

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ВЕНГЕР ЯРОСЛАВА ІВАНІВНА

УДК: 616.248-053.2-056.257-092-036-08-039.76

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ,
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ
ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ
З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

14.01.10 – педіатрія

дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Величко Валентина Іванівна,
доктор медичних наук, професор

Одеса – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КОМОРБІДНІСТЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА.....	12
1.1. Епідеміологія бронхіальної астми й надмірної маси тіла.....	12
1.2. Особливості патогенезу бронхіальної астми при надмірній масі тіла.....	17
1.3. Діагностика надмірної маси тіла у дітей з бронхіальною астмою.....	23
1.4. Сучасні методи профілактики, лікування і реабілітації бронхіальної астми.....	26
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	33
2.1. Дизайн, матеріали дослідження.....	33
2.2. Методи дослідження.....	36
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	43
3.1. Характеристика обстежених дітей (за даними первинного обстеження).....	43
3.2. Клінічна характеристика груп обстежених дітей	48
3.3. Параклінічна характеристика груп обстежених дітей.....	53
3.4. Прогнозування погіршення перебігу й контролю бронхіальної астми у дітей із надмірною масою тіла.....	68
РОЗДІЛ 4 ВІДНОВНА ТЕРАПІЯ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА	74
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДНОВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА.....	81

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	91
ВИСНОВКИ.....	97
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	98
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	99
ДОДАТКИ.....	120

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ
І ТЕРМІНІВ

АОЗ	- антиоксидантний захист
БА	- бронхіальна астма
БЕІ	- біоелектричний імпеданс
ГарФР	- гармонійний фізичний розвиток
ДІ	- довірчий інтервал
ДК	- дієнові кон'югати
ІГКС	- інгаляційні глюкокортикостероїди
ІМТ	- індекс маси тіла
КАТ	- каталаза
МДА	- малоновий діальдегід
НадМТ	- надмірна маса тіла
ОС	- обвід стегон
ОТ	- обвід талії
ОФВ ₁	- обсяг форсованого видиху за першу секунду
ОШ	- обвід шиї
ПНЖК	- поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ	- перекісне окислення ліпідів-антиоксидантний захист
ПЦ	- прозапальні цитокіни
ПШВ	- пікова швидкість видиху
СБП	- середньодобова бронхопрохідність
СОД	- супероксиддисмутаза
ФА	- фізична активність
ФЖЄЛ	- форсована життєва ємність легенів
ФЗД	- функція зовнішнього дихання
ФНП-α	- фактор некрозу пухлини альфа
ФН	- факторне навантаження
АСТ	- Asthma Control Test (тест з астма-контролю)

- GINA - програма «Глобальна стратегія лікування та профілактики бронхіальної астми»
- ICON - міжнародний консенсус по бронхіальній астмі у дітей
- Ig E - імуноглобулін E
- IL-1 β - інтерлейкин-1-бета
- IL-6 - інтерлейкін-6
- PRACTALL - практична алергологія бронхіальної астми у дітей
- SD Z-score - стандартні сигмальні відхилення
- Δ СБП - коливання середньодобової бронхопрохідності
- Δ X_Y% - оцінка відносного зсуву центральної тенденції
- NNT (КХДЛ)- Number Needed to Treat (кількість хворих, необхідних для лікування)
- RR (BP) - Relative Risk (відносний ризик)
- RRR (ЗВР) - Relative Risk Reduction (зниження відносного ризику)

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) посідає одне з перших місць щодо поширеності, тяжкості перебігу, труднощів у діагностиці, лікуванні та реабілітації (О. П. Волосовець, 2013; О. В. Зубаренко, 2013; О. К. Колоскова, 2014; В. М. Дудник, 2014).

Вивчення ефективності стандартних схем протизапальної терапії виявило відсутність стійкої позитивної динаміки, як клінічної, так і функціональної, практично у 30 % пацієнтів, хворих на БА (Л. Г. Кравченко, 2010; Н. А. Геппе, 2012). Однією з причин такої резистентності до протизапальної терапії може бути наявність супровідної патології, що обтяжує перебіг БА, знижує ефективність терапії та погіршує прогноз захворювання (Л. В. Беш, 2012; В. Е. Chipps, 2011). Серед усіх супровідних захворювань у хворих на БА дітей одне з провідних місць посідають надмірна маса тіла (НадМТ) та ожиріння (I. D. Pavord, 2012; C. Papoutsakis, 2013; K. N. Priftis, 2013). У проспективних епідеміологічних дослідженнях останніх років продемонстровано, що НадМТ асоціює з БА як у дітей, так і у дорослих, а підвищення маси тіла є фактором ризику розвитку БА (Л. А. Яшина, 2011; Т. Р. Уманець, 2013; О. М. Охотнікова, 2013).

Відповідно до сучасної концепції патогенезу БА на фоні НадМТ активно вивчається теорія хронічного запалення при БА. Передбачається, що в умовах НадМТ структурні елементи жирової тканини перебувають у стані наростаючої гіпертрофії та постійного оксидативного стресу. Це призводить до дисбалансу в оксидантно-антиоксидантній системі, а також у цитокіновому гомеостазі. Таким чином, великі об'єми жирової тканини стають постійним джерелом підтримки хронічного уповільненого субклітинного запального процесу в організмі (О. Є. Абатуров, 2013; В. І. Величко, 2014).

Згідно з доповіддю робочої групи міжнародної програми PRACTALL, однією з причин зростання частоти БА є зниження надходження в організм

екзогенних антиоксидантів аліментарним шляхом, що зумовлює активацію вільнорадикального окиснення у тканинах. При НадМТ воно посилюється надлишковим надходженням жирів і вуглеводів при недостатній їх витраті, а також гіпокінезією з її низьким рівнем біологічного окиснення (Н. Н. Каладзе, 2011; Т. А. Перцева, 2011). Тому видалося цікавим простежити взаємозв'язки патологічних процесів при БА у поєднанні з НадМТ у вигляді порушень на рівні організму (нестійкість астма-контролю) і на рівні клітин — порушення в системі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та синтезі прозапальних цитокінів (ПЦ).

Програми лікування та реабілітації БА саме у дітей з НадМТ є недостатньо ефективними, оскільки складаються без урахування фізичного розвитку дітей. У цьому напрямку існують поодинокі дослідження дітей з БА на фоні ожиріння (М. Е. Jensen, 2012; J. E. Lang, 2012; Y. C. Chen, 2014). Водночас досліджень БА на фоні НадМТ, особливо у групі дітей віком 6–11 років, наразі немає, тому нагальною видається необхідність у розробці комплексних реабілітаційних заходів, які можуть забезпечити довготривалий астма-контроль у хворих з НадМТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 ОНМедУ «Прогнозування перебігу та обґрунтування диференційованої відновної терапії при патології органів дихання і сечової системи у дітей» (№ держреєстрації 0111U003346). Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Мета роботи: підвищення ефективності відновного лікування бронхіальної астми й оптимізація її прогнозу у дітей з надмірною масою тіла шляхом вивчення клініко-патогенетичних особливостей і розробки індивідуалізованих схем реабілітації.

Завдання дослідження:

1. Дослідити результати поглибленого клінічно-параклінічного обстеження дітей, хворих на бронхіальну астму за надмірної маси тіла.

2. Вивчити рівень показників оксидантної (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати), антиоксидантної (каталаза, супероксиддисмутаза) систем і прозапальних цитокінів (інтерлейкін 1 бета, інтерлейкін 6, фактор некрозу пухлин альфа) у крові при частково контрольованій бронхіальній астмі у дітей з надмірною масою тіла.

3. Визначити предиктори ризику погіршення перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла.

4. Обґрунтувати та розробити індивідуалізований реабілітаційний комплекс при бронхіальній астмі у дітей з надмірною масою тіла з включенням антиоксидантної терапії та дозованого контрольованого фізичного навантаження з оцінкою його ефективності.

Об'єкт дослідження — перебіг бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла.

Предмет дослідження — клініко-анамнестичні дані; показники фізичного розвитку дітей; рівень фізичної активності (ФА); біохімічні та біофізичні параметри гомеостазу в динаміці перебігу бронхіальної астми на фоні надмірної маси тіла.

Методи дослідження — анкетно-опитувальні, клінічні, антропометричні, функціональні, біохімічні, імунологічні, біофізичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уточнено наукові дані про перебіг БА у дітей з НадМТ, а саме збільшення випадків із тяжким перебігом захворювання у $(4,2 \pm 0,3)$ рази порівняно з дітьми з гармонійним фізичним розвитком (ГарФР).

Розширено наукові погляди на додаткові патогенетичні ланки БА у дітей з НадМТ, які відображені у збільшенні показників ПОЛ у 2,5 рази, зниженні маркерів антиоксидантної системи удвічі, а також зростанні рівнів ПЦ у середньому у 2,8 рази.

Вперше виділено найвагоміші предиктори погіршення перебігу й

контролю БА у дітей з НадМТ: індекс маси тіла — ІМТ (ФН I 0,76), надлишок жирової маси (ФН I 0,94), спадковість за алергічними захворюваннями (ФН I 0,74), спадковість за ожирінням (ФН II 092), надмірна маса тіла у віці до 1 року (ФН I 0,56).

Вперше за допомогою крокоміра об'єктивізоване зниження ФА дітей з БА на фоні НадМТ у 2,5 раза порівняно зі здоровими дітьми та розроблено для них рекомендації щодо дозованого контрольованого фізичного навантаження залежно від ступеня контролю.

Вперше показано, що застосування комплексної програми: дієта, дозовані контрольовані фізичні навантаження, Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) — додатково до базисної терапії сприяє нормалізації маси тіла у 75 % випадків і покращенню астма-контролю у 60 % дітей.

Практичне значення одержаних результатів. Оpubліковано методичні рекомендації МОЗ України (11.05.2015), які містять результати дисертаційної роботи, з метою своєчасного встановлення факторів ризику погіршення тяжкості перебігу й контролю БА у дітей з НадМТ і оптимізації лікувально-профілактичної тактики цієї патології (за рахунок комплексної схеми реабілітації) у клінічній практиці алергологів, педіатрів і сімейних лікарів.

Запропоновано спосіб лікування БА у дітей з НадМТ, що полягає у додатковому призначенні до традиційної базисної терапії Омега-3 ПНЖК у кількості 85,5 мг, один раз на добу, щодня, курсом 30–35 днів, який дозволяє нормалізувати співвідношення окисно-відновних реакцій, зменшуючи системний прозапальний ефект, тим самим підвищуючи контроль над БА у дітей з НадМТ (Патент України на корисну модель № 92600 від 26.08.2014, бюл. № 16).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність КУ «Дитяча міська лікарня імені академіка Б. Я. Резніка» (Одеса), ДЗ «Дорожня дитяча клінічна лікарня ДП “Одеська залізниця”», КУ «Дитяча

міська поліклініка № 5» (Одеса), КУ «Дитяча міська поліклініка № 4» (Одеса), МЦ «Надія, Добро і Добробут» (Одеса), КЗ «Саратська центральна районна лікарня», Обласної дитячої клінічної лікарні (Чернівці), Консультаційного центру для дітей «Аспіромед» (Республіка Молдова), Херсонської міської клінічної лікарні ім. Є. Є. Карабелеша (Херсон).

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному процесі кафедр педіатрії № 1, № 2, дитячих інфекційних хвороб, педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою, сімейної медицини та загальної практики ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми, обґрунтовано напрями дослідження, виконано набір та обробку фактичного матеріалу. Усі клініко-лабораторні дослідження проведені автором особисто або за його безпосередньої участі. Особисто розроблені лікувально-профілактичні схеми реабілітації. Статистична обробка результатів, їх інтерпретація, узагальнення та висновки здійснені самостійно. Власноручно написані всі розділи дисертації та основна частина в опублікованих працях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті акад. Б. Я. Резніка «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2013–2014), міжнародній студентській науковій конференції «Молодь — медицині майбутнього» (Одеса, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2014), XII регіональній науково-практичній конференції лікарів «Якість та безпека в сучасній клініці» (Херсон, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Нові стратегії в діагностиці та лікуванні алергічних, аутоімунних, імунодефіцитних захворювань» (Трускавець, 2014), засіданнях асоціацій педіатрів, алергологів Одеської області (2013–2015).

Публікації. Результати дисертаційної роботи викладено у 19 публікаціях, серед яких 4 статті у провідних фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 роботи в іноземних фахових виданнях, 1 патент України, методичні рекомендації МОЗ України, 11 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 120 аркушах друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, обґрунтування методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних літературних джерел містить 191 найменування (з них англомовних 77). Дисертація ілюстрована 18 таблицями та 24 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КОМОРБІДНІСТЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА

Двадцять перше століття можна назвати століттям алергічних захворювань, у тому числі й БА. Епідеміологічні дослідження останніх років постійно підтверджують високу поширеність БА у дітей і дорослих та свідчать про те, що від 1 до 18 % населення страждають БА, в тому числі 5–10 % – дитячої популяції та 5–8 % – дорослої [32, 34, 37]. Ця патологія людини стала глобальною, охопивши всі континенти. Разом з тим дослідники вказують на те, що в регіонах світу, де відбувається зростання захворюваності на БА, серед населення спостерігається й прогресуюче зростання кількості осіб з надмірною вагою різного ступеня вираженості [118, 119]. Систематичне сполучення цих двох захворювань не може не привертати уваги дослідників. На сьогоднішній день накопичений великий досвід наукових даних, які підтверджують наявність зв'язку між БА та ожирінням, але великої уваги привертає питання коморбідності БА й НадМТ у дітей, тому що саме у дитячому віці закладається основа майбутньої людини.

1.1. Епідеміологія бронхіальної астми і надмірної маси тіла

У вересні 2011 року на Генеральній Асамблеї ООН, присвяченій неінфекційним захворюванням, увага була сфокусована на збільшенні впливу БА та інших неінфекційних захворювань на глобальне здоров'я, соціальне благополуччя та економічний розвиток. Збільшення поширеності астми, риніту та atopічного дерматиту призвело до організації унікального епідеміологічного дослідження, проведеного в різних країнах світу, – Міжнародного дослідження астми та алергії у дітей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)), в основі якого лежить стандартизована методологія, рекомендована і схвалена ВООЗ [70, 164].

Воно внесене до Книги рекордів Гіннеса в 2004 році як найбільше епідеміологічне дослідження у дітей. У ньому брали участь 1018846 дітей зі 105 країн світу, 306 науково-дослідних центрів з багатьох країн Європи, Північної і Латинської Америки, Африки, Австралії.

Поширеність астми у дітей варіює в різних країнах і популяціях, однак серед хронічної патології вона, безумовно, є однією з найчастіших. На показники поширеності істотно впливають визначення астми, критерії її діагностики, а також методика вивчення [61,71,74,78,82,94].

Всі статистичні дані, як правило, базуються на показниках, отриманих за зверненнями пацієнтів у лікувальні установи. Дані, отримані таким чином, не відповідають істинній поширеності захворювання, оскільки багато хворих не звертаються до медичних установ з різних причин, або лікарі не встановлюють їм діагноз астми, особливо на ранніх стадіях хвороби і в легких випадках. До низьких показників поширеності астми призводять також небажання реєструвати хвороби через страх погіршити звітні показники, негативного ставлення батьків дитини до встановлення діагнозу хронічного захворювання [44, 48, 51].

Частота бронхіальної астми збільшується у багатьох країнах світу. За останні 20 років ХХ сторіччя в багатьох англomовних країнах повідомлялося про збільшення поширеності захворювання. Відомі результати програми ISAAC, III фаза, що представляють собою повторення I фази дослідження через 5–10 років в 106 центрах із 56 країн. У більшості країн поширеність ознак астми істотно не змінилася між I і III фазами (1993–2003) і в деяких країнах навіть зменшилася. Зустрічальність поточних симптомів (за 12 місяців) змінювалася повільно від 13,2 до 13,7 % у дітей 13–14 років (середнє збільшення 0,06 % на рік) і від 11,1 до 11,6 % у дітей 6–7 років (середнє збільшення 0,13 % на рік). Частота важкої астми і поширеність астми, виміряної за допомогою відео-опитувальників, коливалася незначно [133, 164, 187].

У Західній Європі поширеність поточних симптомів знижувалася на 0,07 % щорічно у дітей 13–14 років, але збільшувалася на 0,20 % на рік у молодших школярів. Аналогічна тенденція спостерігалася і для симптомів важкої астми. Однак відсоток опитаних, які описували, що коли-небудь мали астму, збільшувався на 0,28 % щорічно у дітей 13–14 років і на 0,18 % – для молодших школярів. В цілому це дослідження показало, що міжнародні відмінності в поширеності симптомів БА зменшуються, особливо в групі дітей 13–14 років, зі зниженням частоти в англійських країнах і країнах Західної Європи та збільшенням в регіонах, де початково показники були низькими. Хоча в цілому поширеність поточних симптомів мало змінилася, відсоток дітей, які описували астму, істотно збільшився, відображаючи, можливо, більшу обізнаність про це захворювання та / або поліпшення в діагностиці [76, 82, 94, 97]. Таким чином, критичними є препубертатний і пубертатний періоди, тому близько 80 % смертей при бронхіальній астмі припадає на віковий інтервал 11–16 років. Летальний результат, як правило, настає у хворих з тяжкою, довгостроково поточною бронхіальною астмою [8, 113].

В Україні протягом останніх років за даними офіційної статистики МОЗ України цей показник становить від 0,60 до 0,56 %. Це свідчить про проблему гіподіагностики БА у дітей у нашій країні [75]. Так, за даними епідеміологічного дослідження, проведеного в Києві в рамках міжнародного прогнозування ISAAC 1999–2000 років, поширеність БА склала 6,1–8,1 % [70]. Перші прояви захворювання, за результатами даного дослідження, відмічалися у 54,1 % хворих у ранньому віці, а у 14,3 % з них – на першому році життя. Рання діагностика відмічена лише у 9,5 % випадків. Таким чином, безперечним є факт пізньої діагностики хвороби, відсоток якої в дитячій популяції складає 5–10 % [53, 55, 56, 57]. За даними МОЗ України, інвалідизація дітей внаслідок хвороб органів дихання становить 5,3 % від загального рівня і зумовлена, головним чином, БА. Реальна розповсюдженість БА в Україні, на думку фахівців, значно вища.

За даними МОЗ України, в Одеській області за останні 3 роки захворюваність на БА серед дітей становить близько 4,45 %. У 2011 р. в Одеській області налічувалося 2017 дітей, хворих на БА, а захворюваність на БА серед дитячого населення становила 4,6 %; у 2012 р. налічувалося 1945 дітей, захворюваність на БА серед дітей становила 4,45 %; у 2013 р. дітей, хворих на БА, було 1920, а захворюваність становила 4,4 %. В містах області в 2011 р. на обліку з діагнозом БА знаходилося 1094 дитини, у 2012 р. – 1112 дитини, а в 2013 р. – 1132 дитини (додаток 1). Захворюваність на БА серед дітей в містах Одещини за 3 останні роки відповідно становила: 2011 р. – 6,2 %; 2012 р. – 6,23 %; 2013 р. – 6,2 %. В місті Одесі у 2011 р. на диспансерному обліку налічувалося 886 дітей, а захворюваність становила 6,1 %; у 2012 р. на обліку було 925 дітей, захворюваність становила 6,31 %; у 2013 р. нараховувалося на диспансерному обліку 957 дітей, а захворюваність становила 6,4 % (додаток 2).

Незважаючи на те, що БА є захворюванням, яке активно вивчається протягом багатьох років в усьому світі, залишаються невирішеними проблеми відсутності контролю над симптомами, також удосконалюються патогенетично обґрунтовані підходи до ведення таких пацієнтів. Вивчення ефективності стандартних схем протизапальної терапії виявило відсутність стійкої позитивної динаміки, як клінічної, так і функціональної, практично у 30 % пацієнтів, хворих на БА [7, 9, 17, 38]. Однією з причин резистентності до протизапальної терапії може бути наявність супутньої патології, що обтяжує перебіг БА, знижує ефективність терапії та погіршує прогноз захворювання.

Серед супутніх ендокринних захворювань у хворих БА провідне місце займає НадМТ та ожиріння [149]. За даними Vortmann M. et al. (2008) – 44 % хворих на БА страждають на ожиріння [130]. За іншими літературними джерелами – від 16% до 38% хворих на БА мають НадМТ або ожиріння [24, 72, 124, 130]. Також дослідження показують, що в тих самих регіонах світу, де відбувається збільшення захворюваності астмою, серед населення

спостерігається також прогресуюче збільшення числа осіб з НадМТ й ожирінням [33, 56, 58, 90].

За оцінкою експертів ВООЗ, НадМТ й ожиріння є однією з глобальних проблем для сучасного суспільства. Дослідниками багатьох країн встановлено, що майже в 50 % випадків НадМТ у дітей (а для підлітків цей показник зростає до 80 %) із віком не компенсується й обумовлює морбідне ожиріння в дорослому віці [1, 2, 27, 28, 38]. У зв'язку з цим ВООЗ визнала ожиріння епідемією XXI століття [3].

Лідерами за кількістю людей з НадМТ й ожирінням є США, Великобританія, Мексика, Австралія і Нова Зеландія. Так, 67 % дорослих американців мають НадМТ, 30 % – ожиріння і лише 5 % вважать так, що це становить для них смертельний ризик [77,81].

Відомий вислів, що всі проблеми родом з дитинства, якнайкраще наголошує важливість викорінення проблеми ожиріння саме в дитячому віці. Надмірна маса тіла в дитинстві – значущий предиктор ожиріння в майбутньому: 50 % і більше дітей, що мали НадМТ в 6-річному віці, ставши дорослими, страждають на ожиріння [14]. Для підлітків, що мають зайву масу, ця ймовірність зростає до 80 % [22]. В інших дослідженнях висвітлюється той факт, що у третини дорослих ожиріння почалося з дитячого періоду, і такі випадки супроводжуються більш вираженим збільшенням маси та частотою супровідних захворювань, ніж ожиріння, що дебютувало вже в дорослому віці [20, 21]. Тому сьогодні великий інтерес викликає проблема зв'язку НадМТ в дитинстві з ожирінням у цих же хворих, які стали дорослими. Практично в усіх дослідженнях продемонстровано, що поширеність НадМТ й ожиріння вища серед дівчаток.

В Європі вже давно занепокоєні все зростаючою проблемою НадМТ й ожиріння. Близько 20 % європейських дітей мають НадМТ, а одна третина з них страждає на ожиріння, і цей показник неухильно зростає [115, 165, 175]. Поширеність НадМТ та ожиріння у дітей досягла вже такого рівня, що класифікується як епідемія захворювань, пов'язаних з ожирінням, і

ускладнень у подальшому житті, а це призводить до значного зниження рівня життя та його вкорочення. За оцінками ВООЗ, не менше 20 млн дітей у віці до 5 років мають НадМТ й ожиріння. Згідно з даними Американської асоціації педіатрів, у 30 % дітей у віці від 6 до 19 років маса тіла перевищує вікову норму, а у 15 % діагностується ожиріння [144,149].

Таким чином, за останні 20 років поширеність НадМТ у дітей зросла вдвічі, тим часом як кількість дітей з ожирінням збільшилася в 4–5 разів [26, 41, 50].

В Україні, як і в інших країнах Європейського регіону, особливе занепокоєння викликає зростання поширеності НадМТ й ожиріння серед дитячого населення. Тому ожиріння у дітей є однією з найскладніших проблем педіатрії: щороку серед дітей до 14 років реєструється близько 60 тис. нових пацієнтів з ожирінням. Проте цей показник не відображає реальної картини, оскільки ожиріння, особливо на початкових стадіях, офіційно реєструється далеко не в усіх. У 1995 р. частота ожиріння становила 7,1 на 1000 дітей у віці до 14 років, у 2005 р. – 8,7 відповідно. У 2007 р. в країні нараховувалося 94,4 тис. дітей з ожирінням. Щороку з приводу ожиріння в лікувально-профілактичних закладах фіксується 11 звернень на 1000 дитячого населення [17, 19, 90, 102].

Таким чином, аналіз наукових літературних джерел показав, що БА вважається «захворюванням сторіччя», а НадМТ й ожиріння є епідемією XXI століття. Значна розповсюдженість БА й НадМТ призводить до їхньої коморбідності у одних і тих самих пацієнтів, погіршуючи контроль над захворюванням.

1.2. Особливості патогенезу бронхіальної астми при надмірній масі тіла

Перші дослідження взаємодії БА та ожиріння були продемонстровані в роботах на мишах і поклали початок вивченню патогенезу й природи взаємини даних захворювань [120, 121]. Так, дослідниками було відзначено,

що реактивність дихальних шляхів збільшувалася у мишей, які страждають ожирінням, навіть без проблем з органами дихання. Це спричинило підвищену увагу дослідників до особливостей перебігу БА на тлі НадМТ та ожиріння [147, 157, 159], однак патогенетичні особливості поєданого перебігу цих захворювань до кінця не з'ясовані. Вплив НадМТ на функцію органів дихання одночасно реалізується через кілька механізмів, серед них – зміни механіки дихання, імунологічні та гормональні порушення [47, 122, 162, 163]. Механічний вплив НадМТ навіть у здорових осіб виявляється шляхом впливу на фізіологію дихання за рахунок надлишкового відкладення жирової тканини на діафрагму, на внутрішній поверхні грудної клітки й навколо ребер, а також – зниженням розтяжності стінок грудної клітки. Це призводить до утруднення в збільшенні обсягу грудної клітки на вдиху. Надлишок жирової тканини в середостінні обмежує рухливість легенів, в черевній порожнині – сприяє розвитку дисфункції діафрагми, що обмежує її екскурсію [96, 103, 124, 166, 172, 182]. Зміни механічних властивостей респіраторної системи виявлялися в порушенні функції зовнішнього дихання (ФЗД) за даними спірометрії: при високому ІМТ відзначено зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ 1), форсованої життєвої ємності (ФЖЕЛ) і життєвої ємності легень (ЖЕЛ). Причиною більш низьких дихальних обсягів було зниження функції дихальних м'язів, наявність меншого діаметру дистальних відділів дихальних шляхів у порівнянні з особами, що мають нормальну масу тіла [188, 189]. Одночасно відзначено формування зниження еластичності легеневої тканини і підвищення опору дихальних шляхів, що проявляється в порушенні ФЗД за змішаним типом. Так, внаслідок зниження легеневих об'ємів формується рестриктивний компонент порушення ФЗД, а обструктивний – за рахунок звуження дистальних відділів дихальних шляхів [132, 168, 179]. В осіб з БА та ожирінням відзначено більш значуще зниження ОФВ1 та інших дихальних обсягів, а зниження маси тіла у хворих БА з ожирінням призводить до поліпшення показників ФЗД та зменшення тяжкості симптомів астми [130,

135]. Так, при зниженні маси тіла на кожні 10 % від початкового відбувалося збільшення ФЖЄЛ на 92 мл, а збільшення ОФВ1 – на 73 мл [138, 140, 151].

В дослідженні D. Zioга продемонстровано, що при НадМТ БА протікає у важчій формі, важко контролюється і, за результатами досліджень, супроводжується в 4,6 рази вищим ризиком госпіталізацій у порівнянні з хворими БА без ожиріння. Вважається, що клінічна і біологічна відповідь на терапію ГКС змінюється внаслідок системного запалення, підтримуваного активними речовинами, які виробляються жировою тканиною. Однією з причин зниженої відповіді на терапію ГКС у таких хворих є переважання нейтрофільного, а не еозинофільного запалення в бронхах [126, 137, 153]. Комбінація цих чинників пояснює можливі причини того, що БА у таких хворих важко контролюється.

Численні проспективні дослідження показали невпинне зростання поширеності НадМТ й ожиріння та чіткий зв'язок між збільшенням маси тіла та підвищенням ризику розвитку цілої низки захворювань, які на цей час об'єднують поняттям “метаболічний синдром” [125]. Проведені дослідження з вивчення взаємозв'язку ожиріння та БА надають зайвій масі тіла роль предиктора виникнення астми. Надмірна маса тіла асоціює із розвитком бронхіальної гіперреактивності, сприяє виникненню гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, порушень функції зовнішнього дихання, імунологічних розладів, що в кінцевому підсумку може призводити до виникнення БА [127, 131, 152]. Наявність взаємозв'язку між астмою та ожирінням підтверджено результатами його дієтичного, медикаментозного та хірургічного лікування, яке сприяло покращенню стану астматиків в усіх аспектах [170]. Зважаючи на наявність численних доказів взаємозв'язку ожиріння та БА, виникає необхідність у подальших дослідженнях з вивчення ймовірних біологічних механізмів, які поєднують ці два захворювання.

Одним із основних чинників виникнення БА на фоні ожиріння є біологічна активність жирової тканини, яка полягає у продукції прозапальних цитокінів, фактору інгібіції макрофагів, трансформуючого фактору росту, що

може сприяти виникненню порушень у гуморальній та клітинній ланках імунітету, апоптозі клітин імунної системи [146, 155]. Інтерес до апоптозу при БА обумовлений перш за все тим, що цей процес тісно пов'язаний із регуляцією імунної відповіді, розвитком імунодефіцитних станів, які мають патогенетичне значення при цьому захворюванні. Крім того, фактори, що гальмують та індукують апоптоз, є ключовими у патогенезі БА (інтерлейкіни, інтерферони, глюкокортикостероїди, екстраклітинний матрикс).

