самостійно виконано первинну обробку результатів клінічних, лабораторних, інструментальних методів, особисто проведено лікування всіх хворих дітей з подальшим динамічним спостереженням. Дисертантом проведений аналіз і узагальнення результатів дослідження, статистична обробка отриманих даних, підготовлені наукові публікації, написані та оформлені всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику. Дисертантом за матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конгресах та конференціях.

Робота виконувалась на кафедрі педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Волосовець О.П.), клінічна база – Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2 (головний лікар: Дзюба О.Л.).

Апробація результатів дослідження.

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались автором на наукових форумах: XIII Конгресі педіатрів України (м. Київ, 11-13 жовтня 2016 р.), XX Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми діагностики та лікування ожиріння і його ускладнень, та роль сімейного лікаря у їх профілактиці» (м. Ужгород, 26-27 квітня 2017 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 15 березня 2018 р.),

Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю від дня заснування НАМН України (м. Київ, 23 березня 2018 р.), XVII конгресі Світової Федерації Українських лікарських товариств (СФУЛТ) (м. Тернопіль 20-22 вересня 2018 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Педіатрія - на все життя» присвяченій 100-річчю від дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України і 100-річчю від дня заснування кафедри педіатрії № 1 (м. Київ, 15-16 листопада 2018 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» до 60-річчя заснування кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ, 12 березня 2019 р.), Науково-практичній конференції алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Харків, 12 квітня 2019 р.), XVII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (м. Полтава, 14-16 листопада 2019 р.), XVIII конгресі Світової Федерації Українських лікарських товариств СФУЛТ (м. Львів, 1-3 жовтня 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей, з яких 1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу, 1 стаття у журналі, який індексується у Scopus та 1 стаття у журналі, який індексується у Web of Science, 4 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих Департаментом атестації кадрів МОН України, опубліковано 9 тез доповідей у матеріалах наукових конгресів та конференцій, в тому числі з міжнародною участю. Зміст проведеного дослідження повністю відображений у публікаціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 189 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, дизайну дослідження, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків,

практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатку.

Дисертація ілюстрована 26 таблицями та 15 рисунками. Список літератури містить 236 джерел, із них 176 латиницею та 60 кирилицею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості перебігу бронхіальної астми на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння

Бронхіальна астма (БА) є важливою медико-соціальною проблемою сучасної педіатрії, бо на сьогодні, за матеріалами ВООЗ, є найбільш поширеною хронічною патологією у світі серед дитячого населення (WHO, 2020). Centers for Disease Control and Prevention відзначає, що кожен десятий школяр у Сполучених Штатах Америки хворіє на БА (CDC, 2019).

За даними офіційної статистики International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), Phase Three, що опубліковані у звіті ВООЗ Global Asthma Report (2018), поширеність БА у регіоні, що об'єднує Західну і Східну Європу (до якого належить Україна), серед дітей віком 6-7 років складає 8,7 %, віком 13-14 років - 9,7 %.

Станом на 2017 рік, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, загалом в Україні хворих на БА було 212 883, з них 37 427 - діти (17,5 %) (Міністерство охорони здоров'я України, 2019). Поширеність складала 4,91 на 1000 дітей (Волосовець та ін., 2020).

Однією з супутніх патологій, що може обтяжувати перебіг БА, є надлишкова маса тіла (НМТ) та ожиріння (ОЖ), що теж стрімко поширюються в останні десятиріччя. Згідно з даними МОЗ України, в нашій країні НМТ має 64% дорослого населення, а ОЖ – близько 30 % (Бекетова, 2017).

Група дослідників LBD Double Burden of Malnutrition Collaborators (2020), вивчивши світову поширеність НМТ серед дітей за період 2000-2017 років, наводить цифри зростання із 5,2 % (30 (22,8 – 38,5) млн. дітей) у 2000 році до 6,0 % (55,5 (44,8 – 67,9) млн. дітей) у 2017 році.

Епідеміологічне дослідження Alvarez Zallo, Aguinaga-Ontoso, Alvarez-Alvarez, Guillén-Grima, & Azcona San Julian (2017) серед 8607 іспанських дітей та підлітків виявило, що поширеність НМТ та ОЖ складає серед дітей 6-7 років відповідно 18,6 % та 5,2 %, а серед підлітків 13-14 років – 11 % та 1,1 %.

За оцінками UNICEF(2019), у Східній Європі (до якої належить Україна) майже 1 із 7 дітей до 5 років має НМТ, а тенденція поширення ОЖ у світі говорить про те, що до 2025 року кількість дітей із НМТ у віці до 5 років зросте до 43 мільйонів.

Поширеність БА, асоційованої з ОЖ, серед дітей теж значно зростає. Sharma et al. (2019), провівши систематичний огляд оприлюднених досліджень щодо коморбідного перебігу БА та ОЖ з використанням баз даних MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, PsycINFO, and Web of Science до січня 2018, виявили, що близько 15,9 % дітей, хворих на БА, мають НМТ і 16,6 % дітей – ОЖ. Longo et al. (2019) називають навіть вищі відсотки, а саме – 20 % НМТ та 30 % ОЖ.

За прогнозами Rastogi (2018), з часом, виходячи із аналізу темпів зростання частки поєднаного перебігу цих двох патологій у дітей, БА, що спричинена ОЖ, стане основним типом дитячої БА.

Обидва процеси, БА і НМТ та ОЖ, є хронічними, складними і багатофакторними за своєю природою. Поєднання БА з НМТ та ОЖ формує «хибне коло» в перебігу цих захворювань (Hampton, 2014). З одного боку НМТ та ОЖ, навіть за відсутності БА, веде до фізіологічних змін легеневої функції – дихальні м'язи гірше справляються з навантаженням, знижуються дихальні об'єми, швидше формується бронхообструкція і порушується механіка легень. З іншого боку, хворі на БА мають нижчу фізичну активність та регулярно приймають інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) в якості базисної терапії БА, що призводить до порушення вуглеводного обміну, збіднення кісткової тканини і зростання маси жирової тканини, замикаючи «хибне коло» у коморбідному перебігу БА та НМТ і ОЖ (Shan, Zhou, & Shang 2020; Величко, Пичугіна, Сандул, & Амірова, 2017; Abaza, El Arab, A, Mohamed, & El Arab, 2011).

Сьогодні НМТ та ОЖ вважається одним з основних ендогенних факторів ризику розвитку БА і погіршення контролю захворювання (Kim, Sutherland, &

Gelfand, 2014; Nagy, McGlumphy, Dopp, Lewis, & Hasson, 2020; Xu, Gilliland, & Conti, 2019; Deng, Ma, Yuan, Zhang, & Niu, 2019).

За результатами систематичного огляду та метааналізу оприлюднених результатів досліджень із електронних баз даних (а саме Web of Science, Pubmed, Scopus, Science Direct, ProQuest) до квітня 2017 Azizpour, Delpisheh, Montazeri, Sayehmiri, & Darabi (2018) виявили, що ризик розвитку БА у дітей та підлітків із НМТ був у 1,64 рази вищий, (OR = 1,64 (95 % ДІ : 1,13 – 2,38), а з ОЖ - навіть у 1,92 рази вищий OR = 1,92 (95 % ДІ: 1,39 – 2,65), ніж у дітей з нормальною масою тіла ($p < 0,01$ в обох випадках). Причому ОЖ є потенційно модифікованим фактором ризику БА (Boulet, 2013). А Lang et al. (2018) стверджують, що близько 10 % всіх випадків БА у дітей можна було б уникнути за відсутності НМТ та ОЖ.

НМТ та ОЖ згубно впливають на роботу легенів, проте конкретні закономірності такого впливу відрізняються у дітей та дорослих (Khalid, & Holguin, 2018). Специфіка впливу ОЖ на стан дихальних шляхів у дітей полягає в тому, що дитячий організм перебуває у процесі росту і розвитку. Встановлена принципова відмінність перебігу ОЖ у дорослих і дітей – якщо для дорослих ступінь ОЖ визначається гіпертрофією адипоцитів при відносно сталій їх кількості, то для дітей до 12 років адипоцити ще здатні до поділу, і збільшення обсягу жирової тканини, крім гіпертрофії, доповнюється ще і за рахунок гіперплазії адипоцитів (майже подвійне збільшення їх кількості при ОЖ) (Landgraf et al., 2015).

Однією із ознак розвитку, що можуть мати вплив на погіршення контролю БА, є дисанансис дихальних шляхів у ряду дітей з НМТ та ОЖ (невідповідність росту паренхіми легенів і калібру дихальних шляхів). Більше того, дослідження цих особливостей підтвердили, що дисанансис дихальних шляхів асоціювався із зменшенням реакції на терапію β_2 -агоністами тривалої дії (БАТД) та ІГКС (Forno et al., 2017). Для таких дітей основні показники спірометрії, що відображають стан дихальних шляхів при БА, це - нормальний або високий рівень форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), нормальний

рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), знижений менше 0,9 рівень індекса Тіффно (ІТ, співвідношення показників ОФВ1/ФЖЄЛ) (Yao et al., 2017). У дорослих з поєднаним перебігом БА та ОЖ про погіршення контролю БА свідчить стабільне зниження усіх трьох зазначених показників. Тому спірометрія не є досить чутливим інструментом для оцінки контрольованості та ефективності терапії БА для дітей з НМТ та ОЖ, на відміну від переконливості застосування цього методу дослідження у дорослих з подібним поєднаним перебігом захворювань (Jones et al., 2017).

В матеріалах GINA (2018), в переліку п'яти основних фенотипів астми, виділяють БА, поєднану з ОЖ, в особливий фенотип, що потребує подальшого вивчення щодо механізмів взаємовпливу та підходів до терапії.

Накопичені дані свідчать про те, що цей фенотип БА має чітко окреслені особливості та більш важкий перебіг, що проявляється більш частими загостреннями і зниженням контролю над захворюванням (Радченко, & Слаба, 2014; Di Genova, Penta, Biscarini, Di Cara, & Esposito, 2018). НМТ збільшує в 2 рази (а ОЖ збільшує в 2,7 разів) ризик гіперреактивності дихальних шляхів, незалежно від віку чи статі (Krystofová, Jesenák, & Bánovcin, 2011). Такі люди мають задишку в 2,5 рази частіше, використовують вищі дози контролюючих інгаляційних препаратів і бронходилататорів, потребують тривалішого перебування у відділеннях невідкладної допомоги лікарні, на відміну від осіб з БА, що мають нормальну масу тіла (Salah, Ragab, Mansour, & Taher, 2015; Y.Chen, Dong, Lin, & Lee, 2013; Z.Chen et al., 2017; Lugogo, et al., 2018; Sutherland, Goleva, Strand, Beuther, & Leung, 2008).

Проте є і окремі думки, що між БА і НМТ немає значної кореляції (Ruotsalainen, Hyvärinen, Saari, Piippo-Savolainen, & Korppi, 2013; Morishita, Strufaldi, & Puccini, 2015), що БА у осіб з НМТ та ОЖ іноді діагностують помилково через неправильну інтерпретацію шумного дихання, або ж якщо і визнається вплив ОЖ на розвиток БА, то лише як значно відтермінований результат (Green, 2014).

Поява різних, часом протирічних, думок про характер взаємовпливу БА та НМТ пояснюється тим, що дані про самі механізми впливу НМТ та ОЖ на ризик розвитку БА і її перебіг чітко не визначені, носять гіпотетичний характер (Ali, & Ulrik, 2013).

Звичайна клініко-лабораторна оцінка стану дихальних шляхів та маркерів запалення надає цінну інформацію про стан ураженої системи органів, але вона не фіксує функціональні порушення (фізичні, емоційні та соціальні), важливі для пацієнтів з БА у їх повсякденному житті, такі, що визначають їх якість життя (ЯЖ) (Juniper et al., 1996).

ВООЗ визначає ЯЖ як сприйняття індивідами своєї життєвої позиції в контексті культури та систем цінностей, в яких вони живуть, і відповідно до своїх цілей, очікувань, стандартів та проблем. Це широке поняття, яке комплексно впливає на фізичне здоров'я людини, психологічний стан, особисті переконання, соціальні відносини та їх зв'язок із важливими особливостями свого оточення (WHO, 2018). Методологія досліджень ЯЖ має ґрунтуватися на принципах доказової медицини, що особливо важливо при оцінці суб'єктивної думки людини; результати, отримані на основі використання міжнародних стандартів, можна вважати такими, що відповідають сучасним вимогам (Клименко, & Карпушенко, 2014). В дослідженнях, у яких фігурує окрема алергологічна нозологія, краще використовувати спеціальні (disease-specific) варіанти опитувальників, адже вони є більш чутливими та специфічними (Chernyshov et al., 2019; Ткаченко, 2013).

Все більше визнається, що для оцінки терапевтичних втручань при БА слід враховувати і оцінку позитивних змін у ЯЖ пацієнтів (Wilson et al., 2012). Підтверджено, що супутні НМТ та ОЖ, які обтяжують перебіг хронічних патологічних станів дорослих пацієнтів, істотно погіршують ЯЖ (Karyani, Matin, Gebru, Dizaj, & Rezaei, 2019).

Обмежені педіатричні дослідження ЯЖ дітей, які страждають на БА, поєднану із ОЖ, у порівнянні з БА на тлі нормальної маси тіла містять висновки, що часом протирічать одне одному (Manion, & Velsor-Friedrich, 2017;

van Gent et al., 2007; Lang, Hossain, & Lima, 2015). Тому доцільним є проведення подальших досліджень, щоб оцінити, як коморбідний перебіг БА та ОЖ впливає на ЯЖ дітей із БА. Метою лікування БА слід вважати підвищення ЯЖ хворої дитини на тлі позитивної клінічної динаміки.

Отже, літературні дані свідчать про наявність особливостей перебігу БА на тлі НМТ та ОЖ у дорослих, серед яких більш важкий перебіг БА з частішими загостреннями і гіршим контролем над захворюванням, використанням вищих доз ІГКС і бронхолітиків, частіші госпіталізації, потреба в тривалішому перебуванні у відділеннях невідкладної допомоги, вищі ризики ускладнень БА, гірша ЯЖ пацієнтів. Щодо дітей на сьогодні питання особливостей впливу НМТ та ОЖ на клінічний перебіг БА залишається маловивченим та потребує подальших досліджень (Купкіна, 2020а).

1.2. Сучасні уявлення про механізми взаємовпливу бронхіальної астми з надлишковою масою тіла та ожирінням

На рис.1.1. представлені основні патогенетичні механізми обтяження клінічного перебігу БА поєднаної з НМТ та ОЖ, що розглядаються на сьогодні в науковій літературі. Серед них: механічний вплив жирової тканини на грудну клітку, оксидативний стрес (ОС), додаткова коморбідність (гастроєзофагеальнорефлюксна хвороба (ГЕРХ), синдром обструктивного апное-гіпопное сну (СОАГС)), генетичні фактори, низькорівневе хронічне метаболічне запалення (Krystofová, Jesenák, & Bánovcin, 2011; Boulet, 2013; Farah., & Salome, 2012; Carpaij, & van den Berge, 2018).

Проте питання щодо чіткого причинно-наслідкового зв'язку впливу зазначених механізмів на контрольованість БА цього фенотипу залишається відкритим.

Механічний вплив НМТ та ОЖ на функціонування легень реалізується шляхом прямого тиску великої маси підшкірно-жирової клітковини на грудну клітку, передню черевну стінку, надлишковим відкладанням жирової тканини на діафрагмі.

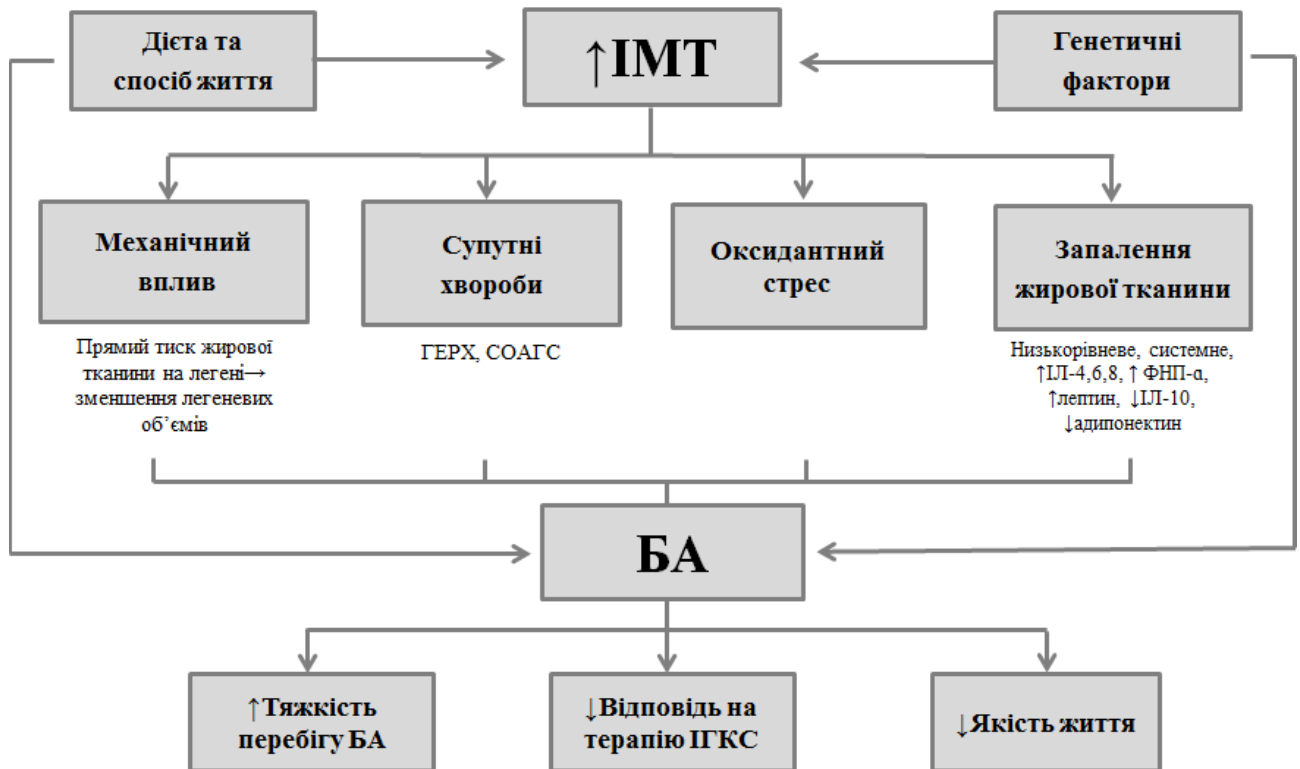


Рис. 1.1. Механізми обтяжливого впливу ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми.

Жирові відкладення можуть депонуватися в підшкірній клітковині, навколо внутрішніх органів, утворюючи ектопічні вогнища (Фомина, Горячкина, Алексеева, & Бобрикова, 2014).

Надлишок жирової тканини в середостінні призводить до зниження рухомості легень, в черевній порожнині – сприяє розвитку дисфункції діафрагми внаслідок обмеження її екскурсії. При відкладанні жиру навколо ребер знижується розтяжність стінок грудної клітки та підвищується опірність дихальних шляхів і, таким чином, утруднюється збільшення її об'єму при вдиханні. Це призводить до скорочення гладких м'язів і гіперреактивності бронхів, зменшення калібру і звуження просвіту дихальних шляхів (Bates, 2016; Nakala, Stenius-Aarniala, & Sovijärvi, 2000). У дітей з ОЖ спостерігається також гіперплазія клітин, збільшення альвеол і зменшення площі поверхні альвеол (Abaza, El Arab, A, Mohamed, & El Arab, 2011).

Життєва ємність легень при НМТ та ОЖ знижується через те, що відкладений в черевній порожнині жир призводить до підвищення внутрішньочеревного тиску і стиснення діафрагми. Доля кисню, витраченого на роботу дихання, у нормі складає всього 3 % кисню, що надходить в організм при диханні, а при ОЖ вона може сягати 15 % (Яшина, & Ищук, 2011). Таким чином, значна частка кисню не приймає участі в обміні речовин.

Спірографічно у пацієнтів зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) знижується величина показників функції зовнішнього дихання (ФЗД): дихальний об'єм, ОФВ₁, життєва ємність легень, ФЖЄЛ (Gupta, Lodha & Kabra, 2018).

Порушення ФЗД відбувається за змішаним типом: внаслідок зниження легеневих об'ємів формується рестриктивний компонент, а за рахунок звуження дистальних відділів дихальних шляхів – обструктивний (Победенная & Ярцева, 2014; Krystofová, Jesenák, & Bánovcin, 2011).

Вважається, що це одна з причин наявності важких, неконтрольованих, резистентних до терапії форм БА у людей, які страждають ОЖ з дитинства.

У ряді досліджень показано, що зниження маси тіла сприяє збільшенню показників ФЗД (Krystofová, Jesenák, & Bánovcin, 2011; Novosad, Khan, Wolfe, & Khan, 2013). Щодо бронхіальної прохідності найбільша позитивна динаміка спостерігається на рівні дрібних бронхів. При зниженні маси тіла також зазнають змін транспульмональний тиск і еластичні властивості легень (Nakala, Stenius-Aarniala, & Sovijärvi, 2000).

Важливою патогенетичною ланкою БА та ОЖ, є ОС, який визначається як дисбаланс між генерацією активних форм кисню та детоксикацією антиоксидантною системою з переважанням першої (Ali, & Ulrik, 2013; Novosad, Khan, Wolfe, & Khan, 2013; Dixon, & Poynter, 2016; Jesenak, Zelieskova, & Babusikova, 2017).

Факторами, що впливають на зміну структури та функції дихальних шляхів при БА у поєднанні з ОЖ, є підвищений оксидативний стрес, пов'язаний із зменшенням оксиду азоту в дихальних шляхах. Оксид азоту виконує важливі

бронхорозширювальні та гомеостатичні функції в дихальних шляхах, тому в контексті ожиріння зменшення оксиду азоту може мати патогенні наслідки.

Є гіпотези, що ОС при ОЖ може бути спричинений гіперглікемією, гіперлептинемією, гіперліпідемією і наявністю хронічного запалення. Цей процес супроводжується підвищенням утворенням активних форм кисню, сприяє підвищенню активності перекисного окиснення ліпідів і викликає зниження активності антиоксидантного захисту організму. У хворих на БА доведений безпосередній вплив процесів перекисного окиснення ліпідів у формуванні бронхообструкції, причому інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів зростає зі ступенем важкості БА (Победенная & Ярцева, 2014).

ОС стимулює утворення ряду протеолітичних ферментів (матриксні металопротеїнази, хімазо-хемотрипсिनподібна серинова протеїназа, катепсин G), які пошкоджують ендотелій судин малого кола кровообігу та інтерстицію легеневої тканини. Наявність одночасно епізодичної бронхіальної обструкції при БА та постійного порушення ФЗД, зумовленого ОЖ, сприяє поглибленню гіпоксії і наростанню ОС (Jesenak, Zelieskova, & Babusikova, 2017).

Зміни в харчуванні, зокрема недостатність у раціоні харчування продуктів, що містять антиоксиданти: фруктів, овочів і бобових та недостатність магнію в організмі, можуть сприяти збільшенню ОС та зниженню біодоступності оксиду азоту в дихальних шляхах, що призведе до розвитку захворювань дихальних шляхів при ОЖ (Dixon, & Poynter, 2016; Марушко & Гищак, 2016; Величко, Пичугіна, Сандул, & Амірова, 2017).

Важливим моментом поєданого клінічного перебігу БА, НМТ та ОЖ є наявність додаткових супутніх захворювань, особливо таких, як ГЕРХ і СОАГС, кожне з яких саме по собі обтяжує перебіг БА.

Частота ГЕРХ збільшується зі зростанням ІМТ (Победенная & Ярцева, 2014). Поширеність ГЕРХ серед дорослого населення складає 10 – 20 %, а серед хворих на БА - від 12 до 85 % (Фещенко, Яшина, & Опимах, 2014). Andersen, Holm, & Ноттє (2019) відзначають, що поширеність СОАГС у їх дослідженні

серед дітей із НМТ та ОЖ була значно вищою, порівняно з дітьми з нормальною масою тіла, і становила 44,6 % проти 9,1 % ($p = 0,0002$).

З одного боку, ГЕРХ підвищує частоту появи бронхообструкції у хворих БА шляхом активації шлунковим вмістом стравохідно-шлункового рефлюксу і стимуляції блукаючого нерва, а також шляхом безпосередньої мікроаспірації вмісту шлунка, що приводить до ексудативного запалення слизової оболонки бронхів і гіперреактивності бронхів, і, як наслідок, - виникають розлади центральної регуляції дихання (Gupta, Lodha & Kabra, 2018). З іншого боку, наявність БА призводить до розвитку і підтримки шлунково-стравохідного рефлюксу через зростання тиску між грудною кліткою і черевною порожниною. Терапія БА (зокрема, сальбутамолом та теофілінами) сприяє зниженню тонусу нижнього стравохідного сфінктера і підтриманню ГЕРХ (Победенная & Ярцева, 2014).

Спільне в патогенезі ОЖ і СОАГС - це стан системної запальної відповіді. СОАГС є самостійною причиною ендотеліальної дисфункції внаслідок надмірної симпатичної активації, ОС, через повторювану гіпоксію та реперфузію, синтез високих рівнів прозапальних цитокінів (Andersen., Holm, & Номøе, 2019).

Dixon et al., 2011, порівнюючи вплив ГЕРХ та СОАГС на перебіг БА, поєднаної із ОЖ у дорослих, прийшли до висновку, що саме СОАГС, але не ГЕРХ, може суттєво сприяти поганому контролю БА у пацієнтів із ОЖ.

Ще один механізм взаємообтяжливого впливу – те, що приблизно 8 % генетичної інформації перетинається у осіб, хворих БА та ОЖ (Baruwa, & Sarmah, 2013). При проведенні ряду досліджень були ідентифіковані регіони в геномі, що можуть містити гени, які призводять до формування обох патологічних станів: ген β_2 -адренергічного рецептора та глюкокортикоїдного рецептора; гаплотипи гена фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) і ген лімфотоксину- α ; ген рецептора вітаміну D; ген протеїнкінази C- α (Forno et al., 2011; Lang, 2012). На сьогоднішній день результати вказують на різні потенційні генетичні фактори, пов'язані з реакцією на ІГКС, які можна

використовувати для прогнозування індивідуальної терапевтичної відповіді (Duong-Thi-Ly et al., 2017). Так, доведено роль *bc11* поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора щодо виникнення ОЖ, БА та зменшення відповіді на терапію ІГКС (Кмита, & Орловський, 2015). Тривають клінічні випробування і їх результати дуже очікуються.

Таким чином, генетичні чинники важливі в патогенезі алергії, проте надійні генетичні маркери імуноглобулін Е - сенсibiliзації поки не ідентифіковані. І хоча певну кількість «генів-кандидатів» вже визначено, роль у патогенезі захворювання жодного з них ще достеменно не підтверджена (Шарікадзе & Охотнікова, 2017).

На сьогодні найбільшу вагу з-поміж інших патогенетичних механізмів обтяження БА супутнім ОЖ, має імунологічна теорія, котра базується на ключовій ролі прозапальних і протизапальних адипокінів в патогенезі даного фенотипу БА (Mohan, Grace, Wang, & Lugogo, 2019).

Жирова тканина у наш час розглядається не як пасивний склад енергії, а як важливий ендокринний орган, що має ендо-, ауто- і паракринні функції, виробляє ряд цитокінів з про- і протизапальним ефектом та гормонів, які регулюють обмін речовин та імунну відповідь (Abaza, El Arab, A, Mohamed, & El Arab, 2011). Дисбаланс продукції адипокінів у бік прозапальних може бути чинником підтримки системного запалення, що відіграє важливу роль в поєднанні БА і ОЖ (Конищева, Гервазієва, & Мазуріна, 2019; Krasteva, Shentov, Ruseva, Petrova, & Petkov, 2018; Salah, Ragab, Mansour, & Taher, 2015).

Таким чином, згідно з літературними даними, основними відомими патогенетичними механізмами впливу НМТ та ОЖ на перебіг БА є: механічний вплив жирової тканини на грудну клітку, ОС, додаткова коморбідність (ГЕРХ, СОАГС), генетичні фактори, низькорівневе хронічне системне запалення, зумовлене надлишковою жировою тканиною. Останній механізм дії буде розглянуто більш докладно.

1.3. Роль хронічного метаболічного запалення у патофізіології бронхіальної астми.

Жирова тканина виробляє ряд вільних жирних кислот та цитокінів: прозапальних медіаторів - С-реактивний білок (СРБ), ФНП- α , еотаксин, білок-трансформуючий фактор росту TGF- β 1, інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-13; інгібітор активатора плазміногену-1; протеїн, стимулюючий ацетилювання; а також адипокіни, такі як лептин і адипонектин, які можуть мати синергетичний негативний вплив на дихальні шляхи (Canöz, Erdenen, Uzun, Mūderrisoglu, & Aydin, 2008; Яшина, & Ищук, 2011; Wendell, Baffi, & Holguin, 2014).

Запалення жирової тканини має патогенетичне значення в розвитку БА, оскільки медіатори запалення, виділені жировою тканиною, з одного боку, можуть модулювати імунні реакції в легенях; з іншого боку, хронічне стійке, хоча й низькорівневе, запалення жирової тканини впливає на готовність дихальних шляхів до розвитку обструкції (Kim, Sutherland, & Gelfand, 2014).

При ОЖ жирова тканина гіпертрофується та інфільтрується прозапальними макрофагами, розвивається її фіброз, зміни мікроциркуляції У осіб з НМТ та ОЖ, навіть при відсутності будь-яких інших запальних захворювань, є хронічне, низькорівневе системне запалення, яке характеризується підвищенням циркулюючих лейкоцитів і концентрацій цитокінів у сироватці крові, цитокінових рецепторів, хемокінів і білків гострої фази. Цьому запаленню також притаманна відсутність його клінічних проявів (Sismanopoulos et al., 2013; Salah, Ragab, Mansour, & Taher, 2015; Periyalil et al, 2018).

Наявність коморбідності ОЖ, з одного боку, посилює імунні порушення у пацієнтів з БА, що призводить до неефективності стандартного базисного лікування і створює умови до застосування додаткових лікарських препаратів. З іншого боку, у хворих на ОЖ виявляється посилення імунних реакцій, опосередкованих Т-хелперами (Th) 2 типу під впливом постійного надмірного синтезу ІЛ-6 (Kuruvilla, Lee F, & Lee G, 2019).

Секреція цитокінів веде до зміщення від протизапальних макрофагів 2 типу до активації прозапальних макрофагів 1 типу і від запалення, опосередкованого Т-лімфоцитами хелперами (Th) 2 типу, до підвищення ролі Th1, Th17 та CD8 + CTL (Yuan et al., 2018; Rastogi, 2020).

Зміщення адаптивних імунних реакцій до Th1 підтверджено у дорослих, але у дітей також трапляються і поєднання ОЖ з atopічною БА (Miethe et al., 2018).

Запальні фактори розповсюджуються з жирової тканини в кров'яне русло і потім досягають легень, спричиняючи запалення і гіперчутливість дихальних шляхів. Показано, що наявність БА на тлі ОЖ характеризується збільшенням кількості нейтрофілів у дихальних шляхах. В додаток до цього ІЛ-17, ІЛ-6 та ФНП- α , які секретуються Th17, захоплюють та активують нейтрофіли у легенях. В харкотинні хворих з БА поєднаної з ОЖ виявлена незначна кількість еозинофілів та багато нейтрофілів, що дозволяє припустити, що БА, поєднана з ОЖ, може бути алерген-незалежною (Telenga et al., 2012; Yuan et al., 2018).

Так, Lugogo et al., 2018 досліджуючи у трьох вагових групах дорослих хворих на БА – нормальної маси тіла, НМТ та ОЖ кореляційні зв'язки загальноприйнятих біомаркерів еозинофільного запалення, а саме імуноглобулін Е, FeNO та кількість еозинофілів у крові та харкотинні, встановили, що із збільшенням ІМТ біомаркери еозинофільного запалення погано корелюють як між собою, так і з запальним станом, тому вони дійшли висновку про слабку прогностичну цінність маркерів еозинофілії за умов наявності ОЖ, особливо у пацієнтів із легким та середнім ступенем захворювання.

Механізм нееозинофільного запалення до кінця не зрозумілий, вважається, що його розвиток відбувається внаслідок активації Th1-лімфоцитів у дихальних шляхах. Це призводить до активації ядерного фактора та подальшої продукції первинно активованими клітинами бронхіального дерева (макрофагами та моноцитами) прозапальних цитокінів (ФНП- α , інтерферон- γ , ІЛ-6, 8, 10, 12) (Pelaia et al., 2015). Активація цих ензимів обумовлює бронхіальну обструкцію

внаслідок спазму дихальних м'язів, розвитку набряку слизової оболонки бронхів через вихід рідини і білка з судин, а також збільшення секреції мокротиння (Mizernitskiy, 2020).

Зазначені цитокіни активують міграцію нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів у дихальні шляхи, стимулюють продукцію імуноглобулінів G. Основним хемокіном неозинофільного запалення наразі вважають ІЛ-8, який не лише підвищує рекрутизацію нейтрофілів, сприяє їх міграції та інфільтрації ними стінки бронхів, але й потенціює вихід із гранулоцитів потужних прозапальних цитотоксичних речовин, зокрема мієлопероксидази і катіонних білків, що спричиняють пошкодження тканин, та лейкотрієну (ЛТ) В4, який підвищує реактивність дихальних шляхів (Wood et al., 2012).

Нейтрофільне запалення при БА пов'язано також із підвищенням синтезу ЛТ (Lang, 2014). ЛТ беруть участь у формуванні та підтримці запалення при БА і посилено продукуються у огрядних пацієнтів з БА (Peters-Golden et al., 2006; Yadav & Srivastava, 2015). Однією з груп ендогенних медіаторів запалення є цистеїнілові лейкотрієни (цис-ЛТ) - речовини ліпідної природи, що синтезуються опасистими клітинами і альвеолярними макрофагами з арахідонової кислоти за участю 5-ліпоксигенази і пептидаз. Прозапальні ефекти цис-ЛТ опосередковуються шляхом їх зв'язування з рецепторами 1-го субтипу на клітинах запалення (еозинофілах, моноцитах, макрофагах, В-лімфоцитах), плюрипотентних гемопоетичних стовбурових клітинах CD34 +, перибронхіальних клітинах гладеньких м'язів. ЛТ впливають на дозрівання дендритних клітин, що беруть участь в алергічній сенсibiliзації, сприяють гіпертрофії і ремоделюванню гладенької мускулатури бронхів, надають аутокринну і паракринну дію на цис-ЛТ-рецептори 1-го субтипу клітин запалення в легенях, розширюючи їх популяцію. Бронхоконстрикція під впливом ЛТ приблизно в 1 000 разів сильніше, ніж від гістаміну, що підкреслює важливість цих медіаторів у патофізіологічному механізмі БА (Просветов, Барінов, & Боев, 2017).

Найбільшу увагу привертають зміни цистеїнових ЛТ 4-ї та 5-ї серій (С, D, E та ін.) (Coffey, Torretti, & Mancuso, 2015). В лейкоцитах дітей, хворих на БА, збільшується синтез прозапальних сульфідопептидних ЛТ 4-ї серії, LTC₄ та LTE₄, а при наявності ОЖ ще й збільшується рівень LTD₄ та змінюється співвідношення між ЛТ 4-ї та 5-ї серій, а також між окремими видами сульфідопептидних (С, D, E) та нессульфідопептидних (В) ЛТ, які синтезуються нейтрофільними лейкоцитами (Победенная & Ярцева, 2014). Відмічається позитивна кореляція рівня цитокінів в крові і цис-LTE₄ в сечі з ІМТ при БА (Berthon, Macdonald-Wicks, Gibson, & Wood, 2013).

Отже, у хворих на БА з НМТ та ОЖ в патогенезі наявне додаткове метаболічне запалення нейтрофільного характеру, обумовлене активністю надлишкової жирової тканини, що погіршує контроль БА за допомогою ІГКС, які є «золотим стандартом» базисної терапії atopічної БА, проте не мають суттєвого впливу на синтез ЛТ (Волосовець, Кривопустов, & Купкіна, 2018).

Питання визначення специфічних для поєданого перебігу БА та ОЖ медіаторів та біомаркерів низькорівневого системного запалення, яке погіршує контроль БА, і досі залишається відкритим, однак потенційну роль адипонектину та лептину продемонстровано цілим рядом досліджень (Mohanan, Tapp, McWilliams, & Dulin, 2014; Pérez-Pérez, Sánchez-Jiménez, Vilariño-García, & Sánchez-Margalet, 2020).

Лептин – пептидний гормон, що продукується жировою тканиною. В фізіологічних умовах лептин регулює енергетичний обмін («гормон голоду»), кровотворення, термогенез, репродукцію та ангиогенез. Лептин та рецептори до лептину експресуються клітинами легень людини, у тому числі епітеліальними клітинами, пневмоцитами II типу і макрофагами (Kim, Sutherland, & Gelfand, 2014; Krystofová, Jesenák, & Bánovcin, 2011).

Хоча лептин первинно був описаний як «гормон антиогрядності», сприяючий зниженню маси тіла, однак дослідження показали різке його збільшення у в сироватці крові осіб з ОЖ (Guler et al., 2004; Kilic, Oguzulgen, Bakir & Turktas, 2011; Grotta et al., 2013; Kim, Sutherland, & Gelfand, 2014; Salah,

Ragab, Mansour, & Taher, 2015; Huang et al., 2017; Bordini et al., 2017; Al Mamoori, Ewadh, & Alqaysi, 2017; Liu et al., 2018; Li et al., 2019; Al-Ayed et al., 2019; Конищева, Гервазиева, & Мазурина, 2019).

Лептин - це адипокін, що відіграє при ОЖ подвійну роль: як гормон та як цитокін (Bantulà, Roca-Ferrer, Arismendi, & Picado, 2021).

Визначено наступні функції лептину та механізми його дії, що забезпечують його патогенетичну роль у багатьох хворобах, зокрема суттєві для БА з ОЖ:

1) як гормону: центральна регуляція апетиту, відчуття насиченості; регуляція рівня продукції інсуліну, тригерний фактор статевого дозрівання;

2) як цитокіну: участь у патогенезі синдрому системного запалення через вплив на функцію Т-лімфоцитів, стимуляцію синтезу та активацію цитокінів ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ФНП- α , що сприяють патогенезу БА, та вивільнення альвеолярними макрофагами і лімфоцитами оксиду азоту; збільшення кальцифікації клітин судинної стінки і тромбозу, сприяння посиленню агрегації тромбоцитів; посилення продукції активних форм кисню, що призводить до системного ОС; регуляція гомеостазу жирних кислот та захист клітин від накопичення ліпідів (Youssef, Elbehidy, Shokry, & Elbehidy, 2013; Elngar, Osama, Mamdouh, & Hassan, 2019). Прозапальний адипокін лептин є структурно гомологічним до ІЛ-6, збільшує хемотаксис і фагоцитоз (Gupta, Lodha & Kabra, 2018).

Ряд клінічних досліджень, вивчаючи роль лептину як запального медіатора при БА, підтвердили наступне:

- підвищені рівні лептину спостерігались при БА навіть за нормальної маси тіла (Guler, 2004; Berthon, 2013; L.Zhang, Yin, H.Zhang, Zhong, & J.Zhang, 2017);

- серед осіб, що хворі на БА, більш високі рівні лептину спостерігаються у осіб з ОЖ (Grotta et al., 2013; Abdul Wahab, Maarafiya, Soliman, Younes, & Chandra, 2013; Al Mamoori, Ewadh, & Alqaysi, 2017; Huang et al., 2017; Liu et al., 2018; Конищева, Гервазиева, & Мазурина, 2019; Pérez-Pérez, Sánchez-Jiménez, Vilariño-García, & Sánchez-Margalet, 2020);

- підвищені рівні лептину у дітей з поєднаною патологією сприяли більш вираженим симптомам БА і зменшенню функції легень в порівнянні з такими у дітей, що страждають на БА, але без НМТ (Youssef, Elbehidy, Shokry, & Elbehidy, 2013; Salah, Ragab, Mansour, & Taher, 2015).

