

**ТРИВАЛЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ: ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ,
ДОСЯГНЕННЯ КОНТРОЛЮ ТА КОМПЛАЙЄНСУ**

2017 рік

ПЛАН

Вступ. Мета та завдання дослідження.

Розділ 1. Огляд літератури.

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження. Забезпечення вимог біоетики.

Розділ 3. Застосування різних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів у хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків: комплайєнс, вплив на рівень контролю захворювання та показники фізичного розвитку пацієнтів.

Підрозділ 3.1. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.

Підрозділ 3.2. Проспективна динамічна оцінка контрольованості астми на тлі застосування різних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на показники фізичного розвитку хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.

3.2.1 Проспективна динамічна оцінка дозозалежного впливу інгаляційних стероїдів на показники фізичного розвитку хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.

3.2.3 Проспективна динамічна оцінка впливу тривалого застосування середніх, високих та дуже високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів на контрольованість бронхіальної астми у дітей та підлітків.

Висновки.

Список використаної літератури.

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) в дітей відноситься до найбільш поширених форм хронічної патології, яка у більшості країн світу не вирізняється тенденцією до зменшення, попри наукові досягнення, що пояснюють природу даного захворювання [1]. Показники захворюваності на БА варіюють в різних країнах та популяціях у межах від 1% до 18%, а в окремих країнах сягають до 30% [2]. У дітей цей показник коливається в межах 5-10% в популяції і залежить від віко-статевих характеристик. Установлено, що у ранньому віці частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка (6% та 3,7% відповідно), однак у пубертатному віці частота захворюваності БА стає однаковою серед юнаків та дівчат [3]. Водночас у віковому аспекті найбільша поширеність БА реєструється у шкільному віці [2, 4]. Продовжує зростати частота тяжких форм БА (вони реєструються у 25,5% хворих), при цьому у дітей раннього віку частка тяжких форм захворювання є вищою, ніж у підлітків [1, 5]. В Україні протягом останніх років, за статистичними даними МОЗ України, розповсюдженість БА серед дітей коливається в межах 0,56%-0,60%, що свідчить про проблему гіподіагностики захворювання [6].

Попри те, що упродовж останніх років рівень госпіталізації та смертності внаслідок БА у світі вірогідно зменшився [1, 7], проте з'явилися та загострилися інші клінічні проблеми. Це, зокрема, високий рівень неконтрольованої та частково контрольованої БА [4, 8], можливо, через низьку прихильність до лікування, недостатнє сприйняття пацієнтами свого стану, а також наявність резистентних до терапії випадків хвороби, її генетичний та фенотиповий поліморфізм тощо [5-7, 9].

Низька прихильність до лікування почасти пов'язана із боязню пацієнтів побічних ефектів медикаментів, що застосовують для лікування БА. Особливу тривогу хворих та їх батьків викликає необхідність тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), які наразі є основною групою базисної терапії персистувальної астми [4, 6, 10].

Потенційні ризики впливу ІГКС на функцію наднирників, кісткову масу, зріст та вагу пацієнтів є основними, проте не єдиними моментами, що викликають занепокоєння пацієнтів, їх батьків та лікарів щодо безпеки їх тривалого застосування в дитячому віці [11].

Результати наукових досліджень щодо впливу застосування ІГКС на зріст та масу тіла хворих на БА різняться, але, в цілому, у більшості вказують на те, що ймовірний системний ефект даної групи препаратів протизапальної терапії астми залежить від дози, тривалості їх застосування, а також від індивідуальної характеристики гормону та типу застосованої інгаляційної системи [12].

Показано, що при застосуванні чутливих методик визначення основних показників функції наднирників можна зареєструвати їх значущі зміни під час терапії ІГКС, проте жоден з цих показників не володіє достатньою діагностичною цінністю у верифікації та прогнозуванні клінічно значущої супресії наднирників. При цьому встановлено, що мінімальний ризик розвитку адреналової недостатності існує для дітей, які одночасно отримують високі дози ІГКС та інші топічні форми стероїдів (назально, локально на шкіру) для лікування супутньої алергічної патології [11].