До недавнього часу вважалося, що центральне місце в генезі обструкції при БА займає спазм гладкої мускулатури бронхів, у зв'язку з чим особливу увагу в лікуванні цього захворювання приділяли симптоматичній бронхорозширюючій терапії [171, 186]. Згідно сучасним уявленням, в основі БА лежить хронічне алергічне запалення слизової оболонки бронхів – фактор, що визначає як формування підвищеної чутливості дихальних шляхів до різних подразників, так і хронічний перебіг захворювання [183].

Запальна реакція ініціюється внаслідок активації тканинних макрофагів та секреції запальних цитокінів, зокрема ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, котрі є причиною багатьох локальних та системних змін, знайдених при розвитку запальної відповіді. Перебіг та інтенсивність запальної відповіді контролюється деякими цитокінами. За даними Bhakta N.R. та співавторів, підтип інтерлейкіну-1— ІЛ-1 β одним із перших включається до відповідної захисної реакції при дії патогенних факторів. Інтерлейкін-1 є головним медіатором розвитку як місцевої запальної реакції, так і гострофазової відповіді на рівні організму. Дія ІЛ-1 β спрямована на стимуляцію комплексу захисних реакцій, що призводить до обмеження розповсюдження інфекції, елімінації патогенів, які проникли усередину організму, та відновлення цілісності ушкоджених тканин [46, 47, 48, 49]. Слід враховувати, що гіперпродукція ІЛ-1 β супроводжується симптомами запалення і може бути центральною ланкою патогенезу неінфекційних та інфекційних захворювань. Цей цитокін індукує продукцію ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6, інтерферону- γ та ФНП- α . Зокрема, ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-10 беруть участь в обмеженні рівня запальної

відповіді шляхом пригнічення секреції запальних цитокінів, зокрема IL-1 β та ФНП- α , регулюючи таким чином ступінь тканинних пошкоджень. При довгій присутності в організмі чужорідного антигену розвивається хронічне запалення. В розвитку хронічного запалення центральну роль відіграє ФНП- α і IL-1 β , котрі секретуються відповідно Th1-клітинами і макрофагами та індукують ненормально високу експресію молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1, ЕЛАМ-1 і МНС класу 1), сприяючих акумуляції більшої кількості клітин в різних ділянках тіла. При цьому активовані макрофаги визивають багаточисельні пошкодження навколишніх тканин. Використання ряду заходів, направлених на обмеження ефektorної активності Th1-хелперних клітин і макрофагів, а також знижений рівень ФНП- α і IL-1 β в гирлі запалення, може бути рекомендовано в таких випадках при визначенні стратегії протизапальної імунотерапії [12, 45, 46].

Не меншу зацікавленість науковців викликає аналіз біохімічних параметрів оксидативного стресу – однієї з головних патогенетичних ланок хронічного запалення при захворюваннях органів дихання [37, 42, 61, 107, 134, 156].

Вивчення стану системи ПОЛ-АОЗ при бронхолегеневих захворюваннях свідчить про те, що зміни різного ступеня спостерігаються й у відновлювальному періоді: найбільш виразні – в ранньому періоді, у віддаленому – в меншій мірі [40, 50, 71, 117].

При БА у періоди загострення одностайно виявляли підвищення рівня ПОЛ. Пояснюють це активацією захисної реакції – пероксиди необхідні для оновлення фосфоліпідів клітинних мембран, крім того, перекисні радикали беруть участь у виведенні зруйнованих клітин респіраторної системи. З іншого боку, надмірні продукти ПОЛ викликають оксидативний стрес, порушують цитокіновий гомеостаз, впливають на активність запалення [42, 108, 135, 187].

Рівень шкідливого впливу перекисів залежить від стану активності антиоксидантної системи. Перший бар'єр АОЗ – глікопротеїди

трахеобронхіального слизу, другий бар'єр – сурфактантна система альвеол, третій – група саме антиоксидантів (ферментів, вітамінів, каталізаторів антиоксидантів). У випадках їх нестачі спостерігається пошкоджуючий ефект перекисів ліпідів, в разі їх високої концентрації зменшується, а інколи повністю нейтралізується агресивний вплив ліпоперекисів [37, 56, 103]. Тобто ізольовано, у відриві одна від одної системи ПОЛ-АОЗ оцінювати недоцільно. У ряді робіт зазначено про прямо пропорційний пошкоджуючий вплив зовнішніх чинників та терміну експозиції на ступінь активності АОЗ. На сучасному етапі, коли преморбідний стан дітей змінюється під впливом факторів зовнішнього середовища, що веде до зниження активності антиоксидантної захисної системи, значення процесів ПОЛ зростає, і це обумовлює важливість використання антиоксидантних заходів на всіх етапах лікування при захворюваннях органів дихання.

Вивченню вмісту продуктів ліпопероксидації (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, 8-ізопростан) у конденсаті видихуваного повітря присвячені численні роботи, при цьому показано підвищення їх концентрації проти норми майже в два рази при бронхіальній астмі [57, 63, 151, 179, 186].

При НадМТ та ожирінні розвиток окисного стресу може бути пов'язаний з підвищенням утворенням реактивних оксидантів, що утворюються при окисленні самих вуглеводів і комплексів різних білків і вуглеводів, жирних кислот в тригліцеридів, фосфолипідах і ефірах холестерину. Посилення процесів ПОЛ, викликаючи зміну будови і властивостей мембранних ліпідів, підвищує неспецифічну проникність мембран для іонів кальцію і деяких інших іонів, може інактивувати мембранозв'язані ферменти. Ці ефекти сприяють посиленню локального хронічного запалення при БА.

Одними з основних причин, що обумовлюють активацію вільнорадикальне окиснення в тканинах при НадМТ, є зниження надходження в організм екзогенних антиоксидантів аліментарним шляхом поряд з надмірним надходженням жирів і вуглеводів при недостатньому їх

витрачанні, а також гіпокінезія з її низьким рівнем біологічного окислення. Представляється цікавим простежити стан системи ПОЛ-АОЗ та прозапальних цитокінів при коморбідності БА й НадМТ, а також оцінити вплив антиоксидантної терапії на досліджувані патогенетичні процеси.

Все перераховане вище послужило приводом для більш поглибленого дослідження проблеми сполучення астми та НадМТ, що виявилася на стику двох напрямків наукового пошуку: з одного боку, це вивчення метаболічної патології, яскравим проявом якої є НадМТ, а з іншого, подальша розробка концепції БА як хронічного захворювання, що супроводжується персистуючим хронічним запаленням.

1.3. Діагностика надмірної маси тіла у дітей з бронхіальною астмою

За рекомендаціями GINA 2014, у всіх пацієнтів з БА необхідно реєструвати і оцінювати ІМТ, а при його збільшенні в план нефармакологічного впливу на БА необхідно включити зниження маси тіла.

Таким чином, для запобігання розвитку ожиріння у дітей з БА необхідно слідкувати за їх фізичним розвитком і вчасно виявляти НадМТ. Оцінка фізичного розвитку дітей з БА проводиться під час об'єктивного огляду. В першу чергу, це оцінка пропорції тіла, наявність або відсутність дизморфій, які можуть вказувати на певний генетичний синдром. Обов'язковими є реєстрація та графічний запис показників зросту, маси тіла, ІМТ та вимірювання ОШ під час кожного візиту до лікаря.

Американські експерти пропонують визначати ожиріння у дітей, вимірюючи ОШ, бо ця методика є більш зручною і не менш точною, ніж ті способи діагностування ожиріння, які використовуються сьогодні [17]. Вимірювання ОШ рекомендується проводити у дітей, які досягли шести років. Крім того, вимірювання ОШ відбувається швидко і, що важливо, не викликає занепокоєння у дитини на відміну від процесу вимірювання ОТ або ОС [17, 87]. Так, у хлопчиків 6–11 років з НадМТ показник ОШ перевищує

28 см, а у дівчаток – 27 см, що достовірно відрізняється від показника ОШ у дітей з нормальною масою тіла ($p < 0,01$).

До сучасних методів діагностики НадМТ та ожиріння у дітей зазвичай зараховують оцінку маси тіла, а також її співвідношення з показниками лінійного зросту та іншими антропометричними даними та ІМТ за допомогою процентильних таблиць або за стандартними сигмальними відхиленнями (SD Z-score) залежно від віку та статі. Індекс маси тіла дітей у межах 85–97-го процентилів або від (+) 1 SD до (+) 2 SD оцінюється як НадМТ, понад 97-го процентиля або вище (+) 2 SD – як ожиріння [79].

Через труднощі прямого вимірювання маси жирової тканини ожиріння може бути досить просто діагностоване за допомогою показника ІМТ, який корелює з масою жирової тканини як у дорослих, так і у дітей [100, 106]. У дітей з НадМТ та ожирінням головним діагностичним критерієм є надлишок загальної маси тіла по відношенню до норми. Однак слід наголосити, що в більшості випадків вирішальним є не стільки маса тіла сама по собі, скільки надлишок жирової маси [115]. Цей надлишок може по суті відрізнятися навіть у хворих, у яких вік, зріст та маса тіла однакові. Остання залежить від маси інших компонентів тіла, а саме від ступеня розвитку скелетної мускулатури та маси самих кісток (худа маса). У зв'язку з цим є досить актуальною розробка та впровадження в клініку діагностичних способів, націлених на визначення складу тіла та маси жиру. Для діагностики НадМТ та ожиріння у дітей відоме широке використання антропометричних показників та похідних від них індексів, при цьому найчастіше використовується ІМТ за графіками Z-score, які рекомендовані ВООЗ [19].

Досить простий і достатньо точний критерій у дорослих, який роз'яснює ситуацію з розподіленням жиру, є співвідношення ОТ і ОС [18]. На жаль, у дитячому віці, коли відбуваються інтенсивний ріст та чередування фізіологічних періодів «ростових скачків» і періодів «округлення», дані обводів не корегують з масою жирової тканини [17].

Визначення ІМТ не є прямим методом оцінки жирової маси і не завжди виявляється надійним прогностичним фактором збереження та прогресування ожиріння в майбутньому, не дозволяє диференціювати кількість підшкірного і вісцерального жиру. Оцінка НадІМТ й ожиріння з використанням ІМТ може бути помилковою у підлітків атлетичної статури. Отже, необхідні додаткові методи вимірювання загальної жирової маси та кількості жиру в окремих депо.

Вимірювання товщини шкірної складки за допомогою каліпера – простий, швидкий і недорогий метод, що дає інформацію про розподіл жирової тканини на різних ділянках тіла [165]. Недоліком цього методу є те, що не враховується зріст. Проте сама методика вимірювання товщини жирової складки потребує певного досвіду у проведенні дослідження для стандартизації результатів, інакше дані будуть неточними, особливо при високих показниках ІМТ [175].

Останнім часом для точного визначення маси жирової тканини у дітей із НадІМТ та ожирінням використовуються більш досконалий, неінвазивний, найбільш інформативний, точний та скринінговий метод біоелектричного імпеданс-аналізу і методу біоелектричної імпеданс-спектроскопії. У цілому два цих методи за точністю можна порівняти між собою, але імпеданс-аналіз в порівнянні з імпеданс-спектроскопією більшою мірою переоцінює жирову масу у дітей без ожиріння і недооцінює її у дітей з НадІМТ [144, 149].

Метод дослідження біоелектричного імпедансу (БЕІ) простий у виконанні, можливе швидке отримання результату, відносно дешевий і неінвазивний. Для підвищення точності вимірювання його слід виконувати у пацієнта до прийому їжі та більше ніж через 1 год після прийому рідини, у стані спокою.

У багатьох наукових дослідженнях показано, що імпеданс тканин залежить від об'єму екстрацелюлярної рідини в організмі, а величина сектора позаклітинної рідини взаємопов'язана з жировою масою тіла. Деякими авторами було виявлено кореляційний зв'язок між імпедансом тканин і

об'ємом екстрацелюлярної рідини у дітей з ожирінням: при збільшенні товщини підшкірно-жирової клітковини показники імпедансу тканин підвищуються. Автори висловлюють припущення про можливість використання методу як неінвазивного для оцінки складу тіла, його гомеостазу, у тому числі при змінах у водних секторах організму [161].

Вміст жирової тканини у людини варіює від 5 до 50 % і вище. У нормі вміст жирової тканини знаходиться в межах 10–30 %. На 1 кг маси плода жирова тканина становить 2,5 %, а при народженні дитини – 12 %. До 6 міс. маса жирової тканини досягає 25 %. Після цього співвідношення жирової тканини до худой знижується до початку статевого дозрівання. У дівчаток після 8–9 років відсоток жирової маси швидко збільшується аж до 17 років. У хлопчиків у період статевого дозрівання жирова маса наростає повільно і починає знижуватися після 13 років [116].

Таким чином, оцінка фізичного розвитку дитини повинна бути невід'ємною діагностичною складовою при веденні дітей з БА, яка для зручності може обмежуватися обчисленням ІМТ, вимірюванням ОШ та визначенням відсотка жирової тканини в організмі.

1.4. Сучасні методи профілактики, лікування та реабілітації бронхіальної астми

Профілактика БА – важлива система комплексних заходів, спрямована на попередження виникнення захворювання та попередження загострення хвороби у тих, хто її вже має. Важливе місце в організації профілактичних програм має визначення груп ризику. Формування груп ризику здійснюється з урахуванням маркерів основних механізмів БА – атопії, бронхіальної гіперреактивності, маркерів запалення [64, 67].

Рівні профілактики:

1) Первинна профілактика (потенційно направлена на осіб групи ризику і передбачає запобігання у них алергічної сенсibiliзації). На цьому рівні профілактики увага приділяється пренатальному і постнатальному

періодам розвитку дитини. Надзвичайно важливо в пренатальному періоді виключити паління і вплив тютюнового диму, прийом парацитамолу. Рекомендовано виключно грудне вигодовування до віку дитини 4–6 міс.

2) Вторинна профілактика (попередження клінічних проявів БА у дітей з високим ризиком розвитку атопії, а також у дітей, що мають атопічний дерматит та атопічний риніт/риносинусит). Крім раннього припинення контакту з причинно-значущими алергенами, основними заходами вторинної профілактики БА є: превентивна фармакотерапія та у випадках моносенсебілізації до алергенів, які не можна усунути – алергенспецифічна імунотерапія.

3) Третинна профілактика (покращення контролю БА й зменшення потреби в медикаментозній терапії шляхом усунення факторів ризику несприятливого перебігу захворювання).

Метою лікування бронхіальної астми є контроль над захворюванням. Поетапний підхід спрямований на усунення симптомів БА. Початковий вибір лікування має ґрунтуватися на оцінці ступеня важкості БА. Основні принципи лікування дітей з БА – це: розвиток партнерських відносин в ланцюгу «пацієнт – сім'я – лікар» (освітні заходи, заснування астма-шкіл); визначення факторів ризику захворювання та усунення контакту з ними (елімінаційні заходи); оцінка, досягнення і моніторинг рівня контролю БА (фармакотерапія); г) лікування загострень БА; д) реабілітація дітей з БА [75].

Успішне лікування БА неможливе без встановлення партнерських, довірливих відносин між лікарем, хворою дитиною, її батьками та близькими. Основною метою проведення освітніх програм є підвищення мотивації лікування – сприяння активному і свідомому слідуванню лікарським рекомендаціям. Особливістю таких програм у педіатрії є обов'язкова адаптація навчальних методів до сприйняття групи пацієнтів з урахуванням їхнього психомоторного розвитку та вікових особливостей психології. Існують різні форми і методи навчання пацієнтів: індивідуальні та групові методики, відеонавчання, спеціалізовані інтернет-сайти,

адаптовані програми для дітей молодшого віку (казкотерапія), тренінги за участю психологів. Однією з поширених форм є астма-школа. Навчання пацієнтів, їхніх батьків і родичів повинне проводитися на всіх етапах надання медичної допомоги пацієнтів з БА. Дослідженнями встановлено, що написані індивідуальні плани дій (для батьків) у рамках навчання по самолікуванню (освітні заходи) поліпшують показники здоров'я дітей з астмою [89, 134, 141].

У даний час отримано більш суворий рівень рекомендацій і доказів того, що обмеження експозиції до інгаляційних побутових алергенів може впливати на контроль БА. Найбільше зусиль слід витратити на створення гіпоалергенного побуту в тій кімнаті, де дитина спить [145].

Найбільш поширені заходи для зменшення дії побутових, кліщових алергенів і алергенів домашніх тварин – це: зниження вологості в житлових приміщеннях за допомогою відповідного обладнання, адекватна вентиляція житла, що забезпечує підтримку вологості в будинку до 50 % і нижче; використання чохла з непроникних для кліщів тканин; застосування для прибирання вакуумних пилососів; усунення килимів, м'яких іграшок із спальні (при необхідності їх прання в гарячій воді 50–60 °C або заморожування в морозильній камері); знищення тарганів за допомогою відповідних інсектицидів; прибирання з детергентами для усунення забрудненості і алергенів; провітрювання приміщень у ті години, коли концентрація пилку в повітрі найменша (наприклад, увечері) і закривання вікон удень у пік полінації; виключення контакту з травою, сіном, участі в сезонних сільгоспроботах; проведення в оселях щоденного вологого прибирання; обмеження прогулянок в жарку, суху, вітряну погоду; обмеження контактів з домашніми тваринами; не використовувати одяг з натуральної вовни, хутра; зберігати книги та одяг тільки в закритих шафах; обмежити контакти з кімнатними рослинами; використовувати протигрибкові засоби для боротьби з цвіллю у ванній кімнаті та інших приміщеннях; усунути активне і пасивне куріння; проводити адекватну

вентиляцію і застосовувати витяжні пристрої, що дозволяють знизити концентрацію оксиду і діоксиду азоту, оксиду і діоксиду вуглецю, побутових аерозолів; виключення харчових продуктів, роль яких доведена клінічно і результатами алергологічного обстеження у розвитку бронхіальної обструкції; виключення з харчування продуктів з перехресною алергенною реактивністю; відмова від використання для лікування фітопрепаратів, від застосування рослинних косметичних засобів [143, 150, 177].

Завданням лікування БА є досягнення ремісії захворювання і попередження виникнення загострень [104, 184]. Фармакологічні препарати діляться на засоби базисної (протизапальної) терапії і засоби невідкладної допомоги. Під базисною терапією розуміють регулярне тривале застосування препаратів, лікуючих запалення в слизовій оболонці дихальних шляхів. Базисна терапія призначається індивідуально, з урахуванням тяжкості захворювання на момент огляду хворого, коригується залежно від досягнутого ефекту і супутніх захворювань [184, 191]. У клінічній практиці найбільш показовим ефектом лікування ІГКС є зниження частоти загострень і частоти госпіталізацій [187,190]. У дітей старше 6 років базисна терапія проводиться під контролем функції зовнішнього дихання. Перевага віддається інгаляційним формам введення препаратів, що дозволяє отримати швидкий ефект і зменшити загальний вплив на організм дитини [117, 123].

До препаратів базисної терапії відносяться: ІГКС, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, β 2-агоністи довготривалої дії в комбінації з ІГКС, кромони, теофіліни, моноклональні антитіла до IgE, системні глюкокортикостероїди, алергенспецифічна імунотерапія. Обсяг базисної терапії визначається тяжкістю та рівнем контролю БА, віком хворих дітей, характером супутньої патології [156, 187].

Запальний процес у бронхах виявляється не тільки під час загострення, але й у фазі ремісії, у зв'язку з чим необхідним є тривале застосування протизапальних препаратів для профілактики загострень БА. Пропонується ступінчастий підхід до терапії БА. Лікування призначається виходячи з

оцінки тяжкості захворювання, якщо пацієнт не отримував терапії, і досягнутого результату, якщо пацієнт отримує лікування (згідно Наказу МОЗ України від 08 жовтня 2013 року №868).

У сучасній терапії загострень використовується принцип поєднання бронхолітичних і глюкокортикостероїдних препаратів, кисень. Терапія, що проводиться при загостренні БА, включає заходи, спрямовані на усунення бронхоспазму, зменшення вазосекреторних розладів, розрідження і видалення мокротиння, ліквідацію дихальної та серцевої недостатності, гіпоксії, метаболічних порушень і надниркової недостатності. Метою лікування загострення є швидке зменшення обструкції бронхіального дерева та гіпоксемії, а також запобігання подальших рецидивів [5, 104, 117]. У терапії загострень бронхіальної астми використовують швидкодіючі β_2 -агоністи, антихолінергічні препарати, метилксантини, комбіновані препарати (холінолітики + довготривалі β_2 -агоністи). Актуальна розробка рекомендацій за індивідуальними планами лікування загострень.

У вирішенні проблеми БА у дітей істотна роль належить питанням ранньої і довготривалої реабілітації хворих, оскільки від її ефективності в дитячому віці залежить подальший перебіг хвороби і статус дорослої людини. Комітет експертів ВООЗ визначає реабілітацію як процес, метою якого є запобігання інвалідності в період лікування захворювання і допомога хворому у досягненні максимальної фізичної, психічної, професійної, соціальної та економічної повноцінності, на яку він буде здатний в рамках існуючого захворювання [60].

Медичні аспекти, безумовно, займають головне місце в системі реабілітації. У цьому зв'язку при БА як у період загострення, так і в період ремісії лікувальні заходи необхідно направити на усунення основного морфологічного субстрату – хронічного запалення дихальних шляхів. При цьому основне завдання етапу реабілітації – максимальне використання немедикаментозних методів лікування. У той же час ефективна реабілітація

хворих можлива лише при комплексному впливі на організм дитини, в тому числі і на супутні захворювання [68, 69].

З лікувально-профілактичних заходів при БА рекомендуються: природні лікувальні фактори (кліматотерапія, спелеотерапія, галотерапія, бальнеотерапія, пелоїдотерапія); лікувальні фактори механічної природи (лікувальний масаж, баротерапія, рефлексотерапія, мануальна терапія та ін.); аерозольна (інгаляційна) терапія; лікувальні фізичні фактори електромагнітної природи (лікарський електрофорез, електросонотерапія, лікувальне застосування змінного електричного струму, електричного і магнітного полів та інших методів апаратної фізіотерапії); лікувальна фізкультура [49].

Згідно Наказу МОЗ України №868 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей» в пункті III 3.3 (вторинна профілактика), дітям з БА, що мають надмірну вагу, рекомендовано її зниження для покращення контролю над захворюванням. Тому є перспективним розробка схем реабілітації при БА для дітей з НадМТ.

Таким чином, як показує аналіз літературних джерел, і астма, і надмірна маса тіла являють собою захворювання, що формують в організмі стійкий запальний процес.

Умовами підтримки такого запалення і його подальшого посилення при БА на фоні НадМТ можуть бути: залучення в цей процес великих об'ємів біологічних тканин, в першу чергу жирової; участь в ньому великих сегментів імунної системи, таких як вроджений та гуморальний імунітет, зрушення в системі ПОЛ-АОЗ, активації прозапальних цитокінів. Сполучення і взаємне посилення цих факторів призводить до погіршення клінічного перебігу астми та труднощів із контролем захворювання [96, 97]. Втім, необхідно зауважити, що роботи з педіатричних аспектів такого напрямку нечисленні.

Наведені дані свідчать про доцільність і важливість подальшого вивчення клініко-патогенетичних особливостей при БА на фоні НадМТ для можливості прогнозування погіршення контролю БА та розробки індивідуалізованих схем відновлювальної терапії.

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Венгер Я. І. Бронхіальна астма, ожиріння та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: можливі механізми взаємозв'язку / В. І. Величко, Я. І. Венгер, О. М. Платонова // Одеський медичний журнал. — 2013. — Т. 137, № 3. — С. 57—62. *(Дисертантом проведено ретроспективний аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалів, сформульовано висновки.)*

2. Сулакова (Венгер) Я. І. Поширеність і захворюваність на ожиріння серед дітей Одеської області / Я. І. Сулакова (Венгер), Т. С. Богоєва, Г. Д. Жечева, І. М. Боровська // Молодь — медицині майбутнього : міжнар. студент. наук. конф. Одеса, 26–27 квітня 2007 р. : тези доп. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2007. — С. 228—229. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

3. Венгер Я. І. Дитяче ожиріння як актуальна проблема сучасної педіатричної практики: результати моніторингу в Одеській області / В. І. Величко, І. Л. Бабій, Т. В. Лучнікова, Я. І. Венгер // Одеський медичний журнал. — 2011. — Т. 127, № 5. — С. 42—44. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У другому розділі представлені дизайн дослідження та загальна характеристика обстежених дітей з БА, які склали об'єкт дослідження, обґрунтовані методи дослідження та поданий їх опис.

2.1 Дизайн та матеріали дослідження

Для виконання завдань дослідження робота виконувалася у три етапи. Перший етап – ретроспективний аналіз звітної документації Управління охорони здоров'я Одеської облдержадміністрації (УОЗ ООДА) та карт диспансерного нагляду дітей, які знаходяться на обліку в міському дитячому алергологічному центрі дитячої міської лікарні імені академіка Б. Я. Резніка (МДАЦ ДМЛ ім. ак. Б. Я. Резніка) м. Одеса з приводу БА різного ступеня тяжкості.

Мета першого етапу – вивчення динаміки поширеності й захворюваності на БА дітей, що проживають у м. Одеса, оцінка фізичного розвитку дітей шкільного віку, хворих на БА. Для виконання цього етапу проведено ретроспективний аналіз звітної документації УОЗ ООДА захворюваності та поширеності БА у дітей і підлітків за 2009–2014 років та аналіз 594 карт диспансерного нагляду дітей 6–11 років, хворих на БА у МДАЦ ДМЛ ім. ак. Б. Я. Резніка.

За даними Міністерства охорони здоров'я, в м. Одесі у 2011 р. на диспансерному обліку налічувалося 886 дітей, а захворюваність становила 6,1 %; у 2012 р. на обліку було 925 дітей, захворюваність становила 6,31 %; у 2013 р. нараховувалося на диспансерному обліку 957 дітей, а захворюваність становила 6,4 % (рис.2.1).

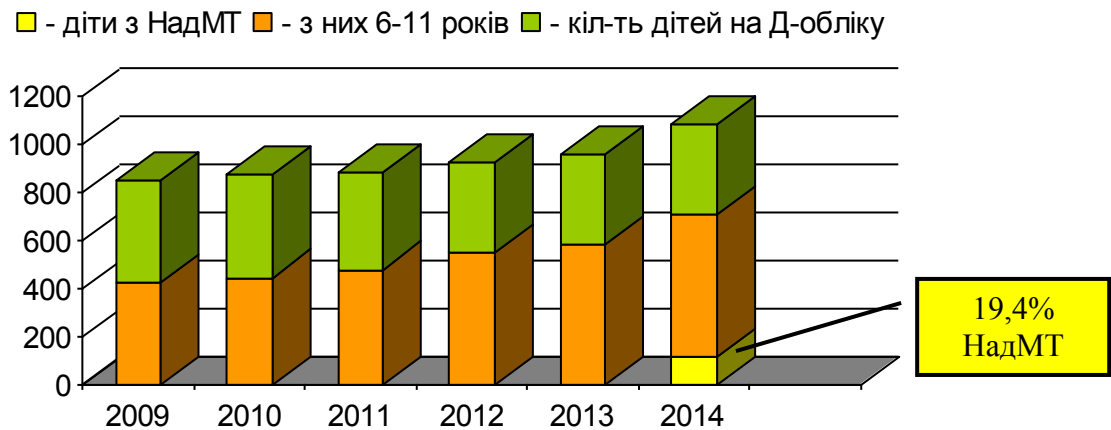


Рис.2.1. Частка вікової категорії 6–11 років у загальній структурі диспансерного спостереження дітей з БА в Одесі за 2009–2014 роки

Захворюваність на БА дітей м. Одеси у 2014 році становила 6,6 %. Серед 972 дітей, які знаходились на диспансерному обліку, вік від 6 до 11 років мали 594 дитини (61,1 %), що обумовило включення цієї вікової категорії до нашого дослідження. Серед дітей віком 6–11 років НадМТ мали 115 хворих (19,4 %), які і сформували основну групу.

На другому етапі проводилось проспективне обстеження дітей та формування когортних груп. У ньому брали участь 165 дітей віком від 6 до 11 років, з них 115 – хворих на БА, екзогенну, різного ступеня тяжкості перебігу та з різним рівнем контролю (шифр МКХ-10 – J 45-J 46) (рис. 2.2).