Експериментально (Приступа, & Фадеева, 2012; Newson, et al., 2014; Nasiri Kalmarzi et al., 2017) доведено прозапальні властивості лептину, а саме: підсилює активацію еозинофілів, нейтрофілів, макрофагів (посилення фагоцитарної активності) через диференційовані внутрішньоклітинні сигнальні каскади; сприяє хемоатракції нейтрофілів та міграції еозинофілів у вогнище запалення; індукує вивільнення цистеїнових лейкотрієнів; індукує підвищення продукції ІЛ-1 β , ІЛ-3, ІЛ-6 та ФНП- α , хемокінів ІЛ-8, хемоатрактантного протеїну моноцитів; підсилює експресію клітинних маркерів активації CD25, CD38, CD69 на лімфоцитах і молекул адгезії ICAM-1, CD18 на поверхні еозинофілів; зниження активності та проліферації регуляторних Т-лімфоцитів (Фадеева, 2008; Абатуров, & Нікуліна, 2020).

Sun, Dragon, Becker, & Gounni, 2013 виявили, що лептин сприяє виживанню нейтрофілів, гальмуючи їх апоптоз, тим самим підтримуючи та посилюючи запалення дихальних шляхів.

Таким чином, лептин має системну прозапальну дію, яка може сприяти, принаймні частково, розвитку БА. Підвищення лептину крові може бути маркером більш вираженої обструкції та запалення на всіх рівнях дихальних шляхів у пацієнтів з БА та НМТ (Мокина, Вершинина, & Ревякина, 2012).

Рядом досліджень продемонстровано, що реактивність дихальних шляхів суттєво пов'язана з експресією лептину у вісцеральному жирі, і лептин може бути важливим медіатором захворювання дихальних шляхів при ОЖ не тільки через посилення запалення дихальних шляхів, але й через прямий вплив на дихальні шляхи (Sideleva et al., 2012; Nasiri Kalmarzi et al., 2017).

На думку Elngar, Osama, Mamdouh, & Hassan, 2019, високі рівні лептину можуть слугувати не тільки маркерами тяжкості астми у дітей, що страждають ОЖ, але й, можливо, потенційними майбутніми терапевтичними цілями.

Адипонектин – гормон жирової тканини, що позитивно впливає на обмін ліпідів і вуглеводів, має антиатерогенні властивості. При голодуванні чи зниженні маси тіла на фоні гіпокалорійної дієти у таких осіб рівень цього гормону значно підвищується (Salah, Ragab, Mansour, & Taher, 2015; Победенная & Ярцева, 2014). Адипонектин є також протизапальним адипокіном, що пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, може індукувати адгезію моноцитів та інгібувати експресію прозапальних генів у різних видах клітин (Kim, Sutherland, & Gelfand, 2014). Адипонектин стимулює синтез оксиду азоту ендотелієм судин і виступає одним із захисних факторів ендотелію судин і міокарду в умовах ОС при ОЖ (Победенная & Ярцева, 2014).

У осіб з ОЖ рівень продукції адипонектину знижується, і це зумовлює пошкодження ендотелію та розвиток системного хронічного запалення, яке ускладнює перебіг БА у осіб з ОЖ, стимулюючи розвиток БА (Abaza, El Arab, A, Mohamed, & El Arab, 2011; Krystofová, Jesenák, & Bánovcín, 2011).

Проте, Esteban-Gorgojo, Antolín-Amérigo, Domínguez-Ortega, & Quirce, 2018, проаналізувавши наукову літературу щодо біомаркерів неезинофільної БА, поєднаної із ОЖ у дорослих, дійшли висновку, що адипонектин сам по собі не є оптимальним біомаркером, але, можливо, таким може виступати його співвідношення із лептином. Інші біомаркери, такі як еотаксин або резистин, вони вважають не достатньо переконливими на сьогодні.

L. Zhang, Yin, H. Zhang, Zhong, & J. Zhang (2017) на основі метааналізу 53 досліджень баз MEDLINE, Cochrane, EMBASE and CINAHL Plus періоду до 2015 року, що оцінювали зв'язок рівня лептину та адипонектину в сироватці крові хворих з діагнозом БА у двох вікових групах – до 18 років та старших 18 років, встановили певні особливості. А саме: вищі рівні сироваткового лептину, пов'язані з БА незалежно від віку, а от низькі рівні адипонектину при БА характерні лише для дорослих, тому для дітей із поєднаним перебігом БА та ОЖ він не має такої ваги у якості біомаркера, як лептин.

Тому, на нашу думку, слід при оцінці ефективності терапії БА у осіб з ОЖ враховувати рівень сироваткового лептину.

1.4. Особливості патогенетичної терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням

У хворих на БА з НМТ та ОЖ в патогенезі наявне додаткове системне запалення нейтрофільного характеру, обумовлене надлишковою жирною тканиною, яке погіршує контроль БА за допомогою ІГКС, які є «золотим стандартом» базисної терапії БА (Волосовець, Кривоустов, & Купкіна, 2018).

Сьогодні базисна терапія БА у дітей проводиться згідно Наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» (Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, 2013).

НМТ та ОЖ зменшують ефективність базисної терапії БА ІГКС та їх комбінацією з БАТД та теофілінами. Це підтверджується меншим зростанням ОФВ₁ у відповідь на лікування, нижчим контролем БА за допомогою ІГКС та БАТД, а також при важкій БА зниженою відповіддю на терапію системними глюкокортикостероїдами та альбутеролом, частішими загостреннями БА та госпіталізаціями (Forno, et al., 2011; Кмита, & Орловський, 2015; Goleva, Covar, Martin, & Leung, 2016; Tashiro et al., 2020; Kyler, Wagner, Hosey-Cojocari, Watt, & Shakhnovich, 2019).

Зменшення ефективності базисної терапії БА у осіб з НМТ та ОЖ пов'язують з наявністю додаткового неатопічного Th1 - опосередкованого системного запалення, підтримуваного активними речовинами, які виробляє жирова тканина (Rastogi, 2018). Така обмежена ефективність спонукає до підвищення дозування.

Підвищення дози препаратів (ІГКС та комбінації ІГКС з БАТД чи ІГКС з теофілінами) збільшує ризик побічних ефектів, особливо якщо їх призначають у великих дозах протягом тривалого періоду часу.

На рис.1.2. Timmermans, Souffriau, & Libert (2019) представлені основні побічні ефекти, пов'язані з терапією глюкокортикоїдами (насамперед системними). Автори відзначають також, що резистентність до такої терапії

(що носить частково генетичний характер) зустрічається у 4–10 % хворих на БА.

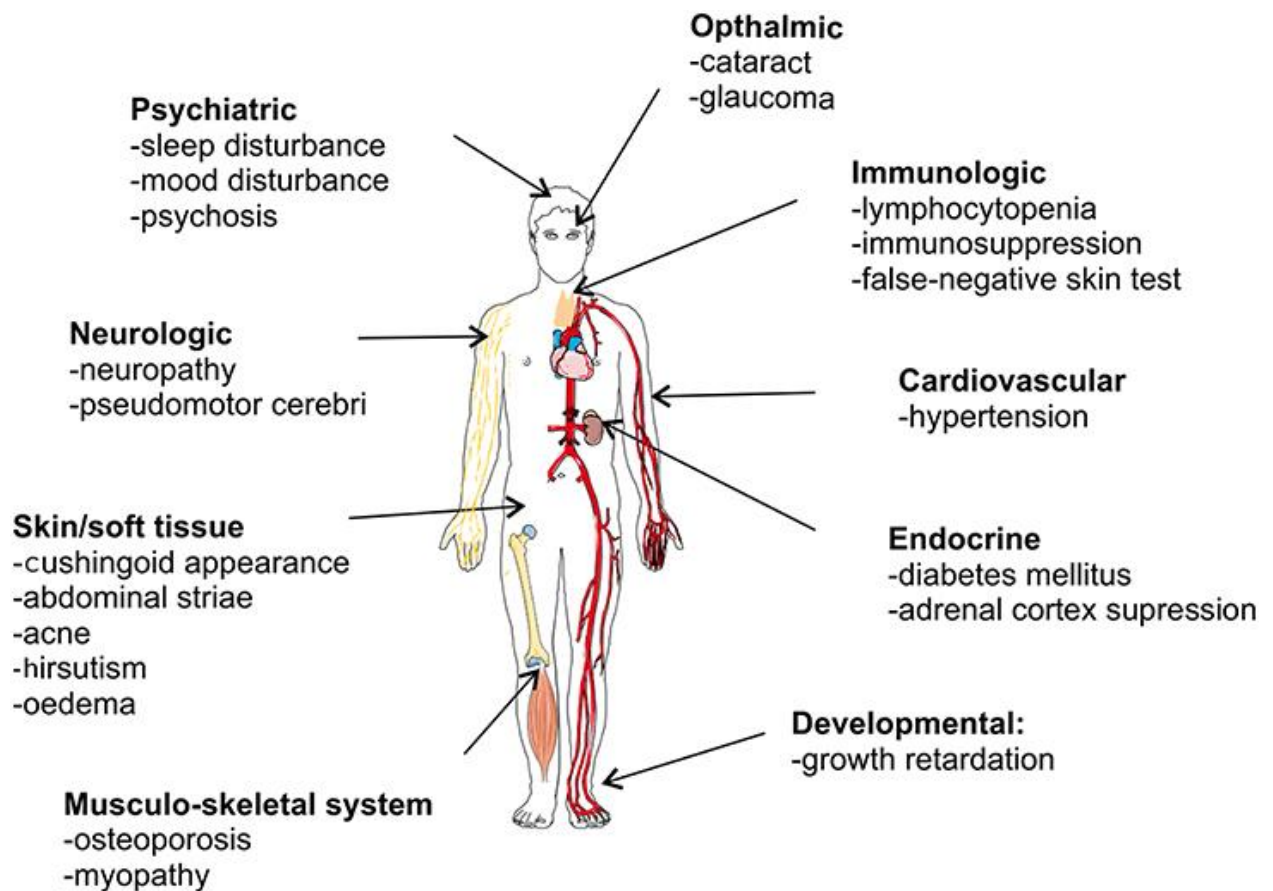


Рис. 1.2. Несприятливі побічні ефекти глюкокортикостероїдної терапії (Timmermans, Souffriau, & Libert, 2019).

Окрім цього, терапія високими дозами глюкокортикостероїдів може призводити до додаткової зміни характеру запалення в бік нейтрофільного типу, бо вони здатні гальмувати апоптоз нейтрофілів (Pelaia et al., 2015).

Виходячи з того, що НМТ та ОЖ у хворого на БА ускладнює перебіг захворювання та потребує додаткового нарощування навантаження глюкокортикостероїдами, розглядаються два основних шляхи модифікації терапії: 1) зниження НМТ, як фактора, що погіршує контроль над захворюванням; та 2) підбір терапевтичних засобів, що доповнювали би або частково заміняли терапію глюкокортикостероїдами, нівелюючи негативний вплив НМТ та ОЖ на ефективність їх застосування.

Слід відмітити, що перший шлях покращення контролю БА, а саме зниження маси тіла хворих, відзначений у рекомендаціях GINA (2020) із рівнем доказовості В (Global Initiative for Asthma, 2020, p.67). Рядом досліджень продемонстровано, що зниження маси тіла призводить до поліпшення легеневої функції, підвищення показника $ОФВ_1$, зниження частоти загострень, зниження потреби в прийомі пероральних глюкокортикостероїдів і поліпшення ЯЖ пацієнта (Nakala, Stenius-Aarniala, & Sovijärvi, 2000); Juel, & Ulrik 2013; Okoniewski, Lu, & Forno, 2019).

У літературі розглядаються такі безпосередні шляхи зниження маси тіла хворого як: 1) бариатрична хірургія; 2) медикаментозне лікування; 3) дієтотерапія у поєднанні зі збільшенням фізичної активності (Волосовець, Кривопустов, & Купкіна, 2017).

Щодо бариатричної хірургії, Dixon A.E., ще 1999 року, вивчаючи питання впливу на перебіг БА втрати маси тіла за допомогою бариатричної хірургії, відзначає у своїх пацієнтів істотне поліпшення прохідності дихальних шляхів та підвищення чутливості до лікування метахоліном через 12 місяців після операції (Novosad, Khan, Wolfe, & Khan, 2013). На підтримку позитивного впливу бариатричної хірургії американські вчені з Массачусетського госпіталю Hasegawa, Tsugawa, Chang, & Camargo (2015) провели масштабне дослідження 2261 пацієнтів віком від 18 до 54 років, що страждали на БА поєднану з ОЖ, з регіонів Каліфорнія, Флорида, і Небраска, порівнюючи їх стан до бариатричної операції та через 12 місяців після операції, і повідомляють, що бариатрична хірургія може значно знизити ризик загострень у огрядних пацієнтів з БА та сприяти значному поліпшенню стану контролю БА.

Проте, Кокранівський огляд Adeniyi, & Young (2012), в якому було проаналізовано чотири рандомізованих дослідження для оцінки впливу зниження маси тіла на перебіг БА у дорослих, знайшли суттєвим поліпшення контролю БА тільки в одному дослідженні і прийшли до висновку, що через низьку якість доказів (через упередженість і неточність), відсутність даних щодо побічних ефектів, користь зниження маси тіла як терапевтичного

втручання для контролю БА залишається невизначеною. Крім того, Vo, Bair-Merritt, & Camargo (2015), як і автори вищезгаданого огляду Adeniyi, & Young (2012), відзначають відсутність подібних рандомізованих досліджень в терапії БА у дітей.

Провідними базовими рекомендаціями щодо лікування дітей з ОЖ в Україні згідно протоколу діагностики і лікування ендокринних захворювань у дітей, є збалансований режим харчування, дозовані фізичні навантаження, лікувальна фізкультура, медикаментозне лікування (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.06.).

В Україні дозволена досить обмежена кількість медикаментозних засобів, які використовуються для лікування дітей з ОЖ. Ці препарати рекомендуються лише у випадках важкого ступеню ОЖ (ІМТ від 95-го перцентилю і вище), за наявності абдомінального типу ОЖ, при ознаках гіперінсулінізму, при порушенні толерантності до глюкози, при наявності важких ускладнень, пов'язаних з ОЖ (Zohrabian, 2015).

Єдиний засіб, що доведено є безпечним при використанні у дітей та підлітків до 18 років з точки зору світового товариства – метформін. Він використовується у випадку порушення толерантності до вуглеводів або цукровому діабеті 2 типу (Li, Erickson & Wu, 2016).

Проте, вплив зниження маси тіла, спричиненого використанням препаратів для схуднення, на перебіг БА є недостатньо вивченим (Lang, Hossain, & Lima, 2015).

В якості патогенетичної терапії вибору при ОЖ у дітей також розглядають психотерапію та поведінкові заходи (Frey et al., 2015). Існують різні методики, зокрема вибір альтернативних до вживання їжі способів отримання задоволення, мотиваційного інтерв'ювання для дорослих, підлітків і, навіть, дітей дошкільного віку. Сімейно-орієнтований підхід до лікування дитячого ОЖ ґрунтується на ідеї проведення концептуальних змін у психології всієї родини з опосередковим впливом на дитину. Використання сімейно-

орієнтованої психотерапії/поведінкової терапії при ОЖ у дітей та підлітків у вигляді додаткового заохочення батьків до дотримання дієти та виконання фізичних навантажень підвищує ефективність лікування. Однак, використання лише поведінкової терапії не забезпечує ефективність лікування ОЖ у дітей, якщо це не відбувається на тлі дотримання дієтичного режиму (Willeboordse et al., 2013).

Дієтотерапія може мати суттєвий вплив на перебіг БА (Eslick et al., 2020; McLoughlin, Berthon, & Wood, 2020). БА характеризується окислювально-антиоксидантним дисбалансом, і дієтичне втручання може зрушити цей дисбаланс шляхом запобігання утворення вільних радикалів, що робить окислювачі менш токсичними і модулюючи імунну відповідь в легенях (Althoff, & Holguin, 2020; Oudjedi & Said Aissa, 2020).

Приступа, & Фадеева (2014), досліджуючи механізми впливу дієтотерапії у хворих на БА дали змогу поряд із загальновідомими: стимуляція функції наднирників, підвищення неспецифічної резистентності і специфічного імунітету до бактеріальної інфекції; пригнічення алергічного запалення; дистрофічне переродження опасистих клітин, еозинофілів; посилення репаративних процесів у слизовій оболонці бронхів; покращення ФЗД; виявити додаткові механізми впливу дієтотерапії у хворих на БА у поєднанні із вісцеральним ОЖ: - зниження експресії молекул адгезії та активаційних маркерів лімфоцитів; нормалізація експресії CD11b+ і CD16+; зниження продукції прозапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α та підвищення рівня інтерферону- γ ; підвищення вмісту апоптичних лімфоцитів і нейтрофілів, що у цілому забезпечує протизапальний ефект; зниження вмісту В-лімфоцитів та рецепторів імуноглобуліну Е – гіпоалергенний ефект; підвищення загальних і цитотоксичних Т-лімфоцитів – імуномодулюючий, а нормалізація існуючого дисбалансу у системі протеоліз-інгібітори, зниження вмісту інгібіторів плазміну сприяло зрушенню показників коагулограми у бік нормокоагуляції.

Недостатній рівень вживання фруктів, аскорбінової кислоти, α -токоферолу і β -каротину асоціюється зі зниженням рівня показників ФЗД, підвищенням рівня імуноглобуліну E і розвитком atopії (Peters, Dixon, & Forno, 2018).

Дослідження Kazaks, Uriu-Adams, Albertson, Shenoy, & Stern (2010) показало, що в осіб з БА та НМТ і ОЖ низьке споживання магнію в їжу погіршує перебіг БА та знижує ступінь її контролю. Дослідники вважають, що зменшення маси тіла і підвищення вживання продуктів, що містять магній, може мати подвійний вплив на контроль БА. Щоб отримувати достатньо магнію, треба вживати продукти з цільного зерна, зелених листових овочів, бобів і горіхів (Марушко & Гищак, 2016). Різноманітний раціон харчування, який включає в себе велику кількість фруктів, овочів, молока і мінералів, в тому числі магнію, також допомагає запобігти ОЖ. Величко, Пичугіна, Сандул, & Амірова (2017), досліджуючи роль магнію у здійсненні енергетичного метаболізму, також приходять до висновку щодо позитивного впливу препаратів магнію як допоміжної терапії БА у дітей з НМТ та ОЖ.

Роль вітаміну D у контролі перебігу БА на сьогодні є ще мало вивченою (Global Initiative for Asthma, 2017), з іншого боку, на сьогодні мало доказів і на підтвердження прямого причинно-наслідкового зв'язку між вітаміном D та контролем маси тіла при ОЖ (Pourshahidi, 2015).

Lautenbacher et al. (2016), підтвердивши зв'язок між дефіцитом вітаміну D та порушенням легеневої функції у дітей з поєднанням БА та ОЖ, припускають, що дефіцит вітаміну D може бути одним з потенційних механізмів, що лежать в основі фенотипу поєднаного перебігу БА та ОЖ, а, отже, можливе додавання вітаміну D за його дефіциту до комплексної терапії БА у осіб з НМТ та ОЖ.

The Endocrine Society рекомендує вважати мінімальним рівнем достатності рівня 25(OH)D в плазмі крові значення 20 нмоль/л, а достатнім - рівень 30 нмоль/л (Holick et al., 2011). Існує думка, що рівні 25(OH)D, що перевищують мінімальний рівень достатності, можуть забезпечити додаткові імунорегуляторні переваги (Lang, 2020; Vo, Bair-Merritt, & Camargo, 2015). Так,

Litonjua, (2019) за результатами мета-аналізу опублікованих клінічних випробувань, прийшов до висновку, що додавання вітаміну D знижує ризик загострень БА у пацієнтів із рівнем 25(OH)D менше, ніж 10 нг/мл. Lang, (2020) зазначає, що додавання вітаміну D при ОЖ у дітей з БА, ймовірно, потребуватиме вищого дозування, а це вимагатиме від клініцистів скринінгу можливих побічних ефектів, оскільки збільшення вмісту вітаміну D в раціоні може призводити до підвищеного ризику розвитку алергії (Шарікадзе & Охотнікова, 2017).

Nasaroglu et al. (2017), вивчаючи потенціальні біомаркери системного запалення у дітей з поєднаним перебігом БА та ОЖ, досліджували серед них рівень вітаміну D у крові. Вони не виявили статистично значущої відмінності між групами нормальної маси тіла та ОЖ щодо рівня вітаміну D, заперечуючи його особливу роль як можливого біомаркера.

Такі протирічні висновки вимагають подальших досліджень для уточнення потенційної ролі вітаміну D у поєднаному перебігу БА та ОЖ у дітей та використанні його у терапії БА.

Нормальний склад мікрофлори кишківника відіграє важливу роль в регуляції маси тіла. Зміни мікрофлори кишківника впливають на патофізіологію ОЖ через формування енергетичного дисбалансу, інсулінорезистентності, метаболічного запалення (Ткач, Тимошенко, & Дорофєєва, 2016). Нормальна кишкова мікробіота є біологічним бар'єром, бере участь в імунному захисті (Cho & Shore, 2016; Gomez-Llorente, Romero, Chuesa, Martinez-Cañavate, & Gomez-Llorente 2017; Peters, Dixon, & Forno, 2018; Marko, & Pawliczak, 2018).

Низькорівневе системне запалення при ОЖ призводить до дисбіозу (розладів кишкової мікрофлори), зменшення різноманітності кишкових бактерій (збільшується кількість Firmicutes і зменшується кількість Bacteroidetes, які є кишковим бар'єром). ОЖ також сприяє підвищенню проникності слизової оболонки кишківника, що веде до надходження бактеріальних ліпополісахаридів зі слизової кишківника у кров'яне русло

(ендотоксемія). Це призводить до порушення імунної функції та сприяє підвищенню маси тіла, системному запаленню, інсулінорезистентності. Ендотоксемія разом з впливом цитокінів на легені призводять до загострення БА (Yuan et al., 2018).

Пробіотики позитивно впливають на мікрофлору кишківника шляхом модуляції її бактеріального складу, регулюють динаміку маси тіла, зменшують імунозапальну відповідь жирової тканини (Залесский, Великая, & Омельчук, 2014; Бекетова, Савинова, & Большакова, 2019).

На сьогодні перелік мікроорганізмів, пробіотична активність яких клінічно підтверджена, не дуже великий, серед них: *Lactobacillus* spp. (*casei* spp.; *rhamnosus*; *reuteri*; *acidophilus*; *delbrueckii*, spp. *Bulgaricus*; *plantarum*), грампозитивні бактерії (*Streptococcus thermophilus*; *Enterococcus faecium*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus alfa-hemolyticus*), грамнегативні бактерії (*Escherichia coli* Nissle (1917), лікувальні дріжджі (*Saccharomyces boulardii*), *Bifidobacterium* spp. (*bifidum*; *infantum*; *longum*; *thermophilum*; *lactis*; *breve*) (Бекетова, Савинова, & Большакова, 2019). Найбільш виражений ефект на метаболізм пацієнта продемонстрували штами *Lactobacillus* (зокрема, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. curvatus*) та *Bifidobacterium* (*B. longum*) (Kobyliak et al., 2016). На думку Шарікадзе & Охотнікової (2017), найбільш ефективними як для профілактики, так і для лікування алергічних захворювань, можуть бути ті пробіотики, які меншою мірою здатні стимулювати продукцію прозапальних цитокінів; до таких пробіотичних культур відносять *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*.

За умов системного запалення, викликаного ОЖ, використання пробіотиків для лікування ОЖ потенційно може також покращувати перебіг БА за рахунок покращення системного імунітету (Yuan et al., 2018).

Жирна їжа, яка призводить до значного підвищення рівня загального холестерину, особливо тригліцеридів, збільшує рівень видихуваного оксиду азоту. Харчування з високим вмістом жирів може сприяти хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів і легень. Вміст жиру в раціоні має

складати 25-35 % від загальної калорійності їжі. При підвищенні 35 % порогу ускладнюється контроль зниження вживання насичених жирів і ліпопротеїдів низької щільності. В той же час, при низькому вживанні жирів (менше 25 % від загальної калорійності їжі) рівень тригліцеридів в крові підвищується, а ліпопротеїдів високої щільності – знижується. Гіпокалорійна дієта може провокувати атерогенну дисліпідемію. Отже, доцільним є не просто зменшення об'єму вживання жирів, але його реструктуризація, вживання відповідних жирів. Дієта має містити малу кількість насичених жирів, трансгенних жирів та холестерину (Baffi, Winnica, & Holguin, 2015; Волосовець, Кривопустов, & Купкіна, 2017).

Відомо, що омега-6 жирні кислоти, включаючи арахідонову і лінолеву кислоти, посилюють запалення, а омега-3 жирні кислоти, що включають ейкозапентаєнову та докозагексаєнову кислоти, мають захисну протизапальну дію (Vijayakanthi, Greally, & Rastogi, 2016). Виявлена частіші прояви симптомів БА у дітей, в харчуванні яких був низький вміст омега-3 жирних кислот (Krystofová, Jesenák, & Bánovcín, 2011).

Wendell, Baffi, & Holguin (2014) в обширному огляді клінічних та епідеміологічних даних щодо впливу дієт, спрямованих на зменшення співвідношення омега-6 / омега-3 жирних кислот у харчуванні, на перебіг та розвиток БА, дійшли висновку, що жирні кислоти відіграють важливу роль у патофізіології БА, і хоча відсутні переконливі докази ефективності дієтичних втручань, проводиться постійний пошук можливостей використання ендогенних жирних кислот як терапевтичних засобів для усунення запалення дихальних шляхів у хворих на БА, особливо з урахуванням фенотипів захворювання.

Розглянувши різні методи зниження маси тіла пацієнта, що мали би сприяти покращенню перебігу БА вже самі по собі, перейдемо до розгляду іншого шляху покращення контролю БА у дітей з НМТ та ОЖ, а саме - вибору контролюючих терапевтичних засобів, що доповнювали би або частково

замінювали терапію глюкокортикостероїдами, нівелюючи негативний вплив НМТ та ОЖ на ефективність їх застосування.

Згідно з останніми переглядами міжнародних рекомендацій GINA (2017-2020), антилейкотрієнові препарати (АЛТП) розглядають в якості другої лінії терапії як альтернативу ІГКС при лікуванні легкої персистоючої БА і вірус-індукованої бронхіальної обструкції, у дітей, з інтермітуючою БА і як компонент базисної протизапальної терапії (для доповнення до ІГКС) персистоючої середньотяжкої БА (Mizernitskiy, 2020).

В Україні дозволений до використання єдиний препарат з групи АЛТП – монтелукаст (Бенца, 2016). У поєднанні з ІГКС монтелукаст дозволяє знижувати дозу глюкокортикостероїдів і контролювати перебіг хвороби у пацієнтів з середніми і важкими формами БА (Охотнікова, 2016).

Аналіз досліджень у дорослих показав відмінності у ефективності базисної терапії БА кроку 2, пов'язані з масою тіла пацієнта. Peters-Golden et al., 2006 у своєму рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні продемонстрували позитивний клінічний ефект від застосування АЛТП монтелукаста, порівняно з беклометазоном у лікуванні пацієнтів з БА та ОЖ. Вони виявили, що лікувальний ефект низьких доз ІГКС зменшувався при збільшенні ІМТ, в той час як вплив АЛТП на кількість астма-контрольованих днів залишався незмінним у різних вагових категоріях пацієнтів. Аналогічно, Sutherland, Goleva, Strand, Beuther, & Leung, 2008 показали, що у пацієнтів з НМТ частіше спостерігається зменшення відповіді на монотерапію ІГКС за рівнем видихуваного оксиду азоту у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла, в той же час ефективність АЛТП зберігається.

У дослідженні Longo et al. (2019) був виявлений зв'язок між масою тіла і відповіддю на лікування БА у дітей, які отримували монотерапію БА в об'ємі кроку 2. Тоді як у дітей з ІМТ \leq 80-го перцентилля низькі дози ІГКС виявилися більш ефективними, ніж АЛТП, у лікуванні дітей з ІМТ $>$ 80-го перцентилля монотерапія ІГКС та АЛТП була однаково ефективна. Отже, ефект АЛТП був

кращий при вищих значеннях ІМТ у дітей. Ці дані вказують на доцільність використання АЛТП як альтернативну монотерапію легкого перебігу БА (терапія кроку 2) у дітей з НМТ, які мають погану відповідь на терапію низькими дозами ІГКС. Проте, враховуючи обмеження цього ретроспективного когортного дослідження, автори вказують на необхідність подальших проспективних досліджень.

Подібні результати були отримані у рандомізованому клінічному дослідженні Jayawardena, Galappaththi. & Imalke (2019) щодо порівняння ефективності монотерапії монтелукасту та ІГКС у лікуванні легкої персистуючої БА у дітей віком 1-5 років щодо покращення симптоматики та контролю над захворюванням.

Просветов, Баринов, & Боев (2017) за результатами проведеного клінічного дослідження аналізував ефективність лікування БА у дорослих осіб з неконтрольованою БА середнього ступеня важкості, поєднаною з ОЖ. Аналіз показав, що використання монтелукаста як додаткового засобу до комбінації флутиказону пропіонату і формотеролу веде до поліпшення контролю БА, загального стану хворих, зменшення потреби в препаратах швидкої допомоги і поліпшення основних показників ФЗД (ОФВ₁ і ПОШ_{вид.}) у осіб, що мають ОЖ.

Слід відзначити, що подібні порівняльні дослідження ефективності різних схем контролюючої терапії БА середнього ступеня важкості, поєднаної з ОЖ, у дітей вкрай обмежені та ґрунтуються на невеликих вибірках даних (Farzan, Khan, Elera, Tsang, Akerman, & DeVoti, 2017; Writers, 2020).

Є кілька механізмів, що лежать в основі різної відповіді на лікування АЛТП та / або ІГКС залежно від маси тіла у дітей.

По-перше, було показано, що ОЖ негативно впливає на фізіологію легенів, змінюючи еластичні властивості грудної стінки, що призводить до зменшення ФЖЄЛ, ОФВ₁ і діаметра периферійних дихальних шляхів (Bates, 2016). У деяких дітей налишкова жирова тканина, локалізована на грудній клітці, може пригнічувати розширення легенів, що може призвести до зниження поглинання та накопичення інгаляційних препаратів у нижніх

дихальних шляхах. Можливо, у дітей з більшим стисненням легень, обумовленим НМТ, АЛТП можуть мати додаткові переваги перед ІГКС, оскільки механіка легень не впливає на ефективність АЛТП (Longo et al., 2019).

По-друге, у пацієнтів з ОЖ запальний процес фенотипово відрізняється від традиційного Th2-залежного шляху, для якого рекомендовані низькі дози ІГКС як контролююча терапія БА першої лінії кроку 2. Також деякі дослідження припускають, що запальний процес дихальних шляхів у осіб з ОЖ частково опосередкований ЛТ, що може пояснити хорошу відповідь на терапію АЛТП при вищих перцентилях ІМТ (Longo et al., 2019; Telenga et al., 2012).

Просветов, Баринов, & Боев (2017) висловили припущення, що у пацієнтів з БА на тлі ОЖ призначення АЛТП в монотерапії може мати переваги у зв'язку з їх спільною імуномодулюючою і протизапальною дією, а також впливом на еозинофільний і нейтрофільний тип запалення дихальних шляхів. Як показали результати проведеного ними дослідження, нейтрофіли надзвичайно чутливі до більшості ефектів антагоністів цис-ЛТ1, хоча і помірно відповідають на стимуляцію цис-ЛТ. Незважаючи на те, що нейтрофіли не продукують ЛТ, вони експресують рецептори цис-ЛТ1, але в меншій кількості, ніж інші типи клітин (еозинофіли, моноцити, опасисті клітини). Цим можна пояснити здатність ЛТ підвищувати чутливість нейтрофілів до хемоатрактантів і кількість нейтрофілів в дихальних шляхах. Крім прямої активації АЛТП надають вторинний цис-ЛТ1-незалежний протизапальний ефект, обумовлений, головним чином, дією на клітини вродженої імунної системи (нейтрофіли і моноцити / макрофаги).

Нарешті, є деякі докази спільних генетичних факторів у фенотиповій варіації як ОЖ, так і БА, включаючи відповідь на лікування. Поліморфізми в генах β_2 -адренергічних і глюкокортикоїдних рецепторів, так само, як і ФНП- α , пов'язані з БА, ОЖ і в деяких випадках відповіддю на лікування (Просветов, Баринов, & Боев, 2017).

Незалежно від того, який механізм пояснюватиме кращу відповідь на лікування АЛТП у осіб з НМТ, ряд досліджень пропонують розглядати АЛТП у

пацієнтів з БА та НМТ якщо не в якості першої лінії терапії кроку-2, то, принаймні, як альтернативну терапію у пацієнтів, які мають субоптимальну відповідь на ІГКС, перед переведенням їх на вищий крок (step-up) лікування БА (Paggiaro, & Vassì, 2011; Просветов, Баринов, & Боев, 2017; Longo et al., 2019).

Серед переваг застосування монтелукасту, порівняно з ІГКС, - зручність і легкість у використанні (можливість перорального прийому), висока прихильність пацієнтів до лікування даним препаратом, що позитивно впливає на комплаєнс, а також найбільший профіль безпеки серед препаратів базисної терапії БА на сьогоднішній день (Охотнікова, 2016).

Моніторинг клінічних, біохімічних, електрокардіографічних показників на тлі лікування монтелукастом дітей дошкільного та шкільного віку з легким персистуючим перебігом БА не виявив у досліджуваних дітей достовірно значущих побічних реакцій, що свідчило про задовільну його переносимість (Антипкін, Уманець, Лапшин, Пустовалова, & Чумаченко, 2016).

Охотніковою (2016) була відзначена хороша переносимість у 90 % дітей віком 6–11 років, задовільна — у 10 %.

Підводячи підсумок огляду літератури, можна зробити висновок, що малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування, забруднення навколишнього середовища призводить до поширення хвороб цивілізації, до яких належать як БА, так і НМТ та ОЖ. На сьогодні достеменно не відомий взаємовплив цих патологічних станів. Діти з НМТ та ОЖ складають групи ризику по захворюваності на БА. Однак у літературних джерелах дані про особливості клінічного перебігу БА у даного контингенту дітей вкрай обмежені. Відсутні відомості про значення рівня сироваткового лептину, прозапального адипокіну жирової тканини, як біомаркера запального процесу та ефективності вибору оптимальної схеми контролюючої терапії БА у дітей з НМТ та ОЖ. Проблема лікування дітей, хворих на БА з НМТ та ОЖ, зберігає свою актуальність. Це зумовлено значними змінами в стані здоров'я дітей, що можуть залишатися надалі протягом багатьох років, погіршуючи ЯЖ. Актуальним є вибір схеми контролюючої терапії БА для дітей з НМТ та ОЖ,

що враховує наявність у них додаткового запалення неозинофільного характеру. У цьому напрямку нашу увагу привернув АЛТП монтелукаст, що має імуномодулюючі та протизапальні властивості, впливаючи саме на лейкотрієновий механізм розвитку запалення, який ІГКС не можуть повністю здолати. Ми вважаємо за доцільне вивчити ефективність застосування схеми контролюючої терапії, що передбачає поєднання ІГКС та АЛТП в комплексній терапії БА у дітей з НМТ та ОЖ.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Волосовець, О.П., Кривоустов, С.П., Макуха, М.Т., & Купкіна, А.В. (2015). Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. *Здоров'я ребенка*, 68(8), 51-55. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

2. Волосовець, О. П., Кривоустов, С. П., & Купкіна, А. В. (2016). *Роль хронічного персистуючого запалення в перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Збірник наукових робіт XVI Конгресу СФУЛТ. Берлін-Київ. с.42-43. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.

3. Купкіна, А. В. (2016а). *Метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (м. Київ, 11-13 жовтня 2016). *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 10(1), 56. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.

4. Купкіна, А. В. (2016b). *Особливості терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Секція: Педіатрія (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016). Тернопіль: Укрмедкнига, с.157. Дисертантом

зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, зроблено доповідь на конференції.

5. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2017). Особливості лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 12(1), 73-78. doi:10.22141/2224-0551.12.1.2017.95020. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

6. Купкіна, А. В. (2017). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. Роль пробіотиків*, Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні проблеми діагностики та лікування ожиріння і його ускладнень, та роль сімейного лікаря у їх профілактиці (м.Ужгород, 26-27 квітня 2017). *Україна. Здоров'я нації*, 2(43), с.140. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, зроблено доповідь на конференції.

7. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2018). *Хронічне метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*. Матеріали XVII конгресу Світової Федерації Українських лікарських товариств (м.Тернопіль 20-22.09.2018). Тернопіль: ТДМУ, с.82. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.

8. Купкіна, А.В. (2018). *Нові терапевтичні підходи до лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю від дня заснування НАМН України (м.Київ, 23 березня 2018). Київ, с.199. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, зроблено доповідь на конференції.

9. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2019). *Антилейкотрієнові препарати в терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*. Збірник наукових робіт XVII з'їзду

ВУЛГ. Полтава. с.107-108. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.*

10. Купкіна, А. В. (2019). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням: роль мікробіоти у патогенезі та лікуванні*, Матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини. Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань (м. Харків, 12.04.2019). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2(115), 74–75. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації.*

11. Волосовець, О.П., Больбот, Ю.К., Кривопустов, С.П., Мозирська, О.В., Кривопустива, М.В., Прохорова, М.П., & Купкіна, А.В. (2020). *Бронхіальна астма у дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Медичні перспективи*. 25(3), 84-191. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у збиранні та узагальненні даних.*

12. Купкіна, А. В. (2020). *Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей. Здоров'є ребенка*, 15(5), 48–55. doi:10.22141/2224-0551.15.5.2020.211440. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

РОЗДІЛ 2.

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності з принципами належної клінічної практики та з особливою увагою до вимог конфіденційності.

Дослідження проводилось з 2016 р. по 2020 р. на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 (головний лікар: Дзюба О.Л.) – клінічній базі кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Волосовець О.П.).

Загалом в дослідження було включено 94 дитини віком 6-18 років, хворі на БА. Тривалість спостереження складала 3 місяці.

2.1. Дизайн та клінічна характеристика хворих

Дослідження складалося з 2 підготовчих та 2 основних етапів виконання дисертаційного дослідження, що включало аналіз клінічного перебігу БА у всіх 94 дітей та лікування БА у 64 дітей основної групи.

Підготовчий етап № 1 виконання дисертаційного дослідження передбачав аналітичний огляд джерел інформації, вивчення сучасних поглядів на лікування БА. Ключовими словами пошуку були: бронхіальна астма, надлишкова маса тіла, ожиріння, монтелукаст, якість життя, діти.

Підготовчий етап № 2 виконання дисертаційного дослідження включав визначення напряму дослідження, окреслення мети та завдань дослідження, об'єкта та предмета дослідження, створення методологічної бази дослідження, обґрунтування використання методів дослідження. На цьому етапі також розроблені критерії включення, невключення та виключення дітей у дане дисертаційне дослідження.