Дозо-залежне пригнічення росту пацієнтів на тлі застосування ІГКС коротким курсом або курсом середньої тривалості показане у декотрих роботах, проте у ретроспективних та лонгітудинальних дослідженнях не знайдено підтверджень щодо негативного ефекту ІГКС на остаточний зріст хворих на БА в дорослому віці (прогнозований відносно статі) відносно їх здорових однолітків [11, 12, 13].

Водночас, згідно сучасних міжнародних та національних регламентуючих документів щодо менеджменту БА, призначення ІГКС у різних (низьких, середніх та високих) дозах залежно від тяжкості перебігу захворювання, а також збільшення дози базисного гормонального препарату (застосування принципу «step up») у разі недостатнього астма-контролю на тлі обраної дози ІГКС залишається основним принципом лікування даної хронічної патології дихальних шляхів [14, 15]. При цьому, бенефіти від застосування ІГКС

безперечно превалюють над їх потенційно ймовірними побічними ефектами та ризиками, асоційованими із недостатнім контролем астми (низька якість життя пацієнтів та їх батьків, часті госпіталізації хворих, їх інвалідність та навіть смерть під час загострення) [11-14].

З огляду на суперечливість літературних даних щодо ймовірного впливу тривалого застосування інгаляційних стероїдів на фізичний розвиток хворих на БА пацієнтів, проте доведений зв'язок адекватності призначеної дози ІГКС відносно тяжкості перебігу захворювання та досягнутого на тлі такої терапії ступеня астми-контролю, видавалося доцільним оцінити ретроспективно та проспективно дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на антропометричні показники хворих на бронхіальну астму дітей і підлітків та, водночас, на рівень досягнутого за даної терапії астма-контролю.

Мета роботи: вивчити вплив тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків, та оцінити дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на рівень астма-контролю.

Основні завдання дослідження:

1. Провести ретроспективну оцінку впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.
2. Вивчити в динаміці зміну антропометричних показників (росту та ступеня вгодованості) хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку та підлітків на тлі застосування ними різних (середніх, високих та дуже високих) доз інгаляційних глюкокортикостероїдів.
3. Оцінити в динаміці ступінь контрольованості бронхіальної астми у дітей та підлітків на тлі застосування різних (середніх, високих та дуже високих) доз інгаляційних глюкокортикостероїдів .
4. Вивчити вплив прихильності пацієнтів до призначеного їм базисного лікування на рівень контролю бронхіальної астми.

РОЗДІЛ 1

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ: ПОБІЧНІ ДІЇ, КОНТРОЛЬ НАД СИМПТОМАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ, КОМПЛАЙЄНС (огляд літератури)

Бронхіальна астма (БА) належить до найбільш поширених хронічних захворювань дитячого віку в усіх розвинутих державах. Згідно даних (GINA, 2015) у світі біля 300 млн осіб страждають на БА [14]. За даними офіційної статистики в Україні поширеність БА серед дітей становить 5,78 на 1000, але реальні цифри є більш значущими [6, 15].

Незважаючи на впровадження у практику чітких вітчизняних та міжнародних стандартів та протоколів лікування БА, у 10-30% випадків спостерігається неефективність базисної протирецидивної терапії, яка включає різні групи препаратів, що володіють протизапальною дією [6, 10].