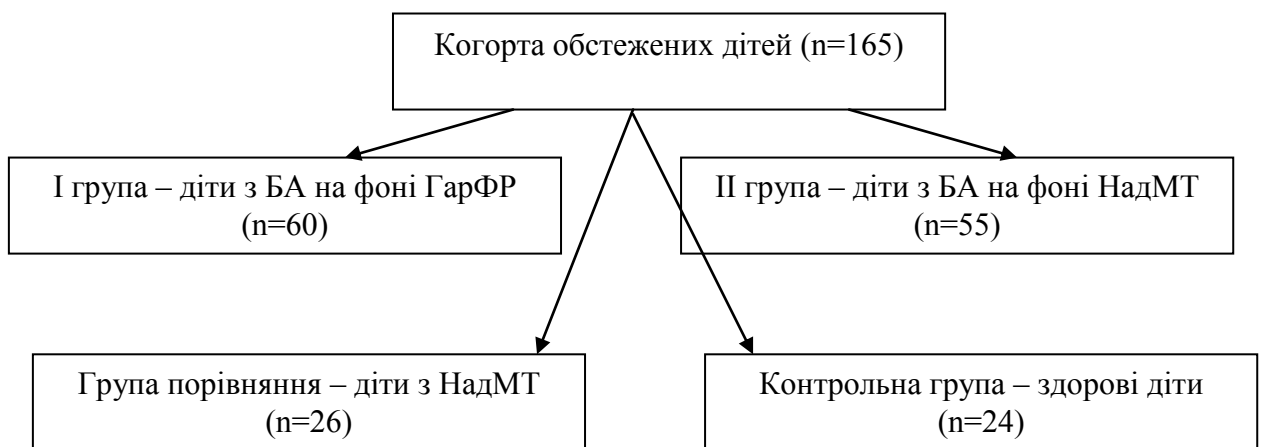


Рис. 2.2. Обстеження дітей і формування когортних груп

Як видно з наведеного вище рисунку, за рівнем фізичного розвитку діти з БА розподілилися на дві групи: I група з гармонійним фізичним розвитком (ГарФР) (60 дітей) та II група з НадМТ (55 дітей). До групи порівняння увійшли 26 дітей із НадМТ. Контрольну групу склали 24 здорові дитини того ж віку з ГарФР. Серед обстежених дітей було 54 (47 %) дівчинки та 61 (53 %) хлопчик.

На третьому етапі дітям II досліджуваної групи (n=55) проводилась індивідуальна програма комплексної реабілітації, яка позначатиметься в тексті роботи як «відновлювальна терапія». В залежності від методу лікування досліджувані діти були розподілені на три групи (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика застосованих методів терапії

Клінічна група	Чисельність пацієнтів	Характеристика групи
1	15	Базисна терапія + дієта
2	20	Базисна терапія + дієта + фізичне навантаження
3	20	Базисна терапія + дієта + фізичне навантаження + Омега-3 ПНЖК

За дизайном дослідження відбір пацієнтів на третьому проспективному етапі здійснювали відповідно до критеріїв «включення/виключення». Критерії включення: вік від 6 до 11 років, наявність верифікованої, екзогенної, персистуючої БА середнього ступеня тяжкості, частково контрольованої, за наявності НадМТ. Критерії виключення: гостра інфекція, хронічна супровідна патологія в стадії декомпенсації, метаболічний синдром, ожиріння, вік до 6 і старше 11 років, інші варіанти БА або захворювання, які її імітують.

Медичну допомогу дітям з БА надавали відповідно до Наказу МОЗ

України (№ 868 від 08.10.2013 р.) та GINA 2006–2013. Відповідно до цих документів визначалися тяжкість БА та об'єм лікування, яке в подальшому буде позначатись як «базисне».

Первинне обстеження проводилося у позанападному періоді БА на амбулаторному етапі (n=115). Для порівняльної характеристики тяжкості загострення в залежності від фізичного статусу у 42 дітей обстеження проводилося у період загострення на стаціонарному етапі з подальшим амбулаторним наглядом після стабілізації стану. Для оцінки ефективності запропонованого лікування обстеження пацієнтів проводилось двічі: після 3 місяців реабілітації (в подальшому буде називатись «актуальний період»), через 1 рік після початку реабілітації (позначатиметься як «катамнестичний період»). Критеріями ефективності вважалися зниження ІМТ та досягнення астма-контролю.

2.2. Методи дослідження

Клінічне обстеження передбачало оцінку факторів ризику, аналіз скарг, даних анамнезу захворювання, проведення об'єктивного обстеження за загальноприйнятою методикою, антропометричного вимірювання. Детальне вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу БА у дітей з НадМТ проводили із застосуванням анкетно-опитувального методу. Для визначення суб'єктивного стану здоров'я та з'ясування особливостей способу життя (характер харчування, рівень фізичної активності тощо) використовували анкети. Для визначення та оцінки факторів ризику НадМТ та ожиріння у дітей застосовано опитувальники (спосіб збору інформації експедиційний).

Антропометричні методи дослідження. Для визначення довжини тіла стоячи використовували дерев'яний ростомір (точність вимірювання 0,1 см), який виглядає як стояк завдовжки 2 м, закріплений на підставці розміром 70 x 45 см, з відкидною лавкою на висоті 40 см, для вимірювання росту сидячи. На стояку нанесено дві колонки сантиметрових поділок. Відлік за першою із них починається від підставки, відлік за другою – від відкидної

лавки. Дитина стоїть на площадці ростоміра спиною до вертикального стояка у випрямленому положенні, торкаючись стояка п'ятками, сідницями, міжлопатковою ділянкою та потилицею, руки опущені, п'ятки разом, носки врізнобіч. Голові надають положення, за якого нижній край очної орбіти та верхній край козелка вуха знаходяться в одній горизонтальній площині. На стояку закріплена рухома муфта з горизонтальною планшеткою, яку під час вимірювань опускають до тім'яної кістки обстежуваного без натискання.

Маса тіла вимірювалась в положенні пацієнта стоячи, руки вільно звисали паралельно тулубу на вагах-імпедансометрі OMRON BF 51, вимірювання проводили в легкій одежі, натщесерце, точність вимірювання 0,01 кг.

Індекс маси тіла розраховувався за формулою:

$$\text{ІМТ} = m/p^2 \quad (2.1),$$

де ІМТ – індекс маси тіла (кг/м²);

m – маса тіла (кг);

p – зріст, піднесений у квадрат (м²).

Оцінювали *фізичні показники*, одержані внаслідок антропометрії, які порівнювалися зі стандартами фізичного розвитку, нині чинними в Україні (Кравченко А. Г., 2010). Додатково до загальноприйнятих показників (зріст, маса тіла) вимірювали ОШ за допомогою сантиметрової стрічки для більш коректної оцінки фізичного розвитку (Величко В. І., 2012).

Ступінь фізичного розвитку характеризували за допомогою центильних інтервалів та порівнювали їх зі стандартними сигмальними відхиленнями (SD Z-score) за ІМТ (ВООЗ, 2010).

Оцінку фізичного розвитку проводили на основі зіставлення індивідуальних антропометричних даних з регіональними стандартами фізичного розвитку, тобто із середніми нормативними значеннями для кожної окремої віково-статевої групи, які відображають його рівень у дітей і підлітків.

Фізичний розвиток вважали гармонійним, якщо індивідуальні показники, які визначені, знаходяться в межах $M(\pm 1)\sigma_R$ або від $M(\pm 1)I, I\sigma_R$ і вище за рахунок розвитку м'язів.

Для оцінки частки жирової та худой маси використовували метод біоелектричної імпедансометрії (БЕІ) (Willett K. et al., 2006). Біоелектричну імпедансометрію проводили на вагах-імпедансометрі OMRON BF 51 (Японія). Метод діагностики БЕІ простий у виконанні, можливе швидке отримання результату, відносно дешевий і неінвазивний. Імпедансометрія – це комплексний опір тканин, який складається з омичного (активного) і ємнісного (реактивного) опору, що відбиває електробиологічний потенціал клітин живої тканини [9, 383]. Сьогодні визнано, що оболонка клітини подібна до обкладки конденсатора, а її внутрішній вміст і міжклітинна речовина визначають величину омичного опору. Разом із виміром імпедансу окремих клітин з'явилася можливість фізико-математичного обґрунтування електропровідності живої тканини в цілому. Сучасними дослідженнями показано, що імпеданс тканин залежить від об'єму екстрацелюлярної рідини в організмі, а величина сектора позаклітинної рідини в організмі взаємозалежна з жировою масою тіла. Метод БЕІ заснований на тому, що жир – це тканина, яка має низьку електропровідність, а інші тканини організму, такі як м'язи, кровоносні судини, кістки, містять багато води, тому є добрими провідниками електричного струму. Нам уявляється за доцільне використання методу БЕІ з метою діагностики НадМТ та ожиріння, а також для контролю ефективності проведеної терапії у цих дітей. Для побудови шкали щодо визначення складу тіла прилад, який ми використовували, враховує повний електричний опір, а також вік, стать, масу тіла, зріст. Потім обчислює показники, які вже переведені у відсоток вмісту жиру та вмісту м'язів у організмі в цілому. Дані зчитуємо на дисплеї. Прилад одночасно вимірює показник основного обміну речовин у спокої в кілокалоріях (ккал).

Для підвищення точності вимірювання його слід виконувати у пацієнта до прийому їжі та більше ніж через 1 год після прийому рідини, у стані

спокою. Дитина, стоячи на вагах-імпедансометрі голими стопами на електроді, тримається руками за другий електрод. Вимірювання відбуваються таким чином: слабкий електричний струм із частотою 50 кГц і силою менше 500 мкА, який не відчувається, проходить через тіло дитини і вимірює електропровідність тканин організму, яка потім перетворюється в показники імпедансу тканин, тобто показує склад тіла: жирову масу, худу масу та основний обмін у спокої.

Виключалися випадки збільшеного ІМТ за рахунок м'язової маси, а також випадків надмірної маси жиру при нормальному ІМТ.

Рівень фізичної активності оцінювався суб'єктивно за опитувальниками та об'єктивно за допомогою крокоміра (Omron HJ-320-E).

Оцінювали *параметри ліпідограми* (рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (Kusters D. M. et al., 2010).

Для суб'єктивної оцінки *рівня контролю над БА* за останні чотири тижні використовували опитувальник АСТ (Asthma Control Test, Quality Metric Incorporated, 2002) для дітей. Для об'єктивної оцінки функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилася спірометрія (Spirobank MIR, SN A23-04105461, Italy, CE 0476) і щоденна пікфлоуметрія (AirZone OI20). Пікфлоуметрія проводилася з використанням індивідуальних пікфлоуметрів, з визначенням середньодобової бронхопрохідності (СБП) за формулою:

$$\text{СБП} = (\text{ПСВ}_{\text{хв}} + \text{ПСВ}_{\text{макс}}) \times 100\% / 2 \text{ПСВ}_{\text{норм}} \quad (2.2)$$

де ПСВ – пікова швидкість видиху

Також вивчали коливання добової бронхопрохідності (Δ СБП) за формулою:

$$\Delta = (\text{ПСВ}_{\text{макс}} - \text{ПСВ}_{\text{мін}}) \times 100\% / \text{ПСВ}_{\text{макс}} \quad (2.3)$$

Обидва параметри визначаються у відсотках.

Вивчення *стану системи перекисного окиснення ліпідів* проводилося шляхом визначення МДА і ДК. Стан системи *антиоксидантного захисту* (АОЗ) визначався за активністю КАТ і СОД (Горячковський О. М., 2005).

Прозапальну цитокінову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій ІЛ-6, ІЛ-1- β та FNO- α хемілюмінісцентним імунним методом (J. Phirtis, 2008).

Віддалені результати дослідження оцінювали на підставі катамнезу протягом 1 року. Критеріями ефективності відновлювального лікування дітей на віддалених етапах було обрано такі параметри: ІМТ, ОШ, відносна жирова маса тіла методом БЕІ, рівень прозапальних цитокінів, показники ПОЛ-АОЗ, спірографія, опитувальник АСТ, кількість загострень БА, потреба в препаратах невідкладної допомоги.

На стаціонарному та амбулаторному етапі всі діти з БА отримували лікування згідно Наказу МОЗ України № 868. Основна група досліджуваних пацієнтів додатково отримувала контрольоване дозоване фізичне навантаження та препарати поліненасичених жирних кислот Омега-3 (Омега-3 ПНЖК).

Методи статистичного дослідження. Обчислювали основні вибіркові статистики: середнє значення (M), стандартне відхилення (σ), стандартну похибку (m), медіану (Me), нижню й верхню квартилі (Q25% і Q75%). Відповідність емпіричних розподілів нормальному закону перевіряли за критеріями: Колмогорова-Смірнова, Лілієфорса й Шапіро-Уїлка. При порівнянні вибірок для оцінки статистичної значимості розходження середніх тенденцій використовували непараметричні рангові критерії: парний U-критерій Манна-Уїтні – для двох непов'язаних вибірок (непараметричний аналог непарного t-критерію Стьюдента); T-критерій Уїлкоксона – для двох пов'язаних вибірок. З метою зменшення розмірності даних і побудови акумулюючої змінної застосовували факторний аналіз. Дотримувалися загальноприйнятого рівня статистичної значимості ($p \leq 0,05$) [91, 105]. Розраховували відносний ризик (RR), зниження відносного ризику (RRR), показник кількості хворих, до яких потрібно застосувати комплексну реабілітацію для одержання одного випадку позитивного результату (NNT).

Забезпечення вимог біоетики. В українському законодавстві правові та етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 закону України «Про лікарські засоби»; у «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженої МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь дітей у даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на підставі письмової інформованої згоди батьків, використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби (ліпін № UA/3528/01/01) і ліцензійовані методики. Дослідження проводилося з дотриманням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

Набір матеріалу, клінічні й функціональні дослідження проводилися на базах: Міська дитяча лікарня ім. Б. Я. Резніка м. Одеси, Міський дитячий алергологічний центр м. Одеси.

Біохімічні та імунологічні методи дослідження виконувалися в біохімічній лабораторії Одеської міської дитячої лікарні ім. Б. Я. Резніка, медичній лабораторії «Сінево», біохімічній лабораторії інститута стоматології НАМН України.

Особливості застосованих в роботі методик при бронхіальній астмі у дітей наведено у таких роботах:

1. Венгер Я. І. Адаптаційні можливості школярів / І. Л. Бабій, В. І. Величко, Я. І. Венгер // Здоров'я дитини. — 2011. — Т. 35, № 8. — С. 20—24. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалів, сформульовано висновки.)*

2. Венгер Я. І. Особливості діагностики та лікування бронхіальної астми

у дітей з надмірною масою тіла : метод. рекомендації МОЗ України / укл. : В. І. Величко, О. В. Зубаренко, Я. І. Венгер, О. В. Решетило. — К., 2015. — 22 с. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів).*

3. Венгер Я. І. Фізичний розвиток школярів Одеси / Я. І. Венгер // Молодь — медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присв. 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова. Одеса, 22–23 квітня 2010 р. : тези доп. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2010. — С. 210.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ

У розділі 3 наведено результати ретроспективних та проспективних досліджень дітей з БА віком 6-11 років. Проаналізовано особливості анамнестичних, клініко-параклінічних даних обстежених дітей у періоді різного рівня контролю з урахуванням фізичного статусу дітей.

3.1. Характеристика обстежених дітей (за даними первинного обстеження)

У дослідженні брали участь 165 дітей середнім віком $8,7 \pm 1,6$ років, яких було розподілено згідно плану дослідження по 4 групах (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Групи дослідження

Чинники		НадМТ	
		Відсутня (0)	Наявна (1)
БА	Відсутня (0)	g_{00}	g_{01}
	Наявна (1)	g_{10}	g_{11}

Як можна бачити з даних таблиці 3.2, в цілому група обстежених дітей є однорідною за віком і зростом, але є неоднорідною за масою тіла, ІМТ, ОШ та % жиру в організмі. Групи дітей із НадМТ – g_{01} (-БА; +НадМТ) та g_{11} (+БА; +НадМТ) – значно відрізняються за цільовими показниками від груп гармонійно розвинених дітей.

Таблиця 3.2

Характеристика груп за показниками, $M \pm \sigma$

Показник	Група				Усі N=165
	g00 n=24	g10 n=60	g01 n=26	g11 n=55	
Вік, роки	9,00±1,30	8,90±1,80	9,00±1,50	8,40±1,70	8,70±1,60
Зріст, м	1,31±0,08	1,30±0,10	1,31±0,08	1,28±0,10	1,30±0,09
Маса тіла, кг	29,20±4,30	28,20±5,00	34,30±6,00	32,80±7,80	31,50±6,70
ІМТ, кг/м ²	16,80±1,00	16,50±0,80	19,70±1,30	19,90±1,80 *	18,50±2,10
% жиру	21,80±0,80	20,69±1,20	29,40±2,42	30,56±2,60 *	25,60±1,70
ОШ, см	26,97±0,18	26,91±0,14	27,48±0,24	27,76±0,53 *	27,28±0,69

Примітки:

* – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою

Проте є певна проблема – серед досліджених дітей 74 дівчинки середнім віком (9,1±1,6) років та 91 хлопчик - середній вік (8,4±1,6) років. Різниця за середнім віком хлопчиків та дівчат ($\approx 0,7$ року) є статистично значущою як за непараметричним тестом Манна-Уїтні ($P=0,042$), так і за параметричним тестом Фішера ($F=4,19$; $df=113$; $p=0,043$).

Найбільша розбіжність між віком хлопців і дівчат тільки в одній із груп дослідження, а саме – в групі, на якій проводили вивчення ефектів лікування - «Діти із БА та НадМТ» (g11) – дівчата старші за хлопців на $\approx 1,16$ року, що статистично значимо за НСР-тестом Фішера (табл. 3.3, рис. 3.1).

Середні значення віку хлопців та дівчат у групах

gro	Хлопці		Дівчата		P*
	N	M±m	N	M±m	
g00	14	8,85±0,44	10	9,29±0,60	0,56
g10	13	8,54±0,44	13	9,23±0,44	0,27
g01	15	8,93±0,41	11	9,00±0,48	0,92
g11	20	7,75±0,36	23	8,91±0,33	0,02

Примітка: * – рівень статистичної значимості за НСР-тестом Фішера (df=107)

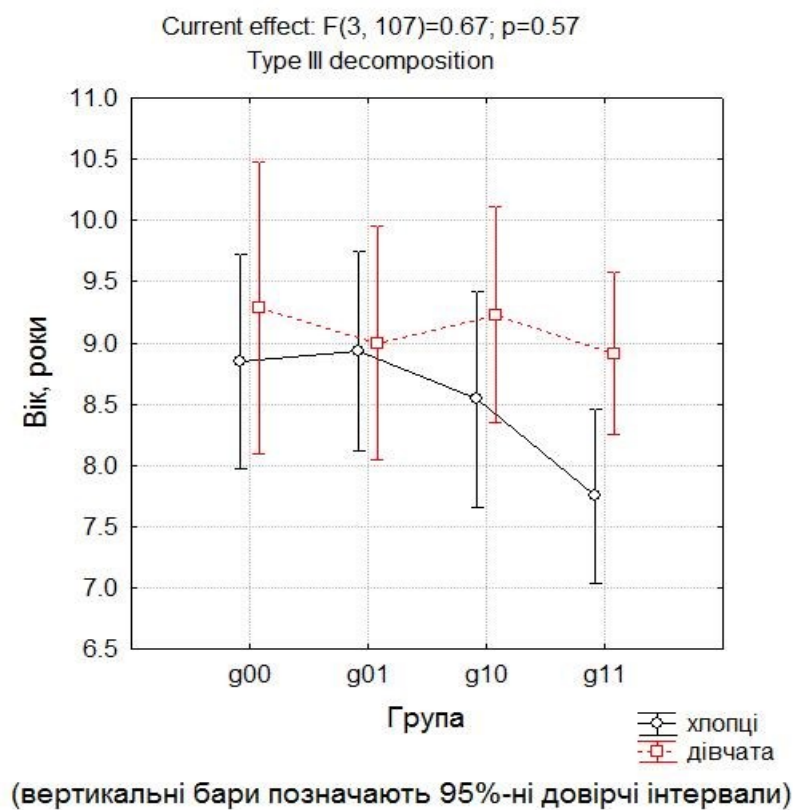


Рис. 3.1. Середній вік хлопців та дівчат у групах

Таким чином, розподілення дітей по трьох групах дослідження (g00, g01, g10) задовольняє вимозі стохастичності формування груп за віком і

статтю. Лише в одній групі «Діти із БА та НадМТ» (g11) ця вимога не виконана.

Як відомо, в препубертатний період онтогенезу людини між віком і біометричними показниками є тісний зв'язок. Так, коефіцієнт кореляції Пірсона між віком і зростом хлопчиків дослідженої когорти: $R=0,97$; дівчат: $R=0,98$; між віком і масою тіла хлопців: $R=0,83$; дівчат: $R=0,85$. Внаслідок цього, зважаючи на високу швидкість розвитку людини у цьому віці (8-10 років), мала різниця у віці може стати причиною значних розбіжностей по масі тіла і ще більших – по довжині тіла, і як наслідок – по ІМТ. Тому в подальшому аналізі для вирішення задач дослідження можна не розрізняти дітей за статтю, тобто дані дівчат та хлопців розглядати як об'єднаний масив.

Таблиця 3.4

Таблиці 2-факторного дисперсійного аналізу віку, маси тіла, зросту та індексу маси тіла дітей по статі і групам дослідження

Показник	Фактор	Ефект фактора			F	P*
		SS	df	MS		
Вік	Стать	8,9	1	8,9	3,5	0,064
	Група	10,9	3	3,6	1,4	0,24
	Стать×Група	5,1	3	1,7	0,7	0,57
	Похибка	273,2	107	2,6		
Зріст	Стать	0,027	1	0,027	3,45	0,07
	Група	0,029	3	0,010	1,24	0,30
	Стать×Група	0,018	3	0,006	0,76	0,52
	Похибка	0,839	107	0,008		
Маса тіла	Стать	248,6	1	248,6	6,60	0,012
	Група	618,3	3	206,1	5,47	0,0015
	Стать×Група	65,7	3	21,9	0,58	0,63
	Похибка	4031,5	107	37,7		
Індекс маси тіла	Стать	21,8	1	21,8	12,9	0,00049
	Група	266,8	3	88,9	52,9	0,000000
	Стать×Група	1,3	3	0,4	0,26	0,86
	Похибка	179,9	107	1,7		

Примітка: * – рівень значимості статистики F-Фішера

Аналіз даних таблиць 2-факторного дисперсійного аналізу (табл. 3.4) показує, що ефекти факторів «Стать» і «Група» у варіації показників різні:

- у варіації віку дітей обидва ефекти статистично не значимі;
- у варіації зросту статистично значимим є вплив фактора «Стать»;
- у варіації маси тіла та ІМТ – значимі ефекти обох факторів.

Ефект взаємодії факторів «Стать×Група» для всіх показників є не значимим.

Як можна бачити із даних наведених таблиць 3.5 – 3.7 середніх значень біометричних показників, у трьох групах дослідження (g00, g01, g10) між хлопцями і дівчатами не виявлено статистично значимих відмінностей за масою тіла, зростом та ІМТ. Але в групі «Діти із БА та НадМТ» (g11) такі відмінності спостерігаються на високих рівнях статистичної значимості. Можна впевнено стверджувати, що всі такі розбіжності обумовлені лише однією причиною – неоднорідністю групи g11 за віком.

Таблиця 3.5

Середні значення маси тіла хлопців та дівчат у групах

gro	Хлопці		Дівчата		p*
	N	M±m	N	M±m	
g00	13	28,22±1,70	7	31,16±2,32	0,31
g10	13	26,81±1,70	13	29,52±1,70	0,26
g01	15	33,63±1,58	11	35,14±1,85	0,54
g11	20	30,00±1,37	23	35,31±1,28	0,0001

Примітка: * – рівень статистичної значимості за НСР-тестом Фішера (df=107)

Таблиця 3.6

Середні значення зросту хлопців та дівчат у групах

gro	Хлопці		Дівчата		p*
	N	M±m	N	M±m	
g00	13	1,30±0,02	7	1,33±0,03	0,43
g10	13	1,28±0,02	13	1,32±0,02	0,31
g01	15	1,31±0,02	11	1,30±0,03	0,95
g11	20	1,24±0,02	23	1,31±0,02	0,02

Примітка: * – рівень статистичної значимості за НСР-тестом Фішера (df=107)

Таблиця 3.7

Середні значення індексу маси тіла хлопців та дівчат у групах

Gro	Хлопці		Дівчата		p*
	N	M±m	N	M±m	
g00	13	16,54±0,36	7	17,41±0,49	0,15
g10	13	16,11±0,36	13	16,79±0,36	0,18
g01	15	19,53±0,33	11	20,43±0,39	0,08
g11	20	19,08±0,29	23	20,30±0,27	0,003

Примітка: * – рівень статистичної значимості за НСР-тестом Фішера (df=107)

Таким чином, формування груп «Здорові, гармонійні» (g00), «Здорові, НадМТ» (g01), «Хворі на БА, гармонійні» (g10) задовольняє вимозі стохастичності – в цих групах дані дівчат і хлопців можна об'єднати.

У групі «Діти із БА та НадМТ» (g11) до лікування при порівнянні хлопців і дівчат статистично значимий результат показав лише найбільш

чутливий НСР-тест Фішера (тести Бонфероні, Тьюкі та ін. не показали значимості), тому і в цій групі дані дівчат і хлопців теж можна об'єднати, але при подальшому аналізі даних та інтерпретації результатів аналізу вказані розбіжності між хлопцями й дівчатами цієї групи слід мати на увазі і перевіряти на ефекти статі та віку.

Зважаючи на результати аналізу, статистичні характеристики підгруп «базисне+дієта», «базисне+дієта+фізичне навантаження», та «базисне+дієта+фізичне невантаження+Омега-3 ПНЖК» – після лікування – можна порівнювати із характеристиками об'єднаної вибірки (g11) до лікування, що підсилить значимість очікуваних статистичних оцінок.

3.2. Клінічна характеристика обстежених дітей

Середній вік дітей I групи на момент дебюту БА склав ($7,6 \pm 0,8$) року, а у II групі – ($4,3 \pm 1,1$) року. Таким чином, у дітей з НадМТ розвиток БА наступав на ($2,0 \pm 0,6$) років раніше, ніж у дітей на фоні ГарФР. Середня тривалість захворювання в I групі склала ($2,8 \pm 1,1$) року, в II групі – ($4,1 \pm 0,8$) року ($p < 0,05$). Тривалість БА в обстежуваних дітей була різною: менше року діагностовано у ($40,0 \pm 5,0$) % дітей I групи й у ($34,5 \pm 5,5$) % дітей II групи; тривалість 1–3 роки спостерігалася у ($26,6 \pm 2,1$) % дітей I групи й у ($23,6 \pm 3,1$) % дітей II групи; тривалість захворювання від 4 до 5 років – у ($16,6 \pm 1,7$) % дітей I групи і ($21,8 \pm 1,8$) % дітей II групи; стаж захворювання більше 5 років мали ($15 \pm 1,7$) % та ($22,0 \pm 1,8$) % дітей відповідних груп.

Алергологічний спадковий анамнез був обтяжений у ($68,0 \pm 4,4$) % всіх обстежених дітей з БА (рис. 3.2).

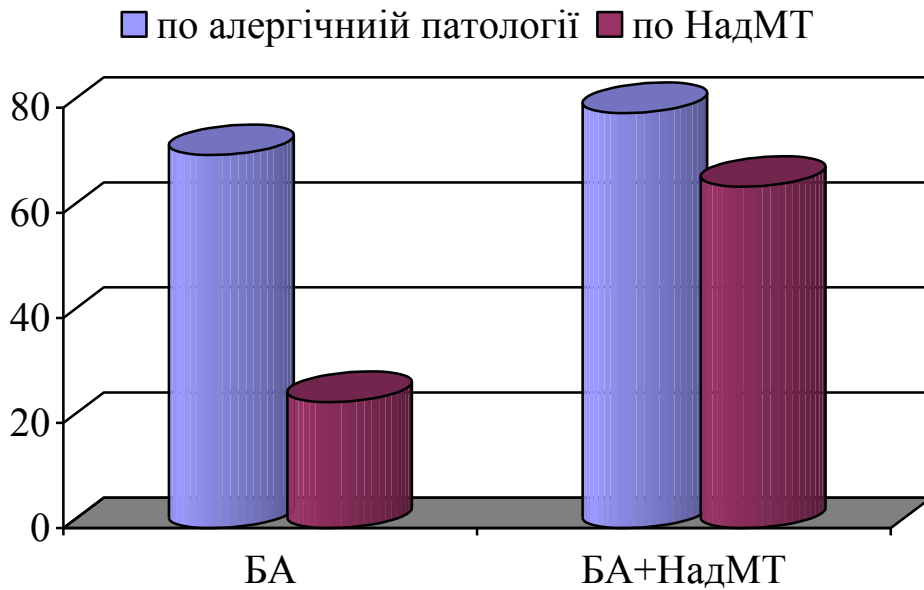


Рис. 3.2. Спадковість у дітей з бронхіальною астмою

У спостережуваного контингенту дітей найбільш часто відзначалися алергічні захворювання за материнським родоводом (у $(50,0 \pm 2,1)$ % дітей I групи й у $(58,0 \pm 3,6)$ % дітей II групи). Спадковий анамнез за НадМТ був обтяжений у $(28,3 \pm 1,7)$ % дітей I групи й $(83,6 \pm 7,2)$ % дітей II групи.

Супутні алергічні захворювання мали більшість дітей обох груп $(80,0 \pm 6,0)$ % від усіх обстежених дітей (рис. 3.3).