Критерії включення в дослідження: діти віком 6-18 років, з НМТ та ОЖ (та 30 дітей групи порівняння з нормальною масою тіла), хворі на БА (діагноз БА затверджений в первинній обліковій документації - історії розвитку дитини-№ 112/о чи карті стаціонарного хворого № 003/о); сходінка з базисної терапії

БА згідно GINA 2020; наявність інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Критерії невключення в дослідження: вік дитини молодший 6 років; відсутність задокументованого діагнозу БА в медичній документації (карта стаціонарного хворого, історія розвитку дитини); відсутність інформованої згоди батьків / законних представників дитини на участь у дослідженні; важкий клінічний стан дитини; комбіновані супутні захворювання (серцево-судинної, травної, сечовидільної, нервової, ендокринної систем), перебіг яких міг погіршуватись участю у дослідженні; вторинне ОЖ; психічні порушення у дитини, які унеможливають співпрацю.

Критерії виключення із дослідження: відмова дитини або її батьків / законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Основний етап №1 виконання дисертаційного дослідження передбачав порівняльну оцінку клінічного перебігу БА, функціональних, лабораторних показників та показників ЯЖ дітей різних вагових груп (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ). До цього етапу дослідження було включено 94 дитини: 30 хворих групи порівняння (БА на фоні нормальної маси тіла) і 64 хворих основної групи (підгрупа хворих на БА з НМТ - 45 осіб та підгрупа хворих на БА з ОЖ – 19 осіб).

Основний етап №2 виконання дисертаційного дослідження передбачав порівняння ефективності двох схем контролюючої терапії БА у дітей основної групи з НМТ та ОЖ - схеми використання комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП монтелукасту протягом 3 місяців та схеми використання середніх доз ІГКС протягом 3 місяців.

Для оцінки ефективності лікування здійснювали аналіз контрольованості БА, клінічних симптомів БА, оцінку ЯЖ в динаміці. Проводили порівняльний аналіз динаміки запальних показників крові, рівня сироваткового лептину, показників ФЗД.

Для розрахунку мінімального об'єму вибірки, достатнього для розв'язання задачі порівняння ефективності двох схем контролюючої терапії,

застосовано методи біостатистики (Гур'янов та ін., 2018, с.178). За попередніми результатами досліджень (Peerboom et al., 2020; Ramadan, Gaffin, Israel & Phipatanakul, 2019; Longo et al., 2019; Lang et al., 2018; Dunican, & Fahy, 2017) терапія БА у осіб з НМТ та ОЖ з використанням ІГКС досягає ефекту у 60% випадків. З урахуванням можливих ризиків, співвідношення кількості осіб у групі контролю та основній групі заплановано 4:3. При плануванні дослідження було отримано, що мінімальний об'єм вибірки – 58 пацієнтів у двох групах лікування: а саме 33 у групі контролю та 25 пацієнтів у групі дослідження, - буде достатнім для виявлення відмінності у ефективності методик у 20% при умові 60 % ефективності лікування у групі контролю. Розрахунки проводилися для 5 % рівня значимості та 80 % потужності. Результати розрахунків покладені в основу формування груп по кількості хворих у кожній групі. Включення пацієнтів у ту чи іншу групу терапії проводилось методом випадкової вибірки.

До цього етапу дослідження було включено 64 хворих основної групи, які поділялись на дві терапевтичні групи залежно від схеми терапії (27 дітей групи дослідження отримували комбінацію низьких доз ІГКС та АЛТП монтелукасту протягом 3 місяців, 37 дітей контрольної групи отримували середні дози ІГКС протягом 3 місяців).

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Клінічна характеристика хворих

Для досягнення мети та вирішення задач дисертації у дослідження було включено загалом 94 дітей віком 6-18 років, хворих на БА. До основної групи увійшло 64 дітей з НМТ чи ОЖ. До групи порівняння увійшло 30 дітей з нормальною масою тіла.

Діагноз БА верифікували згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» та рекомендаціям глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA (перегляд 2020 року) (Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, 2013; Global Initiative for Asthma, 2020).

Вказані пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 в період 2017-2020 рр. Термін лікування дітей в стаціонарі складав 10–14 діб.

З метою діагностики НМТ та ОЖ усім дітям проводили антропометричні вимірювання із визначенням ІМТ. Отримані дані оцінювали за центильними стандартами відповідно віку і статі дитини згідно наказу МОЗ України № 254 від 27.04. (п.1.18. «Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на ожиріння») (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», 2006).

Розподіл дітей, хворих на БА за масою тіла представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, за масою тіла

ІМТ, перцентилі	К-кість дітей	
	n	%
Нормальна маса тіла, 5-85	30	31,9
Надлишкова маса тіла, 85-95	45	47,9
Ожиріння > 95	19	20,2

Розподіл дітей за віком і статтю представлений у таблиці 2.2. Серед дітей було 76 (80,85 %) хлопчиків та 18 (19,15 %) дівчаток. Вікові підгрупи (6-9, 10-13,

14-18 років) статистично достовірно не відрізнялась за загальною кількістю хворих, але число хлопчиків переважало у всіх вікових підгрупах. Медіана віку становила 13 [10; 15] років. Середня тривалість захворювання БА становила 6 [4; 9] років.

Таблиця 2.2.

Розподіл дітей за віком і статтю

Група	Кількість дітей		Вік, роки					
			6–9 (25дітей)		10–13 (30дітей)		14–18 (39дітей)	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Хлопчики	76	80,85	19	76	23	76,7	34	87,2
Дівчата	18	19,15	6	24	7	23,3	5	12,8

Основні клінічні характеристики 94 досліджуваних дітей наведені у табл.2.3.

Щодо періоду БА, то 43,6 % (95 % ДІ 33,4 - 54,2 %) дітей були госпіталізовані в стаціонар у період загострення БА. Решта 56,4 % (95 % ДІ 45,8 - 66,6 %) дітей госпіталізовані в період ремісії з метою планового обстеження. Аналізуючи частоту загострень БА у дітей за останній рік, нами було виявлено, що 1-2 загострень на рік спостерігалось у 30,9 % (95 % ДІ 21,7 - 41,2) дітей, а 3 і більше загострень на рік відмічалось у 69,1 % (95 % ДІ 58,8 - 78,3) дітей. Частота госпіталізацій з приводу БА більше 1 разу на рік відмічалась у 50 % (95 % ДІ 39,5 - 60,5) дітей.

Ступінь тяжкості БА був встановлений при первинній діагностиці БА або встановлювався на початку терапії у випадку, коли з якоїсь причини хворий не отримував базисне лікування більше, ніж один місяць на основі наступних показників: частота виникнення денних та нічних симптомів БА, тривалість та частота загострень, їх інтенсивність, реакція на терапію бронхолітиками, показники ФЗД у дітей у періоди між загостреннями, добові коливання (варіабельність) ПОШ_{вид.} (за критеріями, визначеними Уніфікованим клінічним

протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при бронхіальній астмі у дітей (Наказ Міністерства охорони здоров'я України №868, 2013), наведеними у табл.2.4).

Таблиця 2.3.

Клінічна характеристика обстежених хворих на бронхіальну астму

Клінічні показники	% (95%ДІ)
Період захворювання	
загострення	43,6(33,4-54,2)
ремісії	56,4(45,8-66,6)
Ступінь тяжкості	
легка персистуюча	34(24,6-44,5)
середньотяжка персистуюча	55,3(44,7-65,6)
тяжка персистуюча	10,6(5,2-18,7)
Рівень контролю	
контрольована	37,2(27,5-47,8)
частково контрольована	26,6(18-36,7)
неконтрольована	36,2(26,5-46,7)
Частота загострень	
1-2 загострень на рік	30,9(21,7-41,2)
3 і більше загострень на рік	69,1(58,8-78,3)
Частота госпіталізацій (більше 1 разу на рік)	50(39,5-60,5)
Сенсибілізація до груп алергенів	
побутові	46,8(36,4-57,4)
епідермальні	28,7(19,9-39)
пилкові	52,1(41,6-62,5)
Спадковість	
алергічні хвороби	60,6(50-70,6)
надлишкова маса тіла або ожиріння	58,5(47,9-68,6)
Супутні захворювання	89,4(81,3-97,2)

Критерії тяжкості персистоючої БА**(Бекетова & Горячева (2016))**

Характеристика	Ступінь тяжкості		
	Легка	середня	тяжка
Денні симптоми	>1 разу на тиждень, але <1 разу на добу	щоденно	щоденно
Нічні симптоми	>2 разів на місяць	>1 разу на тиждень	часті
Загострення	Порушують активність і сон	Порушують активність і сон	Часті
ОФВ ₁ або ПОШ _{вид.} (% від належних)	≥ 80 %	60-80 %	≤ 60 %
Добові коливання ОФВ ₁ або ПОШ _{вид.}	20-30 %	> 30 %	> 30 %

Інтермітуюча БА, що характеризується: короткотривалими епізодами кашлю, свистячого дихання, задишки, які виникають рідше 1 разу на тиждень упродовж не менше, ніж 3 місяців; короткотривалими загостреннями; нічними симптоми не частіше 2 разів на місяць та нормальними значеннями показників ФЗД між загостреннями (ОФВ₁ або ПОШ_{вид.} ≥ 80 % від належних та добові коливання цих показників менше, ніж 20 % (Майданник, с.59), не була виявлена у жодного з обстежених дітей.

Розподіл обстежених дітей за ступенем тяжкості персистоючої БА відображений на рис. 2.1. У досліджуваній групі 94 дітей переважала середньотяжка БА ($\chi^2(2) = 42,3; p < 0,001$).

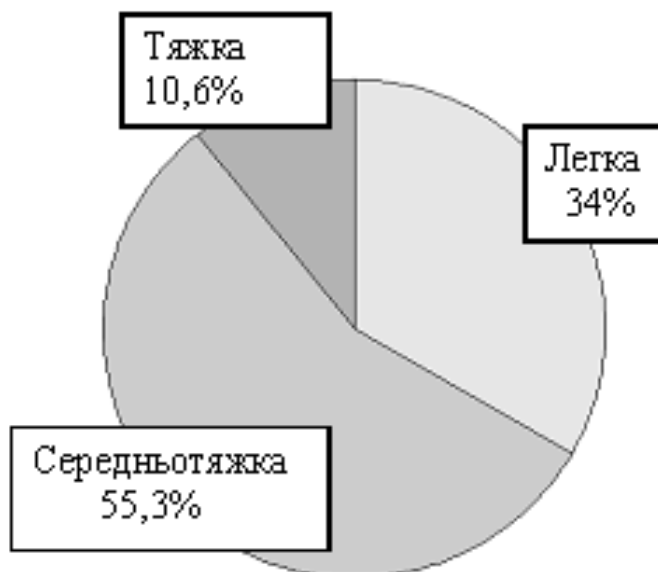


Рис. 2.1. Розподіл дітей за ступенем тяжкості бронхіальної астми

Рівень контролю БА на початку дослідження визначався за критеріями наявності за тиждень перед обстеженням: 1) денних симптомів більше 1-2 рази на тиждень, 2) хоча б одного нічного пробудження, 3) хоча б одного обмеження активності, 4) частота використання бронхолітиків за потребою більше, ніж двічі на тиждень. Контрольована БА визначалась за умови відсутності усіх чотирьох перерахованих позицій, частково контрольована - за наявності однієї або двох, а неконтрольована - за наявності трьох або чотирьох позицій (Global Initiative for Asthma, 2020, с.35).

Розподіл дітей на початку дослідження за ступенем контролю БА відображений на рис. 2.2.

Для оцінки ФЗД всім 94 дітям була проведена спірометрія на апараті «BTL-08 Spiro Pro» (Великобританія) за традиційною методикою. Реєстрацію спірограми проводили в положенні сидячи, до та після застосування БАКД (сальбутамол). Дослідження проводили в першій половині доби, після відпочинку.

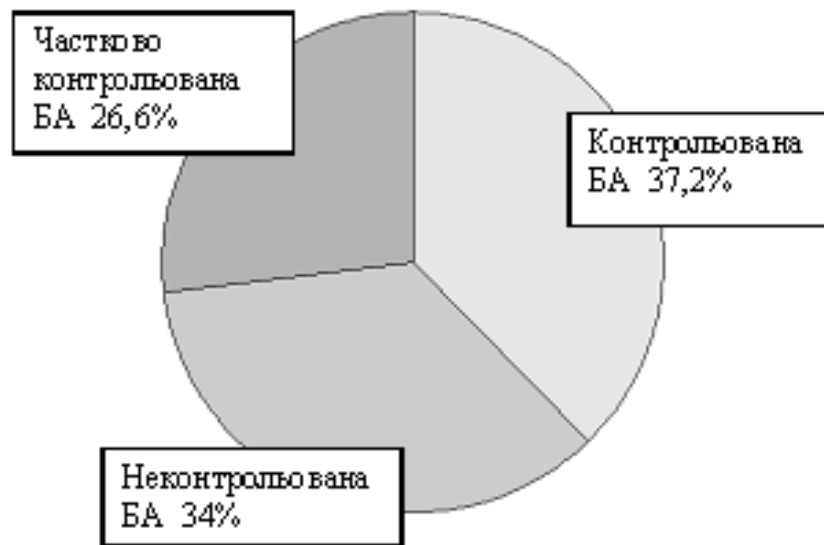


Рис. 2.2. Розподіл дітей за ступенем контролю бронхіальної астми

Дані результатів спірометрії досліджуваної групи дітей представлені у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5.

Показники спірометрії обстежених хворих на бронхіальну астму

Показник	Me[QI;QIII) %належного	Кількість дітей з показником <80 % від належного	
		n	% (95%ДІ)
ФЖЄЛ	79,23[77;94,3]	46	48,9(38,5-59,5)
ОФВ ₁	85,5[71;97,9]	36	38,3(28,5-48,9)
ПОШ _{вид.}	97,9[79,2;112]	24	25,5(17,1-35,6)
МОШ ₇₅	89,9[76,1;103,8]	34	36,2(26,5-46,7)
МОШ ₅₀	86,97[71,7;103,1]	34	36,2(26,5-46,7)
МОШ ₂₅	94,2[74;103,7]	36	38,3(28,5-48,9)

ІТ у 20 дітей (21,3 % (95 % ДІ 13,5 - 30,9) склав < 90 % від належних значень.

При проведенні тесту з БАКД у 21 % хворих спостерігався приріст ОФВ₁ на 12 %, що свідчило про зворотність порушень прохідності бронхів.

Було виявлено, що супутня патологія відмічалась у 89,4 % (95 % ДІ 81,3 - 21,2) дітей. Деталізація частоти супутньої патології представлена у табл. 2.6.

Серед супутніх алергічних захворювань найчастіше зустрічався алергічний риніт - у 85,1 % (95 % ДІ 76,3 - 91,6) дітей. У 11,7 % (95 % ДІ 6 - 20) дітей діагностовано атопічний дерматит. Вазомоторний риніт спостерігався у 12,8 % (95 % ДІ 6,8 - 21,2) дітей. 11,7 % (95 % ДІ 6 - 20) дітей мали дисфункцію жовчного міхура. У 10,6 % (95 % ДІ 5,2 - 18,7) дітей спостерігалась вегето-судинна дистонія. Хронічний компенсований тонзиліт спостерігався у 7,4 % (95 % ДІ 3 - 14,7) дітей.

Таблиця 2.6.

Частота виявлення супутньої патології

Супутні хвороби	%(95%ДІ)
Алергічний риніт, персистуючий перебіг	85,1(76,3-91,6)
Атопічний дерматит	11,7(6-20)
Вазомоторний риніт	12,8(6,8-21,2)
Дисфункція жовчного міхура	11,7(6-20)
Вегето-судинна дистонія	10,6(5,2-1,87)
Хронічний компенсований тонзиліт	7,4(3-14,7)
Дермоїдна кіста правого яєчника	1,1(0-5,8)

Отже, згідно даним таблиці 2.5., в структурі супутньої патології переважають алергічний риніт, атопічний дерматит, вазомоторний риніт та дисфункція жовчного міхура.

Щодо ускладнень БА, то 1 дитина - 1,1 % (95 % ДІ 0 - 5,8) мала прояви дихальної недостатності II ступеню, у 1 дитини - 1,1 % (95 % ДІ 0 - 5,8) спостерігався пневмомедіастинум. Інші легеневі (емфізема, пневмоторакс, пневмосклероз, ателектаз легень) та позалегеневі (легеневе серце, дистрофія

міокарду, серцева недостатність, неврологічні та ендокринні розлади) ускладнення не виявлялись.

2.2. Методи дослідження

Для виконання даної роботи проведено такі методи дослідження: літературного пошуку, анамнестичний, анкетування, клінічний, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення рівня сироваткового лептину), інструментальні (комп'ютерна спірометрія з пробою на зворотність обструкції бронхів), статистичний аналіз.

Список використаних джерел за результатами літературного пошуку систематизовано та представлено відповідно до Міжнародних правил цитування та посилання в наукових роботах (2016), виданих Українською бібліотечною асоціацією, а саме з дотриманням вимог стилю APA (American Psychological Association) style.

2.2.1. Анамнестичний аналіз

В ході обстеження пацієнтів проводили оцінку даних анамнезу, включаючи дані алергологічного анамнезу. В сімейному анамнезі досліджувалась наявність у найближчих родичів алергічних захворювань, НМТ та ОЖ. З анамнезу хвороби аналізували наступні дані – вік постановки діагнозу БА, тяжкість захворювання, ступінь контролю БА, частота та тяжкість загострень, застосовувана терапія БА та відповідь на неї.

2.2.2. Анкетування

Для визначення ступеня контрольованості БА застосовували тест контролю бронхіальної астми Asthma Control Test (ACT). Тест складається з 5 запитань, на кожне з яких пропонують 5 варіантів відповіді, які оцінюються в балах від 1 до 5 і потім підсумовуються. На кожне запитання дитина повинна відповісти самостійно без допомоги. Таким чином, загальний бал знаходиться у діапазоні від 5 до 25 балів. Шкала ACT представлена у таблиці 2.7.

Після підрахунку загальної кількості балів за результатами опитування за ACT робили висновок про ступінь контрольованості захворювання відповідно до рекомендацій GINA (2020).

Таблиця 2.7.

Тест контролю бронхіальної астми (Asthma Control Test – АСТ)*

ПІБ пацієнта: _____ Дата: _____

Будь ласка, дайте відповіді на питання 1-5. Оберіть номер відповіді, що найкраще підходить.

1. Як часто протягом останніх 4 тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний обсяг роботи (на навчанні або вдома)?	1 – весь час 2 – дуже часто 3 – іноді 4 – зрідка 5 – ніколи
2. Як часто протягом останніх 4 тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання?	1 – частіше ніж 1 раз на день 2 – 1 раз на день 3 – від 3 до 6 разів на тиж. 4 – 1–2 рази на тиждень 5 – жодного разу
3. Як часто протягом останніх 4 тижнів Ви прокидались вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистячого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болю в грудях)?	1 – ≥ 4 ночей на тиждень 2 – 2–3 ночі на тиждень 3 – раз на тиждень 4 – 1–2 рази 5 – жодного разу
4. Як часто протягом останніх 4 тижнів Ви використовували інгалятор «швидкої допомоги» або небулайзер (такий, як сальбутамол)?	1 – ≥ 3 рази на день 2 – 1–2 рази на день 3 – 2–3 рази на день 4 – ≤ 1 разу на тиждень 5 – жодного разу
5. Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдалося контролювати астму впродовж останніх 4 тижнів?	1 – зовсім не вдалося 2 – погано 3 – деякою мірою 4 – добре 5 – повністю вдалось контролювати

Примітка*(Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Бронхіальна астма". Додаток 1.)

Сумарна кількість балів АСТ у хворого у діапазоні 20-25 балів оцінюється як повний контроль над БА, 16-19 балів - частковий контроль, а кількість балів 5-15 - відсутній контроль над БА. При оцінці клінічної значущості різниці середніх значень бала АСТ приймалось, мінімальне клінічне значення різниці у 3 бали (Global Initiative for Asthma, 2020, p.34; Schatz et al., 2009).

Для оцінки ЯЖ у дітей з БА було використувано спеціалізований опитувальник PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire), розроблений для дітей з БА віком від 7 до 17 років (Juniper et al., 1996), що перекладений та лінгвістично підтверджений Науково-дослідним інститутом у Ліоні, Франція (МАРІ Research Institute) багатьма мовами, у тому числі українською у 2011 році (Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control. Cultural adaptation and linguistic validation). Валідизований переклад українською мовою був наданий нам безпосередньо розробниками PAQLQ за персональним запитом.

Анкета PAQLQ, представлена у таблиці 2.7, містить 23 запитання, згруповані в 4 блоки, які стосуються найбільш значущих для дітей з БА життєвих сфер: симптоми (S = 10 пунктів), емоції (E = 8 пунктів) активність (A = 5 пунктів) та загальний показник ЯЖ. Залежно від того, як часто протягом останнього тижня пацієнт відчував деякі або всі симптоми БА, оцінку робили за 7-бальною шкалою Лікерта від 1 (надзвичайно турбує / весь час) до 7 (не турбує / ніколи). Показники для кожного блоку були отримані шляхом обчислення середнього. Загальний показник ЯЖ обчислювали як середнє значення всіх оцінок по 23 запитанням. Кількість балів прямо пропорційна ЯЖ, тобто чим більше балів, тим вище показник ЯЖ. Заповнення опитувальника проводилось методом інтерв'ю у відповідності до інструкції із застосування опитувальника.

Таблиця 2.8.

Анкета PAQLQ

Блок	№	Запитання	Варіант відповіді
А	1	Як сильно тебе турбувала астма при фізичних навантаженнях (таких, як біг, плавання, спорт, підймання угору /по сходах та катання на велосипеді) упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]
А	2	Як сильно тебе турбувала астма, коли ти знаходився(лась) з тваринами (наприклад, грав(ла) з тваринами або дивився(лась) за тваринами) упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]

Продовження таблиці 2.8.

A	3	Як сильно тебе турбувала астма, при зайнятті справами з друзями та родиною (наприклад, грав(ла) на перервах та займався(лась) справами разом з друзями та родиною) упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]
S	4	Як сильно тебе турбував кашель упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]
E	5	Як часто ти почувався(лась) засмученим(ою) та сердитим(ою), бо через астму не міг(могла) займатись тим, чим ти хочеш упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
S	6	Як часто ти почувався(лась) втомленим(ою) через астму упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
E	7	Як часто ти турбувався(лась), переймався(лась) через астму упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
S	8	Як сильно тебе турбували напади астми упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]
E	9	Як часто ти був(ла) розлючений(а) через астму упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
S	10	Як сильно тебе турбувало свистяче дихання упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]
E	11	Як часто через астму ти почувався(лась) роздратованим(ою) (у поганому настрої, незадоволеним(ою)*) упродовж останніх 7-ми днів? (*використовуйте тільки якщо пацієнт не розуміє слова «роздратований(а)»)	[Зелена картка]
S	12	Як сильно тебе турбувало відчуття стиснення у грудях упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]
E	13	Як часто через астму ти почувався(лась) не таким(такою), як усі або зайвим(ою) упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
S	14	Як сильно тебе турбувала задишка упродовж останніх 7-ми днів?	[Блакитна картка]
E	15	Як часто ти почувався(лась) засмученим(ою) та сердитим(ою) через те, що не можеш виконувати такі ж справи, як інші упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
S	16	Як часто через астму ти прокидався(лась) уночі упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
E	17	Як часто ти почувався(лась) незручно через астму упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
S	18	Як часто ти відчував(ла), що тобі не вистачає повітря упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]

Продовження таблиці 2.8.

A	19	Як часто ти відчував(ла), що не можеш виконувати такі ж справи, як інші, через астму упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
S	20	Як часто в тебе були труднощі з нічним сном через астму упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
E	21	Як часто ти був(ла) наляканий(а) нападом астми упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
A	22	Подумай про усі види діяльностей, якими ти займався(лась) упродовж останніх 7-ми днів. Як сильно тебе турбувала астма при зайнятті цими видами діяльностей?	[Блакитна картка]
S	23	Як часто тобі було важко зробити глибокий подих упродовж останніх 7-ми днів?	[Зелена картка]
<i>На кожне запитання обирається один із 7 варіантів відповідей згідно блакитній або зеленій картці.</i>			

Зелена картка

- 1 - весь час
- 2 - більшість часу
- 3 - досить часто
- 4 - деякий час
- 5 - іноді
- 6 - майже ніколи
- 7 - ніколи

Блакитна картка

- 1 - надзвичайно турбувало
- 2 - сильно турбувало
- 3 - досить турбувало
- 4 - дещо турбувало
- 5 - трохи турбувало
- 6 - майже не турбувало
- 7 - не турбувало

Якщо дитину ніякий симптом ніколи не турбував, то результат опитування рівний 7,0 балам (БА не впливає на ЯЖ - найкращий результат), а якщо дитину всі симптоми весь час надзвичайно турбували, то результат буде рівним 1,0 балу – найгірший результат. Відповідно, оцінка у 4,0 бала означає, що в дитини наявний середній ступінь порушення ЯЖ (Juniper et al., 1996).

При оцінці клінічної значущості різниці середніх значень порівнюваних показників опитувальника приймалось мінімальне значення різниці 0,5 згідно рекомендаціям розробників PAQLQ (Juniper, Guyatt, Willan, & Griffith, 1994) та досвіду оцінювання ЯЖ при БА за PAQLQ у клінічних дослідженнях (Wilson, et al., 2012; Global Initiative for Asthma, 2020, с.34).

2.2.3. Клінічне обстеження

Огляд та об'єктивне обстеження органів та систем проводилися відповідно до загальноприйнятих методик. Обстеження хворих на БА включало огляд грудної клітки, перкусію та аускультацию легень, огляд шкіри.

Антропометричні обстеження включали визначення маси тіла (медичними вагами в кг) та зросту (ростоміром в см). ІМТ розраховували за формулою Кетле: $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$.

Отримані результати оцінювали з урахуванням віку і статі за центильними таблицями, розробленими ВООЗ у 2007 р. для дітей і підлітків від 5 до 19 років окремо для обох статей.

Усі розрахунки виконано з використанням безкоштовного програмного забезпечення «AnthroPlus» ВООЗ для персональних комп'ютерів (WHO, 2019).

Застосовані критерії фіксації НМТ та ОЖ в дітей відповідають визначеним рекомендаціями Європейського ендокринологічного товариства (Styne et al., 2017), Центром з контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2018) та «Протоколом надання медичної допомоги дітям хворим на ожиріння», затвердженим чинним наказом МОЗ України № 254 від 27.04.06 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», 2006), а саме: масу тіла дитини вважали нормальною, якщо ІМТ знаходився в межах 5-ї та 85-ї центилі, надлишковою — між 85-ю та 95-ю центиллю. ОЖ діагностували при перевищенні ІМТ 95-ї центилі для відповідного віку, зросту та статі.

Задля виявлення супутньої патології всі діти основної групи були проконсультовані дитячим невропатологом та оториноларингологом.

2.2.4. Лабораторні дослідження

2.2.4.1. Загальноклінічні аналізи

Всім дітям основної групи були проведені загальноклінічні лабораторні аналізи, які включали загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі та калу за загальноприйнятими методиками.

Загальний клінічний аналіз крові проводився у стаціонарі вранці натще згідно стандартних методик. Число еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів в аналізі крові визначалось за допомогою їх підрахунку у камері Горяєва. Концентрація гемоглобіну крові визначалась за допомогою ціанметгемоглобінового методу, в основі якого лежить перетворення різних форм гемоглобіну, що містяться в еритроцитах, у стійкий ціангемоглобін. Також оцінювали лейкоцитарну формулу підрахунком 200 клітин та ШОЕ з використанням мікрометоду Панченкова.

Біохімічний аналіз крові проводився з метою дослідження скринінгових показників: печінкові ферменти (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, загальний білірубін з фракціями, тимолова проба, загальний білок, креатинін плазми та сечовина, загальний холестерин, глюкоза крові натще). Забір крові для вказаних досліджень проводили вранці натще.

Загальний аналіз сечі передбачав визначення фізичних властивостей сечі, вмісту білка та мікроскопію сечового осаду стандартними методиками.

2.2.4.2. Визначення рівня сироваткового лептину

Визначення вмісту сироваткового лептину проводили методом твердофазового ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) із використанням реактиву «DRG Лептин ELISA» (DRG, Німеччина), який базується на принципі сендвіча: зв'язування лептину із моноклональними анти-лептин антитілами, що нанесені на мікропланшетні комірки. Після інкубації незв'язаний матеріал вимивається і додається кон'югат пероксидази для визначення зв'язаного лептину. Інтенсивність забарвлення, що виникло, пропорційна до концентрації лептину у зразку крові пацієнта.

Процедура визначення сироваткового лептину проводилась згідно методики виробника.

Матеріали та реактиви: сироватка крові; планшет, покритий моноклональними мишиними анти-лептин антитілами; набір відповідних стандартів, 200 мкл з концентрацією 0, 2, 5, 25, 50 і 100 нг/мл; контрольна

сироватка; робочий буфер, готовий до використання, 11 мл; кроляча антилептин анти-сироватка, 11 мл, поліклональна, готова до використання; ензимний комплекс анти кролячий, готовий до використання, 11 мл; розчин субстрату 11 мл; стоп-реагент (0,5 М розчин сірчаної кислоти); промиваючий розчин готували шляхом розведення $\times 40$ концентрату (30 мл) в 1170 мл дистильованої води.

Хід визначення. Закріплюють стріпи у рамочному штативі. Піпеткою вносять 15 мкл стандарту, контролю і зразка у відповідні лунки планшета. Додають 100 мкл робочого буфера в кожен лунку. Ретельно перемішують 10 секунд та інкубують планшет 120 хвилин при кімнатній температурі. Струшують вміст лунок та промивають планшет тричі розведеним миючим розчином. Ретельно видаляють залишки рідини із лунок шляхом постукування рамки. Вносять у лунки по 100 мкл анти сироватки, інкубують планшет 30 хвилин при кімнатній температурі. По закінченні інкубації видаляють вміст лунок струшуванням і промивають миючим розчином тричі (по 300 мкл). Ретельно видаляють залишки рідини спочатку декантацією, а потім постукуванням рамки в перевернутому положенні по фільтрувальному папері. У всі лунки вносять по 100 мкл ензимного комплексу. Інкубують лунки 30 хвилин при кімнатній температурі і ретельно струшують вміст лунок. Промивають планшет тричі миючим розчином. Вносять у всі лунки по 100 мкл розчину субстрату, інкубують 15 хвилин при кімнатній температурі. Додають у всі лунки по 50 мкл стоп-реагенту для зупинки ферментативної реакції. Вимірюють на фотометрі вертикального сканування оптичну густину у лунках при довжині хвилі 450 нм протягом 10 хвилин. Обчислюють середню абсорбцію для кожного стандарту, контролю і зразка та будують стандартну криву. Діапазон аналізу знаходиться між 0 та 100 нг/мл.

2.2.5. Інструментальні методи

ФЗД оцінювали за допомогою спірометрії та проби на зворотність обструкції бронхів із застосуванням БАКД сальбутамолу. Дослідження виконували на апараті «BTL-08 Spiro Pro» (Великобританія) згідно керівництву

по експлуатації [Старшов А.М., 2003]. На основі заданих прогноз-протоколів ECCS / ERS 1993 [Quanjer Ph. H1993] проводилася інтерпретація отриманих результатів в автоматичному режимі. Спірограму реєстрували у положенні дитини сидячи, до та після застосування сальбутамолу (100–200 мг в залежності від віку хворого).

Спірометрію дітям проводили в першій половині доби, після відпочинку, натще або не раніше, ніж через 1–1,5 години після їжі. Дитину в сидячому положенні з'єднували з приладом за допомогою загубника, на ніс накладали затискач для уникнення витоку повітря. При реєстрації $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ дитину просили максимально глибоко вдихнути та після короткої паузи (1–2 сек) максимально глибоко і повно видихнути.

Процедуру спірометрії виконували згідно протоколу [Старшов А.М., 2003]:

1. Проводили калібровку спірометра;
2. Обирали профіль друку і запису – Налаштування профілю – Меню – forced – і дотримувались інструкцій на екрані;
3. Тест включав виконання трьох правильних вимірів;
4. Вводили ім'я, дату народження, стать, вагу, зріст і расу пацієнта. Ці дані використовувались для розрахунку прогнозованих значень і для аналізу запису;
5. Хворому ретельно пояснювався хід тесту, чітко демонструючи процедуру;
6. Переконалися, що дитина не має обтягуючого одягу, так як це може спотворити результати тесту;
7. Хворий сидів зручно протягом усього випробування зі злегка зігнутою вперед головою. Спірометричний датчик був в горизонтальному положенні;
8. Накладався носовий затискач і перевірялась герметичність шляхом прохання хворого дихати через ніс;
9. Пацієнт тримав спірометричний модуль в руці, губами – мундштук спірометра із зовнішнього боку;

10. При спокійному диханні починалось вимірювання, натиснувши кнопку запуску;

11. Хворий дихав в пневмотахограф спокійно з максимальною глибиною, відразу після цього робив максимальний вдих і максимальний форсований видих. В той же час стимулювали пацієнта, кажучи: "все більше і більше" і "ще глибше" у стадії максимального вдиху та в кінці видиху;

12. Процедура закінчувалась автоматично, або при натисканні кнопки зупинки;

13. На дисплеї пристрою відображався звіт про якість процедури, для прийняття або відхилення проведеної процедури. Інформували хворого, як зробити наступну процедуру добре або навіть краще, і запевнили його, що процедура була виконана правильно. У разі невдалого вимірювання, тест виконувався знову, натиснувши на кнопку пуску. Якщо тест був проведений правильно, він приймався і продовжувалось вимірювання. Проводилось 3 послідовних вимірювання для коректного порівняння результатів;

14. При закінченні процедури натискалась кнопка "Аналіз" (відображається в нижньому рядку сенсорного екрану після натискання кнопки прийняти), виймався мундштук і знімався носовий затискач. Загальна кількість процедур не перевищувала восьми;

15. Перевірялась відтворюваність параметрів ФЖЄЛ, ОФВ₁ та ПОШ_{вид.}.

Оцінка результатів спірометрії проводилась шляхом зіставлення фактичних величин функціональних показників з так званими належними величинами. Належні величини ФЖЄЛ, ОФВ₁, ІТ розраховувались за формулами, що відображали залежність функціональних показників від статі, віку і зросту (Старшов, & Смирнов, 2003).

Оцінювалися об'ємні та швидкісні показники ФЗД. ФЖЄЛ – об'єм повітря, що видихається при максимально швидкому і сильному видиху. ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду. ІТ = ОФВ₁/ФЖЄЛ. МОШ₂₅ – миттєва об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ, МОШ₅₀ – миттєва об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 50 % ФЖЄЛ, МОШ₇₅ –

миттєва об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ. $СОШ_{25-75}$ – середня об'ємна швидкість форсованого видиху за певний період вимірювання від 25 % до 75 % ФЖЄЛ, $ПОШ_{вид}$ – пікова об'ємна швидкість видиху.

Аналіз показників спірографії та оцінку наявності вентиляційної недостатності проводили згідно наступних спірометричних критеріїв: наявність ознак бронхіальної обструкції ($ОФВ_1 < 80 \%$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 90 \%$ від належних); зворотність порушень бронхіальної прохідності при проведенні тесту з БАКД (приріст $ОФВ_1$ на 12 %) (Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 868, 2013).

Рентгенографія органів грудної порожнини, електрокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок проводились за показаннями.

2.3. Методи лікування обстежених хворих

Базисна терапія хворих на БА проводилась згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. та рекомендаціями Global Initiative for Asthma (2020). Метою лікування БА у дітей є досягнення та підтримка контролю над симптомами захворювання.

Для досягнення та підтримки контролю БА використовувалась система сходинок. Вибір відповідної тактики терапії (залишення на сходинці чи перехід на сходинку вище або нижче) визначався рівнем контролю БА на момент включення хворого у дослідження.

Включені в дослідження діти перебували на сходинці 3 контролюючої терапії (отримували симптоматичну терапію та один або два контролюючих засоби).

Алгоритм лікування БА на сходинці 3 у дітей старше 5 років передбачає: освітні заходи, елімінаційні заходи, БАКД за необхідності. Також перед лікарем стоїть вибір однієї зі схем контролюючої терапії: 1 - низькі дози ІГКС + БАТД; 2 - середні або високі дози ІГКС; 3 - низькі дози ІГКС + АЛТП; цей алгоритм

та градація дозування ІГКС (низькі/середні/високі дози) визначені рекомендаціями GINA (2020) (Global Initiative for Asthma, 2020, с. 54-56).

У стаціонарі, після ліквідації загострення, з метою вивчення ефективності запропонованої схеми лікування БА у дітей з НМТ та ОЖ на другому етапі лікування, залежно від схеми контролюючої терапії діти основної групи були поділені на дві терапевтичні групи методом випадкової вибірки. Діти І терапевтичної групи ($n = 27$) отримували комбінацію низьких доз ІГКС (флютиказону пропіонат у дозі 125 мкг 2 рази на добу) з АЛТП (монтелукаст натрію перорально 1 раз на добу в дозуванні залежно від віку: 5 мг - дітям віком 6-14 років, 10 мг – дітям віком від 14 років) протягом 3 місяців, діти ІІ терапевтичної групи ($n = 37$) отримували середні дози ІГКС (флютиказону пропіонат 300 мкг/добу) протягом 3 місяців. В якості симптоматичного засобу швидкої дії був використаний БАКД (сальбутамол в дозі 100 мкг інгаляційно 3–4 рази на добу з інтервалом не менше 3 годин) в режимі «за потребою» (у разі появи симптомів).

Всім дітям була рекомендована гіпоалергенна дієта та уникнення причинно значимих алергенів. Також всім дітям була рекомендована модифікація способу життя зі зниженням калорійності харчування та використанням дозованих фізичних навантажень.

Оцінка ефективності терапії проводилася по закінченні 3 місяців лікування, з урахуванням динаміки клінічних проявів захворювання, лабораторних показників, показників ФЗД та результатів АСТ і PAQLQ.

2.4. Статистичний аналіз

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмного забезпечення EZR версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0) (Kanda, 2013). Базу даних дослідження було систематизовано в редакторі Microsoft Excel.

Для аналізу відповідності виду розподілу досліджуваної ознаки закону нормального розподілу використовувався метод Шапіро-Уїлкі. Оскільки

розподіл більшості ознак вибірки відрізнявся від нормального (за Гаусом), а отже статистична вибірка була неоднорідною, використовувались методи непараметричної статистики [Купкіна А.В., 2020].

Кількісні дані для кожної з досліджуваних груп були представлені як медіана та квартилі [перший; третій] – Me [QI; QIII].

Для аналізу потенційних відмінностей середніх значень кількісних даних для трьох непов'язаних вибірок (група дітей з нормальною масою тіла, група з НМТ та група з ОЖ) використовувався метод множинних порівнянь (однофакторного дисперсійного аналізу), а саме ранговий Н-критерій Крускала-Уолліса. Цей критерій дозволяє виявити, чи є статистично значущою зміна рівня ознаки при переході від однієї вагової групи до іншої ($p < 0,001$). При підтвердженні статистичної значущості, щоб оцінити які саме групи попарно відрізнялися між собою, проводили post-hoc аналіз. Для попарних порівнянь кількісних показників використовували непараметричний критерій Стіла-Дваса.

При оцінці ефективності лікування для порівняння кількісних даних двох вибірок між собою використовували непараметричний критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок (дані до та після лікування для кожної окремої терапевтичної групи) та U-критерій Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок (порівняння ефективності двох схем лікування – дані різних терапевтичних груп).

Категорійні (дихотомічні якісні) змінні узагальнені за частотою кожного із значень та відсотками.

Для множинних порівнянь якісних ознак трьох непов'язаних вибірок використовували парні критерії порівнянь (точний критерій Фішера або критерій χ^2) з урахуванням при проведенні тестів поправки Бонферроні (метод Холма-Бонферроні у пакеті EZR).