Резистентність до стандартної протизапальної терапії пов'язують, серед іншого, з недостатньою прихильністю пацієнтів до призначеного лікарем лікування [16]. Наразі для опису прихильності пацієнтів до призначеної терапії широко застосовують термін англійського походження «комплаєнс» (англ. compliance - поступливість, піддатливість), що означає точність дотримання хворим рекомендацій лікаря: правильність прийому ліків, виконання процедур, дотримання дієти, обмеження шкідливих звичок тощо. Проте, на даний час відносно лікування БА терміном «комплаєнс» визначають дотримання пацієнтом призначеної контролюючої терапії, а саме застосування базисного протирецидивного препарату/препаратів в призначеній дозі та кратності. При цьому комплаєнс відображують в відсотковому співвідношенні кількості доз базисного препарату, дійсно застосованого пацієнтом за певний проміжок часу (наприклад, за 30 днів лікування), до розрахункові кількості доз, яку пацієнт мав отримати за даний термін лікування за умови чіткого та повного дотримання призначеної дози та кратності прийому контролюючої терапії. За літературними даними, незадовільна прихильність до призначеної базисної терапії БА (низький комплаєнс) варіює залежно від методів та умов

визначення, а також популяції дослідження, від 30% до 75%, але у серйозних рандомізованих клінічних дослідження ефективності та безпеки препаратів, визначається за розподільчої точки < 80% [17].

До чинників незадовільного комплайєнсу у хворих на БА відносять: недостатній рівень загальної освіти пацієнтів та їх батьків, а також дефіцит знань щодо захворювання, високу вартість препаратів, вік пацієнтів (нижчий комплайєнс реєструється у підлітків відносно хворих на БА дітей та дорослих) [18], незручні методи застосування (тип інгаляційної системи тощо) або режим лікування, недоступність ліків (віддаленість аптеки, низьке представництво призначеного препарату в аптечних мережах тощо) та відразу від смаку препарату, чи безліч психологічних проблем (злість на наявність хвороби та необхідність лікування тощо) [19]. Але, безперечно, найбільш впливовим на зниження прихильності до призначеного лікування фактором є боязнь побічних ефектів медикаментів [16-19].

Водночас, низька прихильність до призначеної терапії асоціює з наступними незадовільними ефектами: клінічними (неконтрольованість астми, підвищення частоти госпіталізацій у зв'язку із загостренням хвороби, розвиток ускладнень хвороби, які можуть призвести до інвалідизації та навіть смерті пацієнта), соціальними (зниження якості життя пацієнтів та їх батьків, пропуски робочих і навчальних днів) та економічними (збільшення витрат на стаціонарне лікування, корекцію неконтрольованого перебігу астми та реабілітацію) [17, 20].

Ускладнення, які виникають при тривалому системному (орально або парентерально) застосуванні кортикостероїдів, наразі добре вивчені і відомі як лікарям, так і пацієнтам та їх батькам, завдяки вільному і легкому он-лайн доступу для широкого загалу пересічних респондентів до будь-якої інформації, у т.ч. медичної. Системні ускладнення стероїдної терапії умовно можна поділити на шлунково-кишкові (розвиток гастриту, виразкової хвороби), ендокринно-обмінні (розвиток синдрому Іценко-Кушінга, якому, зокрема, притаманне ожиріння за гіпофізарним типом; зниження толерантності до

вуглеводів та розвиток стероїдного діабету, зміни водно-сольового обміну: підвищене виведення калію, кальцію, фосфору тощо при підвищеній ретенції натрію); серцево-судинні (стероїдна міокардіопатія, гіпертонічна хвороба, порушення серцевого ритму, стероїдний васкуліт); інфекційні, у зв'язку з імуносупресивною дією стероїдів; м'язово-скелетні (стероїдна міопатія, остеопороз, пригнічення зон росту у кістках та затримка росту); психоневрологічні розлади (від легких: дратівливість, збудливість, тривожний стан або ейфорія, до тяжких проявів: розвиток депресивного синдрому із суїцидальними намірами, гострого психомоторного психозу, судомні напади); шкірні (розвиток стрій, петехій, пурпури, гіпертрихозу, виникнення або загострення інфекційних дерматозів); та офтальмологічні (розвиток задньої субкапсулярної катаракти, симптоматичної гіпертензії ока і глаукоми) [11-13].