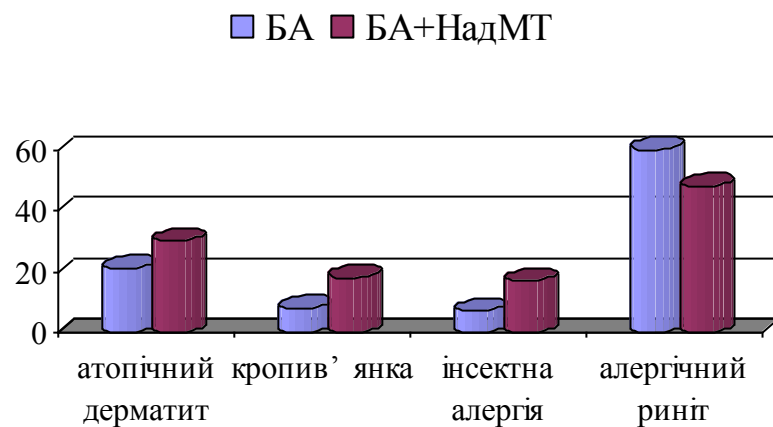


Рис. 3.3. Супутні алергічні захворювання у дітей з бронхіальною астмою

Як видно з наведеного вище рисунку, у дітей з НадМТ достовірно частіше ($p < 0,05$) визначалася супутня алергічна патологія: атопічний дерматит мали ($32,7 \pm 3,6$) % дітей II групи проти ($25 \pm 3,3$) % дітей I групи, кропив'янка спостерігалася у ($18,1 \pm 1,8$) % дітей II групи проти ($10 \pm 2,1$) % I групи, інсектна алергія – у ($16,4 \pm 3,6$) % II групи проти ($8,3 \pm 1,7$) % I групи. Проте супутній алергічний риніт мали ($63,3 \pm 5$) % дітей з БА на фоні ГарФР проти ($49 \pm 7,2$) % дітей з БА на фоні НадМТ.

Визначення рівня атопії не дало клінічно значущих розбіжностей в обох групах. Так, була встановлена перевага атопічного фенотипу у ($78 \pm 3,2$) % дітей I групи та у ($85 \pm 2,7$) % дітей II групи, неатопічного фенотип виявлений у ($6,6 \pm 1,1$) % дітей I групи й у ($7 \pm 1,4$) % дітей II групи. У ($16,5 \pm 1,5$) % з усіх обстежених дітей уточнити варіант БА не вдалося. Атопічний фенотип БА підтверджувався підвищеним рівнем загального імуноглобуліну E, а також позитивними результатами алергологічного тестування зі стандартними алергенами. Ізольована або поєднана сенсibiliзація до побутових алергенів, в основному до кліщів домашнього пилу, була виявлена у ($93,3 \pm 4,3$) % обстежених дітей I групи й у ($89,1 \pm 3,3$) % дітей II групи. Друге місце за значимістю належало поєднаній сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу й пилку рослин в обох групах (у ($56,6 \pm 2,4$) % дітей I групи, у ($60 \pm 1,6$) % дітей II групи). Інші види сенсibiliзації зустрічалися значно рідше.

Всі пацієнти до моменту обстеження отримували базисну протизапальну терапію. Найбільш часто застосовувалися комбіновані препарати ІГКС і довготривалих β_2 -агоністів ($56,6 \pm 5$) % дітей I групи та ($65,5 \pm 7,2$) % дітей II групи), ізольовано ІГКС отримували ($23,3 \pm 2,1$) % дітей I групи та ($27,3 \pm 3,1$) % дітей II групи), антiлейкотрієнові препарати отримували ($53,3 \pm 6,7$) % дітей I групи та ($58,2 \pm 5,5$) % II групи. Середня тривалість базисної терапії склала $2,93$ року $\pm 0,48$ місяця у дітей I групи і $3,73$ року $0,31$ місяця у дітей II групи ($p < 0,05$).

При вивченні преморбідних факторів відзначено низьку частку природного вигодовування ($26,5 \pm 2,3$) % і високу питому вагу штучного вигодовування в грудному віці, особливо неадаптованими сумішами та коров'ячим молоком ($54,5 \pm 4,4$) % у групі дітей з БА на фоні НадМТ порівняно зі здоровими дітьми ($64,9 \pm 4,4$) і ($9,11 \pm 2,5$) % відповідно ($p < 0,05$). У дітей з БА на фоні ГарФР відсоток дітей, які мали природне вигодовування у віці до 1 року, був ($38,6 \pm 1,2$) %, а відсоток дітей штучного вигодовування – ($47,8 \pm 3,3$) %. Дефекти годування у вигляді раннього і непослідовного введення прикорму, використання у харчуванні продуктів, які не відповідають фізіологічним потребам дитини, виявлені у ($66,7 \pm 3,1$) % дітей з II групи й у ($57,6 \pm 2,1$) % дітей I групи – удвічі частіше, ніж у групі здорових ($29,3 \pm 1,2$) %.

Як видно з таблиці 3.2, результати антропометричних досліджень показали чітку сильну позитивну кореляційну залежність між ОШ й ІМТ ($r = 0,87$, $p < 0,05$), між ОШ і відсотком жиру в організмі ($r = 0,8$, $p < 0,05$), між ІМТ й вмістом жиру в організмі ($r = 0,83$, $p < 0,05$).

Аналіз отриманих даних показав, що наявність НадМТ відбилася на ступені важкості БА, частоті і тривалості загострень (рис. 3.4).

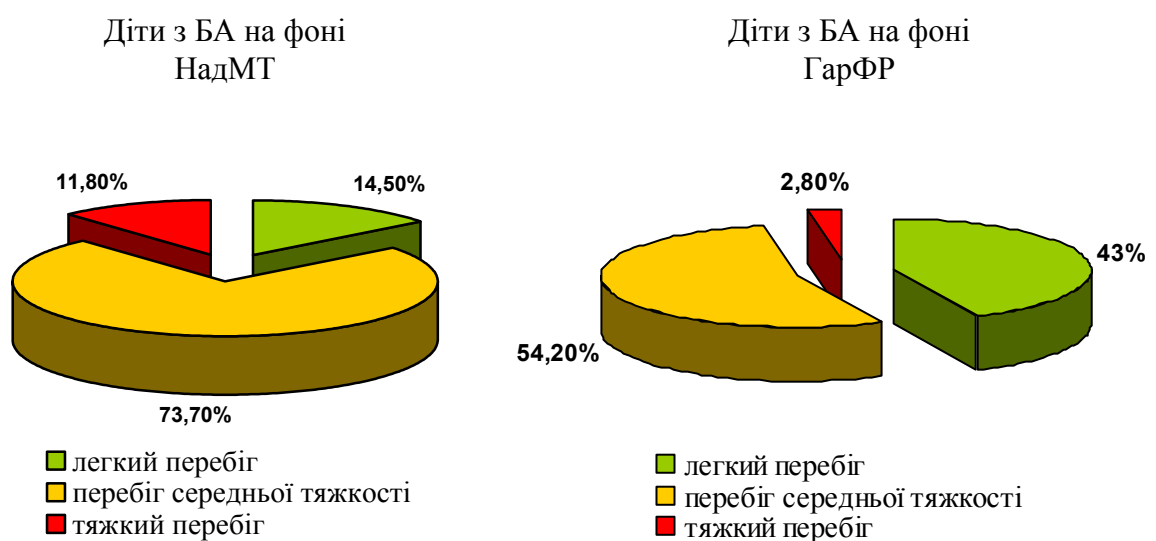


Рис. 3.4. Залежність ступеня тяжкості бронхіальної астми від рівня фізичного розвитку дитини

У групі дітей з НадМТ в $(4,2 \pm 0,3)$ рази збільшувалася кількість випадків із тяжким перебігом БА, порівняно з групою дітей з ГарФР $((11,8 \pm 5,0) \%$ проти $(2,8 \pm 1,1) \%$, $p < 0,05$). У І групі майже у 3 рази частіше траплявся легкий перебіг БА, ніж у ІІ групі $((43,3 \pm 2,1) \%$ проти $(14,5 \pm 3,1) \%$, $p < 0,05$).

Аналіз результатів тесту АСТ показав, що $(36 \pm 5,2) \%$ обстежених обох груп мають недостатньо контрольований перебіг БА. Серед них НадМТ мали $(70,7 \pm 7,4) \%$ – діти І групи, що в 2,5 рази більше, ніж у пацієнтів ІІ групи.

В цілому загострення БА частіше на $(2,3 \pm 0,8)$ рази на рік спостерігалися у дітей з НадМТ, ніж у групі дітей з ГарФР ($p < 0,05$). Тривалість загострень була також довше у дітей з НадМТ – $(10,1 \pm 1,4)$ днів проти $(5,8 \pm 2,4)$ днів, ($p < 0,05$).

Таким чином, клінічне обстеження дітей показало, що розвиток БА відбувався раніше у дітей з НадМТ, ніж у дітей з ГарФР, а тривалість захворювання була довшою. Встановлена наявність поліморбідності (з високою частотою виявлялись супутні атопічний дерматит, кропив'янка, інсектна алергія), з більшою вірогідністю у дітей з НадМТ ($p < 0,05$). Показано, що у дітей з НадМТ збільшувався відсоток тяжкого перебігу БА, крім того, $(70,7 \pm 7,4) \%$ дітей із НадМТ мали недостатньо контрольований рівень захворювання. Отримані клініко-анамнестичні дані створюють підстави для параклінічного обстеження дітей сформованих груп.

3.3. Параклінічна характеристика груп обстежених дітей

Із 40 дітей, які надійшли у клініку в періоді загострення, у 28 дітей (20 дітей (71,4 %) з ГарФР, 8 дітей (28,6 %) з НадМТ) загальний стан оцінювали як середнього ступеня важкості, у 12 дітей (5 дітей (41,6 %) з ГарФР, 7 дітей (58,4 %) з НадМТ) – важкий (рис. 3.5).

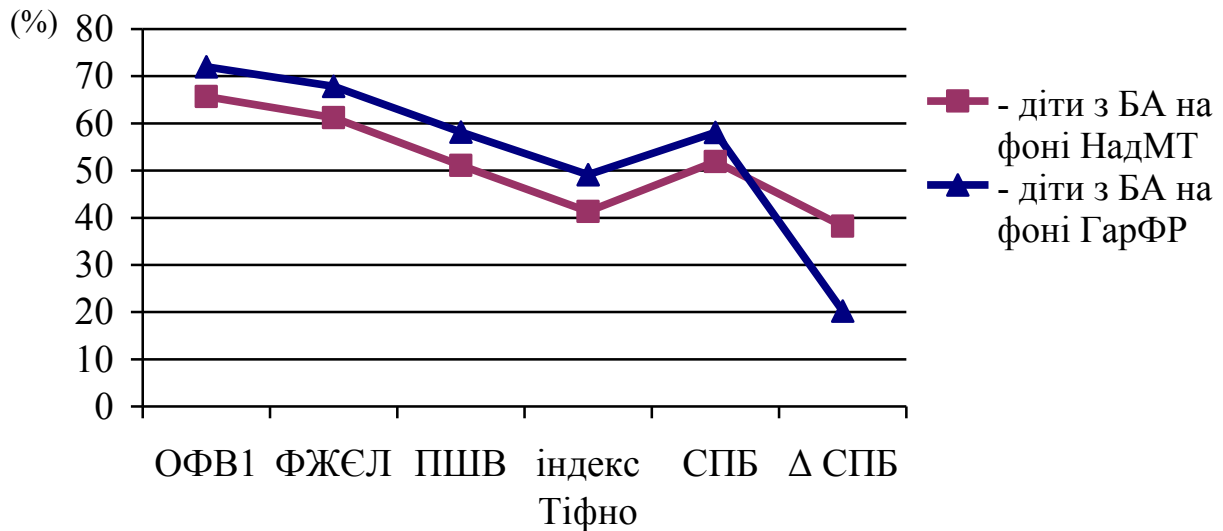


Рис. 3.5. Показники функції зовнішнього дихання у дітей з БА в стадії загострення

Як видно, показники ФЗД, що характеризують об'ємні та швидкісні параметри у фазі загострення БА, були достовірно нижче у дітей з НадМТ, ніж у дітей з ГарФР, за винятком показника МОШ25, що відображає бронхіальну прохідність на рівні бронхів великого калібру. Функції зовнішнього дихання у спостережуваних дітей показали статистично значущі розбіжності в показниках форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), пікової швидкості видиху. У дітей з НадМТ ці показники були достовірно нижчі, ніж у дітей з ГарФР. Так, при БА середньої тяжкості у дітей I групи показники ОФВ1 склали $(71,99 \pm 4,45) \%$, а у дітей II групи – $(65,7 \pm 3,9) \%$ ($p < 0,05$), показники ФЖЄЛ склали $(67,83 \pm 2,17) \%$ у дітей I групи та $(61,22 \pm 2,25) \%$ у дітей II групи. Показники ПСВ у дітей з НадМТ склали $(51,11 \pm 1,17) \%$, а у дітей з нормальною масою тіла – $(58,15 \pm 2,81) \%$, ($p < 0,05$). Показник індексу Тіфно відповідно був меншим у дітей II групи $(41,32 \pm 3,21) \%$ проти $(49,12 \pm 1,25) \%$ у дітей I групи. Встановлені обернені кореляційні зв'язки середньої сили ІМТ з найбільш значимими параметрами ФЗД: ФЖЄЛ ($r = -0,58$; $p < 0,05$), ОФВ1 ($r = -0,63$; $p < 0,05$), ПШВ ($r = -0,56$; $p < 0,05$), що свідчить про більш

суттєве зниження ФЗД у пацієнтів з НадМТ.

Показники пікфлоуметрії з високою достовірністю ($p < 0,001$) були знижені порівняно з контрольною групою, особливо у дітей з НадМТ: СБП склала ($51,9 \pm 1,44$) %, Δ СБП – ($38,2 \pm 1,7$) %. У дітей з ізольованою БА: СБП – ($58,07 \pm 1,04$) %, Δ СБП – ($20,2 \pm 0,51$) %. При оцінці динаміки клінічних показників у періоді ранньої реабілітації нами виявлено, що у дітей I групи порівняно з II групою суб'єктивне та об'єктивне поліпшення наступало на 4–5-й день від початку лікування (у II групі – на 6–7-й день). При оцінці ПСВ в процесі лікування відмічено достовірне поліпшення ($p < 0,01$) показників пікфлоуметрії на 5-й день у дітей I групи (СБП становила ($73,8 \pm 1,1$) %, Δ СБП – ($19,3 \pm 1,2$) %), порівняно з дітьми II групи (СБП – ($62,5 \pm 1,3$) %, Δ СБП – ($28,8 \pm 1,06$) %). Після двотижневого лікування показники пікфлоуметрії підвищилися у всіх хворих. Однак при порівнянні показників між групами достовірна різниця ($p < 0,01$) виявлена тільки по приросту СБП: в I групі приріст СБП становив ($28,9 \pm 1,2$) %, у II групі – ($20,5 \pm 1,8$) %. Не було виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) в групах за ступенем зменшення коливання добової бронхопрохідності в процесі лікування: по I групі зменшення Δ СБП становило ($20,5 \pm 0,99$) %, в II групі – ($17,7 \pm 2,2$) %. Дані показники, ймовірно, обумовлені збереженням підвищеної гіперактивності бронхів у дітей з БА на тлі неповної клінічної ремісії.

Серед ($23,0 \pm 5,4$) % дітей, хворих на БА з НадМТ, виявлялися незначні зміни у ліпідогамі – показники загального холестерину ($5,11 \pm 0,41$ ммоль/л) і тригліцеридів ($1,27 \pm 0,23$ ммоль/л) перевищували рівень у дітей з гармонійним фізичним розвитком (холестерин – $3,98 \pm 0,92$ ммоль/л, тригліцериди – $0,89 \pm 0,36$ ммоль/л), але не виходили за межі вікових норм ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники ліпідів крові в обстежених дітей

Група	Холестерин, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	Триглицеріди, ммоль/л	Коефіцієнт атерогенності (ЛПНЩ / ЛПВЩ)
Здорові діти	3,92±0,95	1,34±0,23	2,5±0,12	0,86±0,35	1,82±0,22
Діти з БА+НадМТ	5,11±0,41*	1,23±0,19	2,91±0,36	1,27±0,23*	2,46 ±0,23

Примітка: * – достовірна статистична різниця зі здоровими дітьми ($p < 0,05$).

Для виявлення впливу БА в поєднанні з НадМТ на імунну систему організму ми дослідили стан показників ПОЛ-АОЗ та рівень ПЦ у досліджуваних групах (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Характеристика груп за показниками ПОЛ-АОЗ та прозапальних цитокінів, $M \pm \sigma$

Показник	Група				Усі n=165
	g00 n=24	g10 n=60	g01 n=26	g11 n=55	
КАТ, у.од/л	0,23±0,03	0,14±0,01	0,16±0,05	0,12±0,03	0,16±0,05
СОД, у.од/л	7,49±0,49	5,23±0,22	5,80±0,27	4,82±0,24	5,60±0,99
ДК, ммоль/л	2,65±0,33	5,11±0,73	4,08±0,12	6,29±0,47	4,89±1,41
МДА, ммоль/л	0,14±0,03	0,32±0,05	0,30±0,07	0,35±0,07	0,30±0,09
ФНП- α , пг/мл	5,29±1,77	10,85±0,99	9,66±1,59	13,66±0,88	10,66±3,21
ІЛ-1 β , пг/мл	1,11±0,17	3,23±0,57	2,65±0,08	4,18±0,73	3,09±1,21
ІЛ-6, пг/мл	3,17±1,22	6,15±1,63	5,39±1,55	7,19±0,58	5,85±1,87

Результати дослідження показали, що у дітей із НадМТ був наявним значний і статистично високо значимий зсув рівня всіх досліджуваних показників. Але напрям зсуву був різним – середній рівень показників АОЗ у дітей із НадМТ знижується, а показників ПОЛ і ПЦ – зростає (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Вплив надмірної маси тіла на середній рівень показників ПОЛ-АОЗ і прозапальних цитокінів у дітей, які не хворіють на БА (група порівняння)

Система	Показник	Група		P ⁴
		g00 (-БА; -НМТ)	g01 (-БА; +НМТ)	
АОЗ ¹	КАТ, у.од/л	0,24 ⁵ [0,22; 0,25]	0,14 [0,13; 0,18]	0,000004
	СОД, у.од/л	7,39 [7,10; 7,85]	5,57 [5,80; 5,71]	<0,000001
ПОЛ ²	ДК, ммоль/л	2,65 [2,34; 4,02]	4,07 [3,98; 4,20]	<0,000001
	МДА, ммоль/л	0,14 [0,12; 0,17]	0,31 [0,25; 0,35]	<0,000001
ПЦ ³	ФНП-α, пг/мл	5,2 [4,2; 6,8]	9,3 [8,6; 11,4]	<0,000001
	ІЛ-1β, пг/мл	1,13 [0,94; 1,28]	2,67 [2,58; 2,70]	<0,000001
	ІЛ-6, пг/мл	2,98 [2,16; 4,01]	5,23 [4,05; 7,04]	0,000013

Примітки: 1 – показники системи антиоксидантного захисту (АОЗ); 2 – показники системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); 3 – показники системи прозапальних цитокінів; 4 – рівень значимості за тестом U Манна-Уїтні; 5 – медіана (у квадратних лапках подано міжквартильний інтервал)

Оцінка впливу БА на показники ПОЛ-АОЗ й рівень ПЦ у дітей із ГарФР (І група) показала наступне: спостерігається значний і статистично високо значимий зсув рівня всіх показників (табл. 3.11). Характер зсуву є аналогічним такому, що відбувається за наявності НадМТ, – середній рівень

показників АОЗ у дітей із НадМТ знижується, а показників ПОЛ і ПЦ – зростає.

Таблиця 3.11

Вплив бронхіальної астми на середній рівень показників ПОЛ-АОЗ і прозапальних цитокінів у дітей із гармонвйним фізичним розвитком

Система	Показник	Група		P ⁴
		g00 (-БА; -НМТ)	g10 (+БА; -НМТ)	
АОЗ ¹	КАТ, у.од/л	0,24 ⁵ [0,22; 0,25]	0,14 [0,14; 0,15]	<0,000001
	СОД, у.од/л	7,39 [7,10; 7,85]	5,21 [5,00; 5,42]	<0,000001
ПОЛ ²	ДК, ммоль/л	2,65 [2,34; 4,02]	5,19 [4,82; 5,76]	<0,000001
	МДА, ммоль/л	0,14 [0,12; 0,17]	0,32 [0,28; 0,36]	<0,000001
ПЦ ³	ФНП-α, пг/мл	5,2 [4,2; 6,8]	10,7 [9,9; 11,8]	<0,000001
	ІЛ-1β, пг/мл	1,13 [0,94; 1,28]	3,19 [2,87; 3,80]	<0,000001
	ІЛ-6, пг/мл	2,98 [2,16; 4,01]	6,69 [4,76; 7,69]	<0,000001

Примітки: 1 – показники системи антиоксидантного (АОЗ); 2 – показники системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); 3 – показники системи прозапальних цитокінів; 4 – рівень значимості за тестом U Манна-Уїтні; 5 – медіана (у квадратних лапках подано міжквартильний інтервал)

Обстеження дітей із поєднаною патологією – БА на тлі НадМТ – показало, що середній рівень показників АОЗ у дітей із НадМТ знижується, а показників ПОЛ і ПЦ – зростає (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Вплив бронхіальної астми у поєднанні із надмірною масою тіла на середній рівень показників ПОЛ-АОЗ і прозапальних цитокінів

Система	Показник	Група		P ⁴
		g00 (-БА; -НМТ)	g11 (+БА; +НМТ)	
АОЗ ¹	КАТ, у.од/л	0,24 ⁵ [0,22; 0,25]	0,12 [0,10; 0,13]	<0,000001
	СОД, у.од/л	7,39 [7,10; 7,85]	4,80 [4,60; 5,06]	<0,000001
ПОЛ ²	ДК, ммоль/л	2,65 [2,34; 4,02]	6,28 [5,91; 6,71]	<0,000001
	МДА, ммоль/л	0,14 [0,12; 0,17]	0,36 [0,30; 0,40]	<0,000001
ПЦ ³	ФНП-α, пг/мл	5,2 [4,2; 6,8]	13,7 [12,9; 14,5]	<0,000001
	ІЛ-1β, пг/мл	1,13 [0,94; 1,28]	4,15 [3,60; 4,80]	<0,000001
	ІЛ-6, пг/мл	2,98 [2,16; 4,01]	7,15 [6,71; 7,58]	<0,000001

Примітки: 1 – показники системи антиоксидантного (АОЗ); 2 – показники системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); 3 – показники системи прозапальних цитокінів; 4 – рівень значимості за тестом U Манна-Уїтні; 5 – медіана (у квадратних лапках подано міжквартильний інтервал)

Також нами був проведений порівняльний аналіз характеру впливу БА і НадМТ на показники ПОЛ-АОЗ і рівень ПЦ у обстежуваних дітей.

Як показано вище, обидва патологічних стани – БА й НадМТ – сильно і однонаправлено впливають на середні рівні показників ПОЛ-АОЗ й ПЦ. Тому цікаво було з'ясувати, який із станів спричиняє вплив більшої сили. Таким чином, доцільно було порівняти рівні показників, що вивчалися, у дітей із ГарФР, хворих на БА, з рівнями показників у дітей із НадМТ, але не хворих на БА.

Як можна бачити з таблиці 3.13, вплив БА й НадМТ на показники активності КАТ, вмісту МДА та ІЛ-6 у сироватці крові є практично однаковим.

Таблиця 3.13

Порівняння рівнів показників ПОЛ-АОЗ й прозапальних цитокінів у дітей із гармонійним фізичним розвитком, хворих на бронхіальну астму, з рівнями показників у дітей із надмірною масою тіла, не хворих на бронхіальну астму

Система	Показник	Група		P ⁴
		g10 (+БА; -НМТ)	g01 (-БА; +НМТ)	
АОЗ ¹	КАТ, у.од/л	0,14 ⁵ [0,14; 0,15]	0,14 [0,13; 0,18]	0,89
	СОД, у.од/л	5,21 [5,00; 5,42]	5,57 [5,80; 5,71]	<0,000001
ПОЛ ²	ДК, ммоль/л	5,19 [4,82; 5,76]	4,07 [3,98; 4,20]	<0,000001
	МДА, ммоль/л	0,32 [0,28; 0,36]	0,31 [0,25; 0,35]	0,27
ПЦ ³	ФНП-α, пг/мл	10,7 [9,9; 11,8]	9,3 [8,6; 11,4]	0,0046
	ІЛ-1β, пг/мл	3,19 [2,87; 3,80]	2,67 [2,58; 2,70]	0,00005
	ІЛ-6, пг/мл	6,69 [4,76; 7,69]	5,23 [4,05; 7,04]	0,098

Примітки: 1 – показники системи антиоксидантного захисту (АОЗ); 2 – показники системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); 3 – показники системи прозапальних цитокінів; 4 – рівень значимості за тестом U Манна-Уїтні; 5 – медіана (у квадратних лапках подано міжквартильний інтервал)

Таким чином, обидва патологічні стани – як НадМТ, так і БА – спричиняють подібні зміни показників ПОЛ-АОЗ й ПЦ, що вивчалися, – середній рівень показників АОЗ у дітей із НадМТ та (або) БА знижується, а показників ПОЛ й ПЦ – зростає; виявлений зсув показників ПОЛ-АОЗ й ПЦ є високо статистично значимим.

Єдиний характер впливу НадМТ та (або) БА на систему показників, що вивчалися, ставить задачу порівняння сили впливу вказаних чинників та їхньої комбінації та водночас полегшує її вирішення. Доцільно увести формальний показник «Сила впливу чинника Y на показник X» у формі оцінки відносного зсуву центральної тенденції. З причини аномальності вибіркових розподілів усіх показників, що досліджено, в якості оцінки центральної тенденції виступає медіана (Me) розподілу показника.

$$\Delta X_Y\% = 100 \times (X_2 - X_1) / X_1 (\%) \quad (3.1),$$

де:

X – показник, X_2 – медіана розподілу показника X у групі дітей, що не потерпали від дії чинника Y, X_1 – медіана розподілу показника X у групі дітей, що знаходились під дією чинника Y.

Таким чином, ми отримуємо безрозмірну величину, що характеризує середній ступінь відхилення будь-якого із показників під впливом будь-якого чинника.

Як можна бачити із даних таблиці 3.13, сила впливу НадМТ і БА на зсув середніх значень показників варіює в залежності від показника.

Найбільш чутливим показником, значення якого під дією будь-якого чинника найдалше зміщуються від нормальних значень, – це вміст ІЛ-1 β у сироватці крові. Наявність НадМТ підвищує рівень цього показника на 136,3%, а захворювання на БА – на 182,3% від рівня у крові здорових дітей. Поєднання ж БА і НадМТ призводить до відхилення вмісту ІЛ-1 β від норми на 267,3%.

Найменш чутливим показником є активність СОД, що під впливом патології змінюється найменше: при БА – знижується на 29,5%, при НадМТ – на 24,6% (табл. 3.13).

Ефект БА для усіх показників перевищує ефект НадМТ. Сумарну силу впливу патологічних станів – БА і НадМТ – можна приблизно порівняти за сумою відносних відхилень усіх показників, що вивчалися. Як бачимо, сумарний вплив БА (565,8%) значно більший, ніж вплив НадМТ (399,3%).

Цей факт, що встановлений у нашому дослідженні, може вказувати на більшу небезпеку БА (ніж НадМТ) для стану систем ПОЛ-АОЗ й ПЦ дітей.

Таблиця 3.14

Порівняння сили впливу бронхіальної астми, надмірної маси тіла та їхнього поєднання на показники ПОЛ-АОЗ й ПЦ, %

Система	Показник	Чинник						Сума ефектів	
		НадМТ		БА		БА+НадМТ		Сума	Ранг
		$\Delta X_{\gamma}\%$	Ранг	$\Delta X_{\gamma}\%$	Ранг	$\Delta X_{\gamma}\%$	Ранг		
АОЗ ¹	КАТ, у.од/л	-41,7	2	-41,7	2	-50,0	2	-83,4	2
	СОД, у.од/л	-24,6	1	-29,5	1	-35,0	1	-54,1	1
ПОЛ ²	ДК, ммоль/л	53,6	3	95,8	3	137,0	3	149,4	3
	МДА, ммоль/л	121,4	6	128,6	6	157,1	5	250,0	6
ПЦ ³	ФНП- α , пг/мл	78,8	5	105,8	4	163,5	6	184,6	4
	ІЛ-1 β , пг/мл	136,3	7	182,3	7	267,3	7	318,6	7
	ІЛ-6, пг/мл	75,5	4	124,5	5	139,9	4	200,0	5
Сума $\Delta X_{\gamma}\%$		399,3		565,8		779,7		965,1	

Примітки: 1 – показники системи антиоксидантного захисту (АОЗ); 2 – показники системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); 3 – показники системи прозапальних цитокінів

Для перевірки кумулятивних та синергічних ефектів при поєднанні патологічних станів, що вивчалися. Для перевірки цього питання ми запропонували спосіб якісної оцінки, що полягає у ранжуванні сили впливу чинників за абсолютною величиною і порівнянні рангів (див. табл. 3.14). Ранги більшості показників при дії кожного із трьох чинників співпадають або слабо варіюють на 1, лише вміст ФНП- α виокремлюється із загального ряду. Як можна бачити, при НадМТ зсув вмісту ФНП- α має ранг 5, при БА – 4, а за сумою ефектів – також 4, проте за реальними даними при БА+НадМТ ранг ФНП- α дорівнює 6. Таким чином, маємо, що ранг цього показника при поєднаній патології підвищується в порівнянні із його рангом при БА чи НадМТ окремо. То можемо запідозрити наявність кумуляції незалежних

ефектів БА та НадМТ на рівень ФНП- α , або навіть синергії при поєднаному захворюванні.