Оцінюючи ефективність лікування, при порівнянні частоти прояву якісної ознаки у двох вибірках використовували точний критерій Фішера для непов'язаних вибірок та критерій Мак-Немара (з урахуванням поправки Йейтса) для пов'язаних вибірок. Кількісна оцінка клінічного ефекту

проводилась шляхом визначення показників ЗАР (зростання абсолютного ризику «випадку», якщо показник менше 0, чи зменшення абсолютного ризику «випадку» при $ZAR > 0$) і ВР (відношення ризиків, при $BR < 1$ можна говорити про зменшення ризику «Випадку» у групі дослідження, $BR > 1$ свідчить про збільшення ризику «Випадку» у групі дослідження) та розрахунку довірчого інтервалу (95 % ДІ) для кожного з цих показників, а також мінімальної кількості хворих (МКХ), яких слід пролікувати для отримання хоча б одного позитивного результату.

Для оцінки кореляційного зв'язку між кількісними ознаками використовувався ранговий критерій Спірмена для даних, розподіл яких відрізняється від нормального (r). Для інтерпретації результатів кореляційного аналізу використовувались шкала Чеддока: сила зв'язку визначалася за значенням коефіцієнту кореляції r (0,00-0,29 – «дуже слабкий», 0,30-0,49 – «слабкий», 0,50-0,69 – «середній», 0,70-0,89 – «сильний», 0,90-1,0 – «дуже сильний»); напрямок кореляційного зв'язку визначався за знаком коефіцієнта кореляції (- чи +) (Гур'янов та ін., 2018).

Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

При оцінці клінічної значущості різниці середніх значень порівнюваних показників ЯЖ за опитувальником RAQLQ приймалось мінімальне значення різниці 0,5 згідно рекомендаціям розробників RAQLQ (Juniper et al., 1994) та досвіду оцінювання за RAQLQ у клінічних дослідженнях (Wilson et al., 2012).

Дослідження проводилось відповідно до основних положень Гельсінської декларації про етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів (World Medical Association, 2013).

Отже, обсяг обстежень та лікування дітей, включених у дослідження за власною згодою або за згодою їх батьків / законних представників, відповідав меті та завданням дослідження.

РОЗДІЛ 3.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

3.1. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей залежно від маси тіла

За значенням ІМТ відповідно до віку і статі дитини діти були розподілені на такі клінічні групи: 30 дітей із нормальною масою тіла (ІМТ становив від 5 до 85 перцентилів відповідно до віку і статі), 45 дітей з НМТ (ІМТ від 85 до 95 перцентилів) та 19 дітей з ОЖ (ІМТ більше 95 перцентилів).

Серед обстежених дітей групи нормальної маси тіла переважали хлопчики – 86,7 % (26 з 30 дітей). Такі ж тенденції спостерігались і серед дітей групи НМТ – 75,6 % (34 з 45 дітей) та дітей групи ОЖ – 84,2 % (16 з 19 дітей) складала хлопчики. Медіана віку в групі нормальної маси тіла становила 13 [12; 15] років, у групі НМТ – 12 [9; 15] років, у групі ОЖ – 12 [8; 15] років. Отже, за віком і статтю групи були порівнянними.

При оцінці дебюту БА у дітей з різною масою тіла виявилось, що у пацієнтів групи нормальної маси тіла початок захворювання припадав на вік 7,5 [7; 8] роки, у дітей групи НМТ – на 4 [3; 5] роки та у дітей групи ОЖ – на 3 [3; 4] роки.

Середня тривалість захворювання складала 5 [3; 7] років у дітей групи нормальної маси тіла, 6 [4; 11] років — у дітей групи НМТ, 9 [5; 13] років — у дітей групи ОЖ.

Таким чином, у дітей з ОЖ спостерігався більш ранній дебют БА та тривалий персистуючий характер БА (Купкіна, 2020а).

Кількість загострень на рік складала 2,5 [2; 3,75] разів у дітей групи нормальної маси тіла, 3 [3; 5] — у дітей групи НМТ, 4 [3; 5] років — у дітей групи ОЖ, кількість госпіталізацій на рік відповідно 1 [1; 2], 2 [1; 2], 2 [1; 3]. Щодо цих показників слід зазначити, що при порівнянні групи нормальної маси

тіла та об'єднаної групи НМТ та ОЖ за U-критерієм Манна-Уїтні різниця виявилась статистично значущою (на рівні $p < 0,05$).

При аналізі наявності супутньої патології були виявлені деякі особливості, відображені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Частота супутньої патології у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла

Супутні захворювання	Нормальна маса тіла, n=30		НМТ, n=45		ОЖ, n=19		p*
	абс.	%±m%	абс.	%±m%	абс.	%±m%	
Алергічний риніт	25	83,3±7,4	37	82,2±5,7	14	73,7±10,1	0,33
Атопічний дерматит	6	24±7,8	2	4,4±3,1	2	10,5±7	0,046
Вазомоторний риніт	4	16±6,7	3	6,7±3,7	3	21,1±9,4	0,226
Дисфункція жовчного міхура	4	16±6,7	5	11,1±4,7	1	5,3±5,1	0,535
Вегето-судинна дистонія	5	20±7,3	3	6,7±3,7	1	5,3±5,1	0,152

Примітка: *статистично значимою відмінністю частоти прояву ознаки між групами за точним методом Фішера є при $p < 0,001$.

Алергічний компонент в перебігу хвороби був присутнім у хворих з нормальною масою тіла дещо частіше, ніж за умов НМТ та ОЖ. Алергічний риніт зустрічався у 83,3 % осіб з нормальною масою тіла, у 82,2 % осіб з НМТ і у 73,7 % осіб з ОЖ. Атопічний дерматит зустрічався у 24 % осіб з нормальною масою тіла, у 10,5 % осіб з ОЖ, і лише у 4,4 % осіб з НМТ. Проте, слід зазначити, що статистичної значимості відмінності між групами за частотою прояву супутніх патологій не мали ($p > 0,001$). У таблиці 3.2. наведені результати дослідження сенсibiliзації до груп алергенів у дітей, хворих на БА, з різною масою тіла.

Таблиця 3.2.

Сенсибілізація до груп алергенів у дітей, хворих на бронхіальну астму, з різною масою тіла

Група алергенів	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, p
	Нормальна маса тіла, n=30		НМТ, n=45		ОЖ, n=19		
	абс.	%±m%	абс.	%±m%	абс.	%±m%	
побутові	24	80±7,3 [#]	14	31,1±6,9 [*]	6	31,6±10,6	< 0,001
епідермальні	5	16,7±6,8	16	35,6±7,1	6	31,6±10,6	0,199
пилкові	18	60±8,9	22	48,9±7,5	9	47,4±11,4	0,575

Примітка: * – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з нормальною масою тіла статистично значима, $p < 0,05$; # – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з НМТ статистично значима, $p < 0,05$; використано апостеріорний критерій χ^2 з урахуванням поправки Бонферроні.

У обстежених дітей групи нормальної маси тіла спостерігалась висока гіперчутливість до побутових (домашній пил, пір'я подушки) ($80 \pm 7,3$ %) та пилкових (вільха, пирій, жито, грястиця, полин, амброзія та інші) ($60 \pm 8,9$ %) алергенів. У дітей з НМТ та ОЖ частіше відмічалась гіперчутливість до пилкових алергенів (відповідно $48,9 \pm 7,5$ % та $47,4 \pm 11,4$ %), проте частота прояву була меншою, а у випадку побутових алергенів навіть статистично значимо меншою ($p < 0,001$), порівняно з дітьми групи нормальної маси тіла.

Спадковий анамнез за наявністю алергічних захворювань був обтяжений у 19 ($34,5 \pm 8,7$ %) дітей групи нормальної маси тіла, у 24 ($43,6 \pm 7,4$ %) дітей групи НМТ та у 12 ($21,8 \pm 9,5$ %) дітей групи ОЖ. Статистично значимої відмінності частоти спадкового анамнезу алергічних захворювань між групами дітей не виявлено $\chi^2(2) = 0,95$; $p = 0,6208$.

Щодо спадкового анамнезу по НМТ та ОЖ, то він був обтяжений у 9 ($30 \pm 8,3$ %) дітей групи нормальної маси тіла, у 32 ($71,1 \pm 6,8$ %) дітей групи НМТ та у 16 ($84,2 \pm 8,4$ %) дітей групи ОЖ. Відмінності між трьома групами за тестом $\chi^2(2) = 5,2463$; $p < 0,001$ статистично значимі. Попарні порівняння груп між

собою за методом Холма-Бонферроні виявили статистично значиму різницю між групами нормальної маси тіла та НМТ ($p < 0,001$) і нормальної маси тіла та ОЖ ($p < 0,001$).

У таблиці 3.3 представлена частота скарг, пов'язаних з ураженням органів дихання у дітей, хворих на БА (%) по кожній з трьох досліджуваних груп (нормальна маса тіла, НМТ та ОЖ) та стандартна похибка частоти ($\pm m\%$).

Таблиця 3.3.

Частота скарг, пов'язаних з ураженням органів дихання, у дітей хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла

Скарги	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, p
	Нормальна маса тіла, $n=30$		НМТ, $n=45$		ОЖ, $n=19$		
	абс.	$\% \pm m\%$	абс.	$\% \pm m\%$	абс.	$\% \pm m\%$	
Кашель вологий	6	$20 \pm 7,3^{\$ \#}$	30	$66,7 \pm 7^*$	14	$73,7 \pm 10,1^*$	$< 0,001$
Кашель сухий	25	$83,3 \pm 7,4^{\$ \#}$	15	$33,3 \pm 7^*$	5	$26,3 \pm 10,1^*$	$< 0,001$
Відходження харкотиння	11	$36,7 \pm 8,8$	15	$33,3 \pm 7$	8	$42,1 \pm 11,3$	0,798
Задишка при фізичному навантаженні	14	$46,7 \pm 9,1^{\$ \#}$	37	$82,2 \pm 5,7^*$	19	100^*	$< 0,001$
Задишка в спокої	6	$20,0 \pm 7,3$	12	$26,7 \pm 6,6$	7	$36,8 \pm 11$	0,429
Нічні напади ядухи	8	$26,7 \pm 8,1$	31	$68,9 \pm 6,9$	4	$73,3 \pm 10,1$	$< 0,001$

Примітка: * – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з нормальною масою тіла статистично значима, $p < 0,05$; # – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з НМТ статистично значима, $p < 0,05$; \$ – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з ОЖ статистично значима, $p < 0,05$. Використано апостеріорний критерій χ^2 з урахуванням поправки Бонферроні (метод Холма-Бонферроні).

Аналізуючи отримані результати досліджень, було виявлено, що для усіх трьох груп найбільш суттєвими щодо частоти були скарги на кашель: у групі нормальної маси тіла - сухий ($83,3 \pm 7,4 \%$), а у групах НМТ та ОЖ – вологий (відповідно $66,7 \pm 7 \%$ та $73,7 \pm 10,1 \%$) та задишку при фізичному навантаженні: нормальна маса тіла - $46,7 \pm 9,1 \%$, НМТ - $82,2 \pm 5,7 \%$ та ОЖ – 100%. Причому post-hoc аналіз по кожній із цих скарг підтвердив статистично значимі відмінності між групами дітей з різною масою тіла - нормальною масою тіла та НМТ та нормальною масою тіла і ОЖ ($p < 0,001$).

Для груп НМТ та ОЖ також суттєвими за частотою були скарги на нічні напади ядухи $68,9 \pm 6,9 \%$ та $73,3 \pm 10,1 \%$ відповідно. χ^2 тест показав статистично значимі відмінності між трьома групами $\chi^2(2) = 15,947$; $p < 0,001$ щодо цього показника.

У таблиці 3.4. представлена частота легкого, середнього та важкого ступеня перебігу БА (%) по кожній з трьох досліджуваних груп дітей та стандартна похибка частоти ($\pm m\%$).

Таблиця 3.4.

Ступінь важкості персистуючої бронхіальної астми у дітей з різною масою тіла

Ступінь важкості БА	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, p
	Нормальна маса тіла, n=30		НМТ, n=45		ОЖ, n=19		
	абс.	% \pm m%	абс.	% \pm m%	абс.	% \pm m%	
Легкий	22	73,3 \pm 8,1 ^{\$#}	8	17,8 \pm 5,7 [*]	2	10,5 \pm 7 [*]	< 0,001
Середній	8	26,7 \pm 8,1 [#]	34	52,6 \pm 7,4 [*]	10	75,6 \pm 9,8	< 0,001
Важкий	0	0	3	30 \pm 6,8	7	70 \pm 10,5	< 0,001

Примітка: * – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з нормальною масою тіла статистично значима, $p < 0,05$; # – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з НМТ статистично значима, $p < 0,05$; \$ – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з ОЖ статистично значима, $p < 0,05$. Використано апостеріорний критерій χ^2 з урахуванням поправки Бонферроні (метод Холма-Бонферроні).

Аналіз отриманих даних виявив суттєвий вплив НМТ та ОЖ на ступінь важкості БА. БА легкого ступеня важкості найбільш часто зустрічалась у дітей з нормальною масою тіла ($73,3 \pm 8,1 \%$), відмінності між трьома групами статистично значимі ($p < 0,001$). Причому post-hoc аналіз підтвердив статистично значимі відмінності між групами нормальної маси тіла і НМТ та нормальної маси тіла і ОЖ ($p < 0,001$). Статистично значимої відмінності частоти легкого ступеня важкості між групами НМТ та ОЖ не виявлено ($p=0,724$).

БА середнього ступеня переважала у дітей з НМТ (частота прояву $52,6 \pm 7,4 \%$) та у дітей з ОЖ ($75,6 \pm 9,8 \%$). χ^2 тест показав статистично значимі відмінності між трьома групами $\chi^2(2) = 17,475$; $p < 0,001$. Попарні порівняння груп між собою методом Холма-Бонферроні виявили статистично значиму різницю між групами нормальної маси тіла та НМТ.

Важкий перебіг частіше зустрічався у хворих з ОЖ ($70 \pm 10,5 \%$), статистично значимі відмінності між трьома групами за тестом $\chi^2(2) = 5,2463$; $p < 0,001$.

У хворих з НМТ та ОЖ виявлено важчий перебіг БА за рахунок більшої частоти загострень БА та пов'язаних з ними госпіталізацій. Так, у дітей з нормальною масою тіла кількість загострень БА була 2,5 [2; 4] рази/рік, у дітей з НМТ – 3 [3; 5] рази/рік та у дітей з ОЖ – 4 [3; 5] рази/рік. Кількість госпіталізацій з приводу загострень БА у дітей з нормальною масою тіла була 1 [1; 2] раз/рік, у дітей з НМТ – 2 [1; 2] рази/рік, у дітей з ОЖ – 2 [1; 3] рази/рік

Результати аналізу оцінки рівня контрольованості БА за опитувальником АСТ у досліджуваних групах представлені у табл.3.5.

Контрольована БА переважала у дітей групи нормальної маси тіла ($66,7 \pm 8,1\%$), відмінності між трьома групами статистично значимі ($\chi^2(2) = 20,92$; $p < 0,001$). Попарні порівняння за методом Холма-Бонферроні підтвердили значимі відмінності між групами нормальної маси тіла та НМТ ($p < 0,001$) та нормальної маси тіла і ОЖ ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5.

Рівень контрольованості бронхіальної астми у дітей з різною масою тіла

Рівень контрольованості БА	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, p
	Нормальна маса тіла, n=30		НМТ, n=45		ОЖ, n=19		
	абс.	%±m%	абс.	%±m%	абс.	%±m%	
Контрольована	20	66,7±8,6 ^{\$}	13	28,9±6,7	1	5,3±5,1 [*]	< 0,001
Частково контрольована	8	26,7±8,1	21	46,7±7,4	3	15,8±8,4	0,034
Неконтрольована	2	6,7±4,6 ^{\$}	11	24,4±7,8 ^{\$}	15	78,9±9,3 ^{*#}	< 0,001

Примітка: * – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з нормальною масою тіла статистично значима, $p < 0,05$; # – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з НМТ статистично значима, $p < 0,05$; \$ – відмінність від показників групи хворих на БА дітей з ОЖ статистично значима, $p < 0,05$. Використано апостеріорний критерій χ^2 з урахуванням поправки Бонферроні (метод Холма-Бонферроні).

Частково контрольований перебіг БА відмічався з порівнянною частотою у всіх трьох групах, статистично значимої відмінності між групами не спостерігалось ($\chi^2(2) = 6,74$; $p = 0,034$).

Неконтрольований перебіг БА статистично значимо переважав у групі дітей з ОЖ, як відносно групи НМТ ($p < 0,001$), так і відносно групи з нормальною масою тіла ($p < 0,001$) (Купкіна, 2020а).

З метою оцінки впливу складових контрольованості БА, була проаналізована частота клінічних проявів БА по кожній з досліджуваних груп.

У табл.3.6. представлені середні значення (Me [QI; QIII]) кількості епізодів на тиждень по кожному з клінічних проявів для досліджуваних груп дітей з БА та результат наступних за Н-тестом Крускала-Уолліса попарних порівнянь за критерієм Стіла-Дваса щодо статистичної значущості різниці між групами нормальної маси тіла, НМТ та ОЖ.

Таблиця 3.6.

Кількісні оцінки клінічних проявів бронхіальної астми у дітей з різною масою тіла, Me[QI;QIII]

Клінічні прояви (кількість епізодів на тиждень)	Групи хворих на БА			Статистична значущість різниці між групами**
	Нормальна маса тіла, n=30	НМТ, n=45	ОЖ, n=19	
Кількість денних нападів	2,5[2;3]	3[2;4]	4[3;4]	$p_{12}=0,8705$ $p_{13}=0,0014$ $p_{23}=0,0038$
*Кількість нічних симптомів	1[1;2]	2[1;2]	2[2;3]	$p_{12}=0,7199$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$
*Потреба у бронхолітиках	1,5[1;2]	3[2;3]	4[3;4]	$p_{12}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$

Примітка: * статистично значуща зміна рівня показника при переході від однієї вагової групи до іншої за Н-тестом Крускала-Уолліса; ** результат попарних порівнянь груп між собою за критерієм Стіла-Дваса, різниця приймається суттєвою при $p < 0,05$.

Н-тест Крускала-Уолліса виявив статистично значущу різницю між різними ваговими групами дітей з БА щодо потреби у бронхолітиках $H(2) = 40,756$, $p < 0,001$ та кількості нічних нападів БА $H(2) = 17,803$, $p < 0,001$.

Попарні порівняння між групами підтвердили значиму відмінність між усіма ваговими групами щодо потреби у бронхолітиках ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,001$).

Щодо кількості денних та нічних симптомів відмінність була статистично значимою ($p_{13} < 0,05$; $p_{23} < 0,05$) між групою ОЖ та двома іншими ваговими групами.

Такі кількісні оцінки клінічних проявів БА, як кількість денних нападів та нічних епізодів, є складовою оцінки як контрольованості, так і тяжкості перебігу БА, тому отримані дані свідчать про те, що для ОЖ характерний більш тяжкий перебіг захворювання.

На рис. 3.1. представлені графічно результати Н-тесту Крускала-Уолліса щодо зміни рівня ознаки (клінічних проявів БА за тиждень – денних нападів, нічних епізодів та кількості епізодів застосування бронхолітиків) при переході від однієї вагової групи (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ) до іншої.

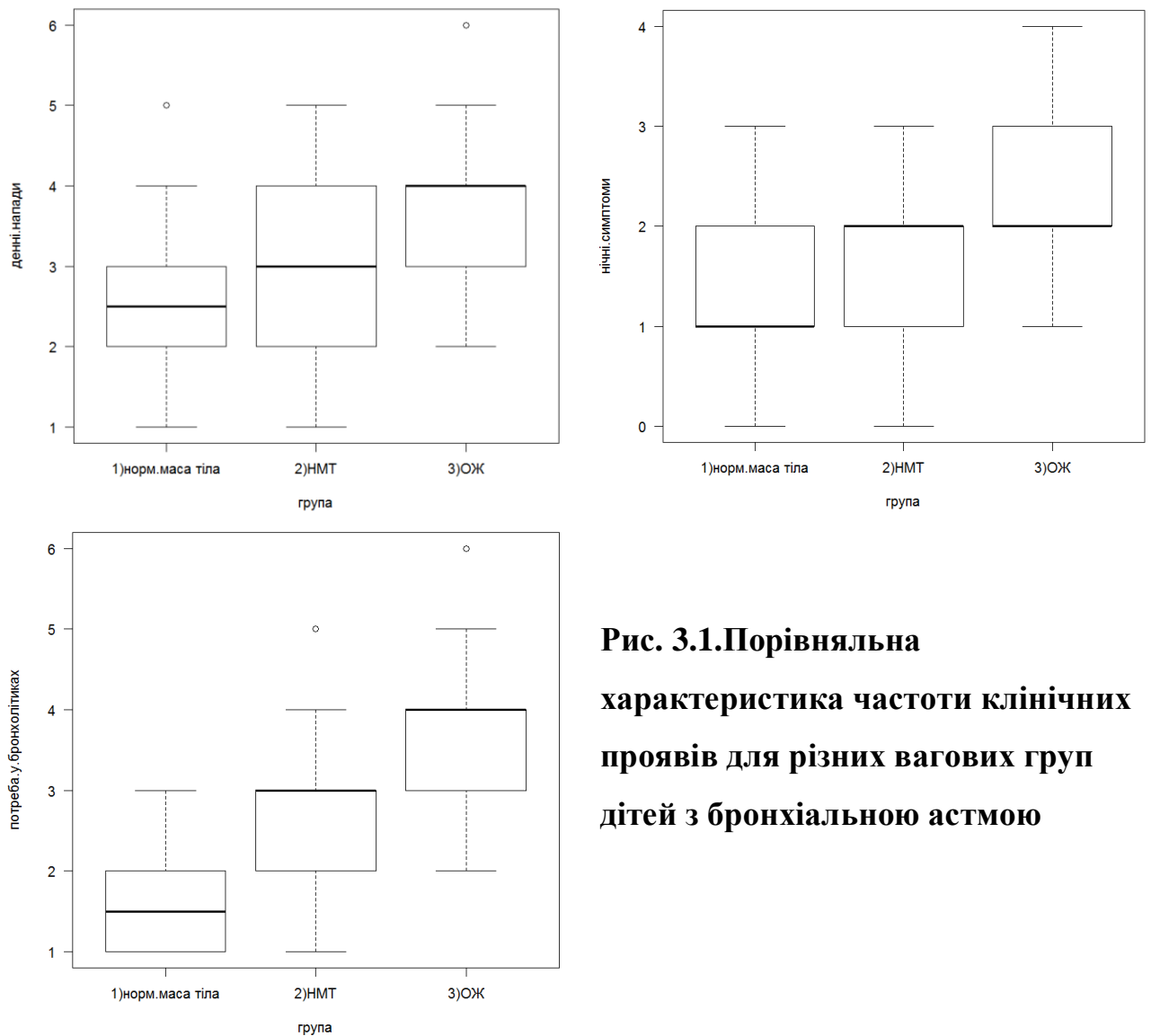


Рис. 3.1. Порівняльна характеристика частоти клінічних проявів для різних вагових груп дітей з бронхіальною астмою

3.2. Порівняльний аналіз лабораторних показників загальноклінічного та біохімічного аналізу крові у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла

Оцінюючи особливості процесу запалення при БА у групах дітей з різною масою тіла, були досліджені показники загального аналізу крові, результати представлені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7.

Показники загального аналізу крові у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла, Me[QI;QIII]

Показник, одиниці	Групи хворих			Статистична значущість різниці **
	Нормальна маса тіла, n=30	НМТ, n=45	ОЖ, n=19	
Гемоглобін, г/л	141,5[131,3;147,5]	133[126;142]	132[127;147,5]	p ₁₂ =0,19 p ₁₃ =0,48 p ₂₃ =0,99
Еритроцити, x10 ¹² /л	4,99[4,65;5,07]	4,68[4,37;4,98]	4,73[4,38;5,05]	p ₁₂ =0,11 p ₁₃ =0,27 p ₂₃ =0,93
Тромбоцити, x10 ⁹ /л	229[205,2;258]	249[221;299]	248[219;263,5]	p ₁₂ =0,06 p ₁₃ =0,42 p ₂₃ =0,89
*Лейкоцити, x10 ⁹ /л	5,75[4,45;6,65]	7[6,1;8,5]	7,7[6,5;9,65]	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ =0,39
*ШОЕ, мм/год	5[3;6,75]	6[4;9]	10[7,5;13]	p ₁₂ =0,25 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,05
*Паличкоядерні і нейтрофіли,%	1[1;2]	2[2;4]	4[2,5;5]	p ₁₂ <0,05 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,05
Сегментоядерні нейтрофіли,%	51[48;56,75]	50[44;58]	43[37,5;52]	p ₁₂ =0,55 p ₁₃ <0,05 p ₂₃ =0,24
*Еозинофіли,%	6[4;10]	4[2;7]	3[2,5;5,5]	p ₁₂ <0,05 p ₁₃ <0,05 p ₂₃ =0,79
Лімфоцити,%	40[35;45]	38[35;44]	42[38,5;53]	p ₁₂ =0,97 p ₁₃ =0,25 p ₂₃ =0,11
Моноцити,%	3[2;5]	4[3;6]	5[2,5;7]	p ₁₂ =0,36 p ₁₃ =0,39 p ₂₃ =0,93

Примітка: * статистично значуща зміна рівня показника при переході від однієї вагової групи до іншої за Н-тестом Крускала-Уолліса; ** результат попарних порівнянь груп між собою за критерієм Стіла-Дваса, різниця приймається суттєвою при p < 0,05.

Порівняльна характеристика рівня показників загального аналізу крові, що статистично значимо відрізняються для різних вагових груп дітей з БА, представлена на рис. 3.2.

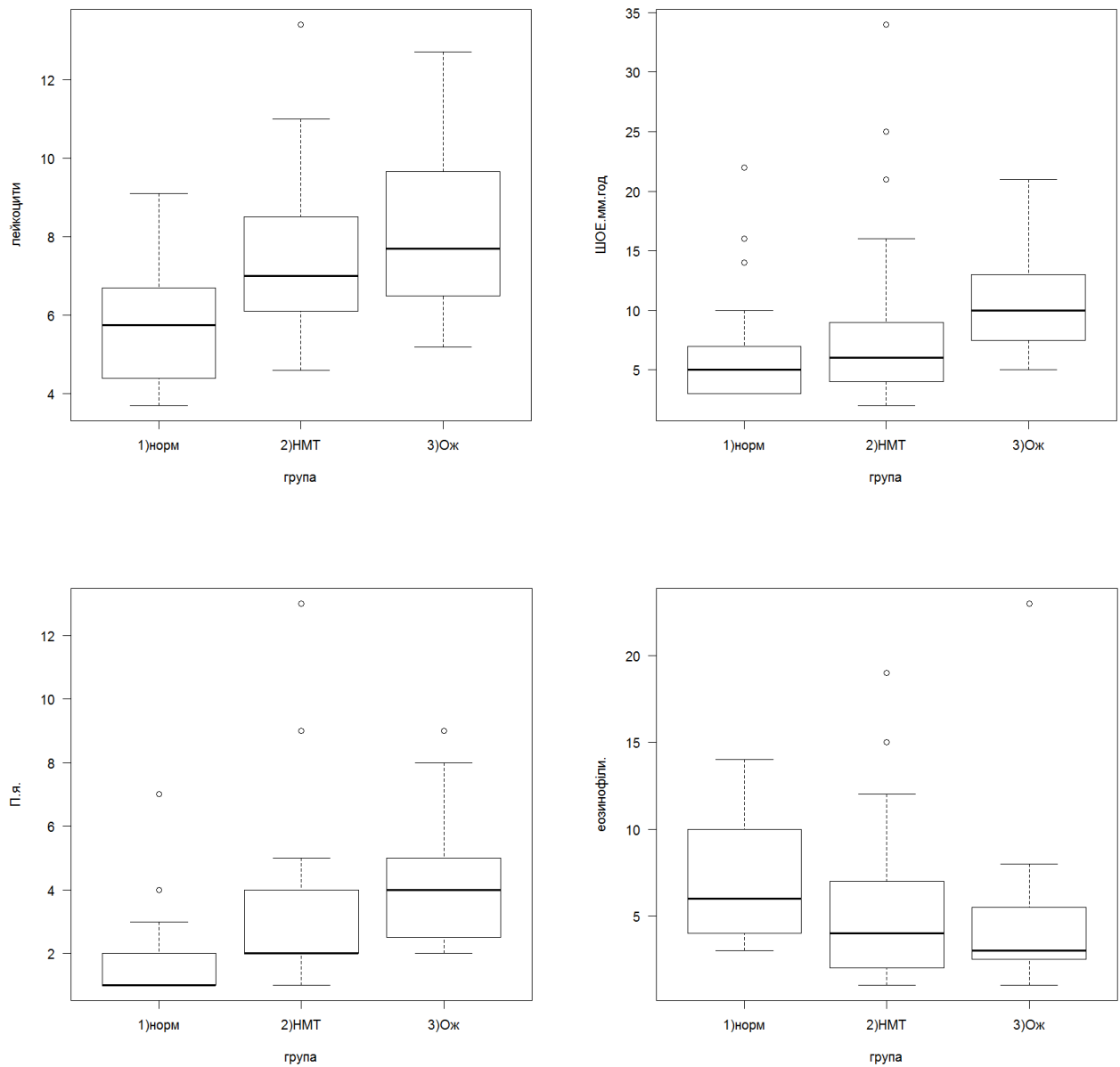


Рисунок 3.2. Порівняльна характеристика рівня показників загального аналізу крові для різних вагових груп дітей з бронхіальною астмою, за якими виявлена статистично значуща різниця між групами ($p < 0,001$).

Н-тест Крускала-Уолліса виявив статистично значущу різницю між різними ваговими групами дітей з БА щодо рівня лейкоцитів - $H(2) = 22,782$,

$p < 0,001$; ШОЕ - $H(2) = 15,985$, $p < 0,001$; паличкоядерних нейтрофілів - $H(2) = 20,912$, $p < 0,001$; та еозинофілів - $H(2) = 13,983$, $p < 0,001$.

За результатами порівняльного аналізу показників крові, щодо яких виявлено статистично значущу різницю між групами, у групі хворих з ОЖ спостерігалися вищі показники кількості лейкоцитів $7,7 [6,5; 9,65] \times 10^9/\text{л}$, ніж за умов нормальної маси тіла $5,75 [4,45; 6,65] \times 10^9/\text{л}$ ($p_{13} < 0,001$), це супроводжувалось істотно нижчим рівнем еозинофілів – відповідно $3 [2,5; 5,5] \%$, проти $6 [4; 10] \%$ ($p_{13} < 0,05$) та збільшенням відсоткового складу паличкоядерних нейтрофілів $4 [2,5; 5] \%$, проти $1 [1; 2] \%$ ($p_{13} < 0,001$), а також збільшенням ШОЕ - $10 [7,5; 13] \text{ мм/год}$ в групі ОЖ проти $5 [3; 6,75] \text{ мм/год}$ в групі нормальної маси тіла ($p_{13} < 0,001$) та $6 [4; 9] \text{ мм/год}$ в групі НМТ ($p_{23} < 0,05$).

За результатами кореляційного аналізу за ранговим критерієм Спірмена підтверджено достовірний прямий кореляційний зв'язок показника ІМТ з ШОЕ $r = 0,411$ ($p=0,0007$) та відсотковим складом паличкоядерних нейтрофілів крові $r = 0,299$ ($p=0,0166$) та обернений кореляційний зв'язок показника ІМТ з відсотковим складом еозинофілів $r = -0,324$ ($p=0,009$).

Були виявлені певні відмінності за умов різної маси тіла і в показниках біохімічного аналізу крові, у табл. 3.8. значення показників представлені як $Me[QI; QIII]$.

Н-тест Крускала-Уолліса виявив статистично значущу різницю між різними ваговими групами дітей з БА щодо рівнів аспартатамінотрансферази: $H(2) = 18,973$, $p < 0,001$; глюкози: $H(2) = 23,77$, $p < 0,001$; серомукоїдів: $H(2) = 25,262$, $p < 0,001$.

Порівняльна характеристика рівня показників біохімічного аналізу крові, за якими виявлена статистично значуща різниця між групами, представлена на рис.3.3., свідчить про те, що рівень глюкози достовірно підвищувався при переході від однієї вагової групи до іншої від $4,15 [3,3; 5,04] \text{ ммоль/л}$ в групі дітей з нормальною масою тіла до $4,9 [4,5; 5,8] \text{ ммоль/л}$ при НМТ та $5,4 [4,9; 5,9] \text{ ммоль/л}$ при ОЖ ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,05$).

Таблиця 3.8.

Показники біохімічного аналізу крові у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла, Me[QI;QIII]

Показник, одиниці	Групи хворих			Статистична значущість різниці**
	Нормальна маса тіла, n=30	НМТ, n=45	ОЖ, n=19	
Загальний білірубін, мкмоль/л	9,5[8,5;11]	9[8,7;11]	8,35[7,8;9]	p ₁₂ =0,998 p ₁₃ =0,118 p ₂₃ =0,1
Загальний білок, г/л	79[71,3;80]	67[62;73,5]	69,5[62,3;71,8]	p ₁₂ <0,05 p ₁₃ <0,05 p ₂₃ =0,96
Креатинін, мкмоль/л	67,5[63;77,5]	55,0[44;70]	52[40,5;65,5]	p ₁₂ <0,05 p ₁₃ <0,05 p ₂₃ =0,91
Сечовина, ммоль/л	4,6[4;5,3]	5[3,8;5,4]	5,3[4,3;5,9]	p ₁₂ =0,776 p ₁₃ =0,526 p ₂₃ =0,829
* Аспаратаміно-трансфераза, Од/л	18[16,3;21,5]	30[22;35]	31[27,5;36,5]	p ₁₂ <0,05 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ =0,525
Аланінаміно-трансфераза, Од/л	17[12;22]	20[13;29]	21[16;28]	p ₁₂ =0,295 p ₁₃ =0,381 p ₂₃ =0,998
* Глюкоза, ммоль/л	4,15[3,3;5]	4,9[4,64;5,6]	5,4[4,91;5,85]	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,05
Тимолова проба, Од.	0,3[0,3;0,9]	0,7[0,3;1,1]	0,7[0,3;1,3]	p ₁₂ =0,221 p ₁₃ =0,728 p ₂₃ =0,883
* Серомукоїди, од.опт.щільн.	0,27[0,15;0,31]	0,31[0,29;0,47]	0,38[0,33;0,54]	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,05

Примітка: * статистично значуща зміна рівня показника при переході від однієї вагової групи (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ) до іншої за Н-тестом Крускала-Уолліса; ** результат попарних порівнянь груп між собою за критерієм Стіла-Дваса, різниця приймається суттєвою при $p < 0,05$.

Вміст серомукоїдів виявився істотно вищим за умов ОЖ: 0,38 [0,33; 0,54] од.опт.щільн, ніж за нормальної маси тіла: 0,27 [0,15; 0,31] од.опт.щільн. ($p_{13} < 0,001$) та за НМТ: 0,31 [0,29; 0,47] од.опт.щільн. ($p_{23} < 0,05$). Група хворих з ОЖ

також істотно відрізнялася від пацієнтів з нормальною масою тіла за показником аспартатамінотрансферази -31 [27,5; 36,5] ммоль/год проти 18 [16,3; 21,5] ммоль/год. ($p_{13} < 0,001$).

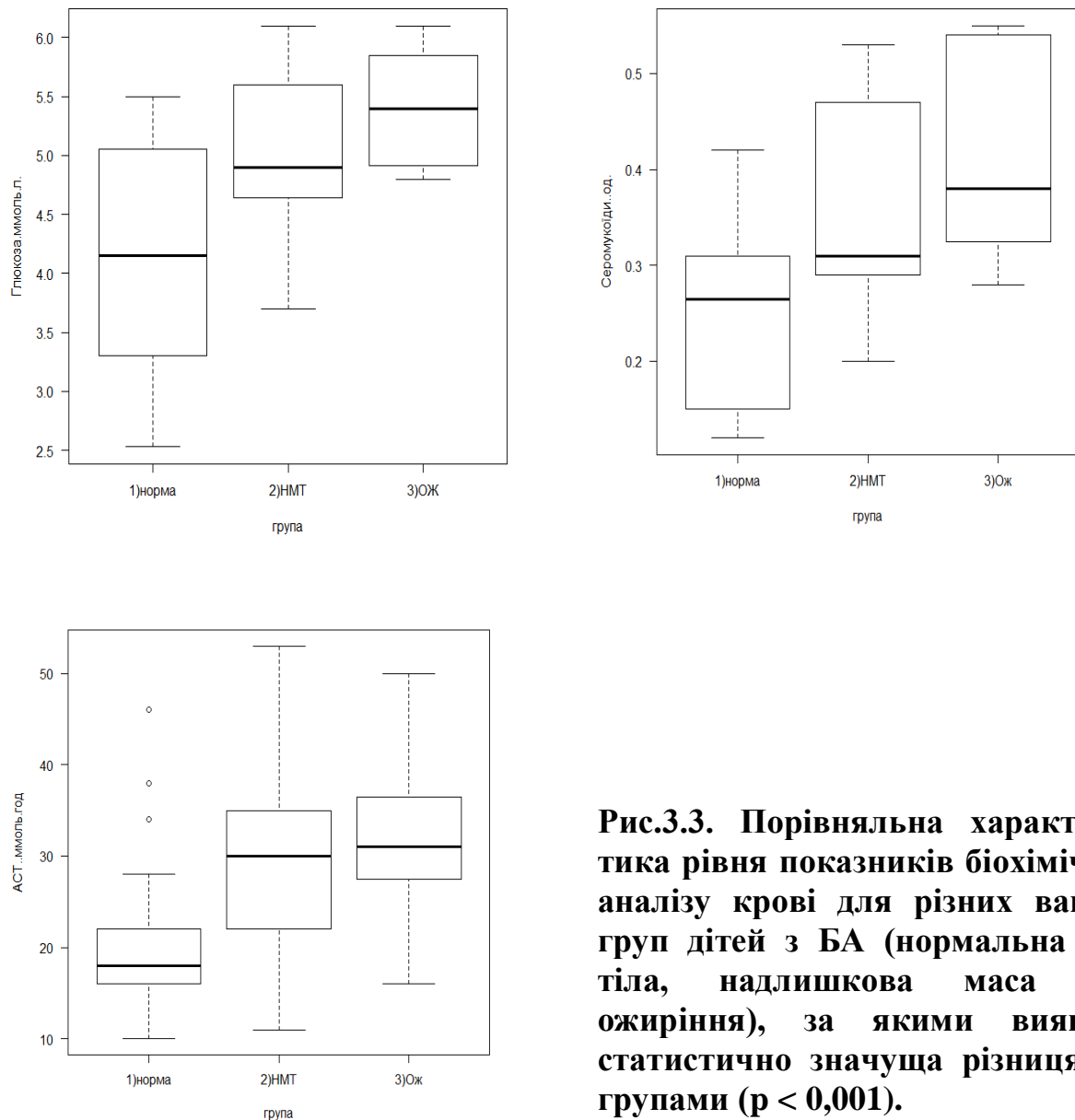


Рис.3.3. Порівняльна характеристика рівня показників біохімічного аналізу крові для різних вагових груп дітей з БА (нормальна маса тіла, надлишкова маса тіла, ожиріння), за якими виявлена статистично значуща різниця між групами ($p < 0,001$).

Зважаючи на особливу роль лептину для досліджуваного фенотипу БА, за доцільне вирішено було саме для дітей з НМТ та ОЖ (в цілому 64 дитини, що на наступному етапі дослідження складуть основну групу при порівнянні різних схем контролюючої терапії БА), провести кореляційний аналіз зв'язку показника рівня сироваткового лептину (нг/мл) з показниками спірометрії та

лабораторними показниками, що визначають рівень контрольованості БА та характер системного та легеневого запалення.