Розглядаючи матрицю кореляцій між показниками ПОЛ-АОЗ й ПЦ, що вивчалися (табл. 3.15), слід відмітити, що усі кореляції статистично значимі (при $P < 0,001$) і відображають наявність зв'язків між варіюванням показників середньої або навіть високої сили.

Таблиця 3.15

Матриця коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена між показниками

	КАТ	СОД	ДК	МДА	ФНП- α	IL-1 β	IL-6
КАТ	1.000	0.597	-0.637	-0.411	-0.650	-0.616	-0.395
СОД	0.597	1.000	-0.884	-0.598	-0.821	-0.801	-0.571
ДК	-0.637	-0.884	1.000	0.596	0.846	0.821	0.592
МДА	-0.411	-0.598	0.596	1.000	0.534	0.527	0.434
ФНП- α	-0.650	-0.821	0.846	0.534	1.000	0.807	0.668
IL-1 β	-0.616	-0.801	0.821	0.527	0.807	1.000	0.559
IL-6	-0.395	-0.571	0.592	0.434	0.668	0.559	1.000

Така зв'язність варіювання показників вказує на те, що їх можна розглядати як складові частини єдиної фізіолого-біохімічної запально-протизапальної системи. В такому разі редукція розмірності простору показників зможе виявити приховані змінні, які можна буде змістовно інтерпретувати. Ця задача вирішується засобами факторного аналізу, що потребує нормальності розподілів усіх векторів, що залучаються.

Як показав аналіз за методом головних компонент, більшу частину – 76,1% сукупної варіації показників ПОЛ-АОЗ й ПЦ, що досліджено, – пояснює вже перша компонента – Фактор 1. Внесок Фактора 2 (7,36%) на порядок нижчий за внесок Фактора 1, а внески усіх інших ще менші (рис. 3.6).

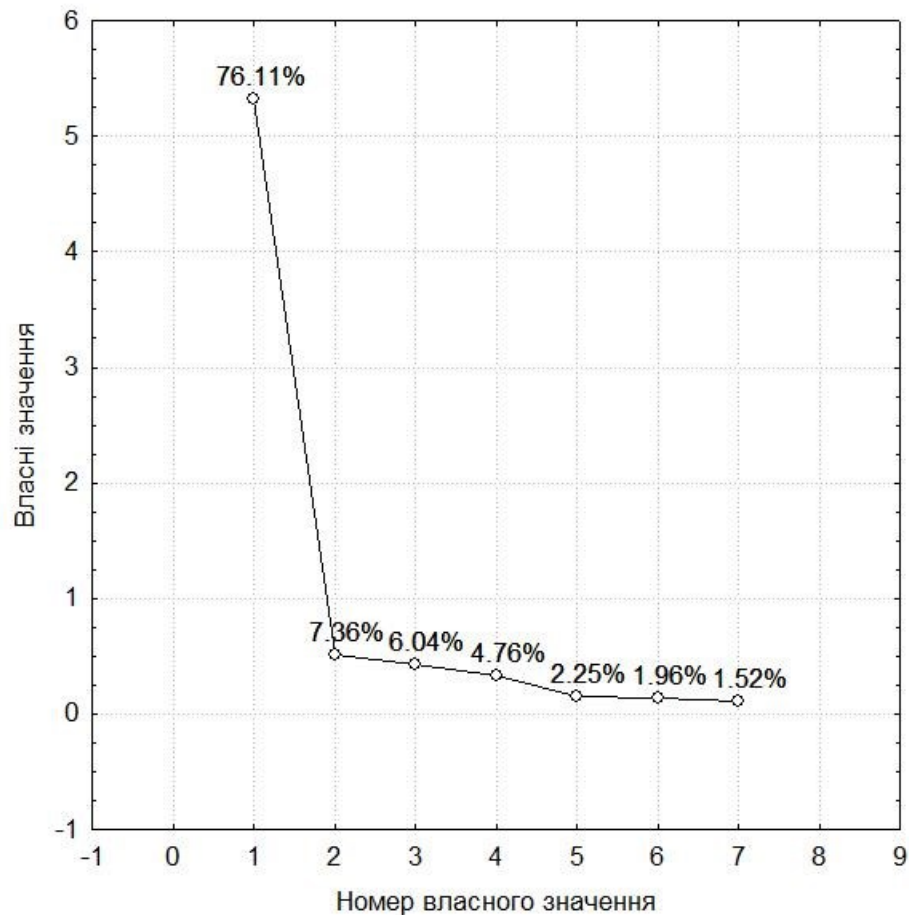


Рис. 3.6. Діаграма «осипу»

Деяку роль відіграє й Фактор 2. Разом ці дві головні компоненти пояснюють 83,47% сукупної варіації показників ПОЛ-АОЗ й ПЦ, що досліджено.

Загальну структуру кореляційної матриці (див. табл. 3.14) наочно відображено на рисунку (рис. 3.7). Як можна бачити на рисунку (рис. 6), варіація активності провідних ферментів захисту від активних форм кисню (КАТ й СОД) протилежним чином пов'язана із варіацією інших показників, які у свою чергу утворюють досить тісну кореляційну плеяду. При цьому особливо сильно корельовані між собою – СОД, ДК, ФНП- α та ІЛ-1 β , що мають найбільші навантаження на сильний Фактор 1 і вносять найбільші внески в його утворення. Слабкий Фактор 2 більш тісно пов'язаний із активністю каталази, вмістом МДА та ІЛ-6.

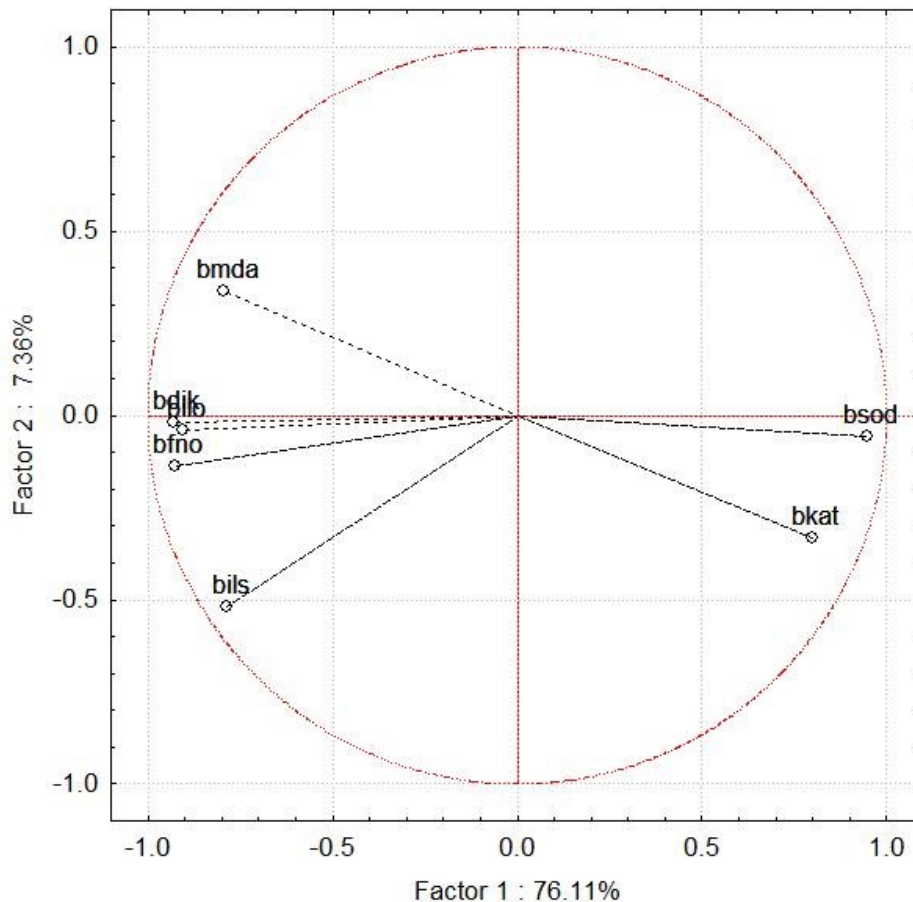


Рис. 3.7. Факторна діаграма показників запально-протизапальної системи:

kat – каталаза, sod – СОД, dik – ДК, mda – МДА, fno – ФНП- α ,
ilo – IL-1 β , ils – IL-6

Беручи до уваги, що внесок Фактора 2 (7,36%) на порядок менший за внесок Фактора 1 (76,11%), то Фактор 2 можна відкинути разом з усіма нижчими Факторами, сумарний внесок яких становить лише 6,53%. Таким чином, прихована змінна Фактор 1 – це головний вектор-акумулятор варіації усіх показників ПОЛ-АОЗ й ПЦ у дітей, яких вивчали. Він пояснює значну частку варіації усіх показників – факторні навантаження цього Фактору 1 на показники варіюють від 80% до 95% (табл. 3.7).

Таким чином, можна припустити, що всі показники ПОЛ-АОЗ й ПЦ, що вимірювалися, є проявом стану запально-протизапальної системи, а Фактор 1 є головним числовим виміром стану цієї системи.

Числові значення Фактору 1 (F1), який можна інтерпретувати як «Узагальнений стан запально-протизапальної системи», формуються із значень усіх показників за формулою:

$$F1=1,09+2,97*kat+0,18*sod-0,12*dik-1,58*mda-0,05*fno-0,14*ilo-0,08*ils \quad (3.2);$$

де:

- kat – КАТ, sod – СОД, dik – ДК, mda – МДА, fno – FNO- α , ilo – IL-1 β , ils – IL-6

Як можна бачити із рівняння, показники активності ферментів АОЗ увійшли до рівняння із позитивними коефіцієнтами, а показники ПОЛ – із негативними. Тому, можна вважати, що оцінка F1 відображає інтегральний рівень рівноваги протиспрямованих чинників – ПОЛ і АОЗ. У такому разі значення $F1 > 0$ відповідають переважанню АОЗ, а $F1 < 0$ – навпаки – переважанню ПОЛ. Якщо ж значення F1 є близькими до нуля – активності цих процесів приблизно рівні, тобто – маємо рівноважний стан.

Використовуючи F1 в якості провідної узагальненої характеристики стану запально-протизапальної системи організму дітей, можна порівняти групи дослідження (рис. 3.8).

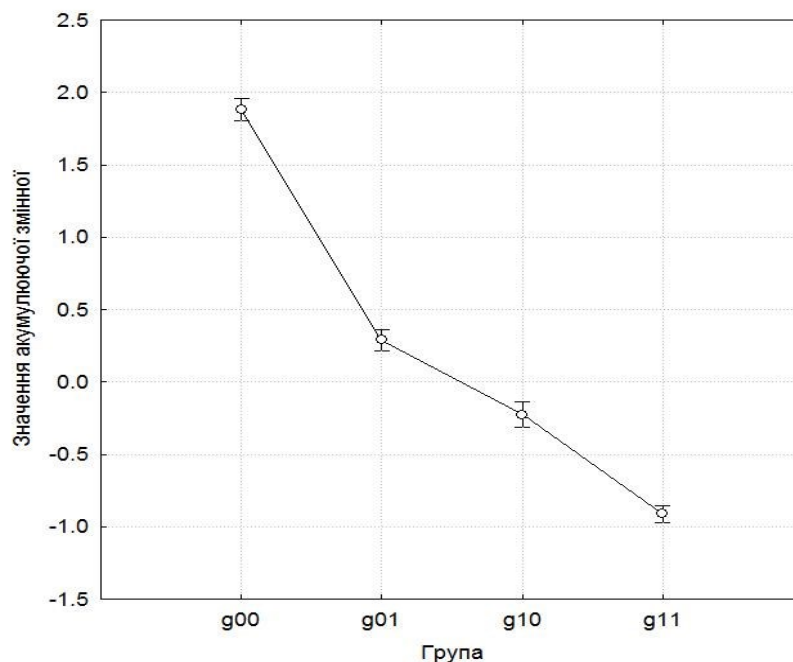


Рис. 3.8. Середні значення F1 по групах дослідження

Як можна бачити з наведеного вище рисунку, напруженість запально-протизапальної системи поступово зростає від цілком здорових дітей до тих, які хворі на БА, що обтяжена НадМТ. При цьому БА (група g10) спричинює більше навантаження на запально-протизапальну систему, ніж НадМТ (група g01). Також підтверджується, що найгірший вплив на запально-протизапальну систему має поєднання патологічних станів БА й НадМТ (група g11).

Зауважимо, що розбіжності між групами за величиною середніх значень F1 статистично значимі на дуже високому рівні ($P < 0,000001$).

Таким чином, нами обґрунтовано ранжування станів здоров'я дітей, у відповідності із якими сформовано групи дослідження: $g00 > g01 > g10 > g11$.

Зауважимо також, що «Узагальнений стан запально-протизапальної системи» (F1) не корелює ні з яким із біометричних показників, окрім ІМТ (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $R = -0,324$ ($P < 0,05$)). Тобто чим більше значення ІМТ, тим більш вірогідно очікувати низьке значення F1, або навпаки. Таким чином, ІМТ може слугувати діагностичним показником щодо «Узагальненого стану запально-протизапальної системи» у дітей у віці 8–10 років, хоча й слабкої прогностичної сили.

Отже, в результаті комплексного функціонального й лабораторного обстеження виявлені статистично значимі розбіжності в показниках ФЗД, а саме у ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ. У дітей із НадМТ ці показники були значно меншими. Показано, що при БА наявні суттєві зрушення процесів ПОЛ й ПЦ: підвищення показників пероксидації ліпідів, ПЦ, пригнічення показників АОЗ. При БА на фоні НадМТ пошкоджуючий ефект ПОЛ при НадМТ здійснюється на рівні всього організму, посилюючи ефект ПОЛ й ПЦ на рівні мембран клітин респіраторного тракту, тим самим підтверджуючи теорію впливу «системного прозапального ефекту» на локальне запалення в бронхах.

3.4. Прогнозування погіршення перебігу й контролю бронхіальної астми у дітей із надмірною масою тіла

Найбільш інформативними для виявлення факторів ризику розвитку неконтрольованого перебігу БА є популяційні та сімейні дослідження, які поряд з молекулярногенетичним аналізом в останнє десятиліття набули поширення [54].

На підставі математичного моделювання методом багатофакторного аналізу систематизовано численні потенційні чинники, які впливають на перебіг БА, визначено їх прогностичну вагу й розроблено систему медикосоціального прогнозу погіршення перебігу й контролю БА у дітей.

Розроблено алгоритм прогнозування БА у дітей з НадМТ на підставі клініко-параклінічних особливостей: залежно від важкості перебігу та встановлення контролю над симптомами захворювання, з урахуванням предикторів, які їх визначають. Отримано 16 потенційних предикторів погіршення тяжкості перебігу й контролю БА у дітей з НадМТ із факторним навантаженням (ФН) трьох ступенів (рис. 3.9).

На ступінь тяжкості і рівень контролю БА найбільш вагомо впливають: збільшення ІМТ від рекомендованих вікових норм (ФН I 0,76), відносна жирова маса (ФН I 0,94), спадковість по алергічній патології (ФН I 0,74), НадМТ в віці до 1 року (ФН I 0,56), наявність супутнього атопічного дерматиту (ФН I 0,71), неадаптоване штучне вигодовування у віці до 1 року (ФН I 0,65). На сьогодні чіткі механізми взаємозв'язку збільшення ІМТ, відносної жирової маси тіла та погіршення перебігу й контролю БА не достатньо вивчені, однак відзначене поліпшення перебігу цього захворювання при ефективному лікуванні [124, 126]. Супутня алергічна патологія (атопічний дерматит, алергічний риніт) і БА нерідко можуть бути суміжною проблемою, і при ефективному її лікуванні можна добитися значного покращення контролю БА [22, 37]. Неадаптоване штучне вигодовування у грудному віці є не тільки фактором ризику виникнення БА у

ранньому віці, але й фактором ризику наявності НадМТ або ожиріння, що значно погіршує перебіг і контроль БА.

Серед інших чинників погіршення перебігу БА менш значимими є спадковість по НадМТ (ФН II 0,92), підвищення показників ПЦ (ФН II 0,76) та показників ПОЛ (ФН II 0,72), зниження показників АОЗ (ФН II 0,72), супутня інсектна алергія (ФН II 0,65), збільшення ОШ (ФН II 0,76).

Чинником розвитку важкої форми БА у дітей з НадМТ може бути порушення стереотипу харчування (ФН II 0,85). Воно проявляється не тільки в споживанні продуктів харчування, які є харчовими чинниками сенсibiliзації, але й харчування менше ніж 3 рази на день, перекушування, відсутність теплої рідкої їжі, великі проміжки часи між прийомами їжі.

Іноді БА використовується як засіб маніпуляції способом життя, тим самим обмежуючи свою фізичну активність, що погіршує контроль над захворюванням. Низька фізична активність у нашому прогнозуванні має ФН II 0,63. Крім того, активно вивчається здатність вищих кортикальних центрів впливати на синтез прозапальних цитокінів, що, можливо, дозволить зрозуміти взаємозв'язок психологічних проблем і поганого контролю астми у багатьох пацієнтів [82].

Найменш значимими факторами є стать (ФН III 0,54) та вік (ФН III 0,73). Астма дитячого віку (6-11 років) не асоційована з ризиком фатальних випадків при важкому перебігу БА, однак у цій віковій групі існує безліч доказів прогресування запалення та розвитку ознак ремоделювання бронхів, тому контроль БА в даній віковій групі є вкрай важливим.

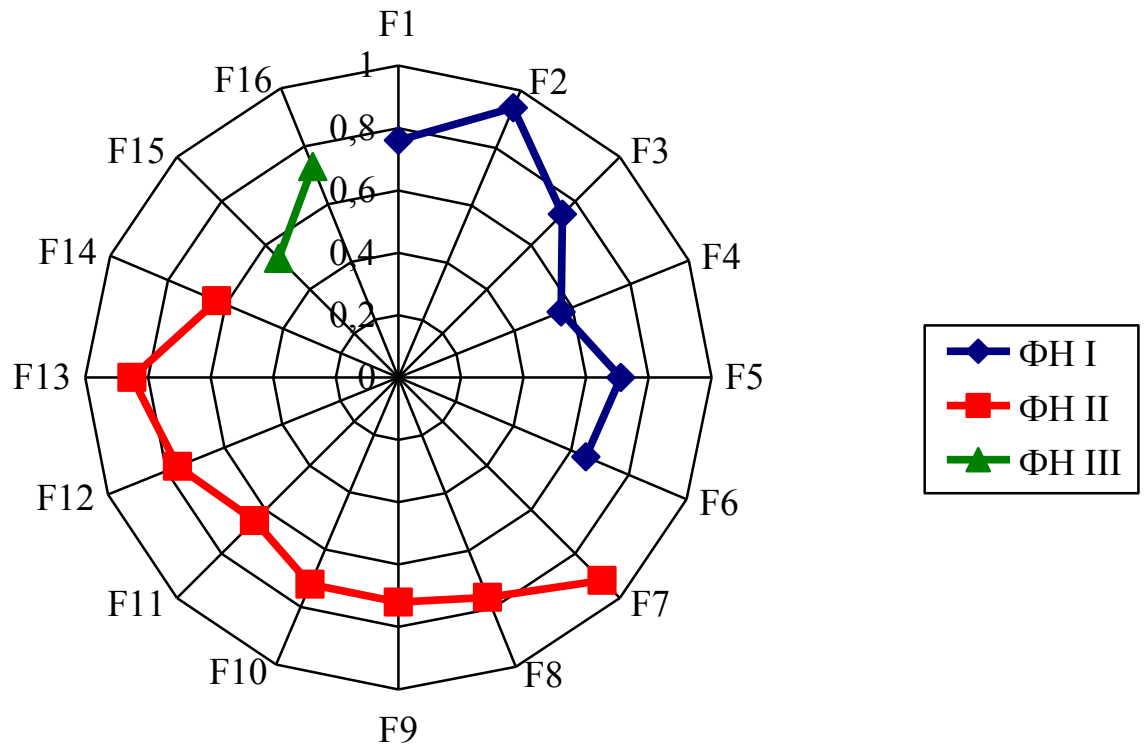


Рис.3.9 Результати факторного аналізу.

Примітка:

F1 – збільшення ІМТ, F2 – відносна жирова маса тіла, F3 – спадковість по алергічній патології, F4 – НадМТ у віці до 1 року, F5 – супутній atopічний дерматит, F6 – неадаптоване штучне вигодовування у грудному віці, F7 – спадковість по НадМТ, F8 – підвищення показників ПЦ, F9 – підвищення показників ПОЛ, F10 – зниження показників АОЗ, F11 – супутня інсектна алергія, F12 – збільшення ОШ, F13 – порушення стереотипу харчування, F14 – низька фізична активність, F15 – стать, F16 – вік.

Таким чином, БА – це мультифакторне захворювання, на формування якого впливають у сукупності генетична схильність і чинники навколишнього середовища. З метою прогнозування тяжкого перебігу й недостатнього контролю БА при НадМТ необхідно враховувати клініко-функціональні параметри, вплив навколишнього середовища, супутні захворювання, а також фактори спадковості.

В результаті проведених ретроспективних та проспективних досліджень дітей, хворих на БА, віком 6–11 років проаналізовано особливості анамнестичних, клініко-функціональних, біофізичних, лабораторних даних обстежених дітей у період загострення та період різного рівня контролю з урахуванням їх фізичного статусу. Проведене прогнозування погіршення перебігу та контролю БА у дітей з НадМТ. Отримані дані слугують підставою для розробки диференційованих схем відновлювального лікування дітей при БА на фоні НадМТ.

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Venger Y. Features of cytokine-mediated immunity in children with asthma on a background of overweight / Y. Venger // Journal of Health Sciences. — 2014. — Vol. 9, N 4. — P. 161—172.

2. Венгер Я. И. Клинические и функциональные особенности бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела / Я. И. Венгер // Семейная медицина. — 2014. — Т. 55, № 5. — С. 90—93.

3. Венгер Я. І. Оцінка стану вегетативної нервової системи у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням / Я. І. Венгер // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 100-річчю з дня народження К. Д. Двужильної. Одеса, 14–15 березня 2013 р. : тези доп. — Одеса : ОНМедУ, 2013. — С. 148.

4. Венгер Я. І. Особливості бронхіальної астми у дітей з ожирінням / Я. І. Венгер, В. І. Величко // Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Одеса, 1–2 лютого 2013 р. — Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2013. — С. 22. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

5. Венгер Я. І. Параклінічна характеристика підлітків з надмірною

масою тіла та ожирінням / В. І. Величко, Я. І. Венгер, І. М. Федчук, Т. В. Лучнікова // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали міжрег. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Харків, 28 березня 2013 р. — Харків, 2013. — С. 21—22. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

6. Венгер Я. І. Дослідження вентиляційної функції легень у дітей із бронхіальною астмою на фоні надмірної маси тіла / В. І. Величко, Я. І. Венгер, О. В. Решетило // Медична наука-2013 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Полтава, 29 листопада 2013 р. — Полтава : ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», 2013. — С. 13—14. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

7. Венгер Я. І. Рівень контролю над бронхіальною астмою у хворих дітей з надмірною масою тіла / В. І. Величко, Я. І. Венгер, Г. О. Данильчук, С. Ф. Коваленко // Медичні перспективи. — 2014. — Т. XIX, № 2, ч. 1. — С. 91—92. (От науки к практике : Украин. науч.-практ. конф. по семейной медицине. Днепропетровск, 29–30 мая 2014 г.) *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

8. Венгер Я. І. Особливості функціонального стану вегетативної нервової системи у дітей із бронхіальною астмою на фоні надмірної маси тіла / В. І. Величко, Я. І. Венгер, О. В. Саїд, Г. О. Данильчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — Т. 20, № 1. — С. 153. (Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря : наук.-практ. Всеукр. конф. з міжнар. участю. Тернопіль, 19 травня 2014 р.) *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

9. Венгер Я. І. Особливості фенотипу бронхіальної астми у дітей з

надмірною масою тіла / Я. І. Венгер, В. І. Величко, Н. В. Шишкіна, Г. О. Данильчук, В. І. Синенко // Поліморбідні стани у практиці сімейного лікаря : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль, 27 лютого 2014 р. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. — С. 59—61. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

10. Venger Y. Features of lipid metabolism and free radical lipid oxidation processes in overweight patients / V. Velychko, Y. Venger, O. Said // *Medicina alternativ: fiziologie clinic și metode de tratament.* — 2014. — N 1. — P. 5—9. *(Дисертантом проведено ретроспективний аналіз, здійснено статистичну обробку й узагальнення отриманих даних.)*

РОЗДІЛ 4

ВІДНОВНА ТЕРАПІЯ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

У даному розділі наведено обґрунтування обраних схем відновної терапії дітей при БА на фоні НадМТ в середньому та пізньому періоді реабілітації.

Лікування БА у дітей як в Україні, так і в європейських країнах, згідно міжнародних рекомендацій, складається із базової ступінчастої терапії, яка в основному враховує інгаляційні глюкокортикостероїди, антагоністи лейкотриєнових рецепторів та агоністи β -адренергічних рецепторів. Однак у дітей з надмірною масою тіла не враховується надлишок жирової тканини, як одної із причин резистентності до протизапальної терапії.

На підставі отриманих даних, враховуючи загальновідомі патогенетичні механізми й особливості БА й НадМТ в обстежених дітей, проведено розробку комплексної реабілітації із застосуванням заходів неспецифічної корекції. Неспецифічна корекція передбачала: рекомендації з організації раціонального режиму дня відповідно до віку дитини, дієтотерапію з виключенням із раціону продуктів харчування з високим вмістом жиру і легкозасвоюваних вуглеводів, регулярні дозовані фізичні навантаження, та ПНЖК Омега-3.

Необхідно відмітити, що дітям віком від 6 до 11 років дуже важко самим змінювати свою поведінку відносно стилю життя. Для таких змін потребується не тільки втручання та нагляд батьків, але й доказова мотивація, краще в ігровій або цікавій для дитини формі.

В нашому дослідженні виявлені порушення у стереотипі харчування у $(72 \pm 2,4)\%$ дітей з БА на фоні НадМТ. Значна кількість обстежених дітей обох груп звикли їсти лише двічі на день, серед 6–7-річних їх було $(35,7 \pm 1,2)\%$. З віком кількість дітей, що не обідали протягом дня, дещо зменшилася, але багато з них мали проміжки між прийомами їжі, які перевищували 4–5 год.,

або харчувалися всухом'ятку. Другий сніданок та полуденок споживали не більше $(8,2 \pm 3,4)$ % дітей з БА на фоні НадМТ (проти $(45,3 \pm 4,4)$ % здорових дітей).

Тому першим кроком відновної терапії дітей з БА на фоні НадМТ було формування правильного стилю харчової поведінки, для якого виконувалися такі рекомендації:

1. Дієта на першому етапі лікування виключила з раціону дитини 2–3 найулюбленіших і найбільш висококалорійних продукти, зменшення прийому продуктів середньої калорійності, що дозволить уникнути «дієтичної депресії», яка обов'язково виникає при різкій зміні звичного стилю харчування.

2. Зменшення разового об'єму страви при співвідношенні білків : жирів : вуглеводів як 1 : 0,7 : 4. Питома вага білка тваринного походження в раціоні дітей молодшого шкільного віку – 60–65 % від його загальної кількості (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Потреба в білках, жирах, вуглеводах у дітей з НМТ та ожирінням

Вік, роки	Енергія, ккал	Білки, г		Жир, г		Вуглеводи, г
		всього	тваринні	всього	рослинні	
6–11	2000–	68–	44–	68–	10–	272–
	2300	79	47	79	16	315

3. Оптимальний режим харчування школярів протягом дня: 5-кратний прийом їжі з інтервалами між прийомами 3–3,5 год. Сніданок повинен становити 25 %, 2-й сніданок – 10 %, обід – 30 %, полуденок – 15 % і вечеря – 20 %. Дробове харчування щонайкраще відповідає одному з принципів терапії НМТ: «Якщо хочеш схуднути, ніколи не доводь себе до сильного голоду».

4. Настійливо рекомендувати не їсти на ходу: з рук, стоячи і т. д. Слід виробити у дитини звичку їсти в певний час, в одному і тому ж місці, за добре сервірованим столом, у кімнаті, а не на кухні. Бажано поступово виробити певний ритуал прийому їжі, який би розвивав і задовольняв естетичні запити дитини і перешкоджав непомітному, машинальному переїданню.

5. Усі харчові обмеження дитини обов'язково поширити на всю її сім'ю. У хаті в жодному разі не слід тримати продукти, які заборонені дитині. Дотримання цієї рекомендації дає змогу знизити вираженість екстернальної харчової поведінки, уникнути непотрібної напруженості в родині і зробити близьких не пасивними спостерігачами, а однодумцями й активними учасниками процесу схуднення дитини.

6. Потрібно спробувати перервати у дитини звичний стереотип – заспокоюватися, приймаючи їжу. Щоб зменшити прояви емоціогенного харчової поведінки, слід навчити дитину розрізняти стан голоду й емоційного дискомфорту, потім запропонувати відмінні від прийому їжі способи розслаблення. Це можуть бути фізичне навантаження, автогенне тренування, розмова за телефоном, музика, в'язання, шиття, прогулянка, душ, ванна, танці тощо.

7. Крім того, враховуючи високу поширеність харчового генезу БА дієту будували на вилученні виявлених етіологічних, а також і облігатних харчових алергенів.

Існує помилкова думка, що хворі БА повинні обмежувати ФА, тим самим попереджуючи погіршення перебігу хвороби. В результаті зниження рівня ФА негативно впливає на гармонійний фізичний розвиток дітей. Низька ФА призводить до зменшення енергозатрат організму дитини і, як наслідок, до набору зайвої ваги, а НадМТ у свою чергу погіршує перебіг БА, спонукає до зменшення ФА, тим самим замикаючи «порочне коло».

Відповідно до опитувальників, рівень ФА у дітей II групи в більшому ступені був низький (78,3 %), високий рівень ФА взагалі не визначався. В

I групі рівень ФА в основному був низький (55,6 %), а високий – тільки у 7 дітей 6–8 років (6,1 %) (рис. 4.1).

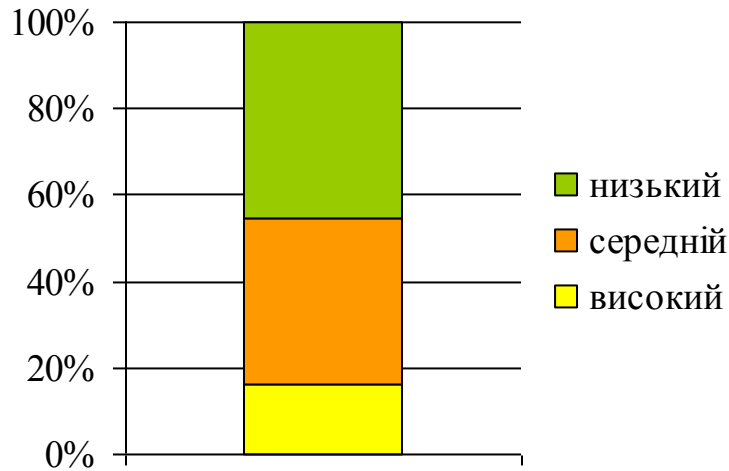


Рис. 4.1 Рівень фізичної активності дітей з бронхіальною астмою на фоні надмірної маси тіла (за даними опитувальників)

За даними крокоміру, ФА у дітей з БА на фоні НадМТ не перевищувала 7 тис. кроків на добу у всіх вікових групах, що є достовірно низькими показниками згідно рекомендованих норм ВООЗ (рис. 4.2).

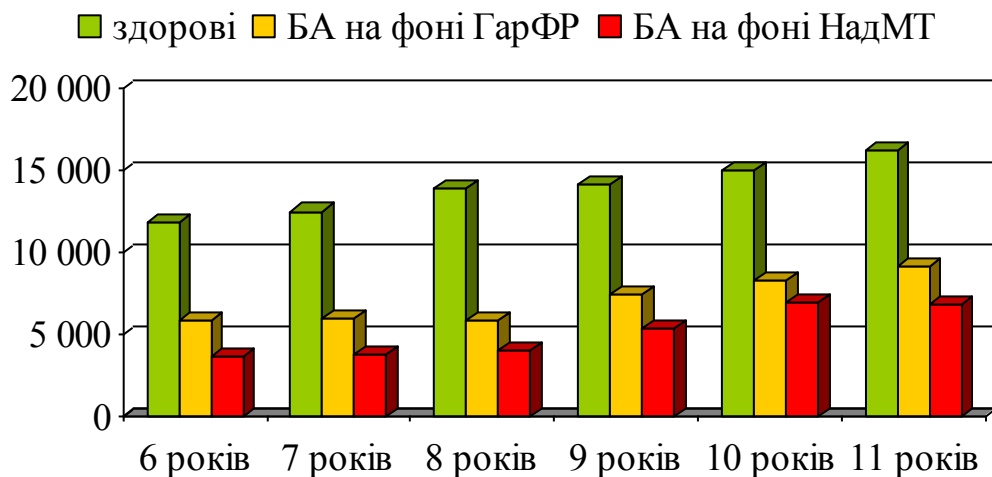


Рис. 4.2. Рівень фізичної активності дітей з бронхіальною астмою на фоні надмірної маси тіла (за даними крокоміру)

На думку більшості науковців, адаптоване контрольоване фізичне навантаження є необхідною частиною повсякденного життя хворих на БА, що здатне вирішити їх соціальну інтеграцію. Тому в ході роботи були розроблені рекомендації щодо фізичних навантажень дітей з БА на фоні НадМТ (табл. 4.1).

Необхідно відмітити, що перед призначенням збільшення фізичного навантаження дітям визначалася гіперреактивність бронхів при проведенні провокаційного тесту з фізичним навантаженням. По результатам тесту в групу виключення входили діти, ОФВ1 яких знижався більш ніж на 10 %.

Таблиця 4.1

Рекомендації щодо фізичних навантажень дітей 6–11 років із надмірною масою тіла в залежності від ступеня контролю бронхіальної астми в основних періодах реабілітації

	Частково контрольована	Контрольована
1	2	3
Період реабілітації	Середній (в післянападному періоді БА)	Пізній (підтримуючий)
Етап	Стаціонарний Амбулаторний	Амбулаторний
Тип ФА	Функціональний	Тренувальний
Форма	Дихальна гімнастика. Лікувальна гімнастика: - дихальні вправи з подовженим видихом, - вправи на розслаблення м'язів пояса верхніх кінцівок і для зміцнення м'язів черевного преса; - діафрагмальне дихання, тощо; Ходьба помірним кроком (від 5–6 тис. кроків за день до 8–10 тис.)	Гігієнічна ранкова гімнастика. Лікувальна гімнастика. Ходьба прискореним кроком (від 8-10 тис. кроків за день до 12-13 тис.). Додатково дозовані заняття плаванням, греблею, катанням на лижах, ковзани, волейбол, баскетбол, танці.

Продовження табл. 4.1

1	2	3
Тривалість, Частота	Дихальна гімнастика: 5–10 хвилин, щодня. Лікувальна гімнастика: 20–30 хвилин, щодня; Дозована ходьба: від 30 до 60 хвилин щодня	Гігієнічна ранкова гімнастика: 20 хвилин, щодня. Лікувальна гімнастика: 20–30 хвилин, щодня. Дозована ходьба: від 60 до 120 хвилин щодня. Додатково заняття в спортивних секціях 2–3 рази на тиждень.
Темп	Помірний, середній	Середній, прискорений
Вихідне положення для вправ	Сидячи, стоячи з опорою на стілець, стоячи	Стоячи

Враховуючи той факт, що постнавантажувальний бронхоспазм характерний для більшості дітей з БА, особливо при недостатньому контролі захворювання, було рекомендовано ведення щоденника. У щоденник фіксувалися фізичні вправи, самопочуття під час і після тренувань, показання пікфлуометра, частота використання інгалятора під час занять. Це дозволило розробити індивідуальну програму занять і добитися добрих результатів.

Російська національна програма «Бронхіальна астма у дітей. Стратегія лікування та профілактика» рекомендує раціональне харчування і профілактику НадМТ. Показано, що застосування Омега-3 ПНЖК, особливо в комбінації з елімінаційними заходами, може істотно зменшити симптоми БА і поліпшити якість життя пацієнтів.

У патогенезі БА й НадМТ важлива роль належить метаболітам арахідонової кислоти. Вони здатні активувати процеси вільно-радикального окислення, системний прозапальний ефект і посилювати бронхоконстрикцію (М. Н. Захарова, 2013). Омега-3 ПНЖК завдяки конкурентним відносинам з арахідоновою кислотою сприяють зниженню показників ПОЛ та підвищенню показників АОЗ, тим самим здійснюючи протизапальний і бронходилатуючий ефекти (В. Д. Лук'янчук, 2011, О. Д. Немятих, 2009).

Це створює підстави для можливості їх використання при БА на фоні НадМТ. У нашому дослідженні дітям з БА на фоні НадМТ додатково до базисної терапії, гіполіпідемічної дієти, дозованого фізичного навантаження призначали ПНЖК Омега-3 у кількості 85,5 мг, яка міститься у капсулі 285 мг риб'ячого жиру, один раз на добу, щодня, курсом 3 міс., 2 курси на рік.

Таким чином, ґрунтуючись на виявлених клініко-патогенетичних особливостях при БА у дітей з НадМТ на підставі порушення стереотипу харчування, зниження фізичної активності та суттєву активацію процесів пероксидації ліпідів поряд з дисбалансом цитокінового складу, запропоновано схему відновлювального лікування шляхом призначення дієти, контрольованого фізичного навантаження, Омега-3 ПНЖК додатково до базисного лікування в період середньої та пізньої реабілітації.

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Венгер Я. І. Особливості діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла : метод. рекомендації МОЗ України / укл. : В. І. Величко, О. В. Зубаренко, Я. І. Венгер, О. В. Решетило. — К., 2015. — 22 с. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів).*

2. Венгер Я. І. Рівень фізичної активності дітей з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла / В. І. Величко, Я. І. Венгер, С. Ф. Коваленко, Н. В. Шишкіна // Сімейна медицина. — 2013. — Т. 48, № 4. — С. 163. *(Актуальні проблеми сімейної медицини в Україні : наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Київ, 24 жовтня 2013 р.) (Дисертантом проведено ретроспективний аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалів, сформульовано висновки.)*

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДНОВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

В даному розділі проаналізовано динаміку клініко-параклінічних показників дітей з БА на фоні НадМТ, доведена ефективність запропонованої відновної терапії.

Оцінюючи ефективність відновлювальної терапії «базисна+дієта+фізичне навантаження» у дітей з БА на фоні НадМТ, потрібно відмітити той факт, що більшість дітей ($84,4 \pm 3,6$ %), які застосовували для контролю крокомір, залюбки виконували денну норму подолання необхідної відстані, тільки незначна кількість дітей відмовлялася збільшувати фізичні навантаження. Крім того, у дослідницьких групах легко було контролювати індивідуальне збільшення фізичної активності за допомогою крокоміра. Слід зазначити, що за місяць змогли об'єктивно збільшити фізичну активність до рекомендованої норми кроків більшість дітей – ($68,7 \pm 4,3$ %).

В нашому дослідженні показано, що рекомендовані фізичні навантаження у дітей при БА на фоні НадМТ сприяють зниженню ІМТ (рис. 5.1) та є ефективним методом зменшення маси тіла ($RR=0,41$; $RRR=0,47$; $NNT=3,6$; ДІ 95 % 3,2-4,3).

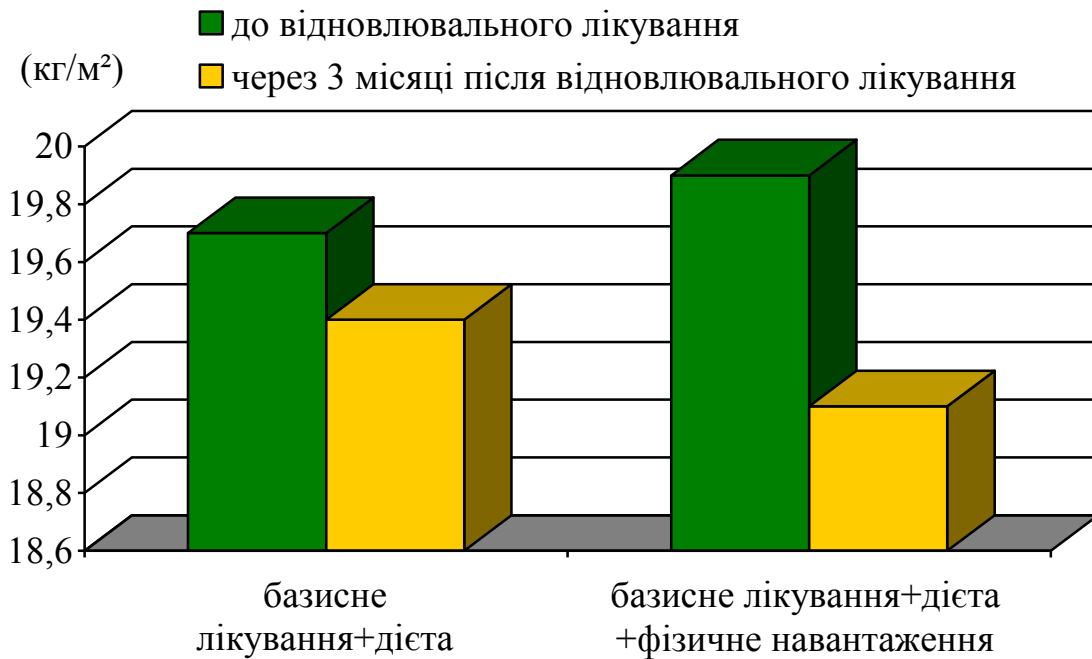


Рис. 5.1. Динаміка індексу маси тіла у дітей з бронхіальною астмою на фоні надмірної маси тіла при збільшенні фізичної активності

За даними, зображеними на 5.1, дітям II групи вдалося знизити масу тіла і відповідно ІМТ вже через 3 міс. стабільних фізичних навантажень ($p < 0,05$). У I групі достовірного зниження ІМТ не відбулося, в основному через відсутність мотивації та внаслідок несистематичності фізичних навантажень.

Крім того, на фоні зниження маси тіла наставало поліпшення контролю БА більш достовірно в II групі ($56,6 \pm 1,5$ %), ніж у I групі ($47,3 \pm 3,2$ %) порівнянно з часткою астма-контролю до відновлювального лікування ($42,4 \pm 2,1$ %) (рис. 5.2). Ефективність методу висока ($RR=0,36$; $RRR=0,44$; $NNT=4,1$; ДІ 95 % 3,8–4,4).

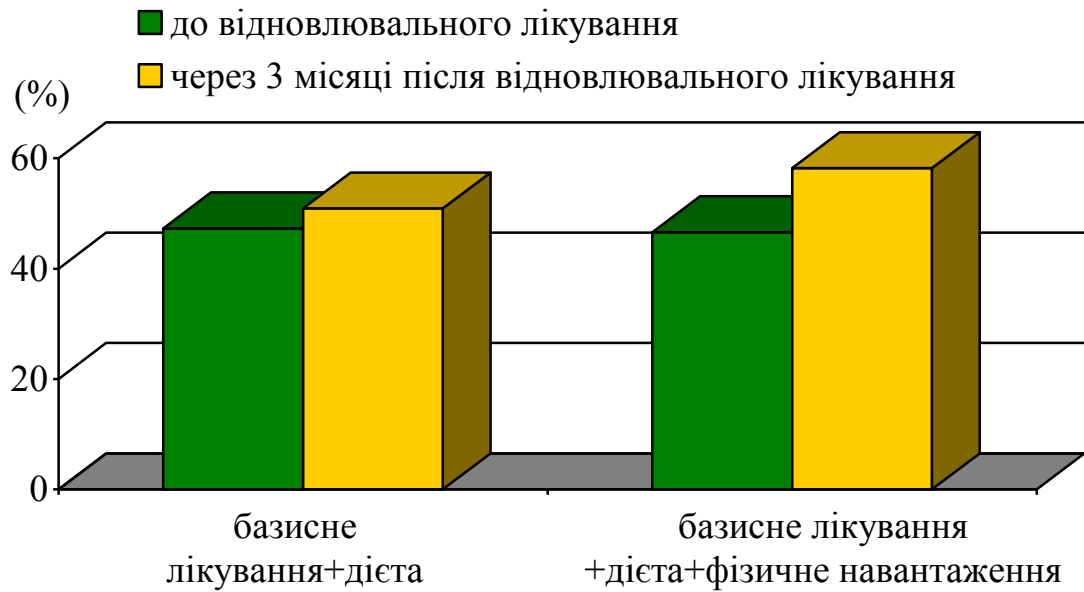


Рис. 5.2. Частка дітей з астма-контролем на фоні надмірної маси до та після відновлювального лікування

У результаті оцінки ефективності відновлювальної терапії «базисна+дієта+фізичні навантаження+Омега-3 ПНЖК» дітей з БА на фоні НадМТ було встановлено, що III група, яка отримувала комплексну реабілітацію із застосуванням дієти, контрольованих дозованих фізичних навантажень й Омега-3 ПНЖК, мала найкращі результати реабілітації. Встановлена позитивна динаміка по зниженню ІМТ (рис. 5.3) ($RR=0,58$; $RRR=0,56$; $NNT=2,9$; ДІ 95% 2,1-3,8) та підвищенню астма-контролю (рис. 5.4) ($RR=0,48$; $RRR=0,61$; $NNT=3,6$; ДІ 95% 3,1-3,9) більш достовірна ($p<0,05$), ніж у I та II групах.

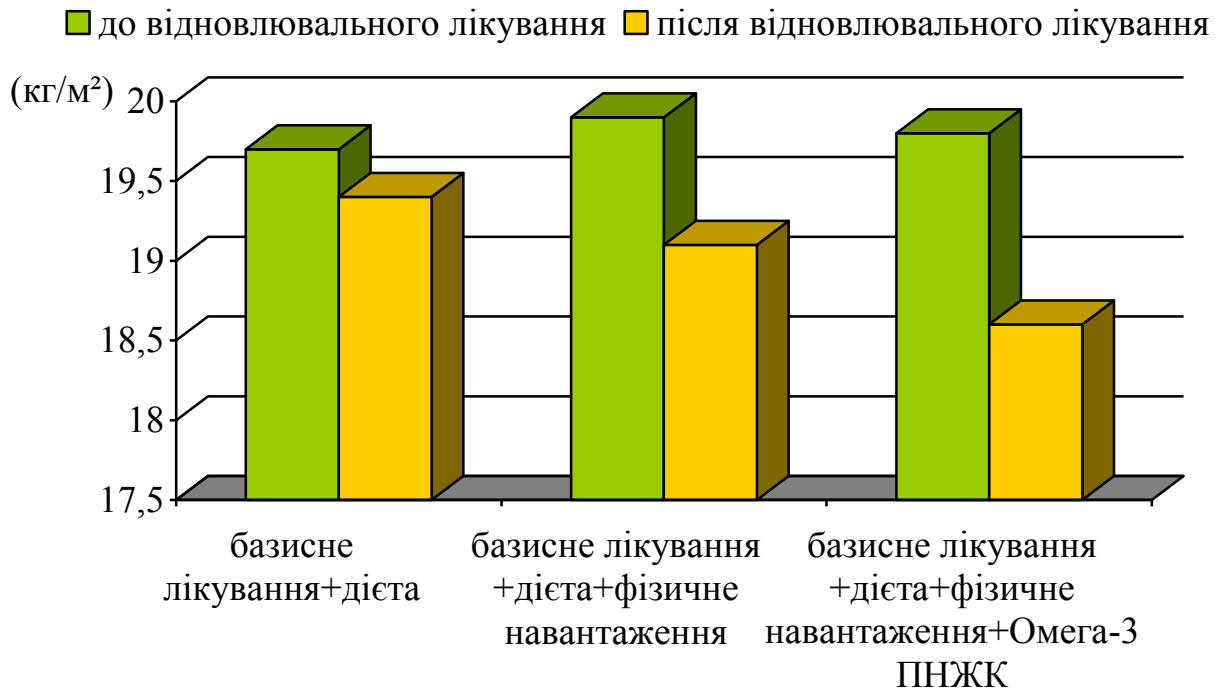


Рис. 5.3. Динаміка індексу маси тіла у дітей з бронхіальною астмою на фоні надмірної маси тіла при застосуванні комплексної програми

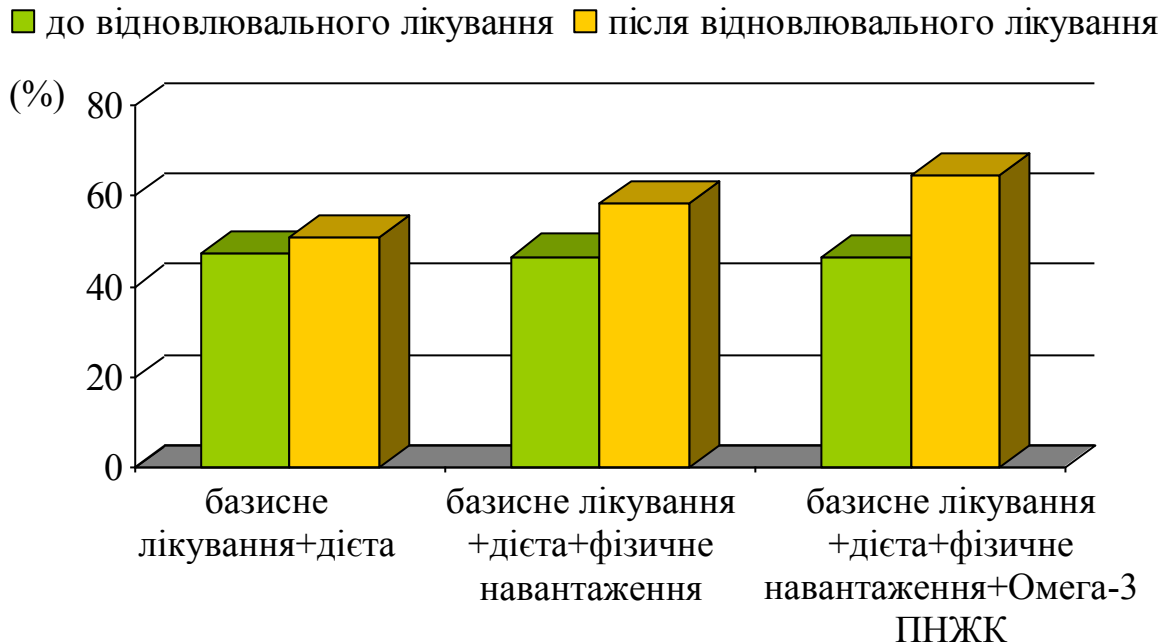


Рис. 5.4. Частка дітей з астма-контролем на фоні надмірної маси тіла до та після відновлювального лікування.

Для більш точного порівняння ефективності запропонованої відновлювальної терапії цікаво було оцінити не тільки дані фізичного

статусу й клініко-функціональні показники, а й вплив реабілітації на систему ПОЛ-АОЗ й ПЦ.

Враховуючи односпрямований характер впливу НадМТ й БА на показники ПОЛ, АОЗ і ПЦ, для узагальнення та порівняння показника ефективності лікування використовувалися середні значення акумулюючої змінної F1 у формі відносного зсуву центральної тенденції.

Застосування F1 дозволяє узагальнити оцінку ефективності лікування у формі відносного зсуву $\Delta X\%$ за даними таблиці (табл. 5.1):

1) ефективність терапії («базисна + дієта + фізичні навантаження»):

$$\Delta X\% = 100 \cdot (X5 - X4) / X4 = (-0,103 + 0,915) / 0,915 = 0,89 \quad (5.1).$$

2) ефективність «базисна + дієта + фізичні навантаження + Омега-3 ПНЖК»-терапії:

$$\Delta X\% = 100 \cdot (X7 - X6) / X6 = (1,133 + 0,907) / 0,907 = 2,25 \quad (5.2).$$

Таким чином, можна оцінити перевагу «базисна+дієта+фізичні навантаження+Омега-3 ПНЖК»-терапії за величиною відношення оцінок ефективності: $2,25/0,89 = 2,53$ – тобто, ефективність «базисна+дієта+фізичні навантаження+Омега-3 ПНЖК»-терапії приблизно у 2,5 рази вища за ефективність терапії «базисна + дієта + фізичні навантаження».

Як можна бачити за даними таблиці (табл. 5.1) або діаграми (рис. 8), середні значення «Інтегральної оцінки рівноваги запально-протизапальних процесів» (F1) у варіанті дослідження «Здорові» (контроль) є найвищими (1.88 ± 0.16 у.о.). Тобто рівновага процесів ПОЛ-АОЗ зміщена у бік переважання АОЗ, що є позитивною ознакою стану запально-протизапальної системи.

Таблиця 5.1

Середні значення «Інтегральної оцінки рівноваги запально-протизапальних процесів» (F1) у варіантах дослідів

Група і варіант	Код варіанту	Значення F1
Здорові	X1	1.880±0.164
НадМТ	X2	0.289±0.177
БА	X3	-0.226±0.215
БА+НадМТ (базисне+дієта) до лікування	X4	-0,90±0,19
БА+НадМТ (базисне+дієта) після лікування	X5	-0,38±0,25
БА+НадМТ (базисне+дієта+фізичні навантаження) до лікування	X6	-0.915±0.192
БА+НадМТ (базисне+дієта+фізичні навантаження) після лікування	X7	-0.103±0.255
БА+НадМТ (базисне+дієта+фізичні навантаження+Омега-3 ПНЖК) до лікування	X8	-0.907±0.203
БА+НадМТ (базисне+дієта+фізичні навантаження+омега-3 ПНЖК) після лікування	X9	1.133±0.368

Найбільш виразно результати лікування виглядають на діаграмі середніх значень акумулюючої змінної F1 (рис. 5.5) за даними табл. 5.1:

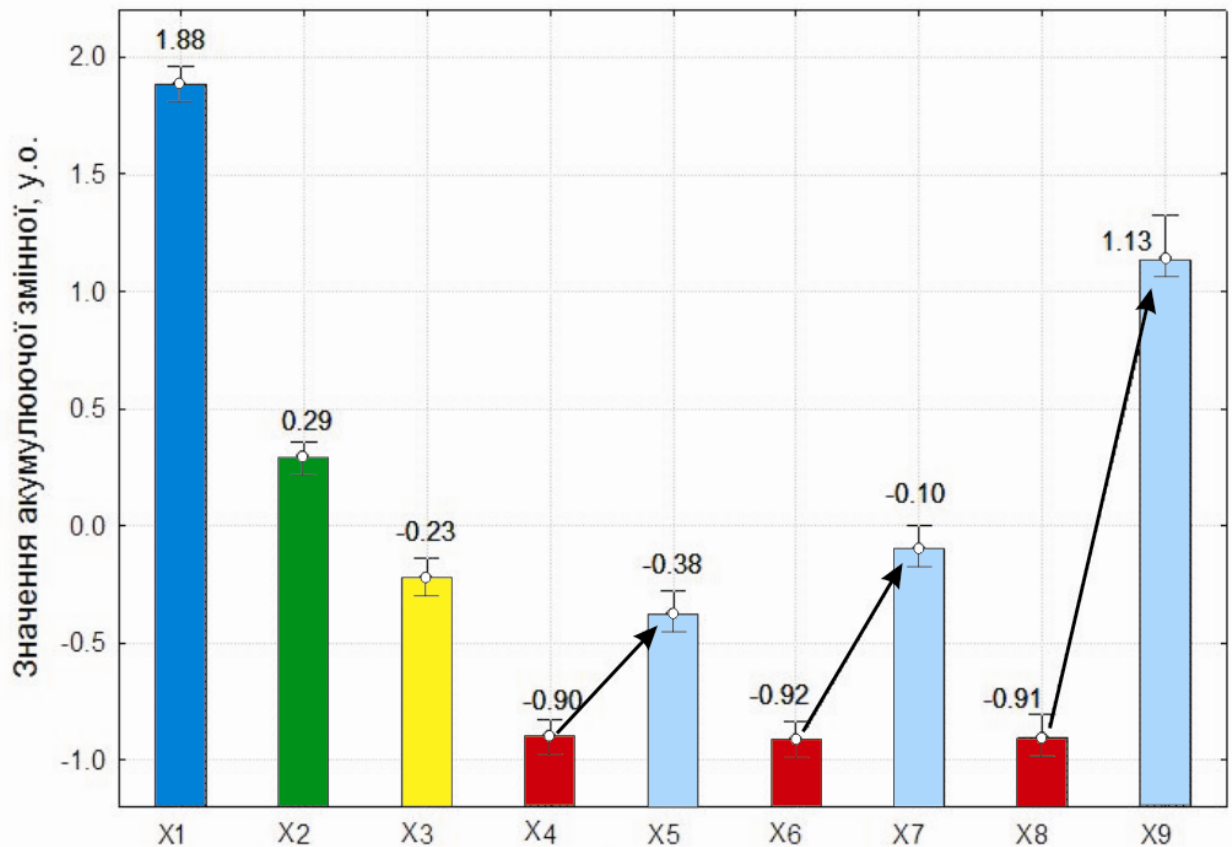


Рис. 5.5. Середні значення акумулюючої змінної F1

Примітки: X1 – здорові; X2 – НадМТ; X3 – БА; X4 – БА + НадМТ до відновлювального лікування («базисне+дієта»); X5 – БА + НадМТ після відновлювального лікування («базисне+дієта»); X6 – БА+ НадМТ до відновлювального лікування («базисне+дієта+ фізичні навантаження»); X7 – БА+ НадМТ після відновлювального лікування («базисне+дієта+фізичні навантаження»); X8 – БА + НадМТ до відновлювального лікування («базисне+дієта+фізичні навантаження+ Омега-3 ПНЖК»); X9 – БА+ НадМТ після відновлювального лікування («базисне+дієта+ фізичні навантаження+ Омега-3 ПНЖК»).