Рівень лептину (Me [QI; QIII]) у дітей з поєднаним перебігом БА з НМТ та ОЖ складав 11,5 [8,05; 19,73] нг/мл. Результати кореляційного аналізу за ранговим критерієм Спірмена показника рівня сироваткового лептину та показника ІМТ (визначеного за специфічними параметрами віку та статі у перцентилях з урахуванням критеріїв шкали росту), за якими підтверджено сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,696$, $p < 0,001$), відображені на рис.3.4.

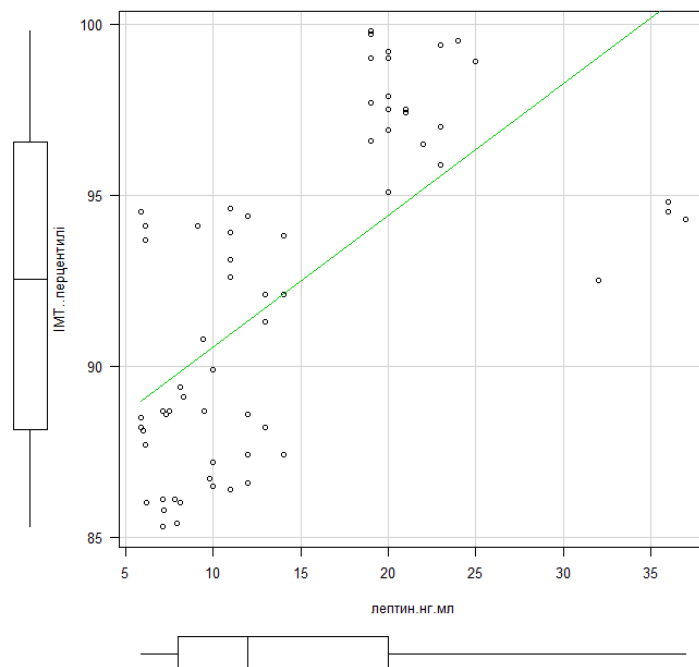


Рис.3.4. Поле кореляції показників рівня сироваткового лептину (нг/мл) та рівня ІМТ (перцентилі).

Проведений кореляційний аналіз за ранговим критерієм Спірмена виявив істотні ($p < 0,001$) кореляційні зв'язки лептину з показниками ФЗД, клінічними симптомами, що визначають рівень контрольованості БА та показниками крові, що характеризують запальний процес. Ці істотні зв'язки відображені на рис.3.5.

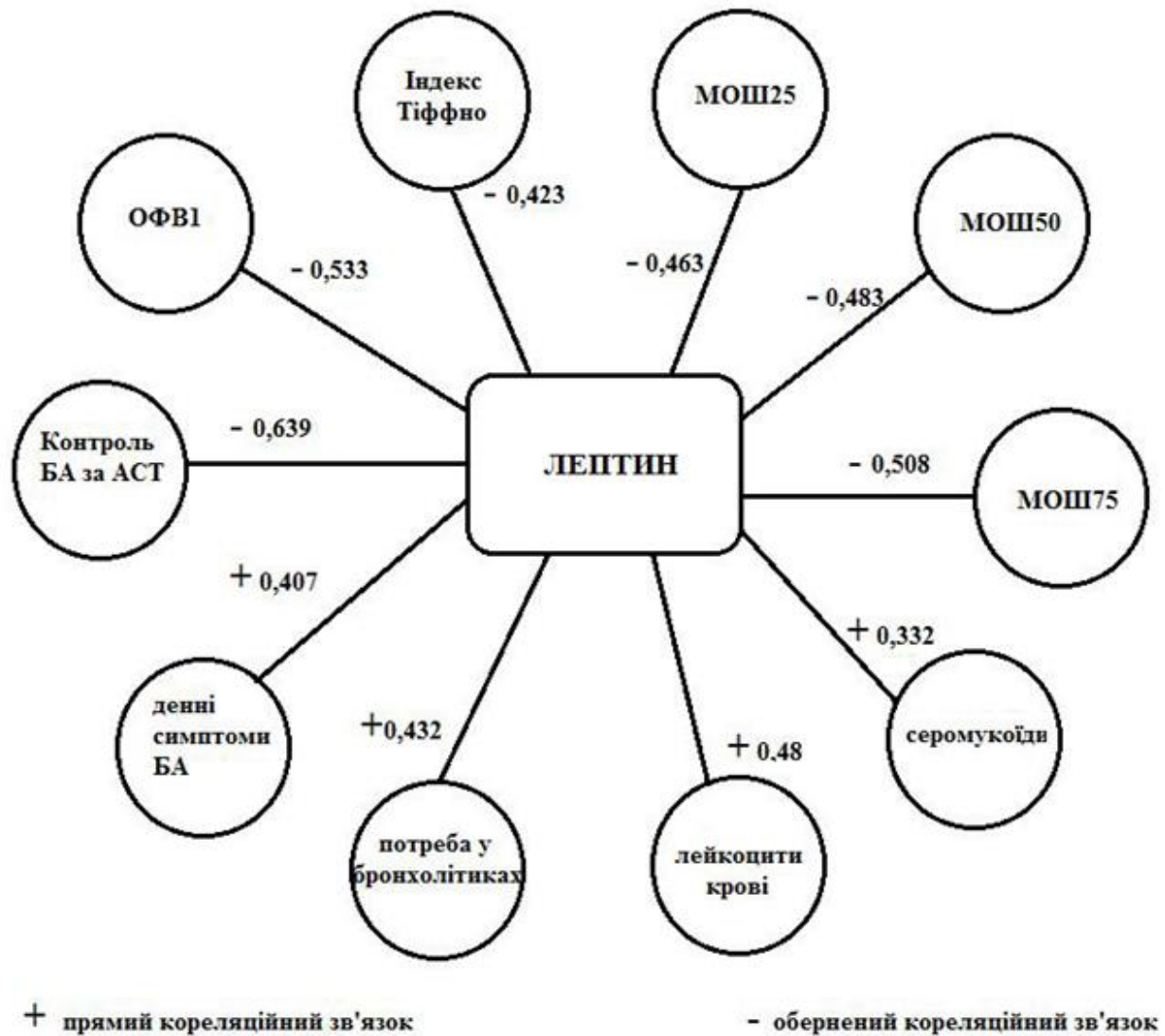


Рис. 3.5. Істотні ($p < 0,001$) кореляційні зв'язки лептину.

Виявлено достовірний обернений кореляційний зв'язок рівня сироваткового лептину з показниками спірометрії, а саме: середньої сили зв'язок з ОФВ₁ ($r = -0,533$, $p < 0,001$) та МОШ₇₅ ($r = -0,508$, $p < 0,001$), слабкий з ФЖЄЛ ($r = -0,333$, $p = 0,007$), ІТ ($r = -0,423$, $p < 0,001$), ПОШ_{вид.} ($r = -0,345$, $p = 0,00526$), МОШ₅₀ ($r = -0,497$, $p < 0,001$), МОШ₂₅ ($r = -0,463$, $p < 0,001$); обернений середньої сили кореляційний зв'язок з рівнем контрольованості БА за АСТ ($r = -0,639$, $p < 0,001$); прямий слабкий кореляційний зв'язок з клінічними симптомами БА: денними ($r = 0,407$, $p < 0,001$), кількістю випадків

застосування бронхолітиків за потребою ($r = 0,432$, $p < 0,001$); та запальними показниками крові: рівнем лейкоцитів ($r = 0,48$, $p < 0,001$), серомукоїдів ($r = 0,332$, $p = 0,007$) та ШОЕ ($r = 0,287$, $p = 0,0213$).

Для показника ІМТ кореляційний аналіз за ранговим критерієм Спірмена виявив слабкий прямий кореляційний зв'язок з кількістю лейкоцитів ($r = 0,439$, $p = 0,0002$), серомукоїдів крові ($r = 0,285$, $p = 0,0225$), випадків застосування бронхолітиків за потребою ($r = 0,393$, $p < 0,05$), середньої сили обернений кореляційний зв'язок із рівнем контрольованості БА за АСТ ($r = -0,585$, $p < 0,001$). Слід відзначити, що сила та достовірність кореляційного зв'язку рівня сироваткового лептину з цими показниками, що характеризують запальний процес та ступінь контролю БА, є вищими, ніж зв'язку з ІМТ (при порівнянні відповідних значень r та p).

Отримані дані свідчать на користь того, що показник рівня сироваткового лептину слід додати до критеріїв аналізу оцінки ефективності контролюючої терапії БА на наступному етапі дослідження як істотний біомаркер рівня контролю захворювання та стану запального процесу у осіб з поєднаним перебігом БА та НМТ чи ОЖ.

3.3. Порівняльний аналіз показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла

Результати порівняльного аналізу показників ФЗД за умов різної маси тіла представлено у табл.3.9.

За умов ОЖ спостерігалися мінімальні значення $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$, $МОШ_{25}$, що свідчить про більш виражені обструктивні зміни з переважним ураженням на рівні дрібних бронхів.

Хоча статистично достовірна різниця між ваговими групами виявлена лише за рівнем ІТ $H(2) = 30,064$, $p < 0,001$, розподіл значень показників $ОФВ_1$, $ФЖЄЛ$, та $МОШ_{25}$, представлений на рис.3.6., демонструє, що рівень $ОФВ_1$ у групи дітей з НМТ суттєво не відрізнявся від групи дітей з нормальною масою тіла, а в групі дітей з ОЖ був дещо нижчим, а от рівень $ФЖЄЛ$ у групах НМТ і

ОЖ перевищував рівень групи нормальної маси тіла по всьому діапазону значень, і особливо, у діапазоні «менше ніж 80% належного».

Таблиця 3.9.

Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла, Me[QI;QIII] % належного

Показник	Групи хворих			Статистична значущість різниці**
	Нормальна маса тіла, n=30	НМТ, n=45	ОЖ, n=19	
ФЖЄЛ	76,4[69,3;95]	83,5[78,75;92,75]	79[77;89,5]	$p_{12}=0,15$ $p_{13}=0,219$ $p_{23}=0,849$
ОФВ ₁	90,33[74,9;95,5]	86,9[78,5;98,25]	75,24[68;85,5]	$p_{12}=0,95$ $p_{13}=0,059$ $p_{23}=0,05$
ПОШ _{вид.}	98,7[79,2;112,8]	96,85[81,6;112]	95,55[78,8;114,3]	$p_{12}=0,983$ $p_{13}=0,969$ $p_{23}=0,952$
* ІТ	1,16[1,07;1,18]	1,0[0,9;1,1]	0,9[0,87;0,96]	$p_{12}<0,05$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$
МОШ ₇₅	91,2[73;106,2]	90,05[77;90,1]	85,6[76;95,13]	$p_{12}=0,934$ $p_{13}=0,756$ $p_{23}=0,32$
МОШ ₅₀	89,7[69;105,6]	84,16[73,8;107,3]	84,4[70,5;96,1]	$p_{12}=0,998$ $p_{13}=0,67$ $p_{23}=0,312$
МОШ ₂₅	96,7[74,6;126,7]	93,93[74,1;103,1]	81,57[71,8;102,1]	$p_{12}=0,632$ $p_{13}=0,338$ $p_{23}=0,6$

Примітка: * статистично значуща зміна рівня показника при переході від однієї вагової групи (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ) до іншої за Н-тестом Крускала-Уолліса; ** результат попарних порівнянь груп між собою за критерієм Стіла-Дваса, різниця приймається суттєвою при $p < 0,05$.

Для показника ІМТ кореляційний аналіз за ранговим критерієм Спірмена підтвердив достовірний обернений слабкий кореляційний зв'язок з ІТ ($r = -,484$; $p < 0,001$), ОФВ₁ ($r = -0,218$; $p = 0,0345$) та МОШ₂₅ ($r = -0,31$; $p = 0,00238$).

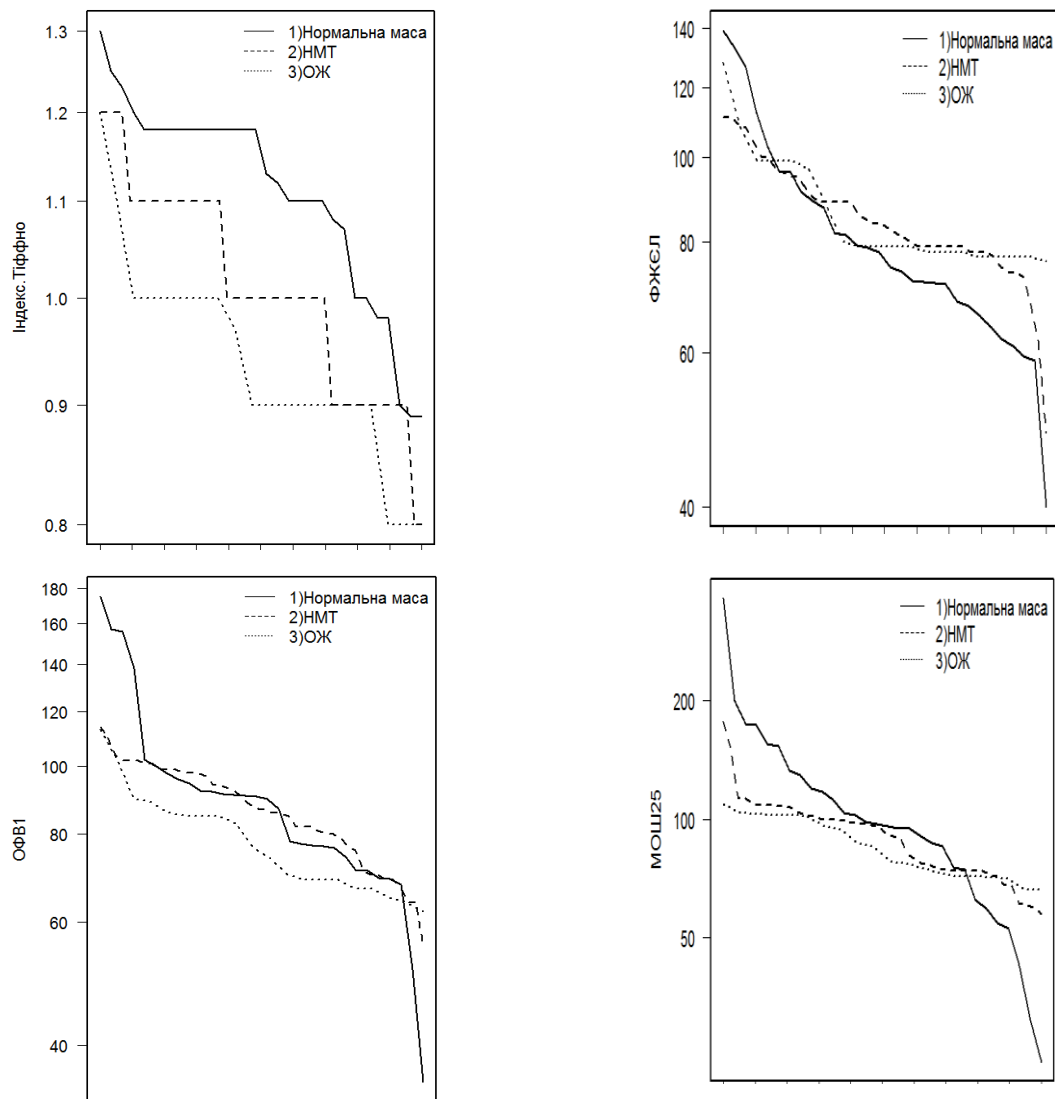


Рис. 3.6. Порівняння розподілу значень показників ІТ, ОФВ₁, ФЖЄЛ та МОШ₂₅ різних вагових груп.

3.4. Порівняльний аналіз показників якості життя у дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла.

Ми проаналізували параметри ЯЖ у обстежених дітей з використанням спеціалізованого опитувальника RAQLQ (Kupkina, Volosovets, Kryvopustov, Prokhorova, Mozyrska, 2020). Результати анкетування хворих за опитувальником RAQLQ були розподілені на 4 блоки: обмеження активності (QOL.aktivity), симптоми (QOL.symptom), емоційні порушення (QOL.emotion), та загальний показник ЯЖ (QOL). Кожен блок містив оцінки за трьома порівнюваними групами хворих на БА (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ).

У табл.3.10. представлені розраховані середні значення (як Me [QI; QIII]) показників ЯЖ для кожної з досліджуваних груп дітей з БА (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ) та результат наступних за Н-тестом Крускала-Уолліса попарних порівнянь за критерієм Стіла-Дваса щодо статистичної значущості різниці між ваговими групами.

Таблиця 3.10.

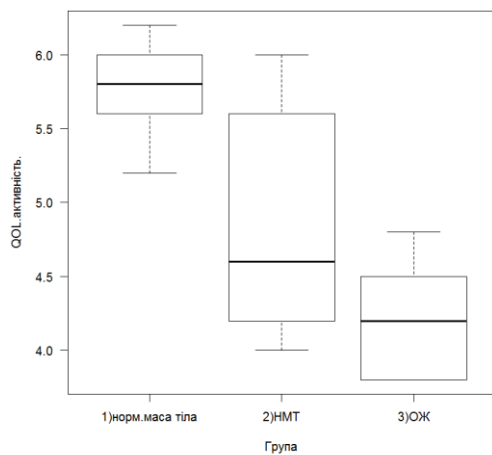
Показники якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла за даними опитувальника RAQLQ, Me[QI;QIII]

Шкала оцінки	Групи хворих на БА			Статистична значущість різниці між групами*
	Нормальна маса тіла, n=30	НМТ, n=45	ОЖ, n=19	
	1	2	3	
Активність	5,8[5,6;6]	4,6[4,2;5,6]	4,4[3,8;4,6]	$p_{12}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,003$
Симптоми	5,75[5,5;6,3]	5,4[5,1;5,5]	5,1[4,5;5,1]	$p_{12}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$
Емоції	5,5[5,3;5,9]	5,3[4,9;5,4]	5[4,5;5,4]	$p_{12}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,229$
Загальний показник ЯЖ	5,75[5,4;6]	5,2[4,9;5,5]	4,8[4,6;5,1]	$p_{12}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$

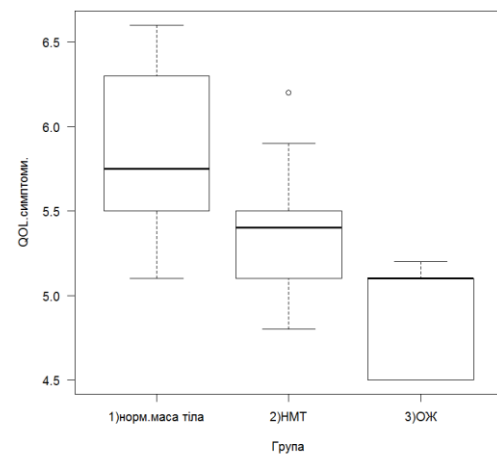
Примітка:* результат попарних порівнянь груп між собою за критерієм Стіла-Дваса, різниця приймається суттєвою при $p < 0,05$

На рис. 3.7., де від А до D представлені графічно результати Н-тесту Крускала-Уолліса щодо зміни рівня ознаки (оцінка ЯЖ) при переході від однієї вагової групи (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ) до іншої, ми бачимо суттєву різницю рівнів середніх значень (як Me [QI; QIII]) показників ЯЖ між групами.

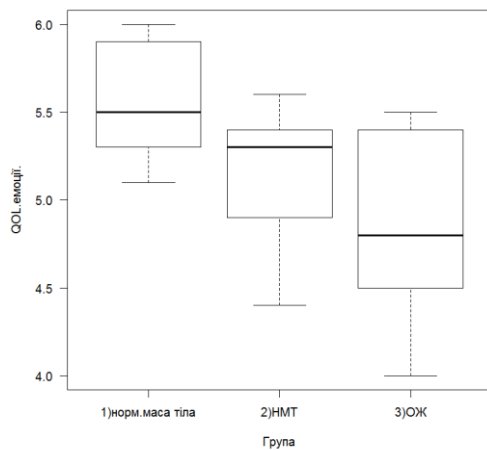
A



B



C



D

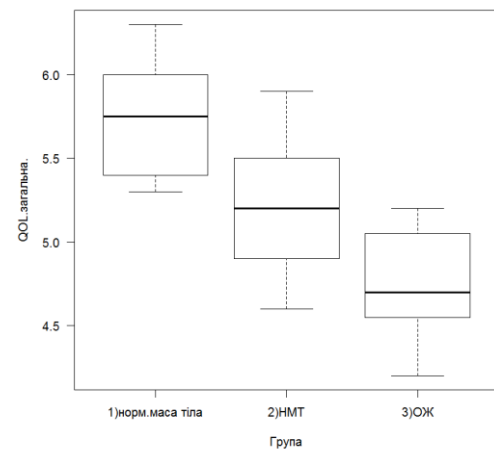


Рис. 3.7. Порівняльна характеристика рівня якості життя для різних вагових груп дітей з БА (нормальна маса тіла, надлишкова маса тіла, ожиріння) по кожній шкалі опитувальника PAQLQ: А - обмеження активності (QOL.активність), В - симптоми (QOL.симптоми), С – емоційні порушення (QOL.емоції), та D - загальний показник якості життя (QOL.загальна).

У дітей з нормальною масою тіла БА спричиняла найменший негативний вплив на ЯЖ, що підтверджувалося досить високими показниками. У пацієнтів з супутніми НМТ та ОЖ всі показники специфічної ЯЖ були суттєво нижчими в порівнянні з показниками ЯЖ у пацієнтів з нормальною масою тіла. Різниця

між показниками групи НМТ та групи ОЖ не була статистично значущою щодо обмеження активності та емоційних порушень.

Н-тест Крускала-Уолліса виявив статистично значущу різницю між різними ваговими групами дітей з БА як у загальній ЯЖ: $H(2) = 50,427$, $p < 0,001$; так і за кожною шкалою оцінки окремо: активності (QOL.aktivity): $H(2) = 48,183$, $p < 0,001$; симптомів (QOL.symptom): $H(2) = 41,741$, $p < 0,001$; та емоцій (QOL.emotion): $H(2) = 21,311$, $p < 0,001$.

Щодо клінічної інтерпретації різниці середніх значень показників групи з нормальною масою тіла та групи з ОЖ, за даними, наведеними у табл. 3.10, поріг мінімальної клінічної значущості рівний 0,5 перевищено по кожній шкалі оцінок, тому отримані нами результати говорять про те, що різниця між показниками ЯЖ групи дітей з нормальною масою тіла та групи з ОЖ є не тільки статистично, але і клінічно значущою.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Kupkina, A. V., Volosovets, O. P., Kryvopustov, S. P., Prokhorova, M. P., & Mozyrska, O. V. (2020). The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(6), 1140–1144. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

2. Купкіна, А. В. (2020а). Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей. *Здоровье ребенка*, 15(5), 48–55. doi:10.22141/2224-0551.15.5.2020.211440.

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, АСОЦІЙОВАНУ ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.

Метою даної частини дослідження було порівняти ефективність двох схем контролюючої терапії БА у дітей з НМТ та ОЖ.

Основна група включала 45 дітей з НМТ та 19 дітей з ОЖ. На момент включення в дослідження діти основної групи перебували на сходінці 3 контролюючої терапії БА (отримували симптоматичну терапію та один або два контролюючих засоби).

Для досягнення поставленої мети діти основної групи були розподілені на 2 терапевтичні групи методом випадкової вибірки.

Розподіл груп за статтю представлений у табл. 4.1. До I терапевтичної групи (27 дітей) увійшло 19 хлопчиків (70,4 %) та 8 дівчаток (29,6 %), до II групи (37 дітей) — 30 хлопчиків (81,1 %) та 7 дівчаток (18,9 %). Різниця між групами за статтю була статистично незначуща ($p = 0,48$). Медіана віку $Me [QI; QIII]$ в I групі складала 12 [9; 14,5] років, у II групі — 12 [9; 15] років. Отже, за віком і статтю діти I та II терапевтичних груп були порівнянними.

Таблиця 4.1.

Розподіл дітей I та II терапевтичних груп за статтю

Стать	I група		II група	
	n	%	n	%
Хлопчики	19	70,4	30	81,1
Дівчатка	8	29,6	7	18,9
Всього	27	100	37	100

Схеми контролюючої терапії по групам представлені у табл. 4.2: діти I терапевтичної групи ($n = 27$) отримували комбінацію низьких доз ІГКС (флютиказону пропіонат у дозі 125 мкг 2 рази на добу) з АЛТП (монтелукаст

натрію перорально 1 раз на добу в дозуванні залежно від віку: 5 мг - дітям віком 5-14 років, 10 мг – дітям віком від 14 років) протягом 3 місяців. Діти II терапевтичної групи (n = 37) отримували середні дози ІГКС (флютиказону пропіонат 300 мкг/добу) протягом 3 місяців.

Таблиця 4.2.

Схеми контролюючої терапії бронхіальної астми дітей I та II груп

Терапевтична група	Схема лікування
I, n=27	Низька доза ІГКС + АЛТП монтелукаст протягом 3 місяців
II, n=37	Середня доза ІГКС протягом 3 місяців

В якості симптоматичного засобу швидкої дії призначали БАКД (сальбутамол в дозі 100 мкг інгаляційно 3–4 рази на добу з інтервалом не менше 3 годин) в режимі «за потребою» (у разі появи симптомів).

Всім дітям була призначена гіпоалергенна дієта та рекомендовано уникнення причинно значимих алергенів. Також всім дітям була рекомендована модифікація способу життя зі зниженням калорійності харчування та використанням дозованих фізичних навантажень. Контрольне обстеження дітей I та II груп проводили через 3 місяці від початку призначення базисної терапії.

Рівень ІМТ (у перцентилях), представлений як Me [QI; QIII], до лікування склав у I групі 94,1 [91; 95,65], у II групі 89,1 [87,7; 96,6]. Після лікування склав у I групі 93,8 [88,1; 96,3], у II групі 89,4 [87,7; 95,4]. Щодо рівня ІМТ групи були порівнянними за U-критерієм Манна-Уїтні як до лікування (p=0,12), так і після лікування (p=0,178). Статистично значимої динаміки ІМТ (за критерієм Вілкоксона на рівні p < 0,001) не спостерігалось ні у першій, ні у другій групі.

Клініко-функціональна оцінка ефективності терапії проводилась за такими критеріями: динаміка контролю клінічних симптомів БА, динаміка значень показників ФЗД та лабораторних показників, динаміка контрольованості БА за опитувальником АСТ та динаміка показників ЯЖ за опитувальником RAQLQ.

4.1. Оцінка динаміки показників клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням під впливом лікування.

За результатами аналізу рівня контролю БА за опитувальником АСТ, представленими у табл.4.3., було виявлено, що до лікування частота контрольованої БА, частково контрольованої БА та неконтрольованої БА між групами статистично достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), отже групи до лікування є порівнянними за рівнем контрольованості БА. Як видно з табл.4.3, схема I контролюючої терапії БА з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП (група I) призводить до статистично достовірного покращення контрольованості БА (за критерієм Мак-Немара): частота контрольованої БА зросла від $22,2 \% \pm 7,8 \%$ до $55,6 \% \pm 9,6 \%$ ($p = 0,008$), а неконтрольованої зменшилась із $51,9 \% \pm 9,6 \%$ до $11,1 \% \pm 6,1 \%$ ($p = 0,003$).

Таблиця 4.3.

Динаміка рівня контролю бронхіальної астми

Рівень контрольованості БА	Групи терапії: I група- 27дітей II група- 37дітей	до лікування		після лікування		рівень значимості відмінності між групами, **
		n	% \pm m%	n	% \pm m%	
Контрольована	I	6	22,2 \pm 7,8	15	55,6 \pm 9,6*	p<0,05
	II	9	24,3 \pm 7,1	10	27 \pm 7,3	
Частково контрольована	I	7	25,9 \pm 8,4	7	25,9 \pm 8,4	p=0,92
	II	10	27 \pm 7,3	14	37,8 \pm 7,9	
Неконтрольована	I	14	51,9 \pm 9,6	5	18,5 \pm 7,4*	p=0,057
	II	18	48,6 \pm 8,2	13	35,1 \pm 7,8	

Примітка: * – відмінність показників терапевтичної групи до та після лікування статистично значима за критерієм Мак-Немара (з урахуванням поправки Йейтса), при $p < 0,05$; ** - результат попарних порівнянь груп між собою після лікування за критерієм Фішера, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

При призначенні схеми II базисного лікування БА середніми дозами ІГКС (група II) спостерігались позитивні зміни щодо контролю БА, проте статистично достовірного покращення в групі не відбулося ($p > 0,05$ при порівнянні частот до та після лікування).

Для аналізу кількісної оцінки ефективності схеми лікування групи I у порівнянні із схемою лікування групи II (критичний рівень значимості 0,05) розрахована інтервальна оцінка абсолютних ризиків досягнення рівня повного контролю БА по кожній групі, яка для хворих групи I склала 55,6 % (95 % ДІ 35,3 % ÷ 74,5 %), а для хворих групи II – 27 % (95 % ДІ 13,8 % ÷ 44,1 %).

Розрахунок показника ЗАР = -28,5 % (95 % ДІ -52,1 % ÷ -4,9 %) підтверджує більш значний клінічний ефект в досягненні повного контролю БА при лікуванні за схемою I, причому на генеральній сукупності підвищення контрольованості складе не менше, ніж 4,9 %.

Показник відносного ризику ВР = 2,06 (95 % ДІ 1,1 ÷ 3,9) вказує на збільшення при застосуванні схеми терапії I в середньому у 2 рази ризику досягнення повністю контрольованої БА, порівняно із застосуванням схеми II ($p = 0,037$). МКХ - 4, тобто при терапії БА у дітей з НМТ за схемою з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом, у середньому, в одному випадку з чотирьох ефект буде кращим, ніж за схемою терапії середніми дозами ІГКС (Купкіна, 2020b).

Середній бал за АСТ (Me [QI; QIII]) після терапії за схемою I (група I) 20 [17; 21] був значимо вищим ($p < 0,05$), ніж за схемою II (група II) 17 [14; 20].

Аналіз середніх значень (Me [QI; QIII]) різниці балів Δ АСТ (після та до лікування) по групам, відображений на рис. 4.1., демонструє більш значиму за U-критерієм Манна-Уїтні ($p < 0,001$) позитивну динаміку середнього значення рівня контролю БА за балом АСТ у першій групі.

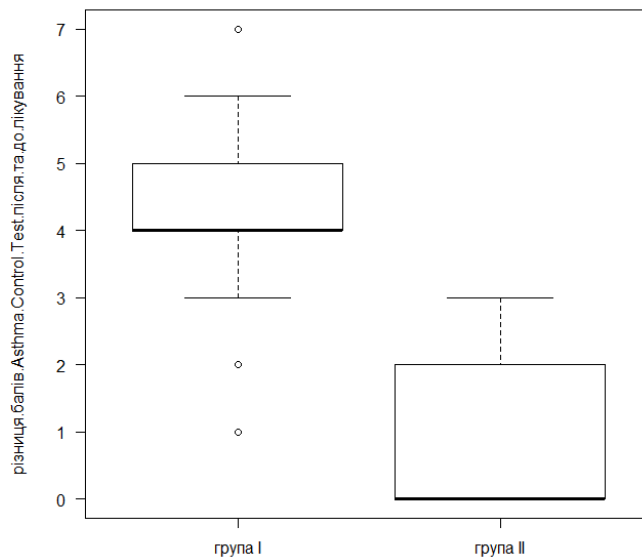


Рис. 4.1. Динаміка показника рівня контролю за АСТ

Причому динаміка у групі I є не лише статистично, а і клінічно значимою за критерієм, зазначеним у рекомендаціях GINA (2020), а саме – Δ АСТ перевищує 3 одиниці). У другій групі клінічно значимого ефекту покращення контрольованості БА за балом АСТ не спостерігалось.

Результати аналізу клінічних симптомів БА за кількістю проявів по кожній з досліджуваних терапевтичних груп (Me [QI; QIII]) впродовж останнього місяця до лікування та впродовж останнього місяця після лікування представлені у табл. 4.4.

При проведенні аналізу було виявлено, що до лікування кількісні показники клінічних симптомів (Me [QI; QIII]) кожної з груп статистично достовірно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), отже групи до лікування є порівнянними за цими показниками.

Після тримісячної терапії спостерігався позитивний ефект щодо контролю клінічних симптомів в обох терапевтичних групах - значення показників знижувались під впливом терапії статистично достовірно за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) як за першою схемою контролюючої терапії, так і за другою.

Таблиця 4.4.

**Динаміка клінічних симптомів бронхіальної астми під впливом
терапії, Me[QI;QIII]**

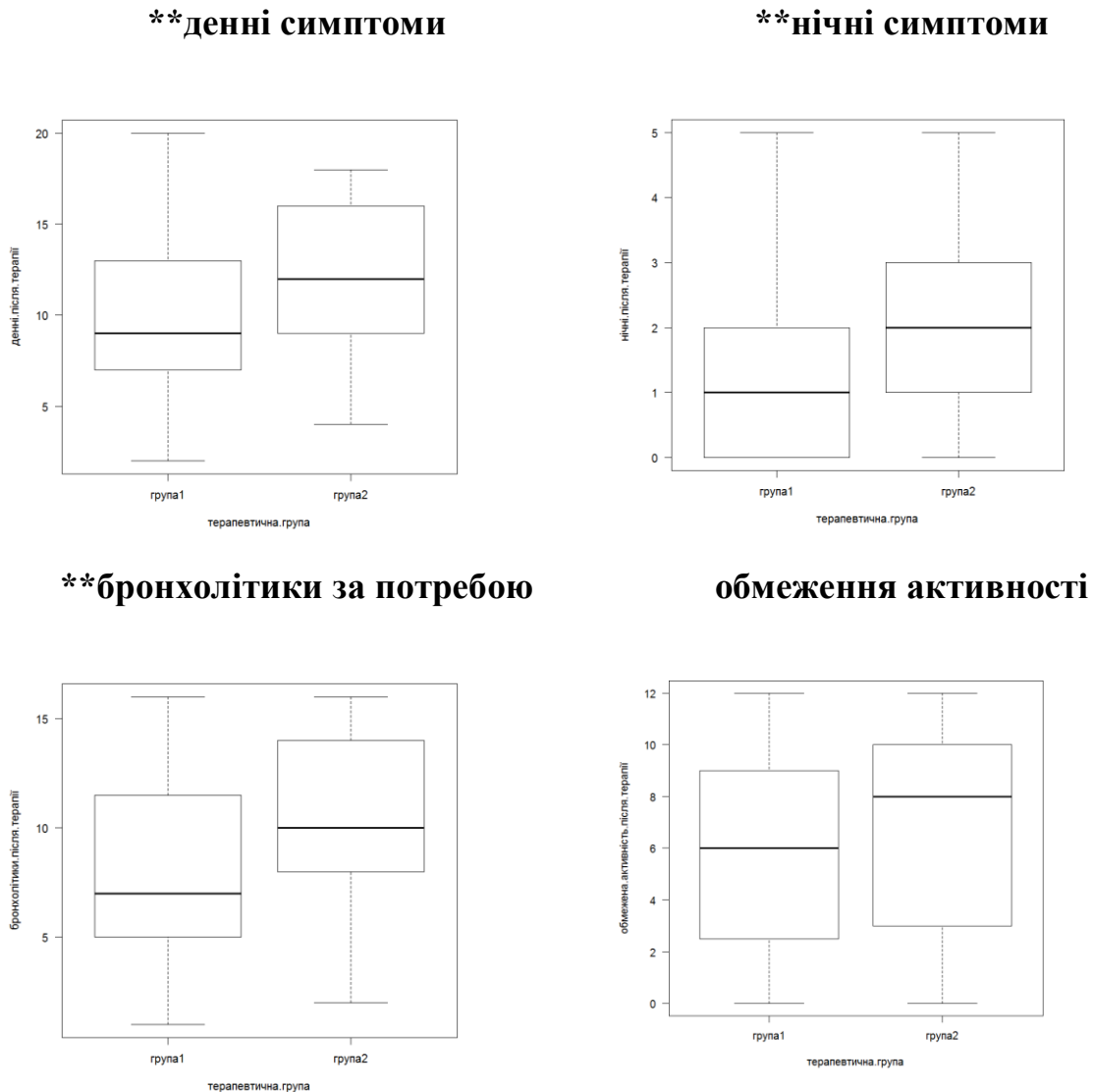
Клінічні симптоми БА впродовж останнього місяця	Групи терапії: I група – 27дітей II група - 37дітей	до лікування		після лікування	
		Me[QI;QIII]	рівень значимості відмінності між групами, **	Me[QI;QIII]	рівень значимості відмінності між групами, **
Денні симптоми	I	14[12;16,5]	p=0,19	5[3,5;8]*	p=0,03
	II	12[11;16]		7[5;11]*	
Нічні симптоми	I	3[2,5;4,5]	p=0,73	0[0;1]*	p=0,01
	II	4[2;5]		1[1;2]*	
Бронхолітики за потребою	I	10[8;12]	p=0,37	2[0,5;3]*	p=0,001
	II	9[7;11]		4[2;6]*	
Обмеження активності	I	11[8;12]	p=0,27	3[1;5]*	p=0,065
	II	10[7;13]		6[2;8]*	

Примітка: * – відмінність показників кожної з терапевтичних груп до та після лікування статистично значима за критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок, при $p < 0,001$; ** - результат попарних порівнянь груп між собою до лікування та попарних порівнянь груп між собою після лікування за U-критерієм Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

Якщо до початку лікування у хворих I групи кількість денних нападів була 14 [12; 16,5], нічних симптомів – 3 [2,5; 4,5], потреба у бронхолітиках – 10 [8; 12], обмеження активності – 11 [8; 12], то після проведеного лікування кількість денних нападів знизилась до 5 [3,5; 8], нічних симптомів – до 0 [0; 1], потреба у бронхолітиках - до 2 [0,5; 3], обмеження активності – до 3 [1; 5].

У хворих II-ї терапевтичної групи відмічено гіршу позитивну динаміку у порівнянні із хворими I-ї групи. Так, через 3 місяці лікування кількість денних нападів у дітей II групи зменшилась до 7 [5; 11], нічних симптомів – до 1 [1; 2], потреба у бронхолітиках – до 4 [2; 6], обмеження активності - до 6 [2; 8].

Результат попарних порівнянь груп між собою після лікування, представлений графічно на рис.4.2., виявив статистично значущу за U - критерієм Манна–Уїтні ($p < 0,05$) різницю результатів позитивного впливу лікування на користь схеми контролюючої терапії БА з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом щодо зменшення денних, нічних симптомів та застосування бронхолітиків за потребою.



** - різниця між групами значення показника (Me[QI;QIII]) є статистично значущою $p < 0,05$.

Рис. 4.2. Порівняльна оцінка клінічних симптомів за останні чотири тижні після трьох місяців лікування за терапевтичними групами

Оцінюючи, окрім статистичного, ефект клінічний (за критеріями, визначеними рекомендаціями GINA(2020) щодо аналізу рівня контрольованості БА за клінічними симптомами), слід зазначити, що показники після лікування демонструють у першій терапевтичній групі: зменшення кількості денних симптомів БА та потреби у бронхолітиках до рівня не частіше двох разів на тиждень, нічних пробуджень через БА та будь-яких обмежень активності через БА до нульового рівня (в середньому за тиждень), що свідчить про досягнення повного контролю над захворюванням. У другій терапевтичній групі результати після 3-х місячної терапії щодо денних, нічних симптомів та обмеження активності свідчать про середній рівень контролю БА.

Таким чином, використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом в базисній терапії БА у дітей з НМТ та ОЖ сприяло вірогідному зниженню кількості денних нападів, нічних симптомів, використання бронхолітиків за потребою, дозволило зменшити обмеження активності у дітей.

Це дозволяє досягати належного рівня контролю БА у таких дітей, зменшивши необхідність невідкладного лікування та медикаментозного навантаження на організм.

4.2. Оцінка динаміки лабораторних показників у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, під впливом лікування

Аналізуючи показники загального аналізу крові у дітей з НМТ та ОЖ у динаміці до та після лікування ми отримали наступні результати, відображені у табл.4.5.: в обох терапевтичних групах статистично достовірно зменшились показники ШОЕ, рівень лейкоцитів та еозинофілів, що свідчить про зменшення запального процесу.

Використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом призвело до статистично достовірних позитивних змін у зниженні частки сегментоядерних нейтрофілів (з 51 [37,5; 58] до 37 [31,5; 46] %), паличкоядерних нейтрофілів з 3 [2; 5] до 1 [1; 2] %, ($p < 0,05$). Контролююча терапія середніми дозами ІГКС дітей II терапевтичної групи не призвела до

статистичних змін в показниках рівня нейтрофілів, ні сегментоядерних, ні паличкоядерних.

Таблиця 4.5.

Динаміка показників загального аналізу крові у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням під впливом лікування, Me[QI;QIII]

Показник, одиниця вимірювання	І група (n =27)		ІІ група (n =37)		Статистична значущість різниці між групами, р до/після**
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ШОЕ, мм/год	8[5;11]	*4[3;5]	8[5;11]	*5[4;6]	0,843/ 0,055
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	4,61[4,33; 4,95]	4,8[4,5;5]	4,7[4,53; 4,98]	4,82[4,67;5,12]	0,185/ 0,663
Гемоглобін, г/л	131[125,5; 138]	137[130,5; 144,5]	134[126; 143]	140[133;144]	0,559/ 0,376
Лейкоцити, 10^9 /л	7,2[6,2;9,8]	*4,7[4,15;5]	7[6,4;8,5]	*4,8[3,8;5,5]	0,749/ 0,491
П/я нейтрофіли, %	3[2;5]	*1[1;2]	3[2;4]	3[2;4]	0,989/ р<0,001
С/я нейтрофіли, %	51[37,5;58]	*37[31,5; 46]	48[43;54]	45[43;52]	0,801/ 0,003
Еозинофіли, %	4[2;6]	*1[1;2]	4[2;6]	*2[1;2]	0,934/ 0,639
Лімфоцити, %	39[35;47]	33[29,5;36]	40[36;47]	33[29;35]	0,734/ 0,865
Моноцити%	5[3;7]	2[2;3]	4[2;5]	2[1;3]	0,064/ 0,23

Примітка: * – відмінність показників терапевтичної групи до та після лікування статистично значима за критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок, при $p < 0,001$; ** - результат попарних порівнянь груп між собою до лікування та попарних порівнянь груп між собою після лікування за U-критерієм Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

При проведенні аналізу динаміки рівня сироваткового лептину було встановлено, що до лікування рівень лептину у групах статистично достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$), отже групи до лікування є порівнянними за рівнем сироваткового лептину.

Результати аналізу динаміки рівня сироваткового лептину до та після лікування по терапевтичним групам графічно представлені на рис. 4.3. (Купкіна, 2020b).

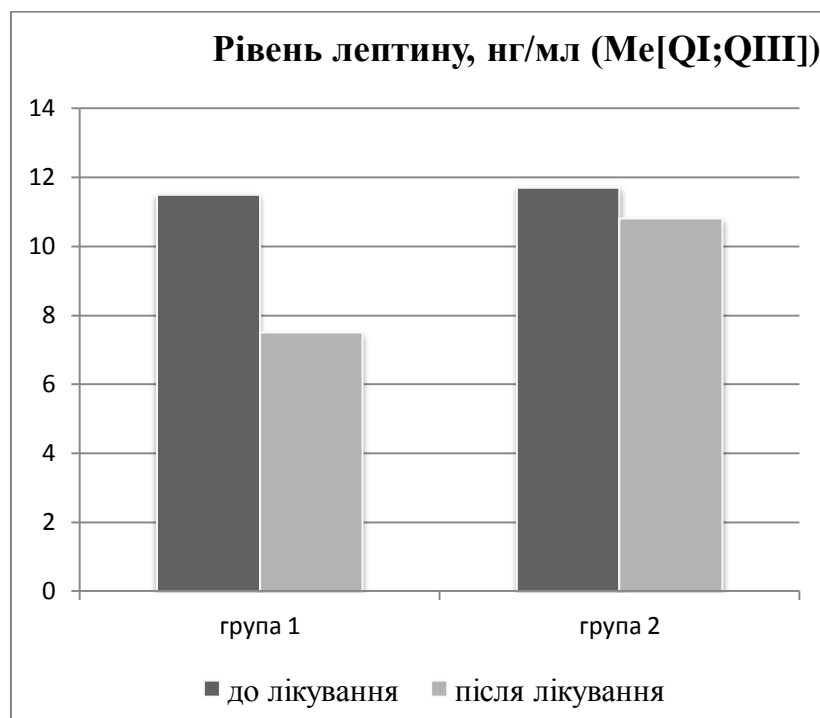


Рис. 4.3. Динаміка показника рівня сироваткового лептину

За даними біохімічного аналізу, результати якого відображено у табл. 4.6., відмічалось статистично значиме за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) зменшення рівня глюкози (з 5,14 [4,9;5,7] до 4,2 [3,8; 5] ммоль/л та зменшення рівня серомукоїдів (з 0,36 [0,3; 0,51] до 0,25 [0,2; 0,32] од.опт.щільн., що свідчить про додатковий ефект протизапальної терапії за схемою І. Статистично достовірної зміни рівня цих показників у другій терапевтичній групі не спостерігалось. Різниця між групами за цими показниками після лікування статистично достовірна на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 4.6.

**Динаміка показників біохімічного аналізу крові у дітей, хворих на
бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням під впливом
лікування, Me[QI;QIII]**

Показник, одиниця вимірювання	I група (n =27)		II група (n =37)		Статистич- на значущість різниці між групами, р до/після**
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Загальний білірубін, мкмоль/л	9[8;9,65]	10[9;11]	8,8[8; 10]	9[8;11]	0,716/0,263
Загальний білок, г/л	67[62,5; 72,5]	70[67; 78]	70[62; 73]	73 [66;78]	0,769/0,843
Креатинін, мкмоль/л	55[40;70]	60[46,5; 70,5]	52[44; 67]	54 [49;70]	0,854/0,995
Сечовина, ммоль/л	5[4,45;5,3]	5[4,4;5,3]	5,1[3,8;5,7]	4,6 [3,6;5,5]	0,924/0,677
Аспартатаміно трансфераза, Од/л	31[27,5; 35]	30[23,5; 32]	30[22; 36]	28[21;33]	0,568/0,924
Аланінаміно-трансфераза, Од/л	24[16;29]	23 [16; 28,5]	19[13; 27]	18[13;25]	0,09/0,182
*Глюкоза, ммоль/л	5,14[4,9; 5,7]	4,2[3,8; 5] *	4,92[4,7; 5,8]	4,9 [4,6; 5,3]	0,173/0,0017
*Серомукоїди од.опт.щільн	0,36[0,3; 0,51]	0,25[0,2; 0,32] *	0,33[0,29; 0,46]	0,3[0,28; 0,4]	0,198/0,034

Примітка: * – відмінність показників терапевтичної групи до та після лікування значима за критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок, при $p < 0,001$;

** - результат попарних порівнянь груп між собою до лікування та попарних порівнянь груп між собою після лікування за U-критерієм Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

Під впливом терапії рівень сироваткового лептину (Me [QI; QIII]) знизився статистично достовірно за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) як за першою схемою базисної терапії (з 11,5 [10,1; 21] нг/мл до 7,5 [5,4; 13,3] нг/мл), так і за другою (з 11,7 [7,9; 19,1] нг/мл до 10,8 [7,3; 19] нг/мл). Проте результат

попарних порівнянь груп між собою за U-критерієм Манна-Уїтні після лікування виявив статистично значущу ($p < 0,05$) різницю результатів на користь схеми базисної терапії БА з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом (терапевтична група I).

Таким чином, більш виражена позитивна динаміка рівня сироваткового лептину у ході лікування за схемою I, корелюючи з підвищенням контрольованості БА, є додатковим важелем на користь більш високої клінічної ефективності саме цієї схеми терапії.

Динаміка показників загального аналізу крові та рівня сироваткового лептину у ході лікування відображає зменшення активності запального процесу, може пояснювати зниження виразності обструктивних порушень ФЗД, забезпечуючи більш високу клінічну ефективність терапії комбінацією низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом у дітей, хворих на БА із НМТ та ОЖ.

4.3. Оцінка динаміки показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, під впливом лікування

З метою оцінки ФЗД у динаміці всім 64 хворим була виконана спірометрія, результати її представлені у табл.4.7., де n - кількість дітей у групі, в яких був присутній відповідний рівень показника, $(\% \pm m\%)$ - абсолютна частота присутності відповідного рівня показника у групі (%) та стандартна похибка частоти ($\pm m\%$).

Слід зазначити, що основні показники до лікування по досліджуваним групам статистично достовірно не відрізнялись за критерієм Фішера ($p > 0,05$), отже групи є порівнянними за показниками легеневої функції.

Результати оцінки динаміки показників ФЗД, а саме $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ, свідчать про те, що під впливом терапії за схемою I кількість дітей у групі I з порушенням вентиляційної функції легень статистично достовірно зменшилась за критерієм Мак-Немара ($p < 0,05$), що говорить про позитивну клінічну динаміку в цій групі. В групі II позитивні зрушення не були статистично значущими. Проте, за результатом попарних порівнянь груп після лікування за

критерієм Фішера, рівень значимості відмінності між групами не досягав статистично достовірного ($p > 0,05$).

Таблиця 4.7.

Динаміка показників функції зовнішнього дихання під впливом терапії

Показники функції зовнішнього дихання	Групи терапії: І група, 27дітей ІІ група, 37дітей	до лікування		після лікування		
		n	%±m%	n	%±m%	рівень значимості відмінності між групами, **
ОФВ ₁ менше, ніж 80% належного	І	13	48,1±9,6	5	18,5±7,4*	p=0,621
	ІІ	11	29,7±7,5	10	27±7,3	
ФЖЄЛ менше, ніж 80% належного	І	16	59,3±9,4	7	25,9±8,4*	p=0,958
	ІІ	14	37,8±7,9	11	29,7±7,3	
ІТ менше, ніж 0,9	І	8	29,6±8,8	2	11,1±6*	p=0,231
	ІІ	6	16,2±6,1	8	21,6±6,8	

Примітка: * – відмінність показників терапевтичної групи до та після лікування статистично значима за критерієм Мак-Немара (з урахуванням поправки Йейтса), при $p < 0,05$; ** - результат попарних порівнянь груп між собою після лікування за критерієм Фішера, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

Для порівняння ефективності двох базисних схем лікування за показниками ФЗД, було проведено більш деталізований аналіз різниці (Δ) значень кожного показника ФЗД (% належного) після лікування і до лікування (значення Δ представлено для порівнянь як Me [QI; QIII]) по обом групам терапії). Результати аналізу відображені на рис.4.4.

Рівень ОФВ₁ (у % належного) під впливом терапії зріс як у першій групі - на 8 [0; 11] %, так і у другій - на 3 [1; 5] %, рівень значимості відмінності між групами за U-критерієм Манна-Уїтні $p < 0,05$.

Значення показника ФЖЄЛ зросло у першій групі на 9 [2; 10,5] %, а в другій - на 2 [0; 4] %, відмінність позитивної динаміки показника між групами була статистично достовірною ($p < 0,001$).

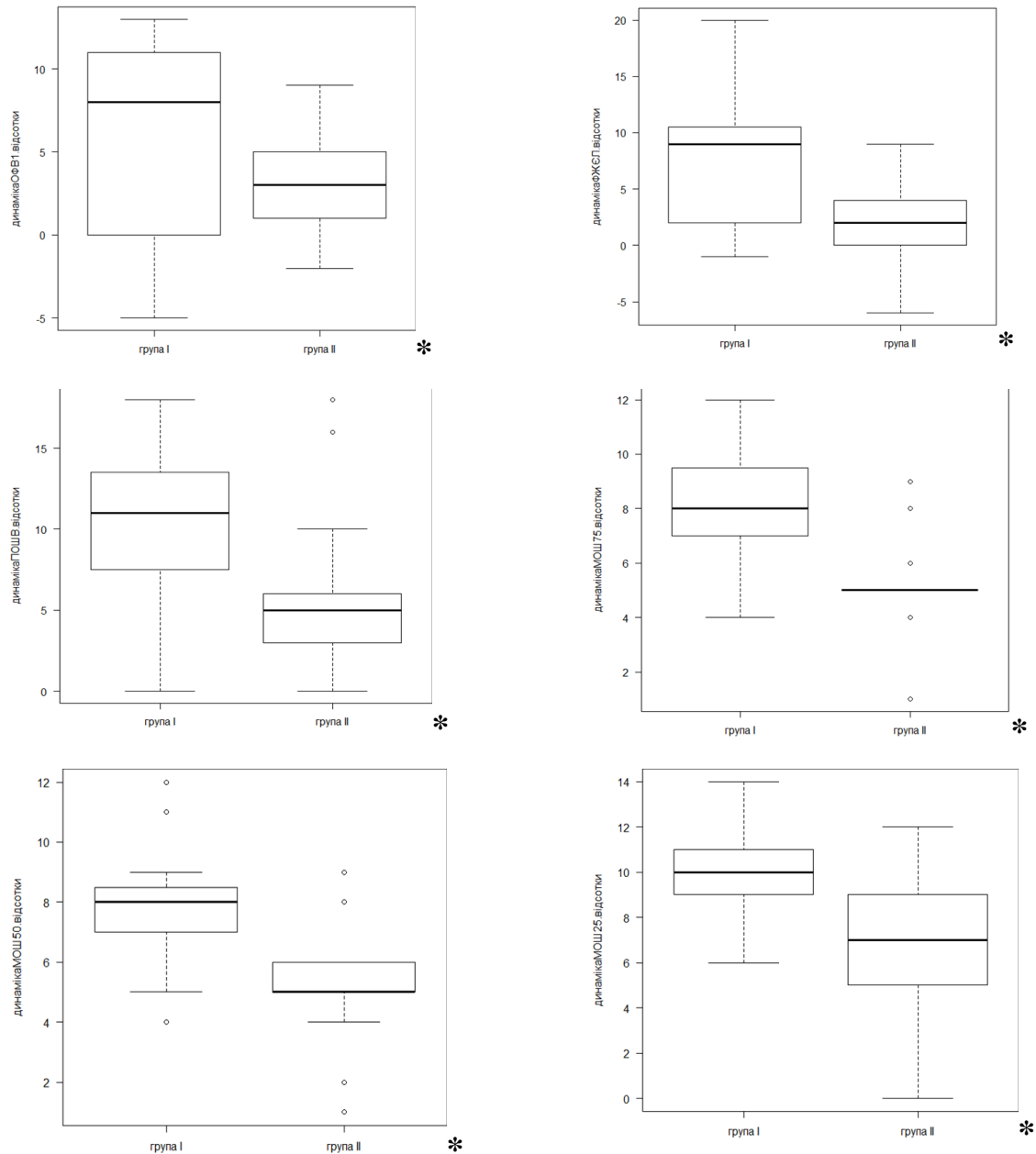


Рис.4.4. Різниця (Δ) між значенням показників функції зовнішнього дихання (% належного) після лікування і до лікування у групах терапії

Примітка: * різниця приймається статистично значущою при порівнянні за U-критерієм Манна-Уїтні при $p < 0,05$).

Позитивна динаміка за іншими показниками ФЗД (а саме: Δ МОШ₇₅ складала у першій групі 8 [7; 9,5], а у - другій 5 [5; 5,0]; відповідно Δ МОШ₅₀ у першій групі – 8 [7; 8,5], у другій – 5 [5; 6]; Δ МОШ₂₅ у першій групі – 10 [9; 11], у другій – 7 [5; 9]; Δ ПОШ_{вид.} – 11 [7,5; 13,5] та 5 [3; 6]) під впливом терапії

суттєво (статистично значимо, $p < 0,001$) також переважала у I терапевтичній групі.

4.4. Оцінка динаміки рівнів якості життя у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, під впливом лікування

При проведенні аналізу ЯЖ пацієнтів за опитувальником RAQLQ було встановлено, що до лікування рівень середніх значень показників (Me [QI;QIII]) за U-критерієм Манна-Уїтні по групах статистично достовірно не відрізнявся по жодній із шкал ($p > 0,05$), отже терапевтичні групи I та II до лікування є порівнянними за рівнем ЯЖ. Результати аналізу представлені у табл.4.8.

Таблиця 4.8.

Динаміка показників якості життя у дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням під впливом лікування,

Me[QI;QIII]

Шкала оцінки RAQLQ	Групи терапії: I група – 27дітей II група - 37дітей	до лікування	після лікування	
		Me[QI;QIII]	Me[QI;QIII]	рівень значимості відмінності між групами, **
Активність	I	4,6[4,4;5,3]	5,8[5,2;5,8] * [¥]	$p < 0,05$ [¥]
	II	4,4[4,0;4,8]	4,6[4,2;5,8]	
Симптоми	I	5,3[5,1;5,5]	5,8[5,5;6,0] * [¥]	$p < 0,05$ [¥]
	II	5,1[4,9;5,4]	5,2[5,1;5,6]	
Емоції	I	5,3[4,9;5,4]	5,5[5,4;5,6]	$p < 0,05$
	II	5,3[4,5;5,4]	5,3[4,6;5,4]	
Загальний показник ЯЖ	I	5,1[4,9;5,4]	5,6[5,5;5,9] * [¥]	$p < 0,05$
	II	4,9[4,7;5,3]	5,2[4,7;5,5]	

Примітка: * – відмінність показників кожної з терапевтичних груп до та після лікування статистично значима за критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок, при $p < 0,001$; ** - результат попарних порівнянь груп між собою після лікування за U-критерієм Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$; [¥] - клінічно значимий результат після лікування, якщо різниця середніх значень показника не менша, ніж 0,5.

Після проведеної терапії у дітей I групи було виявлене статистично достовірне за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) покращення середніх значень показників ЯЖ за всіма оціночними шкалами.

Поріг мінімальної клінічної значущості рівний 0,5 перевищено за шкалами оцінки «Активність», «Симптоми» та «Загальний показник ЯЖ», тому отримані нами результати говорять про те, що покращення показників ЯЖ у цій терапевтичній групі є не тільки статистично, але і клінічно значущим. Щодо дітей II групи, хоч і спостерігались деякі покращення показників ЯЖ, вони не були статистично значущі за критерієм Вілкоксона ($p > 0,001$).

Порівнюючи ефективність двох схем контролюючої терапії БА для дітей з НМТ та ОЖ, було виявлено, що використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом призвело до статистично значущого за U-критерієм Манна-Уїтні ($p < 0,05$) покращення показників ЯЖ за всіма оціночними шкалами RAQLQ, порівняно з використанням середніх доз ІГКС. Разом з цим за шкалами «Активність» та «Симптоми» відмінність була крім статистично значущої, також і клінічно значущою (виходячи з критерію, визначеного розробниками RAQLQ).

Як показало наше дослідження, використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом в якості схеми контролюючої терапії БА на сходинці 3 протягом 3 місяців у дітей з НМТ та ОЖ призводить до статистично значимого покращення контрольованості БА за рахунок зменшення кількості денних нападів, нічних симптомів, зменшення використання бронхолітиків за потребою для зняття симптомів, зменшення рівня запальних показників крові, зменшення рівня сироваткового лептину, покращення показників ФЗД та покращення показників ЯЖ дітей. Це дозволяє рекомендувати запропоновану схему контролюючої терапії БА у дітей, що потребують базисної терапії астми в об'ємі сходинки 3 та мають супутні НМТ та ОЖ.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

Купкіна, А. В. (2020 б). Ефективність застосування антилейкотрієнових препаратів для лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 15(6), 434–443. doi:10.22141/2224-0551.15.6.2020.215529.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

БА є важливою медико-соціальною проблемою сучасної педіатрії, бо на сьогодні, за матеріалами ВООЗ, є найбільш поширеною хронічною патологією у світі серед дитячого населення (WHO, 2020).

Однією з супутніх патологій, що може обтяжувати перебіг БА, є НМТ та ОЖ, що теж стрімко поширюються в останні десятиріччя.

Поширеність БА, асоційованої з ОЖ, серед дітей значно зростає. Sharma et al. (2019), провівши систематичний огляд оприлюднених досліджень щодо коморбідного перебігу БА та ОЖ з використанням баз даних MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, PsycINFO, and Web of Science до січня 2018, виявили, що близько 15,9 % дітей, хворих на БА, мають НМТ і 16,6 % дітей – ОЖ. За прогнозами Rastogi (2018), з часом, виходячи із аналізу темпів зростання частки поєднаного перебігу цих двох патологій у дітей, БА, що спричинена ОЖ, стане основним типом дитячої БА.

Обидва процеси, БА і НМТ та ОЖ, є хронічними, складними і багатофакторними за своєю природою. Наявність великої кількості складних патогенетичних зв'язків між БА та ОЖ призводить до формування так званого феномену взаємообтяження.

Сьогодні НМТ та ОЖ вважається одним з основних ендогенних факторів ризику розвитку БА і погіршення контролю захворювання (Kim, Sutherland, & Gelfand, 2014; Nagy, McGlumphy, Dopp, Lewis, & Hasson, 2020; Xu, Gilliland, & Conti, 2019; Deng, Ma, Yuan, Zhang, & Niu, 2019).

Щодо дітей на сьогодні питання особливостей впливу НМТ та ОЖ на клінічний перебіг БА залишається маловивченим та потребує подальших досліджень (Купкіна, 2020а).

Проблема лікування дітей, хворих на БА з НМТ та ОЖ, також зберігає свою актуальність. Це зумовлено значними змінами в стані здоров'я дітей, що можуть залишатися надалі протягом багатьох років, погіршуючи ЯЖ. Актуальним є вибір схеми контролюючої терапії БА для дітей з НМТ та ОЖ, що враховує наявність у них додаткового запалення неезинофільного

характеру. У цьому напрямку нашу увагу привернув АЛТП монтелукаст, що має імуномодулюючі та протизапальні властивості, впливаючи саме на лейкотрієновий механізм розвитку запалення, який ІГКС не можуть повністю здолати.

Обмежені педіатричні дослідження ЯЖ дітей, які страждають на БА, поєднану із ОЖ, у порівнянні з БА на тлі нормальної маси тіла містять висновки, що часом протирічать одне одному (Manion, & Velsor-Friedrich, 2017; van Gent et al., 2007; Lang, Hossain, & Lima, 2015). Тому доцільним є проведення подальших досліджень, щоб оцінити, як коморбідний перебіг БА та ОЖ впливає на ЯЖ дітей із БА. Метою лікування БА слід вважати також підвищення ЯЖ хворої дитини на тлі позитивної клінічної динаміки (Kurkina, Volosovets, Kryvopustov, Prokhorova, & Mozyrska, 2020).

Мета дослідження - підвищення ефективності лікування БА та покращення ЯЖ у дітей з НМТ та ОЖ шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу БА та оптимізації контролюючої терапії з урахуванням впливу низькорівневого персистуючого системного запалення на рівень контролю БА. Для досягнення поставленої мети було проведено дослідження з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності до принципів належної клінічної практики та з особливою увагою до вимог конфіденційності.

Основний етап № 1 дослідження передбачав порівняльну оцінку клінічного перебігу БА, функціональних, лабораторних показників та показників ЯЖ дітей різних вагових груп (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ). Основний етап № 2 передбачав порівняння ефективності двох схем контролюючої терапії БА у дітей основної групи з НМТ та ОЖ - схеми використання комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП протягом 3 місяців та схеми використання середніх доз ІГКС протягом 3 місяців. Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця.

Критерії включення пацієнтів у дане дослідження: діти віком 6-18 років, хворі на БА (діагноз БА затверджений в первинній обліковій документації історії розвитку дитини-№ 112/о чи карті стаціонарного хворого № 003/о); наявність інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Для розрахунку мінімального об'єму вибірки, достатнього для розв'язання задачі порівняння ефективності двох схем контролюючої терапії на 2 етапі дослідження, застосовано методи біостатистики (Гур'янов та ін., 2018, с.178). За попередніми результатами досліджень (Peerboom et al., 2020; Ramadan, Gaffin, Israel & Phipatanakul, 2019; Longo et al., 2019; Lang et al., 2018; Dunican, & Fahy, 2017) терапія БА у осіб з НМТ та ОЖ з використанням ІГКС досягає ефекту у 60 % випадків. З урахуванням можливих ризиків, співвідношення кількості осіб у групі контролю та основній групі заплановано 4:3. При плануванні дослідження було отримано, що мінімальний об'єм вибірки – 58 пацієнтів у двох групах лікування: а саме 33 у групі контролю та 25 пацієнтів у групі дослідження, - буде достатнім для виявлення відмінності у ефективності методик у 20% при умові 60 % ефективності лікування у групі контролю. Розрахунки проводилися для 5 % рівня значимості та 80 % потужності. Результати розрахунків були покладені в основу формування груп по кількості хворих у кожній терапевтичній групі. Включення пацієнтів у ту чи іншу групу терапії проводилось методом випадкової вибірки. Виходячи з цього, до двох терапевтичних груп основного 2 етапу було відібрано: група дослідження I (діти, які отримували базисну терапію БА комбінацією АЛТІІ та низьких доз ІГКС) - 27 дітей, група контролю II (діти, які отримували базисну терапію БА середніми дозами ІГКС) – 37 дітей.

Загалом у дослідженні на першому основному етапі взяли участь 94 дитини: 64 дитини з НМТ та ОЖ (I та II групи терапії разом), та додатково 30 дітей з нормальною масою тіла, які склали групу порівняння. Із 64 хворих основної групи підгрупа хворих на БА з НМТ складалась із 45 осіб та підгрупа хворих на БА з ОЖ – з 19 осіб.

Для виконання даної роботи проведено такі методи дослідження: літературного пошуку, анамнестичний, анкетування (опитувальник контролю БА АСТ, спеціальний опитувальник ЯЖ для дітей з БА RAQLQ), клінічне обстеження дітей з консультаціями відповідних спеціалістів, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення рівню сироваткового лептину), інструментальні (спірометричне дослідження з пробою на зворотність обструкції бронхів), статистичні методи.

За результатами 1 основного етапу дослідження були виявлені наступні особливості перебігу БА у дітей різної маси тіла.

Серед обстежених дітей групи переважали хлопчики як у групі з нормальною масою тіла – 86,7 % (26 з 30 дітей), так і у групах НМТ – 75,6 % (34 з 45 дітей) та ОЖ – 84,2 % (16 з 19 дітей). Медіана віку в групі нормальної маси тіла становила 13 [12; 15] роки, у групі НМТ – 12 [9; 15] років, у групі ОЖ – 12 [8; 15] років. Отже, за віком і статтю групи були порівнянними ($p < 0,05$).

При оцінці дебюту БА у дітей з різною масою тіла виявилось, що у пацієнтів групи нормальної маси тіла початок захворювання припадав на вік 7,5 [7; 8] роки, у дітей групи НМТ – на 4 [3; 5] роки та у дітей групи ОЖ – на 3 [3; 4] роки. Середня тривалість захворювання складала 5 [3; 7] років у дітей групи нормальної маси тіла, 6 [4; 11] років — у дітей НМТ групи, 9 [5; 13] років — у дітей ОЖ групи. Таким чином, у дітей з НМТ та ОЖ спостерігався більш ранній дебют БА та тривалий персистуючий характер БА (Купкіна, 2020а).

При аналізі наявності супутньої патології було виявлено, що atopічний компонент в перебігу хвороби був присутнім у хворих з нормальною масою тіла дещо частіше, ніж за умов НМТ та ОЖ, так atopічний дерматит зустрічався у 24 % осіб з нормальною масою тіла, у 10,5 % осіб з ОЖ, і лише у 4,4 % осіб з НМТ. Алергічний риніт зустрічався у 83,3 % осіб з нормальною масою тіла, у 82,2 % осіб з НМТ і у 73,7 % осіб з ОЖ, що відповідає даним епідеміологічних досліджень серед дітей шкільного віку, хворих на БА (Уманець, 2015). Разом з тим, слід зазначити, що статистично

значимої відмінності між ваговими групами хворих на БА щодо частоти супутніх патологій не було, що не суперечить даним, отриманим раніше Kajbaf, Asar, & Alipoor (2011).

Кількість загострень на рік складала 2,5 [2; 3,75] разів у дітей групи нормальної маси тіла, 3 [3; 5] — у дітей групи НМТ, 4 [3; 5] років — у дітей групи ОЖ, кількість госпіталізацій на рік відповідно 1 [1; 2], 2 [1; 2], 2 [1; 3]. Щодо цих показників слід зазначити, що при порівнянні групи нормальної маси тіла та об'єднаної групи НМТ та ОЖ за U-критерієм Манна-Уїтні різниця виявилась статистично значущою (на рівні $p < 0,05$). Отримані нами дані не суперечать з результатами попередніх досліджень як у дітей, так і у дорослих (Венгер, 2014; Білоус, 2016; Іванова, 2015; Беш, Слаба, & Радченко, 2016).

Дітей, хворих на БА з НМТ та ОЖ частіше, ніж дітей з БА та нормальною масою тіла турбували скарги, пов'язані з ураженням органів дихання, зокрема, вологий кашель (НМТ - $66,7 \pm 7$ %, ОЖ - $73,7 \pm 10,1$ %), задишка при фізичному навантаженні (НМТ - $82,2 \pm 5,7$ %, ОЖ - 100%), нічні напади ядухи (НМТ - $68,9 \pm 6,9$ %, ОЖ - $73,3 \pm 10,1$ %) порівняно із дітьми, хворими на БА із нормальною масою тіла – вологий кашель ($20 \pm 7,3$ %) ($p < 0,001$), задишка при фізичному навантаженні ($46,7 \pm 9,1$ %) ($p < 0,001$), нічні напади ядухи ($26,7 \pm 8,1$ %) ($p < 0,001$).

Вивчення вентиляційної функції легень в групах дітей з різною масою тіла, виявило статистично достовірну різницю між ваговими групами за рівнем ІТ: $H(2) = 30,064$; $p < 0,001$. Це говорить про те, що перехід від групи нормальної маси тіла до НМТ та ОЖ супроводжується статистично значущим зниженням бронхіальної прохідності, і це дозволяє розглядати ураження ІМТ як необхідний компонент об'єктивного обстеження. Крім цього, за умов ОЖ спостерігалися мінімальні значення $ОФВ_1$, $ПОШ_{вид}$ та $МОШ_{25}$.

У ході аналізу співвідношень показників ФЗД нами були виявлені деякі особливості. Разом із достовірним зниженням співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ при переході від групи нормальної маси тіла до групи ОЖ, рівень ФЖЄЛ у групах НМТ і ОЖ перевищував (хоч і не значимо вірогідно: $p_{12} = 0,15$; $p_{13} =$

0,219) рівень групи нормальної маси тіла, що співзвучно із даними інших досліджень впливу НМТ на характер і ступінь вентиляційних порушень у дітей (Храмова та ін., 2020; De & Rastogi, 2019; Forno & Celedón, 2017; Yao et al., 2017). Ці особливості ФЗД при БА на тлі НМТ та ОЖ, на думку Forno et al. (2017), які отримували подібні результати, можуть бути специфічними саме для дітей, і пояснюватись однією із ознак розвитку, а саме дисанапсисом дихальних шляхів у ряду дітей (невідповідність росту паренхіми легенів і калібру дихальних шляхів), причому дисанапсис дихальних шляхів асоціювався зі зменшенням реакції на БАТД та ІГКС, і тому впливав на погіршення контролю БА.

Була виявлена тенденція до зменшення рівня $ОФВ_1$ та $МОШ_{25}$ (Ме [Q1; Q3] % належного) при переході від групи нормальної маси тіла до групи ОЖ (хоч і не значимо вірогідно). Проведений кореляційний аналіз підтвердив достовірний обернений кореляційний зв'язок ІМТ як з ІТ ($r = -0,484$; $p < 0,001$), так і з $ОФВ_1$ ($r = -0,306$; $p = 0,0139$), $МОШ_{25}$ ($r = -0,326$; $p = 0,0086$), $МОШ_{50}$ ($r = -0,311$; $p = 0,012$), $МОШ_{75}$ ($r = -0,365$; $p = 0,003$).

Ці зміни ФЗД свідчать про більш виражену бронхіальну обструкцію при зростанні ІМТ у дітей, та ураження на рівні дрібних бронхів.

Подібні співвідношення показників ФЗД між ваговими групами були отримані Rao, et al. (2012), які досліджували залежність між дисфункцією периферичних дихальних шляхів та ступенем тяжкості БА у дітей, і дійшли висновку, що такі дані спірометрії пов'язані з тенденцією до більшої кількості загострень, а отже до збільшення ступеня тяжкості БА.

Нижчі параметри ФЗД у дітей, хворих на БА, поєднану з НМТ та ОЖ, обумовлені також зниженням рухливості стінок грудної клітки через жирові відкладення, що обмежують амплітуду дихальних рухів і перешкоджають адекватним вдиху та видиху. Відкладання жиру в області середостіння обмежує рухливість легень, а в черевній порожнині веде до обмеження екскурсії діафрагми. Виявлено, що дефіцит легеневої функції був асоційований у зворотному відношенні з перцентилем ІМТ.

Рівень контрольованості БА визначали за критеріями наявності за тиждень перед обстеженням: 1) денних симптомів більше 1-2 разів на тиждень, 2) хоча б одного нічного пробудження, 3) хоча б одного обмеження активності, 4) частоти використання бронхолітиків за потребою більше, ніж двічі на тиждень. Контрольована БА визначалась за умови відсутності усіх чотирьох перерахованих позицій, частково контрольована - за наявності однієї або двох, а неконтрольована - за наявності трьох або чотирьох позицій (Global Initiative for Asthma, 2020, с.35).

Результати дослідження показали, що контрольована БА переважала у дітей групи нормальної маси тіла, відмінності між трьома групами статистично значимі ($\chi^2(2) = 20,92, p < 0,001$). Попарні порівняння за методом Холма-Бонферроні підтвердили значимі відмінності між групами нормальної маси тіла та НМТ ($p < 0,001$) та нормальної маси тіла і ОЖ ($p < 0,001$). Частково контрольований перебіг БА відмічався з порівнянною частотою у всіх трьох групах, вірогідної відмінності між групами не спостерігалось. А от неконтрольований перебіг БА статистично значимо переважав у групі дітей з ОЖ, як відносно групи НМТ ($p < 0,001$), так і відносно групи з нормальною масою тіла ($p < 0,001$) (Купкіна, 2020а).

З метою оцінки впливу складових контрольованості БА, була проаналізована частота клінічних проявів БА по кожній з досліджуваних груп.

За результатами нашого дослідження у дітей з НМТ та ОЖ спостерігався більш важкий клінічний перебіг та гірший контроль симптомів БА (Купкіна, 2020а). Це підтверджувалось достовірно більшою за Н-тестом Крускала-Уолліса ($p < 0,001$) кількістю на тиждень (Me [QI; QIII]) денних нападів (у групі нормальної маси тіла 2,5 [2; 3]; НМТ - 3 [2; 4]; ОЖ – 4 [3; 4]; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} < 0,05$) та нічних симптомів БА (нормальна маса тіла – 1 [1; 2]; НМТ – 2 [1; 2], ОЖ – 2 [2; 3] ($p_{13} < 0,001$)).

Особливо суттєвою ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,001$) була різниця між групами дітей з різною масою тіла щодо епізодів застосування бронхолітиків за потребою на тиждень (Me [QI; QIII]) (нормальна маса тіла - 1,5 [1; 2]; НМТ-3

[2; 3]; ОЖ – 4 [3; 4]). Це співпадає з результатами великого (більше 2500 дітей) педіатричного клінічного дослідження McGarry et al. (2015) щодо відповіді на застосування бронхолітиків при БА у дітей та підлітків, у якому відсутність позитивної реакції на ці препарати у осіб з НМТ та ОЖ була на 24 % вищою (OR = 1,24 (95 % ДІ: 1,03-1,49), порівняно з тими, хто має нормальну масу тіла.

При оцінці показників загального та біохімічного аналізу крові у дітей, хворих на БА було виявлено, що у пацієнтів з НМТ та ОЖ у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла спостерігалися достовірно вищі ($p_{12} = 0,25$, $p_{13} < 0,001$) значення ШОЕ (ОЖ – 10 [7,5; 13] мм/год; НМТ – 6 [4; 9] мм/год; нормальна маса тіла – 5 [3; 6,75] мм/год), та достовірно вищі ($p < 0,001$) значення рівня лейкоцитів (ОЖ - 7,7 [6,5; 9,65] $\times 10^9$ /л; НМТ – 7 [6,1; 8,5] $\times 10^9$ /л; нормальна маса тіла - 5,75 [4,45; 6,65] $\times 10^9$ /л).

Вважають, що оскільки підвищення ШОЕ є неспецифічною реакцією загального характеру, цей показник тонко і інформативно може вказувати на наявність патологічного процесу (Выдыборец, 2019).

За результатами проведеного нами кореляційного аналізу за ранговим критерієм Спірмена підтверджено достовірний прямий кореляційний зв'язок показника ІМТ з показником ШОЕ $r = 0,411$ ($p < 0,001$), що підтверджує посилення системного запального процесу із збільшенням маси тіла при НМТ та ОЖ.

Дослідження лейкоцитарного складу крові при наявності хронічного низькорівневого запалення підтвердили суттєву залежність лейкоцитарної формули від ІМТ (Фурманова, Зак, Попова, & Тронько, 2020). Rhee, Love, & Harrington (2018) виявили суттєвий кореляційний ($p < 0,01$) зв'язок між показниками ІМТ у перцентилях та кількістю нейтрофілів крові дітей з БА, та на основі цього вважають їх суттєвими біомаркерами фенотипу БА, поєднаної з НМТ.

Нами отримані дані, що за наявності НМТ та ОЖ у дітей з БА спостерігалися вищі значення паличкоядерних нейтрофілів (2 [2; 4] % у дітей з НМТ та 4 [2,5; 5] % у дітей з ОЖ порівняно з 1 [1; 2] % у дітей з нормальною

масою тіла ($p_{12} < 0,05$, $p_{13} < 0,001$)), але нижчі рівні еозинофілів (відповідно при НМТ – 4 [2; 7] %, при ОЖ – 3 [2,5; 5,5] % проти 6 [4; 10] % у дітей з нормальною масою тіла ($p_{12} < 0,05$, $p_{13} < 0,05$)). Проведений нами кореляційний аналіз за ранговим критерієм Спірмена підтвердив достовірний прямий кореляційний зв'язок між ІМТ та кількістю нейтрофілів $r = 0,299$ ($p=0,0166$) та достовірний обернений кореляційний зв'язок між ІМТ та кількістю еозинофілів крові $r = -0,324$ ($p=0,009$). Це співпадає з даними інших досліджень щодо паличкоядерного зсуву лейкоцитарної формули крові та переважання нееозинофільного типу запалення у даної категорії пацієнтів (Слаба, 2015; Lugogo, et al., 2018; Kwon et al., 2020; Tashiro et al., 2020; Cvejoska-Cholakovska, Kosova, Velikj-Stefanovska, & Vlashki, 2019).

Біохімічний аналіз крові показав, що рівень глюкози достовірно підвищувався при переході від однієї вагової групи до іншої від 4,15 [3,3; 5,04] ммоль/л в групі дітей з нормальною масою тіла до 4,9 [4,64; 5,6] ммоль/л при НМТ та 5,4 [4,91; 5,85] ммоль/л при ОЖ ($p_{12} < 0,001$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} < 0,05$), це може свідчити про можливий вищий ризик метаболічних порушень, пов'язаних зі зниженням толерантності до глюкози, та підвищений рівень аспартатамінотрансферази (31 [27,5; 36,5] ммоль/год при ОЖ проти 18 [16,3; 21,5] ммоль/год за нормальної маси тіла ($p_{13} < 0,001$)).