Наявність БА або НадМТ характеризуються зсувом рівноваги запально-протизапальних процесів на нижчі рівні, причому стан інтегральної оцінки ПОЛ-АОЗ у дітей із НадМТ ще є вищим від нуля, тоді як стан дітей із БА характеризується вже негативною оцінкою F1. Тобто при захворюванні

на БА активність окислювальних процесів переважає над активністю системи захисту.

Найнижчими є значення інтегрального показника ПОЛ-АОЗ у дітей із поєднаною патологією (БА+НадМТ) до початку лікування ($-0,91 \pm 0,13$ у.о.), що вказує на переважання процесів ПОЛ над активністю системи АОЗ.

Розбіжність середніх значень «Інтегральної оцінки рівноваги запально-протизапальних процесів» (F1) між здоровими і хворими дітьми до лікування є значущою на високому рівні статистичної значущості $P < 0.000001$.

Усі схеми лікування позитивно позначилися на стані системи ПОЛ-АОЗ дітей із поєднаною патологією – в усіх варіантах лікування спостерігали зсув рівноваги у бік АОЗ, проте у різній мірі.

Віддалену ефективність запропонованого комплексу відновлювальної терапії оцінювали на підставі лонгітудинального спостереження 20 хворих, які лікувалися за запропонованою комплексною програмою (основна група). Для порівняння паралельно обстежували 20 дітей, які додатково до базового лікування отримували запропоноване фізичне навантаження і дієту (група порівняння 1) та 15 дітей, які отримували традиційне базисне лікування з дієтою (група порівняння 2). Отримана позитивна динаміка за віддаленими результатами впродовж 1 року спостереження довела ефективність запропонованої програми в поліпшенні астма-контролю ($RR=0,56$; $RRR=0,67$; $NNT=2,8$; ДІ 95 % 2,5-3,0). Катамнестичне спостереження зафіксувало зменшення кількості звернень до лікаря з приводу загострень БА у дітей основної групи до 2,3 раза на рік проти 2,9 раза на рік у дітей порівняльної групи 1 ($p < 0,05$) і 4,1 раза на рік у дітей з групи порівняння 2 ($p < 0,05$). У групі порівняння 2 позитивна динаміка була менш вираженою, нормалізація маси тіла відбулася у $(26,7 \pm 5,0)$ % дітей проти $(65,0 \pm 10,0)$ % дітей групи порівняння 1 ($p < 0,05$), і $(75,0 \pm 10,0)$ % дітей основної групи ($p < 0,05$). Частота збільшення маси тіла у дітей з НадМТ групи порівняння 2 була в 3,1 раза вищою, ніж у дітей порівняльної групи 1 ($(46,7 \pm 6,7)$ % й $(15,0 \pm 5,0)$

відповідно, $p < 0,05$) і в 4,7 рази вищою, ніж у дітей основної групи ($(46,7 \pm 6,7) \%$ й $(10 \pm 5,0) \%$ відповідно, $p < 0,05$) (рис. 5.6).

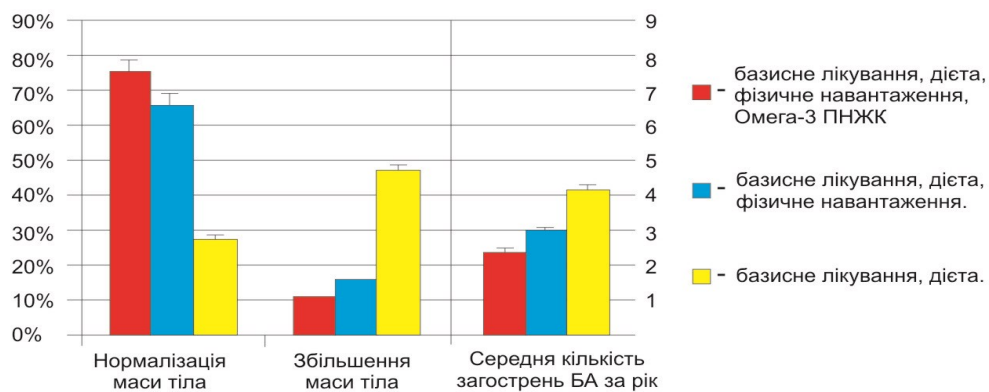


Рис.5.6. Результати катamnестичного спостереження в обстежених дітей через 1 рік

- 1 – нормалізація маси тіла у дітей з НадМТ;
- 2 – збільшення маси тіла у дітей з НадМТ;
- 3 – нормалізація показників ФЗД;
- 4 – середня кількість загострень БА за рік.

Таким чином, ефективність схем відновлювальної терапії при БА на фоні НадМТ із застосуванням дієти (з включенням Омега-3 ПНЖК) та дозованого контрольованого фізичного навантаження в періоді середньої та пізньої реабілітації БА підтверджена безпосередніми та віддаленими результатами клініко-лабораторного спостереження дітей, хворих на БА.

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Пат. 92600 Україна, МПК (2006.01) А61К 35/60 Спосіб лікування бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла / Величко В. І., Венгер Я. І., Шишкіна Н. В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. — № у 2014 02842 ; заявл. 21.03.2014 ; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16. — 2 с.

(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретацію результатів).

2. Венгер Я. І. Використання Омега-3 поліненасичених жирних кислот у дітей з різною соматичною патологією / Я. І. Венгер, В. І. Величко // Наукові дослідження — теорія та експеримент'2013 : матеріали 9-ї міжнар. наук.-практ. конф. Полтава, 29–31 травня 2013 р. — Полтава, 2013. — Т. 4. — С. 19—22. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, сформульовано висновки.)*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на те, що БА є захворюванням, яке активно вивчається протягом багатьох років в усьому світі, залишаються невирішеними проблеми відсутності контролю над симптомами, також удосконалюються патогенетично обґрунтовані підходи до ведення таких пацієнтів. Вивчення ефективності стандартних схем протизапальної терапії виявило відсутність стійкої позитивної динаміки, як клінічної, так і функціональної, практично у 30 % пацієнтів, хворих на БА. Однією з причин резистентності до протизапальної терапії може бути наявність супутньої патології, що обтяжує перебіг БА, знижує ефективність терапії та погіршує прогноз захворювання.

Серед супутніх ендокринних захворювань у хворих БА провідне місце займає НадМТ та ожиріння. На сьогоднішній день у світі накопичений достатній обсяг наукових даних, які підтверджують наявність певного взаємозв'язку між БА та НадМТ. Серед фахівців дотепер немає єдиної думки, чи є це сполучення простим збігом, або ці стани пов'язані один з одним.

Передбачається, що в умовах НадМТ структурні елементи жирової тканини перебувають у стані наростаючої гіпертрофії та постійного оксидативного стресу, що обумовлює активацію вільнорадикального окислення в тканинах. Це призводить до підвищення синтезу таких прозапальних цитокінів, як ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. Тобто великі об'єми жирової тканини стають постійним джерелом продукції значних кількостей прозапальних цитокінів, що веде до формування та підтримки в організмі хронічного уповільненого запального процесу. При НадМТ воно посилюється надлишковим надходженням жирів і вуглеводів, а також гіпокінезією з її низьким рівнем біологічного окислення.

І хоча вважається, що ПЩ при астмі діють в основному локально, формуючи запальний процес безпосередньо в стінці дихальних шляхів, не виключено, що при супутній НадМТ присутні також елементи системного запалення. Вони збільшують ступінь запальної реакції та схиляють до більш

тяжкого і неконтрольованого перебігу хвороби. Тому видалося цікавим простежити взаємозв'язок патологічних процесів при НадМТ у поєднанні з БА у вигляді порушення обміну речовин на рівні організму (нестійкість астма-контролю) та на рівні клітин – порушення в системі ПОЛ-АОЗ та синтезі ПЦ.

Програми лікування та реабілітації БА саме у дітей з НадМТ недостатньо ефективні, тому що будуються без урахування фізичного розвитку дітей. В цьому напрямку є поодинокі дослідження дітей з БА на фоні ожиріння [131], а досліджень БА на фоні НадМТ немає, особливо це відноситься до групи дітей 6–11 років. Тому є необхідність в розробці комплексних реабілітаційних заходів, які можуть забезпечити довгочасний астма-контроль у дітей з НадМТ.

У зв'язку з цим метою роботи було підвищення ефективності лікування бронхіальної астми та оптимізація її прогнозу у дітей із БА шляхом вивчення клініко-патогенетичних особливостей та розробки індивідуалізованих схем реабілітації.

Під нашим спостереженням перебувало 115 дітей, хворих на бронхіальну астму, віком від 6 до 11 років, з них хлопчиків – 61 (53 %), дівчаток – 54 (47 %). Діагноз БА встановлювали згідно критеріїв GINA та національного протоколу. В ретроспективі також проведено аналіз диспансерних карт за 2014 рік (972 карти) дітей з БА. За рівнем фізичного розвитку діти з БА розподілилися на дві групи: I група з ГарФР (60 дітей) й II група з НадМТ (55 дітей). У групу порівняння входили 26 дітей з НадМТ. Контрольну групу склали 24 здорових дитини того ж віку з ГарФР.

Обстеження проводилося в періоді контролю БА різного рівня на амбулаторному етапі (n=115). Для порівняльної характеристики тяжкості загострення в залежності від фізичного статусу у 42 дітей обстеження проводилося в періоді загострення на стаціонарному етапі з подальшим амбулаторним наглядом після стабілізації стану.

Поряд із загальноклінічними, антропометричними показниками та

показниками функції зовнішнього дихання вивчали рівень фізичної активності, який оцінювався суб'єктивно за опитувальниками та об'єктивно за допомогою крокоміра (Omron HJ-320-E).

Крім того, для визначення стану запально-протизапальної системи вивчалися показники ПОЛ та АОЗ шляхом визначення активності МДА, ДК, КАТ і СОД методом О. М. Горячковського. Прозапальну цитокінову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій IL-6, IL-1 β та FNO- α хемілюмінісцентним імунним методом J. Phirtis.

Отримані результати були оброблені сучасними статистичними методами. Дотримувалися загальноприйнятого рівня статистичної значимості ($p \leq 0,05$).

Аналіз отриманих даних показав, що наявність НадМТ відбилася на ступені тяжкості БА, частоті і тривалості загострень. У групі дітей з НадМТ в ($4,2 \pm 0,3$) рази збільшувалося число випадків з тяжким перебігом БА, порівняно з групою дітей з ГарФР ($(11,8 \pm 5,0)$ % проти $(2,8 \pm 1,1)$ %, $p < 0,05$). Аналіз результатів проведеного у дітей тесту АСТ як показника контролю та якості життя показав, що $(36 \pm 5,2)$ % обстежених обох груп мають недостатньо контрольований перебіг БА. Серед них НадМТ мали $(70,7 \pm 7,4)$ % – діти I групи, що в 2,5 рази більше, ніж у пацієнтів II групи.

Із 42 дітей, які надійшли у клініку в періоді загострення, у 28 дітей (20 дітей (71,4 %) з ГарФР, 8 дітей (28,6 %) з НадМТ) загальний стан оцінювали як середнього ступеня важкості, у 12 дітей (5 дітей (41,6 %) з ГарФР, 7 дітей (58,4 %) з НадМТ) – важкий. Показники ФЗД, що характеризують об'ємні та швидкісні параметри у фазі загострення БА, були достовірно нижче у дітей з НадМТ, ніж у дітей з ГарФР, за винятком показника МОШ25, що відображає бронхіальну прохідність на рівні бронхів великого калібру. Функції зовнішнього дихання у спостережуваних дітей показали статистично значущі розбіжності в показниках форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду

(ОФВ1), пікової швидкості видиху. У дітей з НадМТ ці показники були достовірно нижчі, ніж у дітей з ГарФР. Встановлений кореляційний зв'язок середньої сили ІМТ з найбільш значимими параметрами ФЗД: ФЖЄЛ ($r=-0,58$; $p<0,05$), ОФВ1 ($r=-0,63$; $p<0,05$), ПШВ ($r=-0,56$; $p<0,05$). Вони перебувають у зворотній залежності від ІМТ. Такі дані свідчать про більш суттєве зниження ФЗД у пацієнтів з НадМТ в період загострення. Отримані дані співпадають з результатами попередніх досліджень при БА [30,120].

Отримані нами дані свідчать про те, що БА, асоційована з НадМТ, може розглядатися як особливий фенотип, який характеризується не тільки змінами клініко-функціональних показників, але й особливими патогенетичними механізмами. Для підтвердження цього факту нами був проаналізований стан системи ПОЛ-АОЗ та цитокінова ланка імунітету.

Виявлено, що обидва патологічні стани – і НадМТ, і БА – спричиняють односпрямовані зміни показників ПОЛ-АОЗ і ПЦ, що вивчалися в періоді часткового контролю: середній рівень показників АОЗ у дітей із НадМТ та БА знижується, а рівень показників ПОЛ і ПЦ – зростає. Виявлений зв'язок показників ПОЛ-АОЗ й ПЦ є високо статистично значимими ($p<0,001$).

Варіація активності провідних ферментів захисту від активних форм кисню (КАТ і СОД) протилежним чином пов'язана із варіацією інших показників, які у свою чергу утворюють досить тісну кореляційну плеяду. При цьому особливо сильно корельовані між собою СОД, ДК, FNO- α та IL-1 β . Узагальнена характеристика стану системи ПОЛ-АОЗ та ПЦ (F1) не корелює ні з яким із біометричних показників, окрім ІМТ – коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена $R= -0,324$ ($p<0,05$). Тобто чим більше значення ІМТ, тим менше значення F1. Таким чином, ІМТ може слугувати діагностичним показником, хоча й слабкої сили, по відношенню до оцінки стану ЗП-системи у дітей віком 6–11 років.

Крім того серед ПЦ найбільш реактивним показником є IL-1 β у сироватці крові. Наявність НадМТ підвищує рівень цього показника в 2,3 раза, а захворювання на БА – в 2,8 раза від рівня у крові здорових дітей.

Поєднання ж БА і НадМТ призводить до відхилення вмісту ІЛ-1 β від норми в 3,7 раза. Такі зміни показників ПЦ у дорослих з БА на фоні ожиріння були відмічені в роботі Е. Л. Лазуткіна (2011).

На ступінь тяжкості і рівень контролю БА найбільш вагомо впливають: ІМТ (ФН І 0,76), відносна жирова маса (ФН І 0,94), спадковість (ФН І 0,74), НадМТ в віці до 1 року (ФН І 0,56). Менш значимими є підвищення показників ПЦ (ФН ІІ 0,76) та показників ПОЛ (ФН ІІ 0,72), зниження показників АОЗ (ФН ІІ 0,72), низька фізична активність (ФН ІІ 0,63), порушення стереотипу харчування (ФН ІІ 0,85), збільшення ОШ (ФН ІІ 0,76). Найменш значимими факторами є стать (ФН ІІІ 0,54) та вік (ФН ІІІ 0,73).

На підставі отриманих даних, враховуючи загальновідомі патогенетичні механізми й особливості БА й НадМТ в обстежених дітей, проведено розробку комплексної реабілітації із застосуванням заходів неспецифічної корекції. Це передбачало: рекомендації з організації раціонального режиму дня відповідно до віку дитини, дієтотерапію з виключенням із раціону продуктів харчування з високим вмістом жиру і легкозасвоюваних вуглеводів, регулярні дозовані фізичні навантаження.

Відповідно до опитувальників, рівень ФА у дітей ІІ групи в більшому ступені був низький (78,3 %), високий рівень ФА взагалі не визначався. В І групі рівень ФА в основному був низький (55,6 %), а високий – тільки у 7 дітей 6–8 років (6,1 %). За даними крокоміру, ФА у дітей з БА на фоні НадМТ не перевищувала 7 тис. кроків на добу у всіх вікових групах, що є достовірно низькими показниками згідно рекомендованих норм ВООЗ. Схожі дані були отримані Н. Н. Каладзе в дослідженнях у 2008 році.

На думку більшості науковців, адаптоване контрольоване фізичне навантаження є необхідною частиною повсякденного життя хворих на БА, що здатне вирішити їх соціальну інтеграцію. Тому в ході роботи були розроблені рекомендації щодо фізичних навантажень дітей з БА на фоні НадМТ. Комплекс навантажень у вигляді дозованих, контрольованих крокоміром призначався дітям з БА на фоні НадМТ. Результати ефективності

застосування запропонованого комплексу фізичного навантаження в актуальному періоді в порівнянні з застосуванням тільки базисної терапії та дієти: зниження ІМТ (RR=0,41; RRR=0,47; NNT=3,6; ДІ 95 % 3,2-4,3), досягнення астма-контролю (RR=0,36; RRR=0,44; NNT=4,1; ДІ 95 % 3,8-4,4).

У нашому дослідженні дітям з БА на фоні НадМТ додатково до базисної терапії призначали: гіполіпідемічна дієту, дозоване фізичне навантаження та ПНЖК Омега-3 у кількості 85,5 мг, яка міститься у капсулі 285 мг риб'ячого жиру, один раз на добу, щодня, курсом 3 міс. Позитивний клінічний ефект був зафіксований вже після 3 місяців лікування (і наростав при тривалому застосуванні (RR=0,48; RRR=0,56 ; NNT=3,1). Збільшення позитивного клінічного ефекту запропонованої схеми комплексної реабілітації було зафіксоване вже після 3 місяців лікування (досягнення астма-контролю: RR=0,48; RRR=0,61; NNT=3,6; ДІ 95 % 3,1-3,9) і наростало при тривалому застосуванні (досягнення астма-контролю: RR=0,56; RRR=0,67; NNT=2,8; ДІ 95 % 2,5-3,0).

За величиною відношення оцінок ефективності в роботі показано, що ефективність комплексного застосування Омега-3 ПНЖК, дозованого фізичного навантаження і дієтотерапії у 1,7 раза вища за ефективність застосування фізичного навантаження й дієтотерапії та у 2,5 раза вища за ефективність застосування тільки фізичного навантаження, яка підтверджена безпосередніми та віддаленими результатами клініко-лабораторного спостереження дітей, хворих на БА на фоні НадМТ.

Таким чином, показники системи ПОЛ-АОЗ (МД, КАТ, ДК, СОД) й ПЦ (IL-1 β , IL-6, FNO- α) у сиворотці крові можна застосовувати у якості додаткового критерію діагностики активності хронічного запального процесу при БА у дітей з НадМТ, а включення в комплекс базисної терапії в середньому та пізньому періоді диференційованих схем реабілітації дозволяє знизити масу тіла, провести корекцію патофізіологічних порушень, знизити інтенсивність ПОЛ, ПЦ, підвищити дію складових АОЗ, тим самим підвищуючи ефективність астма-контролю дітей з БА.

ВИСНОВКИ

1. Бронхіальна астма посідає провідне місце серед «захворювань сторіччя» (поширеність серед дітей коливається в межах 5–10 %). Серед супровідних захворювань у хворих на бронхіальну астму одне з провідних місць посідають надмірна маса тіла та ожиріння (16–38 %), що погіршує ефективність лікувальних заходів. Тому нагальною є необхідність у розробці комплексних реабілітаційних заходів, які можуть забезпечити довготривалий астма-контроль у дітей з надмірною масою тіла.

2. У групі дітей з надмірною масою тіла у $(4,2 \pm 0,3)$ разів більшою є частка хворих із тяжким перебігом бронхіальної астми та у $(2,5 \pm 0,2)$ разів вищою кількістю дітей із неконтрольованим перебігом захворювання порівняно з групою пацієнтів із гармонійним фізичним розвитком.

3. Виявлено, що і бронхіальна астма, і надмірна маса тіла спричиняють односпрямовані зміни показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту і прозапальних цитокінів у періоді часткового контролю, зокрема, середній рівень показників антиоксидантного захисту знижується, а вміст показників перекисного окиснення ліпідів і прозапальних цитокінів зростає.

4. Виділено найвагоміші предиктори ризику погіршення перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла: індекс маси тіла (ФН І 0,76), надлишок відносної жирової маси (ФН І 0,94), спадковість за алергічними захворюваннями (ФН І 0,74), надмірна маса тіла у віці до 1 року (ФН І 0,56), наявність супровідного атопічного дерматиту (ФН І 0,71), неадаптоване штучне вигодовування у віці до 1 року (ФН І 0,65).

5. Індивідуалізований реабілітаційний комплекс при бронхіальній астмі у дітей з надмірною масою тіла, який включає додаткове призначення до базисної терапії гіполіпідемічної дієти із включенням 85,5 мг Омега-3 поліненасичених жирних кислот (курсом 3 міс. тричі на рік), дозоване контрольоване фізичне навантаження сприяють покращенню контролю бронхіальної астми в актуальному періоді (RR=0,48; RRR=0,61; NNT=3,6; ДІ 95 % 3,1–3,9) та у періоді катамнестичного спостереження (RR=0,56; RRR=0,67; NNT=2,8; ДІ 95 % 2,5–3,0).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою покращення лікувально-профілактичних заходів у дітей з БА на фоні НадМТ рекомендовано:

1. Проводити первинний скринінг НадМТ у дітей з БА за допомогою визначення ІМТ, ОШ, імпедансометрії для виявлення груп ризику погіршення перебігу захворювання.

2. Здійснювати вторинний скринінг обстеження дітей групи ризику (визначення стереотипу харчування за допомогою анкетування, показників фізичної активності за крокоміром, даних ПОЛ (МДА, ДК), АОЗ (КАТ, СОД), ПЦ (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α).

3. З урахуванням виявлених змін рекомендується схема реабілітації дітей з БА на фоні НадМТ, яка включає заходи неспецифічного та патогенетичного характеру:

— заходи неспецифічної спрямованості — корекція та дотримання здорового способу життя, контроль за антропометричними показниками, відносною жировою масою, дієта (гіполіпідемічна, з виключенням легкозасвоюваних вуглеводів) та дозовані, контрольовані за допомогою крокоміра фізичні навантаження;

— заходи патогенетичної спрямованості (з урахуванням показників запальних процесів) — додаткове до базисної терапії БА призначення 85,5 мг Омега-3 ПНЖК курсом 3 міс., не менш як тричі на рік.

4. Алгоритм нагляду дітей з БА на фоні НадМТ викладено у методичних рекомендаціях МОЗ України «Особливості діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянов А. П. Вегетативный гомеостаз и особенности адаптации у детей с ожирением / А. П. Аверьянов // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 21-26.
2. Аверьянов А. П. Ожирение в детском возрасте / А. П. Аверьянов, И. В. Болотова, С. А. Зотова // Лечащий врач. – 2010. - № 2. – С. 13-15.
3. Аверьянов А. П. Ожирение у детей и подростков : клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений / А. П. Аверьянов [Электронный ресурс] // Международный эндокринологический журнал. – 2009. - № 4 (22). – Режим доступа : http://www.mif-ua.com/archive/article_print/9506.
4. Аверьянов А. П. Диагностика ожирения у школьников : значение определения массы жировой ткани / А. П. Аверьянов, Н. В. Болотова, Е. Г. Дронова // Педиатрия. – 2003. - № 5. – С. 66-99.
5. Анохин М. И. Опыт спирометрической оценки бронхолитической пробы и провокационного нагрузочного теста у детей при контролируемой среднетяжелой бронхиальной астме / М. И. Анохин, Н. А. Геппе, Т. Г. Путятко // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. – 43-47.
6. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 2003. – 319 с.
7. Балаболкин И. И. Значение генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, О. Н. Брянцева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 60–66.
8. Балаболкин И. И. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2008. - № 4. – С. 46–51.
9. Безруков Л. О. Харчова алергія у дітей з бронхіальною астмою : клініко-епідеміологічний аналіз сучасних діагностичних можливостей / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Е. В. Юрчишена // Современная педиатрия. – 2005. – № 3 (8). – С. 59–62.

10. Беш Л. В. Аналіз діагностичних і лікувальних помилок у дитячій алергології / Л. В. Беш // Здоров'я ребенка. – 2007. – № 4. – С. 69–72.
11. Беш Л. В. Контрольованість бронхіальної астми у дітей : наскільки можливою вона є сьогодні / Л. В. Беш, В. О. Бондарчук // Клінічна імунологія, алергія, інсектологія. – 2007. – № 4. – С. 4–6.
12. Богмат Л. Ф. Противоспалительные цитокины в формировании аритмогенной кардиомиопатии у подростков / Л. Ф. Богмат, О. Я. Михальчук, В. И. Молева // Здоров'я ребенка. – 2009. - № 6 (21). – С. 37-39.
13. Боднар П. М. Ожиріння (лекція) / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, А. О. Пешко // Сімейна медицина. – 2008. - № 1. – С. 82-85.
14. Большова О. В. Ожиріння в дитячому та підлітковому віці / О. В. Большова // Здоров'я України. – 2008. - № 18 (1). – С. 50-51, 53.
15. Бородина О. В. Ожирение в детском возрасте / О. В. Бородина // Диабет. Образ жизни. – 2007. - № 3. – С. 18-20.
16. Бутрова С. А. Лечение ожирения : современные аспекты / С. А. Бутрова, А. А. Плохая // Реферативный медицинский журнал. – 2000. – Т. 24, № 9. – С. 1140-1146.
17. Величко В. І. Епідеміологія, фактори ризику та діагностика надмірної маси тіла та ожиріння у дітей Одеського регіону : метод. рекомендації МОЗ України / укл. : В. Й. Кресюн, В. І. Величко. — Одеса, 2012. — 22 с.
18. Величко В.І. Вплив помірної контрольованої фізичної активності на дітей з ожирінням / В.І. Величко // Запорожский медицинский журнал №2 (71) 2012
19. Величко В.І. Фізичний розвиток дітей шкільного віку Півдня України / В.І. Величко, І.Л. Бабій // Здоров'я дитини. – 2011. - №3 (30). – С. 62 – 65.
20. Вивтаненко Т. В. Абдоминальный тип ожирения у детей и подростков как основной признак метаболического синдрома : автореф. дис. На соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» /

- Т. В. Вивтаненко. – Оренбург, 2010. – 28 с.
21. Вивтаненко Т. В. Факторы риска у детей и подростков с абдоминальным типом ожирения / Т. В. Вивтаненко, С. Е. Лебедькова, Е. П. Кулагина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - № 8 (6). - С. 66.
22. Витебская А. В. Ожирение в детском возрасте : возможности применения американского консенсуса в российской практике / А. В. Витебская // Ожирение и метаболизм. – 2009. - № 4. – С. 14-19.
23. Власова А. В. Контроль бронхиальной астмы и показатели функции внешнего дыхания у пациентов с 5 до 18 лет / А. В. Власова, О. В. Фомина // Матер. 15 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2005. – С. 291.
24. Влияние противовоспалительных препаратов на реактивность нейтрофилов крови при бронхиальной астме на фоне ожирения / А. Б. Зотова, Л. М. Музыченко, Б. Ц. Дамдинов [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2004. - № 4 (114). – С. 73-76.
25. Влияние средовых и метаболических факторов на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей дошкольного возраста / Л. С. Вязова, А. В. Солнцева, А. В. Сукало, Е. И. Дашкевич // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 18-22.
26. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311, март 2013 г [Электронный ресурс]. Ожирение и избыточный вес. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
27. Волосовец Г. Г. Ожирение у детей : факторы риска, проблемы и перспективы лечения и профилактики / Г. Г. Волосовец, А. Е. Душкина, Т. Л. Настаушева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 74-76.
28. Воскресенская Т. Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления / Т. Г. Воскресенская // Проблемы эндокринологии. – 2006. - № 6. – С. 51-54.

29. Гаймоленко Н. Н. Некоторые патогенетические механизмы формирования бронхиальной астмы у детей / Н. Н. Гаймоленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 17. – С. 15–18.
30. Галимгожина Н. И. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей на фоне ожирения / Н. И. Галимгожина // Медицина и экология. – 2006. – № 1. – С. 40–42.
31. Галимгожина Н. И. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением / Н. И. Галимгожина, С. Н. Уразова, Р. И. Розенсон / IV Междунар. конгр. пульмонологов Центральной Азии : матер. – Астана, 2004. – С. 29.
32. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76–82.
33. Геппе Н. А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей / PRACTALL / Н. А. Геппе, В. А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 1. – С. 60–68.
34. Глазова Т. Г. Морфофункциональное состояние эритроцитов при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Т. Г. Глазова, А. И. Рывкин, Н. С. Побединская // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 19–23.
35. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Атмосфера. – 2002. – 160 с.
36. Горячковский А. М. Клиническая биохимия. Изд. 2-е, испр. и дополн. / А. М. Горячковский. – Одесса : Астропринт, 1998. – 608 с.
37. Данич С. Г. Модель прогнозирования исходов лечения бронхиальной астмы / С. Г. Данич // Астма та алергія. – 2008. – № 1–2. – С. 25–31.
38. Дедов И. И. Ожирение. Рук-во для врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М., 2004. – С. 312–328.
39. Диагностика бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, И. А. Ларькова, Е. Д. Кувшинова [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – № 35. – С. 10–13.