Ряд досліджень підтверджують роль серомукоїдів як маркерів хронічного запалення при ОЖ дорослих пацієнтів з БА (Радченко, & Стрільчук, 2017). Нами виявлено підвищений вміст серомукоїдів в групі дітей з ОЖ - 0,38 [0,33; 0,54] од.опт.щільн, проти 0,31 [0,29; 0,47] од.опт.щільн. в групі з НМТ ($p_{23} < 0,05$) та 0,27 [0,15; 0,31] од.опт.щільн. ($p_{13} < 0,001$) за нормальної маси тіла, що свідчить про більш виражений запальний синдром в групах з НМТ та з ОЖ.

Нами був виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,696$, $p < 0,001$) рівня сироваткового лептину та показника ІМТ, що підтверджує дані подібних досліджень Cobanoglu, Galip, Dalkan, & Bahceciler (2013) ($r = 0,85$, $p < 0,001$); Abdul Wahab, Maarafiya, Soliman, Younes, & Chandra, 2013 ($r = 0,79$, $p <$

0,001); Приступи, & Фадеевої (2012) ($r = 0,78$; $p < 0,001$); Berthon (2013) ($r = 0,74$; $p < 0,001$), Salah, Ragab, Mansour, & Taher (2015) ($r = 0,87$; $p < 0,01$).

У нашому дослідженні рівень лептину (Me [QI; QIII]) у дітей віком 12 [9;15] років з поєднаним перебігом БА з НМТ та ОЖ складав 11,5 [8,05; 19,73] нг/мл. Для порівняння - за даними європейського дослідження Lausten-Thomsen et al., (2019), що включало обстеження 983 здорових дітей з нормальною масою тіла віком 6–18 років, референтні значення рівня сироваткового лептину для віку 11,9 [9,5; 14,6] (Me [QI; QIII]) складають 6,6 [3,2; 12,5] нг/мл, а для віку до десяти років за даними Erhardt et al. (2014) - від 2,2 до 4,8 нг/мл.

Зважаючи на особливу роль лептину для досліджуваного фенотипу БА, та вже підтверджений цілим рядом наукових досліджень вищий рівень сироваткового лептину у осіб з поєднаним перебігом БА з НМТ чи ОЖ, порівняно із рівнем його у хворих на БА з нормальною масою тіла (Li et al., 2019; Al-Ayed et al., 2019; Liu et al., 2018; Huang et al., 2017; Al Mamoori, Ewadh, & Alqaysi, 2017; Vodini et al., 2017; Grotta et al., 2013; Kilic, Oguzulgen, Bakir & Turktas, 2011), саме для дітей з НМТ та ОЖ (64 дитини) нами був проведений кореляційний аналіз зв'язку показника рівня сироваткового лептину (нг/мл) з показниками спірометрії та лабораторними показниками, що визначають рівень контрольованості БА та характер системного та легеневого запалення. Було виявлено обернений кореляційний зв'язок за ранговим критерієм Спірмена рівня сироваткового лептину з рівнем контрольованості БА за балами АСТ ($r = -0,639$, $p < 0,001$). Ці дані не суперечать висновкам інших дослідників (Li et al., 2019; Al-Ayed et al., 2019).

Крім того, виявлений прямий слабкий кореляційний зв'язок з клінічними симптомами БА: денними ($r = 0,407$, $p < 0,001$) і кількістю випадків застосування бронхолітиків за потребою ($r = 0,432$, $p < 0,001$); та запальними показниками крові: рівнем лейкоцитів ($r = 0,48$, $p < 0,001$), серомукоїдів ($r = 0,332$, $p = 0,007$) та ШОЕ ($r = 0,287$, $p = 0,0213$).

За показниками спірометрії встановлено обернений кореляційний зв'язок з рівнем сироваткового лептину, а саме: середньої сили зв'язок з ОФВ₁ ($r = -$

0,533, $p < 0,001$) та МОШ₇₅ ($r = - 0,508$, $p < 0,001$), слабкий з ФЖЄЛ ($r = - 0,333$, $p = 0,007$), ІТ ($r = - 0,423$, $p < 0,001$), МОШ₅₀ ($r = - 0,483$, $p < 0,001$), МОШ₂₅ ($r = - 0,463$, $p < 0,001$); ПОШ_{вид.} ($r = - 0,345$, $p = 0,00526$).

Це свідчило про наявні ознаки зв'язку підвищення рівня сироваткового лептину з обструкцією переважно дрібних бронхів, яка є фактором високого ризику формування та розвитку дихальної недостатності, і можливо, патогенетичну участь лептину в регуляції цієї функції бронхів.

Tanju et al. (2011) було висловлено припущення, що показник сироваткового лептину може мати прогностичне значення при визначенні клінічної тяжкості БА у дітей, незалежно від ІМТ.

Проведений нами кореляційний аналіз зв'язку показника ІМТ з показниками, що характеризують запальний процес та ступінь контролю і тяжкості БА, виявив слабкий прямий кореляційний зв'язок ІМТ з кількістю лейкоцитів ($r = 0,439$, $p = 0,0002$) та серомукоїдів крові ($r = 0,285$, $p = 0,0225$), з кількістю випадків застосування бронхолітиків за потребою ($r = 0,393$, $p < 0,05$) та середньої сили обернений кореляційний зв'язок із рівнем контрольованості БА за балами АСТ ($r = - 0,585$, $p < 0,001$).

Слід відзначити, що сила та достовірність кореляційного зв'язку рівня сироваткового лептину, є вищими, ніж зв'язку з ІМТ (при порівнянні відповідних значень r та p).

Отримані дані свідчать на користь того, що показник рівня сироваткового лептину є істотним біомаркером неспецифічного запалення дихальних шляхів у дітей, додатковим показником оцінки рівня контролю захворювання та активності запального процесу у дітей з поєднаним перебігом БА та НМТ і ОЖ та може бути більш інформативним у клінічній практиці, ніж показник ІМТ, отриманий за результатами антропометричних вимірювань.

Проте, як підтвердив аналіз, обидва показники пов'язані із персистуючим характером БА при НМТ та ОЖ, і можуть бути потенційними предикторами для контролю БА у дітей.

В нашому дослідженні доведено, що діти з БА та супутнім ОЖ мали статистично та клінічно значимо нижчі показники загальної ЯЖ, порівняно з дітьми, хворими на БА з нормальною масою тіла.

Також було виявлено, що негативний вплив НМТ та ОЖ стає більшим при збільшенні ІМТ. Наші результати узгоджуються з результатами, отриманими Lang, Hossain, & Lima (2015) та Lugogo, et al. (2018).

Зниження показників ЯЖ за різними шкалами опитувальника PAQLQ були пов'язані з певними обмеженнями у повсякденній діяльності дітей та їх взаємодії з дорослими та однолітками. Так, зниження показників ЯЖ за шкалою «Активність» у дітей, хворих на БА з НМТ або ОЖ, свідчило про їх меншу фізичну активність порівняно з хворими на БА дітьми, які мали нормальну масу тіла. Таке зменшення фізичної активності у дітей, хворих на БА з НМТ або ОЖ, пов'язане із труднощами у виконанні дітьми повсякденних фізичних навантажень, таких як прибирання, підняття й перенесення невеликих предметів, пересування по сходах, виконання нахилів і присідань. Слід відзначити, що відмінність між ваговими групами була найбільш значною саме за цією шкалою.

Зниження показників ЯЖ за шкалою «Емоції» у дітей основної групи було зумовлене негативним впливом фізичних і психоемоційних проблем, пов'язаних із обмеженням життєдіяльності дітей, хворих на БА з супутніми НМТ або ОЖ. Так, повсякденна діяльність дітей основної групи супроводжувалась фізичними труднощами, спричиненими НМТ або ОЖ і ці труднощі створювали додатковий негативний вплив на емоційний стан дітей.

Емоційний стан дітей, хворих на БА із супутніми НМТ або ОЖ більшою мірою, порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом БА, заважав повсякденній діяльності дітей, вимагаючи більше часу на виконання звичних справ і формуючи невдоволення їх якістю у дітей. Дані емоційні переживання дітей також погіршували комплаєнс із ними, утруднюючи процес лікування.

Для вирішення завдання щодо розробки та впровадження в практику охорони здоров'я рекомендацій з оптимізації патогенетичної терапії БА у дітей з

НМТ та ОЖ вирішено було провести порівняльну оцінку ефективності двох схем контролюючої терапії БА сходинки 3 на другому основному етапі дослідження.

Основна група включала 64 дітей, хворих на БА з НМТ та ОЖ, перебіг захворювання у яких вивчався на попередньому етапі цього дослідження. З цією метою діти основної групи були розподілені на 2 терапевтичні групи методом випадкової вибірки. До I групи (27 дітей) увійшло 19 хлопчиків (70,4 %) та 8 дівчаток (29,6 %), до II групи (37 дітей) — 30 хлопчиків (81,1 %) та 7 дівчаток (18,9 %). Медіана віку $Me [QI; QIII]$ в I групі складала 12 [9; 14,5] років, у II групі — 12 [9; 15] років. За віком і статтю діти I та II груп були порівнянними.

Враховуючи дані попередніх досліджень щодо переваг застосування АЛТП в терапії БА у осіб з ОЖ (Peters-Golden, 2006; Farzan et al., 2017, Просветов, Барінов, & Боев, 2017), нами було поставлено завдання оцінити ефективність використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом в якості контролюючої терапії БА у дітей з НМТ та ОЖ.

Так, діти I групи отримували комбінацію низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом протягом 3 місяців. Діти II групи отримували середні дози ІГКС протягом 3 місяців. Всім дітям були надані рекомендації відносно модифікації способу життя, а саме зниження калорійності харчування та дозовані фізичні навантаження. Слід зазначити, що статистично значимої динаміки рівня ІМТ (за критерієм Вілкоксона на рівні $p < 0,001$) не спостерігалось ні у першій, ні у другій групі.

Клініко-функціональна оцінка ефективності терапії проводилась за такими критеріями: динаміка контролю клінічних симптомів БА, динаміка значень показників ФЗД та лабораторних показників, динаміка контрольованості БА за опитувальником АСТ та динаміка показників ЯЖ за опитувальником RAQLQ.

Контрольне обстеження дітей I та II груп проводили через 3 місяці від початку призначення базисної терапії. Клінічну ефективність терапії оцінювали

за критеріями позитивної динаміки: клінічних симптомів БА, даних спірометрії, лабораторних показників крові, рівню лептину сироватки крові, рівню контролю за перебігом БА за АСТ, показників ЯЖ дітей.

Ми провели аналіз ефективності лікування хворих основної групи, який показав, що в I-й групі спостерігалось достовірне підвищення частки контрольованої БА з $22,2 \pm 7,8$ % до $55,6 \pm 9,6$ % ($p < 0,05$), в II-й зростання було незначним з $24,3 \pm 7,1$ % до $27 \pm 7,3$ %). Аналогічні результати отримані і щодо неконтрольованої БА – якщо зниження частки неконтрольованої БА у I-й групі було суттєвим з $51,9 \pm 9,6$ % до $11,1 \pm 6,1$ % ($p < 0,05$), то у другій вдалось знизити частку неконтрольованої БА з $48,6 \pm 8,2$ % лише до $35,1 \pm 7,8$ %. Отримані нами результати лікування показали, що у дітей I групи відмічалось значне зменшення кількості денних та нічних нападів ядухи, обмеження активності та зниження частоти використання БАКД, порівняно з дітьми II групи. Наші результати співпадають із даними дослідження Peters-Golden et al. (2006) у дорослих, за якими хворі на БА з більш високим ІМТ мають низьку відповідь на терапію ІГКС і триваліший контрольований перебіг БА при використанні АЛТП монтелукасту.

Таким чином, використання комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП монтелукасту в якості контролюючої терапії сходинок 3 базисного лікування БА протягом 3 місяців призводить до більш значимого ($BP = 2,06$ (95 % ДІ $1,1 \div 3,9$)) досягнення повністю контрольованої БА порівняно із застосуванням схеми II з призначенням середніх доз ІГКС ($p = 0,037$).

Аналіз динаміки вентиляційної функції легень у дітей, хворих на БА з НМТ та ОЖ під впливом лікування показав наступні результати.

Під впливом терапії за схемою комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП у групі I кількість дітей з порушенням вентиляційної функції легень статистично достовірно зменшилась за критерієм Мак-Немара ($p < 0,05$), а саме: відсоток дітей з ОФВ1 менше 80 % належного зменшився із $48,1 \pm 9,6$ % до $18,5 \pm 7,4$ %; відсоток дітей з ФЖЄЛ менше, ніж 80% належного зменшився із $59,3 \pm 9,4$ до $25,9 \pm 8,4$ %; відсоток дітей з ІТ менше, ніж 0,9, зменшився із $29,6 \pm 8,8$ % до

11,1 ± 6 %, що є об'єктивним критерієм покращення контролю БА у цій групі. Позитивна динаміка у групі II хоч і спостерігалась, але не була статистично значимою.

Рівень ОФВ₁ (у % належного) під впливом терапії зріс як у першій групі - на 10 [0; 12] %, так і у другій - на 3 [0; 8] %. Проте позитивна динаміка ОФВ₁ від лікування тільки препаратами ІГКС була меншою (рівень значимості відмінності між групами за U-критерієм Манна-Уїтні ($p = 0,077$)).

Значення показника ФЖЄЛ зросло у першій групі на 9 [2; 12], а в другій на 3 [-5; 6], відмінність позитивної динаміки показника між групами була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Позитивна динаміка за іншими показниками ФЗД (а саме: Δ МОШ₇₅ складала у першій групі 8 [7; 9,5], а у другій – 5 [1; 5]; відповідно Δ МОШ₅₀ у першій групі – 8 [7; 8,5], у другій – 5 [5; 6]; Δ МОШ₂₅ у першій групі - 10[9;11], у другій – 7 [5; 9]; Δ ПОШ_{вид.} – 11 [7,5; 13,5] та 5 [3; 6]) під впливом терапії суттєво (статистично значимо, $p < 0,001$) переважала у I терапевтичній групі.

Отримані нами результати узгоджуються із результатами Cottini, Lombardi, & Micheletto (2015), які вважають, що при деяких фенотипах БА малі дихальні шляхи страждають більше, і ця дисфункція периферичних дихальних шляхів є фактором, що сприяє поганому контролю над захворюванням, а монтелукаст покращує контроль БА для цих фенотипів більш ефективно ніж ІГКС.

Таким чином, використання комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП монтелукасту в якості контролюючої терапії сходинок 3 базисного лікування БА підвищує ефективність лікування, покращуючи показники вентиляційної функції легень у дітей, хворих на БА з НМТ та ОЖ.

Аналіз динаміки показників загального аналізу крові показав, що під впливом 3-місячної контролюючої терапії показники інтенсивності запалення (Me [QI; QIII]), а саме: рівня ШОЕ, мм/год; лейкоцитів, 10⁹/л; та еозинофілів, %, достовірно покращились в обох терапевтичних групах, причому різниця між

відповідними показниками після лікування була статистично не значущою ($p > 0,05$).

Проте, використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом призвело до достовірних позитивних змін у зниженні частки сегментоядерних нейтрофілів (з 51 [37,5; 58] до 37 [31,5; 46] %), паличкоядерних нейтрофілів з 3 [2; 5] до 1 [1; 2] %, ($p < 0,05$), натомість контролююча терапія середніми дозами ІГКС дітей II терапевтичної групи не призвела до статистично значущих змін в показниках рівня нейтрофілів, ні сегментоядерних, ні паличкоядерних.

За даними Alfadda, et al. (2012) та Rangé, et al. (2013) серомукоїди можуть слугувати біомаркером хронічного запалення при ожирінні, а виходячи із тієї особливості, що на відміну від С-реактивного білку вони мають досить тривалий час півжиття (близько 5 діб) (Радченко, & Стрільчук, 2017), динаміка рівня серомукоїдів може бути використана як критерій ефективності терапії. Аналіз динаміки рівня серомукоїдів (Me [QI; QIII]) у групі I, а саме статистично значиме за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) зменшення рівня (з 0,36 [0,3; 0,51] до 0,25 [0,2; 0,32] од.опт.щільн., підтвердив ефективність терапії використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом порівняно із результатами терапії середніми дозами ІГКС у групі II, де статистично достовірної зміни не спостерігалось.

Достовірного зниження рівня глюкози до референтних норм (з 5,14 [4,7; 6] до 4,2 [3,8; 5] ммоль/л) теж було досягнуто лише у групі I, причому різниця між групами була статистично достовірною ($p < 0,05$) за обома показниками (рівень серомукоїдів, рівень глюкози).

Значима ($p < 0,05$) позитивна динаміка через шість тижнів після терапії щодо зниження рівня сироваткового лептину у дорослих пацієнтів з ОЖ, що звернулись до лікувального закладу у стадії загострення БА, була підтверджена Vassiliou et al., 2020 за результатами їхнього дослідження усіх можливих діагностичних біомаркерів загострення БА, тому вони прийшли до висновку про суттєву роль сироваткового лептину як можливого оціночного показника ефективності терапії БА.

Отримані нами результати у дітей з БА та НМТ і ОЖ підтверджують, що під впливом терапії рівень лептину (Me [QI; QIII]) достовірно знизився ($p < 0,001$) як за першою схемою базисної терапії (з 11,5 [10,1; 21] нг/мл до 7,5 [5,4; 13,3] нг/мл), так і за другою (з 11,7 [7,9; 19,1] нг/мл до 10,8 [7,3; 19] нг/мл). Це є додатковим аргументом на користь того, що лептин є суттєвим біомаркером контролю БА, поєднаної з ОЖ. Проте результат попарних порівнянь різних терапевтичних груп між собою після лікування виявив статистично значущу ($p < 0,05$) різницю динаміки на користь схеми базисної терапії БА з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом (терапевтична група I). Цей результат пояснюється здатністю монтелукаста контролювати лейкотрієнову складову механізму розвитку запалення при поєднанні БА з ОЖ, спричинену впливом лептину через підсилення синтезу вивільнення ЛТ макрофагами та лімфоцитами, яку ІГКС не здатні повністю усунути.

Таким чином, більш виражена позитивна динаміка рівня сироваткового лептину у ході лікування за схемою I, корелюючи з підвищенням контрольованості БА, є додатковим важелем на користь більш високої клінічної ефективності саме цієї схеми терапії.

Позитивна динаміка ЯЖ при терапії персистуючої БА відзначалась у попередніх дослідженнях, зокрема Ikram, et al. (2019) при монотерапії монтелукастом та Bozek, Warkocka-Szolysek, Filipowska-Gronska, & Jarzab (2012) при додаванні монтелукаста до ІГКС. Проте, слід зазначити, що у цих дослідженнях не враховувалась супутні НМТ чи ОЖ і стосувались вони дорослих пацієнтів. Дослідження, що порівнювали би динаміку ЯЖ дітей з БА та ОЖ під впливом різних схем терапії майже відсутні.

Результати проведеного нами аналізу ЯЖ за шкалами опитувальника RAQLQ за свідчать, що після проведеної терапії за схемою I у дітей I групи було виявлене достовірне ($p < 0,001$) покращення середніх значень показників ЯЖ за шкалою «Активність» з 4,6 [4,4; 5,3] до 5,8 [5,2; 5,8] балів, «Симптоми» (з 5,3 [5,1; 5,5] до 5,8 [5,5; 6,0] балів, «Загальний показник ЯЖ» з 5,1 [4,9; 5,4]

до 5,6 [5,5; 5,9], поріг мінімальної клінічної значущості (рівний 0,5) за цими шкалами було перевищено. Щодо дітей II групи, хоч і спостерігались деякі покращення показників ЯЖ, вони не були вагомими статистично.

Таким чином, застосування комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом в якості контролюючої терапії 3 сходинок базисного лікування БА у дітей з НМТ та ОЖ протягом 3 місяців дозволило досягти статистично достовірного зменшення кількості денних та нічних симптомів БА, зменшення частоти застосування бронхолітиків за потребою, зменшення вмісту прозапального адипокіну лептину в сироватці крові, покращення показників ФЗД та показників ЯЖ дітей. Всі діти завершили лікування без ускладнень і побічних ефектів.

Отже, дане дослідження свідчить про доцільність використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП монтелукастом у якості контролюючої терапії 3-ї сходинок базисного лікування БА для дітей з НМТ та ОЖ з метою швидшого усунення в них проявів обструкції, покращення контролю над захворюванням та ЯЖ дітей.

Отримані результати дозволяють дійти наступних висновків і запропонувати практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, яке полягає у виявленні обтяжливого впливу надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми та якість життя у дітей з бронхіальною астмою, та в обґрунтованому виборі більш ефективної для утримання контролю бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням схеми базисної терапії, що полягає у застосуванні комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з препаратом антилейкотрієнової дії монтелукастом.

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла та ожирінням, спостерігався більш важкий клінічний перебіг та гірший контроль

за симптомами бронхіальної астми, що проявлявся більшою кількістю денних нападів та нічних симптомів бронхіальної астми протягом доби ($p < 0,05$), частішим використанням бронхолітиків за потребою ($p < 0,001$), більшою кількістю загострень бронхіальної астми ($p < 0,05$) та пов'язаних з ними госпіталізацій з приводу бронхіальної астми ($p < 0,05$) протягом року порівняно із дітьми, хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла.

2. У дітей, хворих на бронхіальну астму із надлишковою масою тіла та ожирінням, спостерігались нижчі показники функції зовнішнього дихання порівняно із хворими з нормальною масою тіла. Рівень індекса Тіффно у дітей, хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, був вірогідно нижчим ($p < 0,05$), ніж у дітей з нормальною масою тіла.

3. У пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням спостерігалися вищі значення запальних маркерів крові у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла, а саме швидкості осідання еритроцитів, рівня лейкоцитів та серомукоїдів ($p < 0,001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між цими запальними показниками крові та рівнем сироваткового лептину ($p < 0,05$).

4. Наявність надлишкової маси тіла та ожиріння статистично значимо ($p < 0,001$) знижувала якість життя у дітей з бронхіальною астмою за шкалами опитувальника RAQLQ «Активність», «Симптоми», «Емоції», «Загальний показник якості життя», порівняно із дітьми, хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла.

5. Застосування комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з антилейкотрієновим препаратом монтелукастом після 3-місячного лікування призводило до статистично значимих результатів: підвищення частки повністю контрольованої бронхіальної астми та зменшення частки неконтрольованої бронхіальної астми ($p < 0,05$); зменшення кількості денних та нічних симптомів, зменшення використання бронхолітиків за потребою ($p < 0,001$); зменшення рівня показників запального процесу в загальному аналізі крові ($p < 0,05$); зменшення рівня глюкози та серомукоїдів ($p < 0,001$); зниження рівня сироваткового лептину

($p < 0,001$); покращення динаміки показників функції зовнішнього дихання ($p < 0,001$); покращення показників якості життя за всіма шкалами опитувальника RAQLQ: «Активність», «Симптоми», «Емоції» та «Загальний показник якості життя» ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму, слід вимірювати та оцінювати індекс маси тіла відповідно до віку і статі дітей з метою визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми та вибору варіанту контролюючої терапії у них.
2. У дітей, хворих на бронхіальну астму, при перевищенні показнику індексу маси тіла відповідно до віку і статі вище 85 перцентиля, слід визначати рівень сироваткового лептину як додатковий маркер запального процесу, підтримуваного жировою тканиною, який обтяжує перебіг бронхіальної астми.
3. В базисній терапії бронхіальної астми сходинок 3 в межах рекомендацій GINA 2020 у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням слід надавати перевагу комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (флютиказону пропіонат у дозі 125 мкг 2 рази на добу) з антилейкотрієновим препаратом монтелукастом (монтелукаст натрію перорально 1 раз на добу в дозуванні залежно від віку: 5 мг - дітям віком 6-14 років, 10 мг – дітям віком від 14 років) в якості контролюючої терапії астми, оскільки вона краще підтримує контроль бронхіальної астми та сприяє досягненню вищого рівня якості життя у дітей, порівняно із застосуванням середніх доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (флютиказону пропіонат 300 мкг/добу).
4. Ефективність лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням має оцінюватись із урахуванням якості життя дітей. Спеціалізований опитувальник RAQLQ є чутливим інструментом для оцінки якості життя у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з надлишковою масою тіла та ожирінням, і рекомендується нами як додатковий інструмент для оцінки ефективності схем терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abaza D, El Arab A, Mohamed E, & El Arab H. (2011). The relation between asthma, body fat distribution and serum adiponectin in obese Egyptian children. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 45(1),585–594.doi: 10.12816/ejhm.2011.16399
2. Abdul Wahab, A., Maarafiya, M. M., Soliman, A., Younes, N. B., & Chandra, P. (2013). Serum Leptin and Adiponectin Levels in Obese and Nonobese Asthmatic School Children in relation to Asthma Control. *Journal of allergy*, 2013, 654104. doi:10.1155/2013/654104
3. Adeniyi, F. B., & Young, T. (2012). Weight loss interventions for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD009339. doi:10.1002/14651858.CD009339.pub2
4. Al Mamoori A.N., Ewadh M.J., &Alqaysi S.E. (2017). Leptin and adiponectin levels of asthmatic Iraqi children in Hilla Province. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(12), 431-434. doi:10.22159/ajpcr.2017.v10i12.20394
5. Al-Ayed, M., Alshaybari, K., Alshehri, D., Jamaan, A., Nasser, I., Alaamri, H., ...Shalayel, M. H. (2019). Obesity and childhood asthma in male schoolchildren in Saudi Arabia: Is there a role for leptin, interleukin-4, interleukin-5, and interleukin-21?. *Annals of Saudi medicine*, 39(5), 295–301. doi:10.5144/0256-4947.2019.295
6. Alfadda, A. A., Fatma, S., Chishti, M. A., Al-Naami, M. Y., Elawad, R., Mendoza, C. D., Jo, H., & Lee, Y. S. (2012). Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans. *Molecules and cells*, 33(1), 35–41. doi:10.1007/s10059-012-2181-9
7. Ali, Z., & Ulrik, C. S. (2013). Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respiratory medicine*, 107(9), 1287–1300. doi:10.1016/j.rmed.2013.03.019
8. Althoff, M., & Holguin, F. (2020). Contemporary management techniques of

- asthma in obese patients. *Expert review of respiratory medicine*, 14(3), 249–257. doi:10.1080/17476348.2020.1706486
9. Alvarez Zallo, N., Aguinaga-Ontoso, I., Alvarez-Alvarez, I., Guillén-Grima, F., & Azcona San Julian, C. (2017). The influence of gender and atopy in the relationship between obesity and asthma in childhood. *Allergologia et immunopathologia*, 45(3), 227–233. doi:10.1016/j.aller.2016.09.005
 10. Andersen, I. G., Holm, J. C., & Homøe, P. (2019). Obstructive sleep apnea in children and adolescents with and without obesity. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(3), 871–878. doi:10.1007/s00405-019-05290-2
 11. Azizpour, Y., Delpisheh, A., Montazeri, Z., Sayehmiri, K., & Darabi, B. (2018). Effect of childhood BMI on asthma: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC pediatrics*, 18(1), 143. doi:10.1186/s12887-018-1093-z
 12. Baffi, C. W., Winnica, D. E., & Holguin, F. (2015). Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma research and practice*, 1, 1. doi:10.1186/s40733-015-0001-7
 13. Bantulà, M., Roca-Ferrer, J., Arismendi, E., & Picado, C. (2021). Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 169. doi:10.3390/jcm10020169
 14. Baruwa, P., & Sarmah, K. R. (2013). Obesity and asthma. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 30(1), 38–46. doi:10.4103/0970-2113.106132
 15. Bates, J. H. (2016). Physiological Mechanisms of Airway Hyperresponsiveness in Obese Asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 54(5), 618–623. doi:10.1165/rcmb.2016-0019PS
 16. Berthon, B. S., Macdonald-Wicks, L. K., Gibson, P. G., & Wood, L. G. (2013). Investigation of the association between dietary intake, disease

- severity and airway inflammation in asthma. *Respirology (Carlton, Vic.)*, *18*(3), 447–454. . doi:10.1111/resp.12015
17. Bodini, A., Tenero, L., Sandri, M., Maffeis, C., Piazza, M., Zanoni, L., Peroni, D., Boner, A., & Piacentini, G. (2017). Serum and exhaled breath condensate leptin levels in asthmatic and obesity children: a pilot study. *Journal of breath research*, *11*(4), 046005. doi:10.1088/1752-7163/aa61c5
 18. Bozek, A., Warkocka-Szolysek, B., Filipowska-Gronska, A., & Jarzab, J. (2012). Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, *49*(5), 530–534. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.680638>
 19. Calco, G.N, Fryer, A.D, & Nie, Z. (2020). Unraveling the connection between eosinophils and obesity. *Journal of Leukocyte Biology*, 1–6. doi:10.1002/JLB.5MR0120-377R
 20. Carpaij, O. A., & van den Berge, M. (2018). The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Current opinion in pulmonary medicine*, *24*(1), 42–49. doi:10.1097/MCP.0000000000000446
 21. CDC. (2018). Centers for Disease Control and Prevention. Defining Childhood Obesity. BMI for Children and Teens. Page last reviewed: July 3, 2018. <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>
 22. CDC. (2019). Centers for Disease Control and Prevention. CDC Healthy schools. Asthma. Page last reviewed: May 29, 2019. Retrived from: <https://www.cdc.gov/healthyschools/asthma/>
 23. Chen, Y. C., Dong, G. H., Lin, K. C., & Lee, Y. L. (2013). Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, *14*(3), 222–231. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01055.x
 24. Chen, Z., Salam, M. T., Alderete, T. L., Habre, R., Bastain, T. M., Berhane,

- K., & Gilliland, F. D. (2017). Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(9), 1181–1188. doi:10.1164/rccm.201608-1691OC
25. Chernyshov, P. V., Sampogna, F., Pustišek, N., Marinovic, B., Manolache, L., Suru, A., ...Pochynok, T. V. (2019). Validation of the dermatology-specific proxy instrument the Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 33(7), 1405–1411. doi:10.1111/jdv.15496
 26. Cho, Y., & Shore, S. A. (2016). Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 31(2), 108–116. doi:10.1152/physiol.00045.2015
 27. Cobanoglu, N., Galip, N., Dalkan, C., & Bahceciler, N. N. (2013). Leptin, ghrelin and calprotectin: inflammatory markers in childhood asthma? *Multidisciplinary respiratory medicine*, 8(1), 62. doi:10.1186/2049-6958-8-62
 28. Coffey, M. J., Torretti, B., & Mancuso, P. (2015). Adipokines and Cysteinyl Leukotrienes in the Pathogenesis of Asthma. *Journal of allergy*, 2015, 157919. doi:10.1155/2015/157919
 29. Cottini, M., Lombardi, C., & Micheletto, C. (2015). Small airway dysfunction and bronchial asthma control : the state of the art. *Asthma research and practice*, 1, 13. doi:10.1186/s40733-015-0013-3
 30. Cvejoska-Cholakovska, V., Kocova, M., Velikj-Stefanovska, V., & Vlashki, E. (2019). The Association between Asthma and Obesity in Children - Inflammatory and Mechanical Factors. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(8), 1314–1319. doi:10.3889/oamjms.2019.310
 31. De, A., & Rastogi, D. (2019). Association of pediatric obesity and asthma, pulmonary physiology, metabolic dysregulation, and atopy; and the role of weight management. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 14(5),

- 335–349. doi:10.1080/17446651.2019.1635007
32. Deng, X., Ma, J., Yuan, Y., Zhang, Z., & Niu, W. (2019). Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatric obesity, 14*(9), e12532. doi:10.1111/ijpo.12532
 33. Di Genova, L., Penta, L., Biscarini, A., Di Cara, G., & Esposito, S. (2018). Children with Obesity and Asthma: Which Are the Best Options for Their Management?. *Nutrients, 10*(11), 1634. doi:10.3390/nu10111634
 34. Dixon, A. E., & Poynter, M. E. (2016). Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *American journal of respiratory cell and molecular biology, 54*(5), 601–608. doi:10.1165/rcmb.2016-0017PS
 35. Dixon, A. E., Clerisme-Beaty, E. M., Sugar, E. A., Cohen, R. I., Lang, J. E., Brown, E. D., ...Mastrorade, J. G. (2011). Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma, 48*(7), 707–713. doi:10.3109/02770903.2011.601778
 36. Dunican, E. M., & Fahy, J. V. (2017). Asthma and corticosteroids: time for a more precise approach to treatment. *The European respiratory journal, 49*(6), 1701167. doi:10.1183/13993003.01167-2017
 37. Duong-Thi-Ly, H., Nguyen-Thi-Thu, H., Nguyen-Hoang, L., Nguyen-Thi-Bich, H., Craig, T. J., & Duong-Quy, S. (2017). Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review. *The Journal of international medical research, 45*(6), 1818–1830. doi:10.1177/0300060516683877
 38. Elngar, E.F., Osama, A. Z., Mamdouh, M. A. & Hassan A. S.(2019) Asthma Severity and Serum Leptin Level in Obese Egyptian Children. *Asian Journal of Immunology, 2*(1): 1-8, 2019; Article no.AJI.53002
 39. Erhardt, E., Foraita, R., Pigeot, I., Barba, G., Veidebaum, T., Tornaritis, M.,

- ... IDEFICS consortium (2014). Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort. *International journal of obesity (2005)*, *38 Suppl 2*, S32–S38. doi:10.1038/ijo.2014.133
40. Eslick, S., Jensen, M. E., Collins, C. E., Gibson, P. G., Hilton, J., & Wood, L. G. (2020). Characterising a Weight Loss Intervention in Obese Asthmatic Children. *Nutrients*, *12*(2), 507. doi:10.3390/nu12020507
 41. Esteban-Gorgojo, I., Antolín-Amérigo, D., Domínguez-Ortega, J., & Quirce, S. (2018). Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *Journal of asthma and allergy*, *11*, 267–281. doi:10.2147/JAA.S153097
 42. Farah, C. S., & Salome, C. M. (2012). Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology (Carlton, Vic.)*, *17*(3), 412–421. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02080.x
 43. Farzan, S., Khan, S., Elera, C., Tsang, J., Akerman, M., & DeVoti, J. (2017). Effectiveness of montelukast in overweight and obese atopic asthmatics. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *119*(2), 189–190. doi:10.1016/j.anai.2017.05.024
 44. Fatemi, F., Sadroddiny, E., Gheibi, A., Mohammadi Farsani, T., & Kardar, G. A. (2014). Biomolecular markers in assessment and treatment of asthma. *Respirology (Carlton, Vic.)*, *19*(4), 514–523. <https://doi.org/10.1111/resp.12284>
 45. Forno, E. (2019). Omega-3 Fatty Acids for Obesity and Asthma: Is the Good Fat Not Quite Good Enough?. *Annals of the American Thoracic Society*, *16*(5), 542–544. doi:10.1513/AnnalsATS.201901-049ED
 46. Forno, E., & Celedón, J. C. (2017). The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *17*(2), 123–130. doi:10.1097/ACI.0000000000000339
 47. Forno, E., Han, Y. Y., Mullen, J., & Celedón, J. C. (2018). Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis. *The*

- journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6(2), 570–581.e10. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.010
48. Forno, E., Lescher, R., Strunk, R., Weiss, S., Fuhlbrigge, A., Celedón, J. C., & Childhood Asthma Management Program Research Group (2011). Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127(3), 741–749. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.010
 49. Forno, E., Weiner, D. J., Mullen, J., Sawicki, G., Kurland, G., Han, Y. Y., ... Celedón, J. C. (2017). Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(3), 314–323. doi:10.1164/rccm.201605-1039OC
 50. Frey, U., Latzin, P., Usemann, J., Maccora, J., Zumsteg, U., & Kriemler, S. (2015). Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy*, 70(1), 26–40. doi:10.1111/all.12525
 51. Gallucci, M., Carbonara, P., Pacilli, A., di Palmo, E., Ricci, G., & Nava, S. (2019). Use of Symptoms Scores, Spirometry, and Other Pulmonary Function Testing for Asthma Monitoring. *Frontiers in pediatrics*, 7, 54. doi:10.3389/fped.2019.00054
 52. Gao, H., Ying, S., & Dai, Y. (2017). Pathological Roles of Neutrophil-Mediated Inflammation in Asthma and Its Potential for Therapy as a Target. *Journal of immunology research*, 2017, 3743048. doi:10.1155/2017/3743048
 53. Global Asthma Report. (2018). *APPENDIX A. Table: Prevalence of current symptoms of asthma by world region in 6 – 7 year and 13 – 14 year age groups as measured in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three*. Retrieved from: [http://www.globalasthmareport.org/Global Asthma Report 2018.pdf](http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf)
 54. Global Initiative for Asthma (GINA). (2017). *Pocket guide for asthma management and prevention (for Adults and Children Older than 5 Years), 2017*. Retrieved from: <https://ginasthma.org/wp->

- content/uploads/2017/02/wms-Main-pocket-guide_2017.pdf
55. Global Initiative for Asthma (GINA). (2018). Retrieved from: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
 56. Global Initiative for Asthma (GINA). (2019). Retrieved from: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
 57. Global Initiative for Asthma. (2020). *Box 3-6. Low, medium and high daily doses of inhaled corticosteroids*. Retrieved from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
 58. Goleva, E., Covar, R., Martin, R. J., & Leung, D. Y. (2016). Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 4(2), 357–60.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.013>
 59. Gomez-Llorente, M. A., Romero, R., Chueca, N., Martinez-Cañavate, A., & Gomez-Llorente, C. (2017). Obesity and Asthma: A Missing Link. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1490. doi:10.3390/ijms18071490
 60. Green, T. L. (2014). Examining the temporal relationships between childhood obesity and asthma. *Economics and human biology*, 14, 92–102. doi:10.1016/j.ehb.2012.10.002
 61. Grotta, M. B., Squebola-Cola, D. M., Toro, A. A., Ribeiro, M. A., Mazon, S. B., Ribeiro, J. D., & Antunes, E. (2013). Obesity increases eosinophil activity in asthmatic children and adolescents. *BMC pulmonary medicine*, 13, 39. doi:10.1186/1471-2466-13-39
 62. Guler, N., Kirerleri, E., Ones, U., Tamay, Z., Salmayenli, N., & Darendeliler, F. (2004). Leptin: does it have any role in childhood asthma?. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 114(2), 254–259. doi:10.1016/j.jaci.2004.03.053

63. Gupta, S., Lodha, R., & Kabra, S. K. (2018). Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian journal of pediatrics*, 85(10), 887–892. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2484-0>
64. Hakala, K., Stenius-Aarniala, B., & Sovijärvi, A. (2000). Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest*, 118(5), 1315–1321. doi:10.1378/chest.118.5.1315
65. Hasegawa, K., Tsugawa, Y., Chang, Y., & Camargo, C. A., Jr (2015). Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 136(2), 288–94.e8. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1931
66. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ...Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
67. Hon, K. L., Leung, T. F., & Leung, A. K. (2014). Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses?. *Drug design, development and therapy*, 8, 839–850. doi:10.2147/DDDT.S39100
68. Huang, F., Del-Río-Navarro, B. E., Torres-Alcántara, S., Pérez-Ontiveros, J. A., Ruiz-Bedolla, E., Saucedo-Ramírez, ...Hong, E. (2017). Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 54(2), 153–161. doi:10.1080/02770903.2016.1200611
69. Ikram, A., Kumar, V., Taimur, M., Khan, M. A., Fareed, S., & Barry, H. D. (2019). Role of Montelukast in Improving Quality of Life in Patients with Persistent Asthma. *Cureus*, 11(6), e5046. doi:10.7759/cureus.5046
70. Jayawardena, PP, Galappaththi, J & Imalke KACP. (2019). Efficacy of oral montelukast in comparison of inhaled steroids for mild persistent asthma among children aged 1-5 years: A randomized clinical trial in Sri-Lanka. *Pulm*

Crit Care Med, 4. doi:10.15761/PCCM.1000160

71. Jesenak, M., Zelieskova, M., & Babusikova, E. (2017). Oxidative Stress and Bronchial Asthma in Children-Causes or Consequences?. *Frontiers in pediatrics*, 5, 162. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00162>
72. Jones, M. H., Roncada, C., Fernandes, M., Heinzmann-Filho, J. P., Sarria Icaza, E. E., Mattiello, R.,...Stein, R. T. (2017). Asthma and Obesity in Children Are Independently Associated with Airway Dysanapsis. *Frontiers in pediatrics*, 5, 270. doi:10.3389/fped.2017.00270
73. Juel, C. T., & Ulrik, C. S. (2013). Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respiratory care*, 58(5), 867–873. doi:10.4187/respcare.02202
74. Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Willan, A., & Griffith, L. E. (1994). Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of clinical epidemiology*, 47(1), 81–87. doi:10.1016/0895-4356(94)90036-1
75. Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Feeny, D. H., Ferrie, P. J., Griffith, L. E., & Townsend, M. (1996). Measuring quality of life in children with asthma. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 5(1), 35–46. doi:10.1007/BF00435967
76. Kajbaf, T. Z., Asar, S., & Alipoor, M. R. (2011). Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahvaz, Iran: a cross sectional study. *Italian journal of pediatrics*, 37, 1. doi:10.1186/1824-7288-37-1
77. Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*, 48(3), 452–458. doi:10.1038/bmt.2012.244
78. Karyani, A. K., Matin, B. K., Gebru, A. A., Dizaj, J. Y., & Rezaei, S. (2019). Life and health satisfaction and their association toward health-related quality of life, body mass index and chronic diseases in Iran. *Journal of education and*

- health promotion*, 8, 71. doi:10.4103/jehp.jehp_204_18
79. Kazaks, A. G., Uriu-Adams, J. Y., Albertson, T. E., Shenoy, S. F., & Stern, J. S. (2010). Effect of oral magnesium supplementation on measures of airway resistance and subjective assessment of asthma control and quality of life in men and women with mild to moderate asthma: a randomized placebo controlled trial. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 47(1), 83–92. doi:10.3109/02770900903331127
 80. Khalid, F., & Holguin, F. (2018). A review of obesity and asthma across the life span. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 55(12), 1286–1300. doi:10.1080/02770903.2018.1424187
 81. Kilic, H., Oguzulgen, I. K., Bakir, F., & Turktas, H. (2011). Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 21(4), 290–296. PMID: 21721375
 83. Kim, K. W., Shin, Y. H., Lee, K. E., Kim, E. S., Sohn, M. H., & Kim, K. E. (2008). Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 19(6), 535–540. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00690.x
 84. Kim, S. H., Sutherland, E. R., & Gelfand, E. W. (2014). Is there a link between obesity and asthma? *Allergy, asthma & immunology research*, 6(3), 189–195. doi:10.4168/aaair.2014.6.3.189
 85. Kobyliak, N., Conte, C., Cammarota, G., Haley, A. P., Styriak, I., Gaspar, L., ...Kruzliak, P. (2016). Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutrition & metabolism*, 13, 14. doi:10.1186/s12986-016-0067-0.
 86. Krasteva, N.A., Shentov, B.R., Ruseva, A.L., Petrova, C.K., & Petkov S.P. (2018). Chronic Low-Grade Systemic Inflammation in Children with Asthma and Obesity. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, 11 (2), 128-134, doi:10.2478/jbcr-2018-0018

87. Krystofová, J., Jesenák, M., & Bánovcin, P. (2011). Bronchial asthma and obesity in childhood. *Acta medica (Hradec Kralove)*, 54(3), 102–106.
88. Kupkina, A. V., Volosovets, O. P., Kryvopustov, S. P., Prokhorova, M. P., & Mozyrska, O. V. (2020). The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(6), 1140–1144.
89. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E., & Lee, G. B. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 56(2), 219–233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1.
90. Kwon, N., Pizzichini, E., Bansal, A. T., Albers, F. C., Barnes, N., Rile, J. H., ...Cruz, A. A. (2020). Factors that affect blood eosinophil counts in a non-asthmatic population: Post hoc analysis of data from Brazil. *The World Allergy Organization journal*, 13(5), 100119. doi:10.1016/j.waojou.2020.100119
91. Kyler, K. E., Wagner, J., Hosey-Cojocari, C., Watt, K., & Shakhnovich, V. (2019). Drug Dose Selection in Pediatric Obesity: Available Information for the Most Commonly Prescribed Drugs to Children. *Paediatric drugs*, 21(5), 357–369. doi:10.1007/s40272-019-00352-8
92. Landgraf, K., Rockstroh, D., Wagner, I. V., Weise, S., Tauscher, R., Schwartze, J. T.,...Körner, A. (2015). Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes*, 64(4), 1249–1261. doi:10.2337/db14-0744.
93. Lang, J. E. (2012). Obesity, Nutrition, and Asthma in Children. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*, 25(2), 64–75. doi:10.1089/ped.2011.0137
94. Lang, J. E. (2014). Obesity and asthma in children: current and future therapeutic options. *Paediatric drugs*, 16(3), 179–188. doi:10.1007/s40272-014-0069-1.
95. Lang, J. E. (2020) Contribution of comorbidities to obesity-related asthma in

- children, *Paediatric Respiratory Reviews*, doi:10.1016/j.prrv.2020.07.006
96. Lang, J. E., Bunnell, H. T., Hossain, M. J., Wysocki, T., Lima, J. J., Finkel, T. H.,...Forrest, C. B. (2018). Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. *Pediatrics*, *142*(6), e20182119. doi:10.1542/peds.2018-2119
 97. Lang, J. E., Fitzpatrick, A. M., Mauger, D. T., Guilbert, T. W., Jackson, D. J., Lemanske, R. F., ...National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute AsthmaNet (2018). Overweight/obesity status in preschool children associates with worse asthma but robust improvement on inhaled corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *141*(4), 1459–1467.e2. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.043
 98. Lang, J. E., Hossain, J., Dixon, A. E., Shade, D., Wise, R. A., Peters, S. P., Lima, J. J., & American Lung Association-Asthma Clinical Research Centers (2011). Does age impact the obese asthma phenotype? Longitudinal asthma control, airway function, and airflow perception among mild persistent asthmatics. *Chest*, *140*(6), 1524–1533. doi:10.1378/chest.11-0675
 99. Lang, J. E., Hossain, M. J., & Lima, J. J. (2015). Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *135*(4), 886–93.e3 doi:10.1016/j.jaci.2014.08.029.
 100. Lausten-Thomsen, U., Lund, M., Frithioff-Bøjsøe, C., Hedley, P. L., Pedersen, O., Hansen, T., Christiansen, M., & Holm, J. C. (2019). Reference values for leptin/adiponectin ratio in healthy children and adolescents. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *493*, 123–128. doi:10.1016/j.cca.2019.03.004
 101. Lautenbacher, L. A., Jariwala, S. P., Markowitz, M. E., & Rastogi, D. (2016). Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. *Pediatric pulmonology*, *51*(12), 1276–1283. doi:10.1002/ppul.23485.
 102. LBD Double Burden of Malnutrition Collaborators (2020). Mapping local patterns of childhood overweight and wasting in low- and middle-income

- countries between 2000 and 2017. *Nature medicine*, 26(5), 750–759. doi:10.1038/s41591-020-0807-6
103. Li, C. Y., Erickson, S. R., & Wu, C. H. (2016). Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 21(7), 1210–1218. <https://doi.org/10.1111/resp.12818>
 104. Li, Z., Leynaert, B., Dumas, O., Diaz Gil, O., Garcia-Aymerich, J., Fito Colomer, M., ...Nadif, R. (2019). Role of Leptin in the Association Between Body Adiposity and Persistent Asthma: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 27(6), 894–898. doi:10.1002/oby.22466
 105. Litonjua, A. A. (2019). Vitamin D and childhood asthma: causation and contribution to disease activity. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 19(2), 126–131. doi:10.1097/ACI.0000000000000509
 106. Liu, Y., Zheng, J., Zhang, H. P., Zhang, X., Wang, L., Wood, L., & Wang, G. (2018). Obesity-Associated Metabolic Signatures Correlate to Clinical and Inflammatory Profiles of Asthma: A Pilot Study. *Allergy, asthma & immunology research*, 10(6), 628–647. doi:10.4168/aaair.2018.10.6.628
 107. Longo, C., Bartlett, G., Schuster, T., Ducharme, F. M., MacGibbon, B., & Barnett, T. A. (2019). Influence of weight status in the response to Step-2 maintenance therapies in children with asthma. *BMJ open respiratory research*, 6(1), e000401. doi:10.1136/bmjresp-2019-000401
 108. Lugogo, N., Green, C. L., Agada, N., Zhang, S., Meghdadpour, S., Zhou, R.,...Kraft, M. (2018). Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(3), 1096–1104. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.047
 109. Manion, A. B., & Velsor-Friedrich, B. (2017). Quality of Life and Health Outcomes in Overweight and Non-Overweight Children With Asthma. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 31(1), 37–45. doi:10.1016/j.pedhc.2016.01.005

110. Marko, M., & Pawliczak, R. (2018). Obesity and asthma: risk, control and treatment. *Postepy dermatologii i alergologii*, 35(6), 563–571. doi:10.5114/ada.2018.77607
111. McGarry, M. E., Castellanos, E., Thakur, N., Oh, S. S., Eng, C., Davis, A., ... Burchard, E. G. (2015). Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma. *Chest*, 147(6), 1591–1598. doi:10.1378/chest.14-2689
112. McLoughlin, R. F., Berthon, B. S., & Wood, L. G. (2020). Weight loss in obese children with asthma - is it important? *Paediatric respiratory reviews*, S1526-0542(20)30026-9. Advance online publication. doi:10.1016/j.prrv.2020.02.007
113. Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control. Cultural adaptation and linguistic validation. Retrieved from: https://www.qoltech.co.uk/language_lists.html
114. Miethe, S., Guarino, M., Alhamdan, F., Simon, H. U., Renz, H., Dufour, J. F., Potaczek, D. P., & Garn, H. (2018). Effects of obesity on asthma: immunometabolic links. *Polish archives of internal medicine*, 128(7-8), 469–477. <https://doi.org/10.20452/pamw.4304>
115. Mizernitskiy, Yu.L. (2020). Anti-leukotriene agents in modern therapy of bronchial asthma in children. *Medicsinskiy sovet = Medical Council*, 1, 134–138. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2020-1-134-138
116. Mohan, A., Grace, J., Wang, B. R., & Lugogo, N. (2019). The Effects of Obesity in Asthma. *Current allergy and asthma reports*, 19(10), 49. doi:10.1007/s11882-019-0877-z
117. Mohanan, S., Tapp, H., McWilliams, A., & Dulin, M. (2014). Obesity and asthma: pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 239(11), 1531–1540. doi:10.1177/1535370214525302
118. Morishita, R. Y., Strufaldi, M. W., & Puccini, R. F. (2015). Evolução clínica e

- estado nutricional de crianças e adolescentes asmáticos acompanhados em Unidade Básica de Saúde [Clinical evolution and nutritional status in asthmatic children and adolescents enrolled in Primary Health Care]. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 33(4), 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.02.005>
119. Nacaroglu, H. T., Gayret, O. B., Erol, M., Buke, O., Zengi, O., Tasdemir, M., Tasdemir, Z., & Yigit, O. (2017). Biomarkers of airway and systemic inflammation in obese asthmatic paediatric patients. *Allergologia et immunopathologia*, 45(6), 534–540. doi:10.1016/j.aller.2017.01.013
 120. Nagy, M. R., McGlumphy, K. C., Dopp, R., Lewis, T. C., & Hasson, R. E. (2020). Association between asthma, obesity, and health behaviors in African American youth. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 57(4), 410–420. doi:10.1080/02770903.2019.1571083
 121. Nasiri Kalmarzi, R., Ataee, P., Mansori, M., Moradi, G., Ahmadi, S., Kaviani, Z., Khalafi, B., & Kooti, W. (2017). Serum levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma severity, lung function and BMI. *Allergologia et immunopathologia*, 45(3), 258–264. doi:10.1016/j.aller.2016.09.004
 122. Newson, R. B., Jones, M., Forsberg, B., Janson, C., Bossios, A., Dahlen, S. E.,...Jarvis, D. (2014). The association of asthma, nasal allergies, and positive skin prick tests with obesity, leptin, and adiponectin. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 44(2), 250–260. doi:10.1111/cea.12221
 123. Novosad, S., Khan, S., Wolfe, B., & Khan, A. (2013). Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *Journal of allergy*, 2013, 538642. doi:10.1155/2013/538642
 124. Okoniewski, W., Lu, K. D., & Forno, E. (2019). Weight Loss for Children and Adults with Obesity and Asthma. A Systematic Review of Randomized

- Controlled Trials. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(5), 613–625. doi:10.1513/AnnalsATS.201810-651SR
125. Oudjedi, A. & Said Aissa K. (2020). Associations between obesity, asthma and physical activity in children and adolescents. *Apunts Sports Medicine*, 55(205), 39-48. doi:10.1016/j.apunsm.2020.02.003
 126. Paggiaro, P., & Bacci, E. (2011). Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2(1), 47–58. doi:10.1177/2040622310383343
 127. Peerboom, S., Graff, S., Seidel, L., Paulus, V., Henket, M., Sanchez, C., ... Schleich, F. (2020). Predictors of a good response to inhaled corticosteroids in obesity-associated asthma. *Biochemical pharmacology*, 179, 113994. doi:10.1016/j.bcp.2020.113994
 128. Pelaia, G., Vatrella, A., Busceti, M. T., Gallelli, L., Calabrese, C., Terracciano, R., & Maselli, R. (2015). Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators of inflammation*, 2015, 879783. doi:10.1155/2015/879783
 129. Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Vilariño-García, T., & Sánchez-Margalet, V. (2020). Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *International journal of molecular sciences*, 21(16), 5887. doi:10.3390/ijms21165887
 130. Periyalil, H. A., Wood, L. G., Wright, T. A., Karihaloo, C., Starkey, M. R., Miu, A. S., ... Gibson, P. G. (2018). Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 48(6), 641–649. doi:10.1111/cea.13109
 131. Peters, U., Dixon, A. E., & Forno, E. (2018). Obesity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(4), 1169–1179. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.004
 132. Peters-Golden, M., Swern, A., Bird, S. S., Hustad, C. M., Grant, E., &

- Edelman, J. M. (2006). Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *The European respiratory journal*, 27(3), 495–503. doi:10.1183/09031936.06.00077205
133. Pourshahidi, L. K. (2015). Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 74(2), 115–124. doi:10.1017/S0029665114001578
134. Ramadan, A. A., Gaffin, J. M., Israel, E., & Phipatanakul, W. (2019). Asthma and Corticosteroid Responses in Childhood and Adult Asthma. *Clinics in chest medicine*, 40(1), 163–177. doi:10.1016/j.ccm.2018.10.010
135. Rangé, H., Poitou, C., Boillot, A., Ciangura, C., Katsahian, S., Lacorte, ... Chaussain, C. (2013). Orosomucoid, a new biomarker in the association between obesity and periodontitis. *PloS one*, 8(3), e57645. doi:10.1371/journal.pone.0057645
136. Rao, D. R., Gaffin, J. M., Baxi, S. N., Sheehan, W. J., Hoffman, E. B., & Phipatanakul, W. (2012). The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 49(6), 586–592. doi:10.3109/02770903.2012.690481
137. Rastogi, D. (2018). Quantifying the Contribution of Obesity to Incident Childhood Asthma: It's About Time. *Pediatrics*, 142(6), e20182979. doi:10.1542/peds.2018-2979
138. Rastogi, D. (2020). Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatric pulmonology*, 55(3), 809–817. doi:10.1002/ppul.24600
139. Rhee, H., Love, T., & Harrington, D. (2018). Blood Neutrophil Count is Associated with Body Mass Index in Adolescents with Asthma. *JSM allergy and asthma*, 3(1), 1019. PMID: PMC6287916
140. Ruotsalainen, M., Hyvärinen, M. K., Saari, A., Piippo-Savolainen, E., & Korppi, M. (2013). No association between overweight and asthma or allergy

- in adolescence after wheezing in infancy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *102*(2), 167–171. <https://doi.org/10.1111/apa.12082>
141. Sah, P. K., Gerald Teague, W., Demuth, K. A., Whitlock, D. R., Brown, S. D., & Fitzpatrick, A. M. (2013). Poor asthma control in obese children may be overestimated because of enhanced perception of dyspnea. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, *1*(1), 39–45. doi:10.1016/j.jaip.2012.10.006
 142. Salah, A., Ragab, M., Mansour, W., & Taher, M. (2015). Leptin and adiponectin are valuable serum markers explaining obesity/bronchial asthma interrelationship. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, *64*(3), 529–533. doi:0.1016/j.ejcdt.2015.02.012
 143. Schatz, M., Kosinski, M., Yaras, A. S., Hanlon, J., Watson, M. E., & Jhingran, P. (2009). The minimally important difference of the Asthma Control Test. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *124*(4), 719–23.e1. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.053
 144. Shan, L. S., Zhou, Q. L., & Shang, Y. X. (2020). Bidirectional Association Between Asthma and Obesity During Childhood and Adolescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*, *8*, 576858. doi:10.3389/fped.2020.576858
 145. Sharma, V., Coleman, S., Nixon, J., Sharples, L., Hamilton-Shield, J., Rutter, H., & Bryant, M. (2019). A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, *20*(10), 1341–1349. doi:10.1111/obr.12904
 146. Sideleva, O., Suratt, B. T., Black, K. E., Tharp, W. G., Pratley, R. E., Forgione, P., ...Dixon, A. E. (2012). Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *186*(7), 598–605. doi:10.1164/rccm.201203-0573OC

147. Sismanopoulos, N., Delivanis, D. A., Mavrommati, D., Hatziagelaki, E., Conti, P., & Theoharides, T. C. (2013). Do mast cells link obesity and asthma?. *Allergy*, *68*(1), 8–15. doi:10.1111/all.12043
148. Styne, D. M., Arslanian, S. A., Connor, E. L., Farooqi, I. S., Murad, M. H., Silverstein, J. H., & Yanovski, J. A. (2017). Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *102*(3), 709–757. doi:10.1210/jc.2016-2573
149. Sun, Z., Dragon, S., Becker, A., & Gounni, A. S. (2013). Leptin inhibits neutrophil apoptosis in children via ERK/NF- κ B-dependent pathways. *PloS one*, *8*(1), e55249. doi:10.1371/journal.pone.0055249
150. Sutherland, E. R., Goleva, E., Strand, M., Beuther, D. A., & Leung, D. Y. (2008). Body mass and glucocorticoid response in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *178*(7), 682–687. doi:10.1164/rccm.200801-076OC
151. Tanju, A., Cekmez, F., Aydinöz, S., Karademir, F., Suleymanoglu, S., & Gocmen, I. (2011). Association between clinical severity of childhood asthma and serum leptin levels. *Indian journal of pediatrics*, *78*(3), 291–295. <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0281-0>
152. Tashiro, H., & Shore, S. A. (2019). Obesity and severe asthma. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, *68*(2), 135–142. doi:10.1016/j.alit.2018.10.004
153. Tashiro, H., Takahashi, K., Sadamatsu, H., Kurihara, Y., Haraguchi, T., Tajiri, R., ...Sueoka-Aragane, N. (2020). Biomarkers for Overweight in Adult-Onset Asthma. *Journal of asthma and allergy*, *13*, 409–414. doi:10.2147/JAA.S276371
154. Telenga, E. D., Tideman, S. W., Kerstjens, H. A., Hacken, N. H., Timens, W., Postma, D. S., & van den Berge, M. (2012). Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment

- response. *Allergy*, 67(8), 1060–1068. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02855.x
155. Timmermans, S., Souffriau, J., & Libert, C. (2019). A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Frontiers in immunology*, 10, 1545. doi:10.3389/fimmu.2019.01545
 156. UNICEF (2019). *The State of the World's Children 2019. Children, Food and Nutrition: Growing well in a changing world*. Retrieved from: <http://www.unicef.org/media/63016/file/SOWC-2019.pdf>
 157. van Gent, R., van der Ent, C. K., Rovers, M. M., Kimpen, J. L., van Essen-Zandvliet, L. E., & de Meer, G. (2007). Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 119(3), 591–596. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.007
 158. Vassiliou, A. G., Vitsas, V., Kardara, M., Keskinidou, C., Michalopoulou, P., Rovina, N., ...Kotanidou, A. (2020). Study of inflammatory biomarkers in COPD and asthma exacerbations. *Advances in respiratory medicine*, 88(6), 558–566. doi:10.5603/ARM.a2020.0188
 159. Vijayakanthi, N., Grealley, J. M., & Rastogi, D. (2016). Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Metabolic Dysregulation. *Pediatrics*, 137(5), e20150812. doi:10.1542/peds.2015-0812
 160. Vo, P., Bair-Merritt, M., & Camargo, C. A. (2015). The potential role of vitamin D in the link between obesity and asthma severity/control in children. *Expert review of respiratory medicine*, 9(3), 309–325. doi:10.1586/17476348.2015.1042457
 161. Wendell, S. G., Baffi, C., & Holguin, F. (2014). Fatty acids, inflammation, and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133(5), 1255–1264. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1087
 162. WHO. (2018). *Measuring Quality of Life*. Retrieved from: <https://www.who.int/toolkits/whoqol>
 163. WHO. (2019). *AnthroPlus for Personal Computers Software for assessing*

- growth of the world's children and adolescents*. Retrieved and download from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools>
164. WHO. (2020). *Chronic respiratory diseases: Asthma*. Retrieved from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/chronic-respiratory-diseases-asthma>
 165. Willeboordse, M., van de Kant, K. D., de Laat, M. N., van Schayck, O. C., Mulkens, S., & Dompeling, E. (2013). Multifactorial intervention for children with asthma and overweight (Mikado): study design of a randomised controlled trial. *BMC public health*, *13*, 494. doi:10.1186/1471-2458-13-494
 166. Wilson, S. R., Rand, C. S., Cabana, M. D., Foggs, M. B., Halterman, J. S., Olson, L.,... Taggart, V. (2012). Asthma outcomes: quality of life. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *129* (3Suppl), S88–S123. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.988
 167. Wood, L. G., Baines, K. J., Fu, J., Scott, H. A., & Gibson, P. G. (2012). The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*, *142*(1), 86–93. doi:10.1378/chest.11-1838
 168. World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191–2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
 169. Writers, A.M. (2020). Dosage adjustment in obese children, even for common drugs, is largely unclear and a treat-to-effect approach may work best. *Drugs & Therapy Perspectives*, *36*, 341–346. doi:10.1007/s40267-020-00734-w
 170. Xu, S., Gilliland, F. D., & Conti, D. V. (2019). Elucidation of causal direction between asthma and obesity: a bi-directional Mendelian randomization study. *International journal of epidemiology*, *48*(3), 899–907. doi:10.1093/ije/dyz070
 171. Yadav, U. C., & Srivastava, S. K. (2015). Cysteinyl Leukotrienes (CysLTs): Role in Obesity-Induced Asthma. *Current molecular medicine*, *15*(7), 598–

605. doi:10.2174/1566524015666150831130954
172. Yao, T. C., Tsai, H. J., Chang, S. W., Chung, R. H., Hsu, J. Y., Tsai, W. C., ... Huang, J. L. Prediction of Allergies in Taiwanese Children (PATCH) Study Group (2017). Obesity disproportionately impacts lung volumes, airflow and exhaled nitric oxide in children. *PloS one*, 12(4), e0174691. doi:10.1371/journal.pone.0174691
173. Youssef, D. M., Elbehidy, R. M., Shokry, D. M., & Elbehidy, E. M. (2013). The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 39(5), 562–568. doi:10.1590/S1806-37132013000500006
174. Yuan, Y., Ran, N., Xiong, L., Wang, G., Guan, X., Wang, Z., ... Wang, F. (2018). Obesity-Related Asthma: Immune Regulation and Potential Targeted Therapies. *Journal of immunology research*, 2018, 1943497. doi:10.1155/2018/1943497
175. Zarrati, M., Aboutaleb, N., Cheshmazar, E., Shoormasti, R. S., Razmpoosh, E., & Nasirinezhad, F. (2019). The association of obesity and serum leptin levels with complete blood count and some serum biochemical parameters in Iranian overweight and obese individuals. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 33, 72. doi:10.34171/mjiri.33.72
176. Zhang, L., Yin, Y., Zhang, H., Zhong, W., & Zhang, J. (2017). Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 65(1), 57–64. doi:10.1136/jim-2016-000127
177. Zohrabian, A. (2015). Клинические и экономические аспекты лечения ожирения: обзор препарата орлистат. *Gastroenterology*, 3(57), 85–93. Відновлено з http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2015_3_13
178. Абатуров, О.Є., & Нікуліна, А.О. (2020). Роль основних торних клітин

- вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні *Здоровье ребенка*, 15(5), 367-381. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211448
179. Антипкін, Ю. Г., Уманець, Т. Р., Лапшин, В. Ф., Пустовалова, О. І., & Чумаченко Н. Г. (2016). Ефективність застосування монтелукасту у дітей дошкільного та шкільного віку з легким персистуючим перебігом бронхіальної астми. *Астма та алергія*, 1, 73-77.
 180. Бекетова, Г. В. (2017, Травень). Ожиріння у дітей: шляхи профілактики. *Здоров'я України (Педіатрія)*, 2(41), с.8-9. Відновлено з http://health-ua.com/wp-content/uploads/2017/07/Collekt_2017_Pediatrica_2_for_site.pdf
 181. Бекетова, Г.В., & Горячева И.П. (2016). Бронхиальная астма у детей (эпидемиология, этиология, патогенез, клинические проявления). Часть I, клиническая лекция. *Педиатрия. Восточная Европа*, 4(1), 110-125.
 182. Бекетова, Г.В., & Горячева И.П. (2016). Бронхиальная астма у детей (лечение, профилактика). Часть II, клиническая лекция. *Педиатрия. Восточная Европа*, 4(2), 311-322.
 183. Бекетова, Г.В., Савинова, К.Б., & Большакова, Г.М. (2019). Микробиом и пробиотики: что нового? Антимикробная активность мультикомпонентного синбиотика (результаты сравнительного экспериментального исследования). *Педиатрия. Восточная Европа*, 7(2), 249-251.
 184. Бенца, Т. М. (2016). Роль антилейкотриеновых препаратов в лечении бронхиальной астмы. *Український терапевтичний журнал*, 2, 99-104.
 185. Беш, О. М., Слаба О. Р., & Радченко О. М. (2016). Контрольованість бронхіальної астми у пацієнтів з різною масою тіла. *Клінічна та експериментальна медицина*, 4(1), 123–126.
 186. Білоус, Т.М.(2016). Значення підвищеної маси тіла у дітей шкільного віку, які страждають на бронхіальну астму. *Буковинський медичний вісник*, Том 20, 1(77), 12-15.

187. Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 868. (2013).
188. Величко, В.І., Пичугіна, Ю.О., Сандул, О.І., & Амірова, Г.Ю. (2017). Застосування препаратів магнію та фізичного навантаження для корекції стану при бронхіальній астмі у дітей з надмірною масою тіла або ожирінням. *Одеський медичний журнал*, 2, 64-70. Відновлено з <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/1584>
189. Венгер, Я.И. (2014). Клинические и функциональные особенности бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела. *Сімейна медицина*, 5, 90-93.
190. Волосовець, О.П., Больбот, Ю.К., Кривопустов, С.П., Мозирська, О.В., Кривопустива, М.В., Прохорова, М.П., & Купкіна, А.В. (2020). Бронхіальна астма у дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. *Медичні перспективи*. 25(3), 84-191. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861
191. Волосовець, О. П., Кривопустов, С. П., & Купкіна, А. В. (2016). *Роль хронічного персистуючого запалення в перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Збірник наукових робіт XVI Конгресу СФУЛТ. Берлін-Київ. с.42-43.
192. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., & Купкіна, А.В. (2017). Особливості лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоров'я ребенка*, 12(1), 73-78. doi:10.22141/2224-0551.12.1.2017.95020
193. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., & Купкіна, А.В. (2018а). *Особливості терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України і 100-

річчю від дня заснування кафедри педіатрії № 1 (для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, ревматологів, імунологів, гастроентерологів та сімейних лікарів. Київ.

194. Волосовець, О.П., Кривоустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2018b). *Хронічне метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*. Матеріали XVII конгресу Світової Федерації Українських лікарських товариств (м.Тернопіль 20-22.09.2018). Тернопіль: ТДМУ, с.82.
195. Волосовець, О.П., Кривоустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2019). *Антилейкотрієнові препарати в терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*. Збірник наукових робіт XVII з'їзду ВУЛТ. Полтава. с.107-108.
196. Волосовець, О.П., Кривоустов, С.П, Макуха, М.Т., & Купкіна, А.В. (2015). Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. *Здоров'є ребенка*, 68(8), 51-55.
197. Выдыборец, С.В. (2019). Клиническая интерпретация показателя увеличения скорости оседания эритроцитов. Что должен знать интернист? *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*, 5(3), 299-312.
198. Гур'янов, В.Г., Лях, Ю.Є., Парій, В.Д., Короткий, О.В., Чалий, О.В., Чалий, К.О., & Цехмістер, Я.В. (2018). Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Київ : Вістка.
199. Залесский, В. Н., Великая, Н. В., & Омельчук, С. Т. (2014). Влияние пробиотиков на воспалительный ответ и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Український медичний часопис*, 6, 49-56.
200. Іванова, Л.А. (2015). Особливості перебігу та контролю бронхіальної астми у школярів із надлишковою масою тіла. *Международный эндокринологический журнал*, 6(70), 101–104.

201. Клименко, В.А., & Карпушенко, Ю.В. (2014). Якість життя дітей з алергічними захворюваннями. *Астма та алергія*, 3, 26-29.
202. Кмита, В.В., & Орловський, В.Ф. (2015). Ефективність лікування бронхіальної астми залежно від генотипу за bc11 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора та маси тіла. *Астма та алергія*, 1, 23-26.
203. Конищева, А. Ю., Гервасиева, В. Б., & Мазурина С. А. (2019). Особенности профиля медиаторов воспаления и ауто-реактивности при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 1, 59–63. doi:10.36233/0372-9311-2019-1-59-63
204. Купкіна, А. В. (2016а). *Метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (м. Київ, 11-13 жовтня 2016). *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 10(1), 56.
205. Купкіна, А. В. (2016b). *Особливості терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Секція: Педіатрія (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016). Тернопіль: Укрмедкнига, с.157.
206. Купкіна, А. В. (2017). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. Роль пробіотиків*, Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні проблеми діагностики та лікування ожиріння і його ускладнень, та роль сімейного лікаря у їх профілактиці (м.Ужгород, 26-27 квітня 2017). *Україна. Здоров'я нації*, 2(43), с.140.
207. Купкіна, А.В. (2018). *Нові терапевтичні підходи до лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю від дня заснування НАМН України (м.Київ, 23 березня 2018). Київ, с.199.
208. Купкіна, А. В. (2019). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою*

- тіла та ожирінням: роль мікробіоти у патогенезі та лікуванні, Матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини. Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань (м. Харків, 12.04.2019). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2(115), 74–75.
209. Купкіна, А. В. (2020a). Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей. *Здоровье ребенка*, 15(5), 48–55. doi:10.22141/2224-0551.15.5.2020.211440
 210. Купкіна, А. В. (2020b). Ефективність застосування антилейкотрієнових препаратів для лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 15(6), 434–443. doi:10.22141/2224-0551.15.6.2020.215529
 211. Майданник, В.Г., & Сміян, О.І. (2017). *Бронхіальна астма у дітей*. Суми: Сумський державний університет.
 212. Марушко, Ю.В., & Гишак, Т.В. (2016). Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). *Sovremennaya pediatriya*, 6(78), 27-32. doi:10.15574/SP.2016.78.27.
 213. Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах: методичні рекомендації. (2016). Київ : Українська бібліотечна асоціація. Відновлено з: https://ula.org.ua/images/uba_document/programs/academ_integrety/Academ_4_12_red1.pdf
 214. Міністерство охорони здоров'я України. (2019). Бронхіальна астма у дітей. Відновлено з: <https://moz.gov.ua/article/news/bronhialna-astma-u-ditej->
 215. Мокина, Н.А., Вершинина, Е.В. & Ревякина, В.А. (2012). Клинико-диагностическая оценка лептина крови при атопической бронхиальной астме у подростков с избыточной массой тела. *Вопросы практической педиатрии*, 6, 24-29.

216. Охотнікова, О. М. (2016). Ефективність застосування протизапального препарату антилейкотрієнової дії – монтелукасту натрію як засобу контролюючої терапії бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей. *Здоров'є ребенка*, 4(72), 19–28.
217. Победенная, Г.П. & Ярцева С.В. (2014). К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение. *Астма та алергія*, 2, 54–61.
218. Приступа, Л. Н., & Фадеева, А.А. (2012). Исследование провоспалительного действия лептина при ассоциации бронхиальной астмы и висцерального ожирения. *Курский научно–практический вестник «Человек и его здоровье»*, 1, 112–117.
219. Приступа, Л. Н., & Фадеева, А.А. (2014). *Бронхіальна астма та метаболічний синдром*. Суми: СумДУ.
220. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.06. (2006).
221. Просветов, Ю.В., Баринов, С.С., & Боев С.С. (2017). Бронхиальная астма и ожирение. Новые возможности контроля бронхиальной астмы. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2 (99), 94–98.
222. Радченко, О.М., & Слаба, О.Р. (2014). Фенотип бронхіальної астми з ожирінням. *Астма та алергія*, 2, 19–21.
223. Радченко, О.М., & Стрільчук, Л.М. (2017). Роль серомукоїдів у патогенезі внутрішньої патології та діагностичне значення їх визначення. *Практикуючий лікар*, 6(2), 45-48.
224. Слаба, О.Р. (2015). Активність синдрому системного запалення у хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(3), 222-225.
225. Старшов, А. М., & Смирнов, И. В. (2003). *Спирография для профессионалов. Методика и техника исследования функции внешнего дыхания*. Москва: Познавательная книга пресс.

226. Ткач, С.М., Тимошенко, О.С., & Дорофеева, А.А. (2016). Роль кишкової мікробіоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 1 (53), 7-15.
227. Ткаченко, О.Я. (2013). Актуальність вивчення показника якості життя в дітей з алергічними захворюваннями. *Здоров'я ребенка*, 8(51), 151-155.
228. Уманец, Т.Р. (2015). Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплайенса и эффективности лечения. *Астма и аллергия*, 1, 61-64.
229. Фадеева, Г.А. (2008). Роль медіаторів запалення і атопії в обтяженні перебігу бронхіальної астми, асоційованої із вісцеральним ожирінням. *Астма та алергія*, 3, 45-49.
230. Фадеева, Г.А. (2009). Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням. *Вісник Сумського державного університету*, 1(2), 162-167.
231. Фещенко, Ю.И., Яшина, Л.А., & Опимах, С.Г. (2014). Особенности бронхиальной астмы у больных с метаболическим синдромом. *Здоров'я України*. 9(334), 27-29.
232. Фомина, Д.С., Горячкина, Л.А., Алексеева, Ю.Г., & Бобрикова, Е.Н. (2014). Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей. *Пульмонология*, 6, 94-100. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102
233. Фурманова, О.В., Зак, К.П., Попова, В.В., & Тронько, М.Д. (2020). Лейкоцитарний склад та індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів у крові у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу залежно від величини надлишкової маси тіла/ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 16 (7), 526-533. doi:10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006
234. Храмова, Р.Н., Туш, Е.В., Храмов, А.А., Овсянников, Д.Ю., Попов, К.С., Долбин, И.В.,...Елисеєва, Т.И. (2020). Взаимосвязь показателей нутритивного статуса и спирометрических параметров у детей с

бронхиальной астмой. *Современные технологии в медицине*, 12(3) 12-25.

doi:10.17691/stm2020.12.3.02

Відновлено

з:

<https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/68537/>

235. Шарикадзе, О.В., & Охотнікова, О.Н. (2017). Питання первинної профілактики алергічних захворювань у дітей: мрії чи реальність? *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2 (99), 37-45.
236. Яшина, Л. А., Ищук, С. Г. (2011). Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания. *Астма та алергія*, 4, 46–49.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., Макуха, М.Т., & Купкіна, А.В. (2015). Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 68(8), 51-55.
2. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., & Купкіна, А.В. (2017). Особливості лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 12(1), 73-78. doi:10.22141/2224-0551.12.1.2017.95020.
3. Волосовець, О.П., Больбот, Ю.К., Кривопустов, С.П., Мозирська, О.В., Кривопустива, М.В., Прохорова, М.П., & Купкіна, А.В. (2020). Бронхіальна астма у дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. *Медичні перспективи*. 25(3), 84-191. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861.
4. Kupkina, A.V., Volosovets, O.P., Kryvopustov, S.P., Prokhorova, M.P., & Mozyrska, O.V. (2020). The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(6), 1140–1144.
5. Купкіна, А.В. (2020а). Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей. *Здоровье ребенка*, 15(5), 48–55. doi:10.22141/2224-0551.15.5.2020.211440.
6. Купкіна, А. В. (2020b). Ефективність застосування антилейкотрієнових препаратів для лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здоровье ребенка*, 15(6), 434–443. doi:10.22141/2224-0551.15.6.2020.215529.
7. Волосовець, О. П., Кривопустов, С. П., & Купкіна, А. В. (2016). *Роль хронічного персистуючого запалення в перебігу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Збірник наукових робіт XVI Конгресу СФУЛТ. Берлін-Київ. с.42-43.
8. Волосовець, О.П., Кривопустов, С.П., & Купкіна, А.В. (2018а). *Хронічне метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з*

надлишковою масою тіла та ожирінням. Матеріали XVII конгресу Світової Федерації Українських лікарських товариств (м.Тернопіль, 20-22.09.2018). Тернопіль: ТДМУ, с.82.

9. Волосовець, О.П., Кривоустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2018b). *Особливості терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*. Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика МОЗ України і 100-річчю від дня заснування кафедри педіатрії № 1 (для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, ревматологів, імунологів, гастроентерологів та сімейних лікарів (м. Київ, 16-18 листопада 2018).

10. Волосовець, О.П., Кривоустов, С.П, & Купкіна, А.В. (2019). *Антилейкотрієнові препарати в терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*. Збірник наукових робіт XVII з'їзду ВУЛГ. Полтава. с.107-108.

11. Купкіна, А.В. (2016a). *Метаболічне запалення як складова патогенезу бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (м. Київ, 11-13 жовтня 2016). *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 10(1), 56.

12. Купкіна, А.В. (2016b). *Особливості терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням*, Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Секція: Педіатрія (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016). Тернопіль: Укрмедкнига, с.157.

13. Купкіна, А. В. (2017). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. Роль пробіотиків*, Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні проблеми діагностики та лікування ожиріння і його ускладнень, та роль сімейного лікаря у їх профілактиці (м.Ужгород, 26-27 квітня 2017). *Україна. Здоров'я нації*, 2(43), с.140.

14. Купкіна, А.В. (2018). *Нові терапевтичні підходи до лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла*, Матеріали міжнародної науково-

практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю від дня заснування НАМН України (м.Київ, 23 березня 2018). Київ, с.199.

15. Купкіна, А. В. (2019). *Бронхіальна астма у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням: роль мікробіоти у патогенезі та лікуванні*, Матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини. Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань (м. Харків, 12.04.2019). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2(115), 74–75.