40. Драник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергия. 3 изд. / Г. Н. Драник. – Киев : ООО «Полиграфплюс», 2006. – 482 с.
41. Загоруйко М. В. Ожирение у детей и подростков / М. В. Загоруйко, Т. П. Бардымова, Л. В. Рычкова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - № 6. – С. 16-19.
42. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О. В. Зайцева // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 106–108.
43. Захарова М. Н. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при бронхиальной астме у детей / М. Н. Захарова, К. М. Сергеева // Матер. 15 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2005. – С. 293.
44. Зосимов А. Н. Детская пульмонология / А. Н. Зосимов, В. К. Ходзицкая, С. А. Черкасов. – М. : Эксмо, 2008. – 736 с.
45. Каладзе Н. Н. Динамика системного адипоцитокинового потенциала у детей с экстрасистолической аритмией на фоне бронхиальной астмы / Н. Н. Каладзе, С. П. Яровой // Клінічна педіатрія. – 2012. - № 5 (40). – С. 39-42.
46. Каладзе Н. Н. Избыточная масса тела и нарушения сердечного ритма как факторы отягощения формирования субклинической системной воспалительной реакции дисбаланса углеводного и липидного обменов при бронхиальной астме у детей / Н. Н. Каладзе, С. П. Яровой // Здоровье ребенка. – 2012. - № 2 (37). – С. 115-120.
47. Каладзе Н. Н. Клинико-иммунологическое течение бронхиальной астмы у детей в зависимости от уровня физического развития / Н. Н. Каладзе, З. З. Аметшаева, М. Л. Бабак // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – № 3. – С. 7–13.
48. Каладзе Н. Н. Клинико-этологические особенности бронхиальной астмы у детей в различные периоды заболевания / Н.Н. Каладзе, Л.И. Мурадосилова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – № 2. – С. 10–12.

- 49.Каладзе Н. Н. Некоторые аспекты повышения эффективности реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н. Н. Каладзе, А. В. Юрьева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2008. – Т. 14, № 2. – С.16–19.
- 50.Картелишев А. В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению / А. В. Картелишев // Педиатрия. – 2006. - № 4. – С. 7-11.
- 51.Катілов О. В. Неконтрольована бронхіальна астма у дітей - причини та діагностична тактика / О. В. Катілов // Астма та алергія. – 2008. – № 1–2. – С. 87–88.
- 52.Клеточный состав индуцированной мокроты и оксид азота в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме / Л. И. Волкова, Д. В. Капитанова, В. В. Боярко, Э. В. Сапрыкина // Бюллетень Сибирской медицины : научно-практический журнал. – 2007. – Т. 6, № 4 . – С. 17–21.
- 53.Климанов И. А. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме / И. А. Климанов, С. К. Соодаева, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 30–32.
- 54.Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме / О. В. Козина, В. В. Андрушкевич, А.Э. Сазонов [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 52–57.
- 55.Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркёры / А. А. Ляпунов, И. И. Балаболкин, И. Е. Смирнов [и др.] // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 8–12.
- 56.Клинические особенности и состояние бронхиального дерева больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипероксалурией / Г. Б. Федосеев, М. А. Петрова, Л. О. Шайлиева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С.37–41.

57. Клиническое значение исследования оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с бронхиальной астмой / А. А. Ляпунов, И. И. Балаболкин, В. С. Реутова [и др.] // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 18–22.
58. Козина О. В. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме / О. В. Козина // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 52–57.
59. Колб В. Г. Справочник по клинической биохимии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 306 с.
60. Кравченко Л. Г. К применению физических факторов в раннем реабилитационном периоде заболеваний органов дыхания у детей / Л. Г. Кравченко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2001. – № 3. – С. 42–44.
61. Ласица О. И. Бронхиальная астма в практике семейного врача / О. И. Ласица, Т. С. Ласица. – К. : ЗАО “Атлант UMS”. – 2001. – 264 с.
62. Леонова Е. Ю. Клинико-функциональные и метаболические аспекты особенности состояния здоровья подростков с бронхиальной астмой в современных условиях / Леонова Е. Ю., Алексеева Ю. А. // Матер. 3 национального конгресса терапевтов. – М., 2008, 5–7 ноября. – С. 123.
63. Леженко Г. О. Фармакотерапевтична тактика при ожирінні у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, К. В. Гладун // Здоровье ребенка. – 2011. - № 3 (30). – С. 49-51.
64. Лисица А. В. Применение липосомальных препаратов в комплексной терапии бронхиальной астмы / А. В. Лисица : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – М., 2006. – 28 с.
65. Локшина Э. Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 94–97.
66. Лолор Г. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолор, П. Фишер, Д. Адельман. – М., Практика, 2000. – 784 с.

67. Малахов А. Б. Определение содержания оксида азота в дыхательных путях для оценки эффективности различных вариантов базисной астматерапии бронхиальной астмы у подростков / А. Б. Малахів, Е. Н. Запруднова, М. Г. Закарая // Матер. XIII конгресса "Болезни органов дыхания", раздел VIII. – 2003. – № 44. – С. 91.
68. Малявин А. Г. Актуальные проблемы современной физической терапии бронхиальной астмы / А. Г. Малявин // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 36–41.
69. Масуев К. А. Совершенствование методов реабилитации больных бронхиальной астмой на амбулаторном этапе лечения / К. А. Масуев, Д. Г. Казанбеков, К. М. Алиева // Пульмонология. – 2007. – № 5. — С. 29–32.
70. Мачарадзе Д. Ш. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC / Д. Ш. Мачарадзе, Р. И. Сепиашвили // Астма. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 44–51.
71. Мещеряков В. В. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей / В. В. Мещеряков, Е. Ю. Маренко, А. М. Маренко // Пульмонология. – 2012. - № 4. – С. 40-44.
72. Минеев В. Н. Бронхиальная астма и ожирение : общие механизмы / В. Н. Минеев, В. И. Трофимов, Т. М. Лапаева // Клиническая медицина. – 2012. - № 4. – С. 4-10.
73. Минеев В. Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано - рецепторной патологии / В. Н. Минеев // Иммунология, алергология, инфектология. – 2005. – № 3. – С. 68–85.
74. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / Под ред. Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петровой. – СПб. : Нордмедиздат, 2011. – 344 с.
75. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: бронхіальна астма у дітей». – Київ, 2005. – С. 19.

- 76.Ненашева Н. М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения / Н. М. Ненашева // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 91–96.
- 77.Нетребенко О. К. Ожирение у детей : истоки проблемы и поиски решений / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 104–113.
- 78.Огородова Л. М. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL / Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 105–110.
- 79.Ожирение в подростковом возрасте / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, С. А. Бутрова, Л. В. Савельева // Терапевтический архив. – 2007. - № 79 (10). – С. 28-32.
- 80.Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с различной степенью ожирения / Д. Д. Цырендоржиев, А. Б. Зотова, Л. М. Музыченко, Н. В. Шмачкова // Сибирский консилиум. – 2003. - № 1. – С. 29-30.
- 81.Особенности личности подростков с ожирением / Н. В. Болотова, А. П. Аверьянов, Янова, М. Г. Петрова // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, прил. № 1. – С. 64-65. полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора / М. В. Жданова, М. А. Богданова, А. Н. Войтович [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 19-24.
- 82.Охотникова Е. Н. Новые предложения GINA 2006 по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей / Е. Н. Охотникова, К. В. Меллина, Е. И. Усова // Астма та алергія. – 2007. – № 1–2. – С. 145–146.
- 83.Патогенетическая значимость цитокинов при сочетании бронхиальной астмы и ожирения / Е. Л. Лазуткина, Л. М. Музыченко, Д. Д. Цырендоржиев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 202-203.

- 84.Перцева Т. А. Астма и ожирение : какова взаимосвязь? / Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга // Український пульмонологічний журнал. – 2011. - № 1. – С. 61-64.
- 85.Петеркова В. А. Ожирение в детском возрасте / В. А. Петеркова, О. В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. - № 1. – С. 17-23.
- 86.Победенная Г. П. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение / Г. П. Победенная, С. В. Ярцева // Астма та алергія. – 2014. - № 2. – С. 54-61.
- 87.Полубояринова И. В. Антропометрические, метаболические и гормональные особенности течения ожирения, дебютировавшего в детском, подростковом и репродуктивном периодах / И. В. Полубояринова [Электронный ресурс] // Международный эндокринологический журнал. – 2010. - № 3 (27). – Режим доступа : http://www.mif-ua.com/archive/article_print/12467.
- 88.Приступа Л. Н. Механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения / Л. Н. Приступа, А. А. Фадеева // Пульмонология. – 2012. - № 3. – С. 97-103.
- 89.Просекова Е. Влияние базисной терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой / Е. В. Просекова, Б. И. Гельцер, Т. Н. Шестовская // Пульмонология. – 2002. - № 1. – С. 82-84.
- 90.Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». – К., 2006. – 312 с.
- 91.Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
- 92.Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні / О. О. Дудіна, Г. О. Слабкий, Р. О. Моїсеєнко // Вісник соціальної гігієни та охорони здоров'я. – 2007. – № 4. – С. 32–38.
- 93.Сазонов Л. Э. Антагонистические эффекты изоформ рецептора интерлейкина-5 при бронхиальной астме / Л. Э. Сазонов, Л. М.

- Огородова // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 1-2. – С. 121–126.
94. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, И. Е. Смирнов, В. А. Булгакова [и др.] // иммунология, аллергология, инфектология. – 2006. – Т. 1. – С. 26-35.
95. Солнцева А. В. Ожирение у детей. Вопросы этиологии и патогенеза / Солнцева А. В., А. В. Сукало // Медицинские новости. – 2008. - № 3. – С. 7-13.
96. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением / В. А. Бойков, О. С. Кобякова, И. А. Деев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. - Т. 12, № 1. - С. 86–92.
97. Сравнительная эффективность применения комбинированной терапии при бронхиальной астме у детей / Т. Г. Решетова, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина [и др.] // Аллергология. – 2003. – № 1. – С. 23-27.
98. Старовойтова Е. А. Особенности гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния эндотелия у детей с бронхиальной астмой / Е. А. Старовойтова, С. Н. Иванов, Л. М. Огородова // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 11–14.
99. Суханов А. В. Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте : популяционное исследование / А. В. Суханов, Д. В. Денисова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 22-28.
100. Терещенко И. В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения / И. В. Терещенко // Клиническая медицина. – 2002. - № 7. – С. 9-14.
101. Тимошина Е. Л. Качество жизни : актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой / Е. Л. Тимошина, С. Б. Дугарова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - № 4. – С. 105-112.

102. Токарчук Н. І. Надмірна вага у дітей раннього віку – фактор ризику захворювань у майбутньому (огляд літератури) / Н. І. Токарчук, Е. В. Тимчук // Сучасна педіатрія. – 2009. - № 6 (28). – С. 154-156.
103. Уразова С. Н. Характеристика пикової швидкості видиху у дітей з ожиренням / С. Н. Уразова, Н. І. Галимгожина, Р. І. Розенсон // Медицина і екологія. - 2004. - № 2. - С.10-17.
104. Учайкин В. Ф. Неотложные состояния в педиатрии / В. Ф. Учайкин, В. П. Молочный. – М. : Гэотар – Медицина, 2008. – 256 с.
105. Фадеев В. В. Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка / В. В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 47-48.
106. Фадеев Г. Д. Ожирение как проблема клинической медицины / Г. Д. Фадеев, Л. В. Масляева // Ліки України. – 2009. - № 6 (132). – С. 31-37.
107. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2012. - № 2. – С. 102-107.
108. Фещенко Ю. И. Оптимизация клинко-функционального состояния пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Ю. И. Фещенко // Астма та алергія. – 2008. – № 1–2. – С. 11–19.
109. Царев В. П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела / В. П. Царев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. - № 2. – С. 78-85.
110. Царев В. П. Роль нарушений обмена липидов в патогенезе бронхиальной астмы / В. П. Царев, Ж.В. Антонович [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&task=view &id=131&Itemid=52](http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&task=view&id=131&Itemid=52).
111. Цыпленкова С. Э. Состояние и перспективы развития функциональной диагностики органов дыхания у детей / С. Э. Цыпленкова // Земский врач. – 2010. – 3. - №. – С. 22-28.

112. Чубарова О. В. Состояние цитокинового профиля при хроническом вирусном гепатите у детей / О. В. Чубарова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 99-101.
113. Чучалин А. Г. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 14–18.
114. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы / В. Шварц // Цитокины и воспаление. - 2009. - Т. 8, № 4. - С. 3–10.
115. Щербакова М. Ю. Ожирение у детей (данные амбулаторного обследования) / М. Ю. Щербакова, Г. И. Порядина, Е. А. Ковалева // Лечащий врач. - 2010. - № 9. - С. 80-84.
116. Щербакова М. Ю. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков / М. Ю. Щербакова, Г. И. Порядина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 122-130.
117. Яровой С. П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей / С. П. Яровой // Таврический медико-биологический вестник. – 2-12. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58). – С. 286-288.
118. Яшина Л. А. Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания / Л. А. Яшина, С. Г. Ищук // Астма та алергія. – 2011. - № 4. – С. 46-49.
119. Association between obesity and asthma in Japanese preschool children // Y. Okabe, Y. Adachi, T. Itazawa [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 550-555.
120. Association between obesity and asthma severity in children / A. Alaníz-Flores, R. Canseco-Raymundo Mdel, A. Granados-Gómez, M. Becerril-Ángeles // *Rev. Alerg. Mex.* – 2013. – Vol. 60, № 3. – P. 117-122.
121. Asthma Control, Adiposity and Adipokines among Inner-City Adolescents / M. Kattan, R. Kumar, G. R. Bloomberg [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, № 3. – P. 584–592.

122. Asthma severity, exacerbation risk, and controller treatment burden in underweight and obese children / J. E. Lang, J. Hossain, K. Smith, J. J. Lima // *J. Asthma*. – 2012. – Vol. 49, № 5. – P. 456-463.
123. Bai I. R. Structural changes in the airways in asthma : observation and consequences / I. R. Bai, D. A. Knight // *Clinical Science*. – 2005. – Vol. 108. – P. 463–477.
124. Baruwa P. Obesity and asthma / P. Baruwa, K. R. Sarmah / *Lung India*. – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 38–46.
125. Berkenbosch J. The Effect of Obesity on ICU Course in Pediatric Patients With Status Asthmaticus / J. Berkendosch. - *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – 315 A.
126. Beuther D. A. Obesity and asthma / D. A. Beuther, S. T. Weiss, E. R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2006. – Vol. 174. – P. 112-119.
127. Beuther D. A. Overweight, obesity, and incident asthma. A Meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D. A. Beuther, E. R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2007. – Vol. 175. – P. 661-666.
128. Bhakta N. R. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again / N. R. Bhakta, P. G. Woodruff // *Immunol. Rev*. – 2011. – Vol. 242, № 1. – P. 220–232.
129. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts - a Global Allergy and Asthma European Network initiative / P. Rzehak, A. H. Wijga, T. Keil [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2013. – Vol. 131, № 6. – P. 1528-1536.
130. Boulet L. P., Vortmann M. Asthma and obesity / L. P. Boulet // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 8-21.
131. Boulet L. P. Influence of obesity on the prevalence and clinical features of asthma / L. P. Boulet // *Clin. Invest. Med*. – 2008. – Vol. 31, № 6. – E 386-390.

132. Bronchial asthma in obesity - a distinct phenotype of asthma? / D. Ziora, P. Sitek, E. Machura, K. Ziora // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2012. – Vol. 80, № 5. – P. 454-462.
133. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children / H. Mochizuki, M. Shigeta, H. Arakawa [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 106. – P. 1442–1446.
134. Bronchial Sensitivity and Bronchial Reactivity in Children with Cough Variant Asthma / H. Mochizuki, H. Arakawa, K. Tokuyama, A. Morikawa // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2427–2434.
135. Brüske I. Body mass index and the incidence of asthma in children / I. Brüske, C. Flexeder, J. Heinrich // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, № 2. – P. 155-160.
136. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome / H. Florez, S. Castillo-Florez, A. Mendez [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2006. – Vol. 71, № 1. - P. 92-100.
137. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies / L. N. Borrell, E. A. Nguyen, L. A. Roth [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2013. – Vol. 187, № 7. – P. 697-702.
138. Childhood overweight / obesity and asthma : is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence / C. Papoutsakis, K. N. Priftis, M. Drakouli [et al.] // *J. Acad. Nutr. Diet.* – 2013. – Vol. 113, № 1. – P. 77-105.
139. De Luis D. A. Leptin and obesity / D. A. De Luis, J. L. Perez Castrillón, A. Dueñas // *Minerva Med.* – 2009. – Vol. 100, № 3. – P. 229-236.
140. Do Puerto Rican youth with asthma and obesity have higher odds for mental health disorders? / E. Acosta-Pérez, G. Canino, R. Ramírez [et al.] // *Psychosomatics.* – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 162-171.
141. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma : effect atopy / P. Xepapadaki, N. G. Papadopoulos, E. Manoussakis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, № 2. – P. 299–304.

142. Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children / C. Mondino, G. Ciabattini, P. Koch [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 114, № 4. – P. 761–767.
143. Egan K. B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / K. B. Egan, A. S. Ettinger, M. B. Bracken // *BMC Pediatr*. – 2013. - № 13. – P. 121.
144. Erbay E. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins in metabolic syndrome / E. Erbay, H. Cao, G. S. Hotamisligil // *Curr. Atheroscler. Rep*. – 2007. – Vol. 9, № 3. - P. 222-229.
145. Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in schoolchildren / K. Alving, S. L. Nordvall, C. Janson [et al.] // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60, № 4. – P. 469–475.
146. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis / Y. C. Chen, G. H. Dong, K. C. Lin, Y. L. Lee // *Obes. Rev*. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 222-231.
147. Gender-specific differences in associations of overweight and obesity with asthma and asthma-related symptoms in 30 056 children: result from 25 districts of Northeastern China / D. Wang, Z. Qian, J. Wang [et al.] // *J. Asthma*. – 2014. – Vol. 51, № 5. – P. 508-514.
148. Ghosh S. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology / S. Ghosh, S. C. Erzurum // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2011. – Vol. 1810, 11. – P. 1008–1016.
149. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9×1 million participants / M. M. Finucane, G. A. Stevens, M. J. Cowan [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377, № 9765. – P. 557–567.

150. Guerra S. Clinical remission of asthma: what lies beyond? / S. Guerra // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – P. 5–6.
151. Hampton T. Studies probe links between childhood asthma and obesity / T. Hampton // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 17. – P. 1718-1719.
152. Hersoug L. G. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? / L. G. Hersoug, A. Linneberg // *Allergy*. – 2007. – Vol. – 62, № 10. – P. 1205-1213.
153. Holguin F. Arginine and Nitric Oxide Pathways in Obesity-Associated Asthma / F. Holguin // *J. Allergy (Cairo)*. – 2013; 2013: 714595.
154. Hong J. G. Management of obesity associated childhood asthma / J. C. Hong, H. Zhong / *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2012. – Vol. 50, № 10. – P. 750-752.
155. Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity / M. H. Black, H. Zhou, M. Takayanagi [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 178, № 7. – P. 1120-1128.
156. Influence of asthma definition on the asthma-obesity relationship / A. A. Cetlin, M. R. Gutierrez, H. Bettiol [et al.] // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 5, № 12. – 38-44.
157. Is obesity related to worse control in children with asthma? / O. Yilmaz, A. Söğüt, A. Bozgül [et al.] // *Tuberk. Toraks*. – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 39-44.
158. Jensen M. E. Obesity and childhood asthma - mechanisms and manifestations / M. E. Jensen, L. G. Wood, P. G. Gibson // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – 12, № 2. – P. 186-192.
159. Juel C. T. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy / C. T. Juel, C. S. Ulrik // *Respir. Care*. – 2013. – Vol. 58, № 5. – P. 867–873.
160. Lang J. E. Obesity, Nutrition, and Asthma in Children / J. E. Lang // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 64-75.

161. Lazar-Antman M. A. Effects of obesity on pediatric fracture care and management / M. A. Lazar-Antman, A. I. Leet // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94, № 9. – P. 855-861.
162. Lipid profiles in children with and without asthma: interaction of asthma and obesity on hyperlipidemia / Y. C. Chen, K. Y. Tung, C. H. Tsai [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 20-25.
163. Lugogo N. L. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma / N. L. Lugogo, D. Bappanad, M. Kraft // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1810, № 11. – P. 1120–1126.
164. Luss L. V. The prevalence of bronchial asthma symptoms (ISAAC data) / L. V. Luss // *Asthma.* – 2000. – № 1. – P.52–59.
165. Nutrition Impact Model Study Group (Child Growth). Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data / G. A. Stevens, M. M. Finucane, C. J. Paciorek [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9844. – P. 824–834.
166. Obesity - a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization / A. J. Sybilski, F. Raciborski, A. Lipiec [et al.] // *Public Health Nutr.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1-7.
167. Obesity and asthma: An association modified by age / F. J. Gonzalez-Barcala, S. Pertega, T. Perez-Castro [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2012. – Vol. 21. – S. 0301-0546.
168. Obesity and asthma at school entry: co-morbidities and temporal trends / S. James, A. Pezic, A. L. Ponsonby [et al.] // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2013. – Vol. 49, № 4. – E 273-280.
169. Obesity and asthma in Caucasian preschool children : is there a gender difference? / M. A. Tosca, M. Silvestri, G. Ciprandi, G. A. Rossi // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 793-794.
170. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care / S. Mohanan, H. Tapp, A. McWilliams, M.

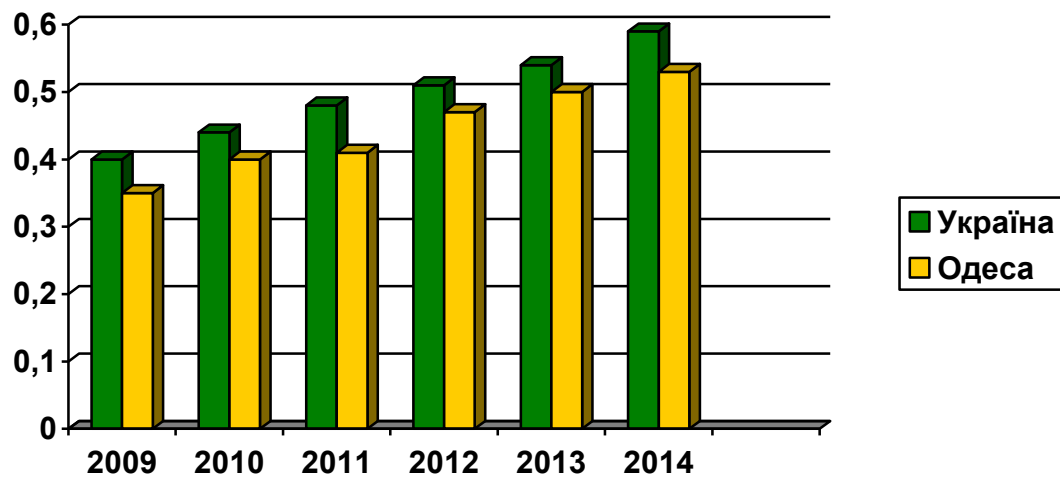
- Dulin // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2014. – Vol. 239, № 11. – P. 1531–1540.
171. Obesity and obesity related co-morbidities in a referral population of children with asthma / K. R. Ross, M. A. Hart, A. Storfer-Isser [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2009. – Vol. 44, № 9. – P. 877–884.
172. Obesity in children with poorly controlled asthma : Sex differences / J. E. Lang, J. T. Holbrook, R. A. Wise [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 9. P. 10-17.
173. Pathway from central obesity to childhood asthma. Physical fitness and sedentary time are leading factors / Y. C. Chen, Y. K. Tu, K. C. Huang [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 189, № 10. – P. 1194-1203.
174. Pediatric obesity and asthma quality of life / B. Velsor-Friedrich, L. K. Militello, J. Kouba [et al.] // *Nurs. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 259-270.
175. Pediatric obesity: the reality of one consultation / F. Silva, E. Ferreira, R. Gonçalves, A. Cavaco // *Acta Med. Port.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 91-96.
176. Periyalil H. A. Immunometabolism in obese asthmatics: are we there yet? / H. A. Periyalil, P. G. Gibson, L. G. Wood // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5, № 9. – P. 3506-3530.
177. Peroni D. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens / D. Peroni, A. Bodini // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 206–210.
178. Plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and lung function in adolescents with asthma and obesity / F. Huang, B. E. del-Río-Navarro, S. T. Alcántara [et al.] // *Endocr. Res.* – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 135-144.
179. Pradeepan S. Obesity in Asthma: Approaches to Treatment / S. Pradeepan, G. Garrison, A. E. Dixon // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 434–442.

180. Predicting intermediate phenotypes in asthma using bronchoalveolar lavage-derived cytokines / A. R. Brasier, S. Victor, H. Ju [et al.] // *Clin. Transl. Sci.* – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 147–157.
181. Reinhardt D. Obesity in childhood and bronchial asthma / D. Reinhardt // *MMW Fortschr. Med.* – 2013. – Vol. 155, № 13. – P. 32.
182. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma / H. Yuksel, A. Sogut, O. Yilmaz [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 98-103.
183. Role of Obesity in Asthma Control, the Obesity-Asthma Phenotype / S. Novosad, S. Khan, B. Wolfe, A. Khan // *J. Allergy (Cairo)*. - 2013; 2013: 538642.
184. Schmier J. K. The complexity of treatment adherence in adults with asthma challenges and opportunities / J. K. Schmier, N. K. Leidy // *J. Asthma*. – 1998. – Vol. 35, № 6. – P. 455–472.
185. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study / M. Willeboordse, D. L. van den Bersselaar, K. D. van de Kant [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 10. – E 77574.
186. The association of overweight and obesity with spirometric values in minority children referred for asthma evaluation / P. Vo, K. Makker, E. Matta-Arroyo [et al.] // *J. Asthma*. – 2013. – Vol. 50, № 1. – P. 56-63.
187. The correlation between asthma control and health : the GOAL study / E. D. Bateman, I. Bousquet, M. L. Keech [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, № 1. – P. 56–62.
188. The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma / D. M. Youssef, R. M. Elbehidy, D. M. Shokry, E. M. Elbehidy // *J. Bras. Pneumol.* – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 562–568.
189. The obesity-asthma link in different ages and the role of body mass index in its investigation: findings from the Genesis and Healthy Growth Studies / G. V. Guibas, Y. Manios, P. Xepapadaki [et al.] // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68, № 10. – P. 1298-1305.

190. Update on Anticytokine Treatment for Asthma / L. Gallelli, M. T. Busceti, A. Vatrella [et al.] *Biomed. Res. Int.* - 2013; 2013: 104315.
191. Wenzel S. Severe asthma in adults / S. Wenzel // *Am. J. Respir. Crit. Care med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 149–160.

ДОДАТКИ

Додаток 1



Динаміка розповсюдженості БА в Україні та м. Одеса у дітей від 0 до 18 років за 2009-2014рр.

Додаток 2

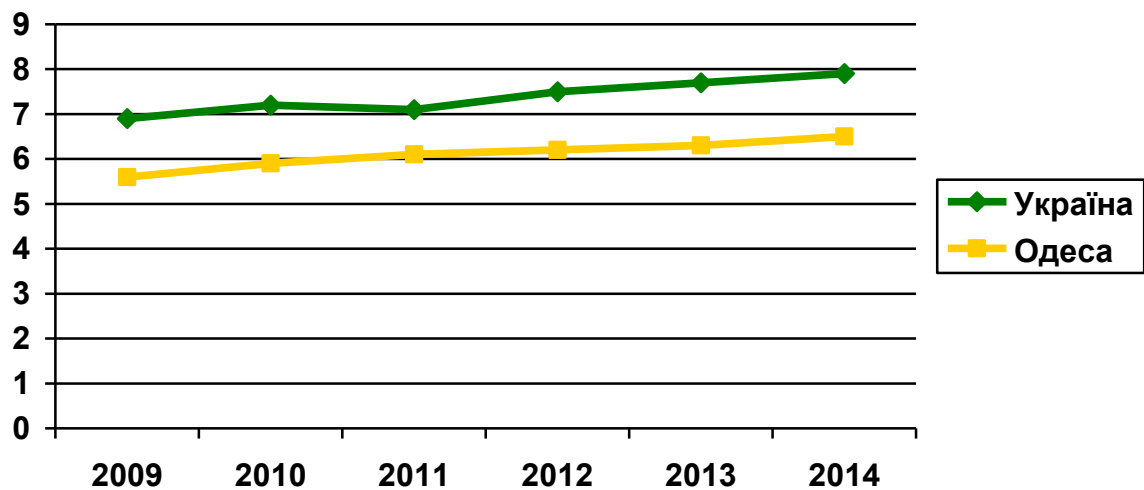


Рис. 1.2. Динаміка захворюваності БА в Україні та м.Одеса у дітей від 0 до 18 років за 2009-2014рр.