Інгаляційні глюкокортикостероїди були розроблені для прицільної, таргетної їх доставки до органу-мішені, а саме у дихальні шляхи, з метою мінімізації системних побічних ефектів, пов'язаних із використанням оральних кортикостероїдів [9, 14, 21]. ІГКС зазвичай добре толеруються у рекомендованих лікувальних дозах. Проте системні побічні дії, а саме порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і кісткового метаболізму та пригнічення росту, можуть іноді розцінюватися як наслідок використання ІГКС [11, 12]. Кортикостероїди, що здатні впливати на різні ланки вісі росту, є потенційними інгібіторами лінійного росту. Основними відомими механізмами, через які кортикостероїди можуть пригнічувати зріст, є: уповільнення пульс-вивільнення гормону росту, пригнічення біоактивності інсуліноподібного фактору росту-1, активація остеобластів, супресія синтезу колагену та продукції наднирникових андрогенів [21]. Глюкокортикостероїди також пригнічують абсорбцію кальцію з кишечника, підвищують екскрецію кальцію з сечею та потенціюють резорбцію кісток, що, у цілому, негативно впливає на структуру кісток та процеси зросту [21, 22].

Водночас численні літературні джерела підкреслюють, що такі хронічні хвороби, як астма, мають самі по собі супресивний ефект на зріст, і даний факт

часто заводять у «глухий кут» дослідження щодо впливу ІГКС на зріст хворих на БА. Будь-яке уповільнення процесу зросту асоціює із затримкою пубертатного розвитку пацієнтів і значною децелерацією (зменшенням швидкості росту) у період пізнього дитинства [22, 23]. Згідно отриманих даних, нелікована астма призводить до затримки статевого дозрівання приблизно на 1,3 року, і саме пубертатна затримка найбільш ймовірно пояснює більшість випадків явної затримки росту у пацієнтів із даною патологією [23]. У дослідженнях I.J.M. Doull (2004) показано, що тривале застосування (52 тижні) середніх доз ІГКС (еквівалентні 400 мкг/добу за бекламетазонум діпропіонатом) призводило до гальмування темпів росту, проте цей супресивний ефект був нетривалим, а саме після припинення зазначеної терапії темпи зросту відновлювалися. При цьому доведено, що діти, які тривало отримували середні дози ІГКС досягають остаточного («дорослого») зросту, який не відрізнятиметься як від їх передбачуваного остаточного росту, розрахованого з врахуванням середнього зросту їх батьків, так і від зросту їх здорових однолітків.

У цілому, лонгітудинальні дослідження свідчать про те, що застосування стандартних, середніх доз ІГКС не має статистично значущого віддаленого ефекту щодо зросту пацієнтів, а їх позитивний ефект на контрольованість БА значно перевищують ризики потенційних побічних ефектів[12, 13, 23].

Однак, в окремих наукових дослідженнях показано, що тривале щоденне застосування високих та дуже високих доз (більше ніж 500 мкг/добу по флутіказону пропіонату) підвищувало ризик розвитку системних побічних ефектів: а саме відмічався незначущий вплив на зріст і щільність кісток (зниження певних біохімічних маркерів кісткової тканини). Водночас, зареєстрована мінімальна частота порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у вигляді випадків недостатності функції наднирників, які потенційно могли спричинити гострий адреналовий криз у дітей віком від 4-х до 10-ти років, які тривало отримували флутіказон пропіонат в дозі від 500 до 2000 мкг/добу щоденно [12, 13, 24].

Результати тривалого (1 рік) динамічного спостереження за групою

пацієнтів шкільного віку (7-18 років), хворих на неконтрольовану і частково контрольовану БА, які щоденно отримували середні та високі дози ІГКС, наведені у роботі Kostić G. та співдослідників (2010). Ними показано, що після 12-місячного лікування ІГКС у групі обстежених дітей не збільшився відсоток пацієнтів із надлишковою вагою/ожирінням або із затримкою зросту відносно їх ініціальних (до лікування) антропометричних даних [25].

Узагальнюючи наведені вище дані можна відзначити їх суперечливість: хоча в ретроспективних та лонгітудинальних дослідженнях не було знайдено статистично вірогідних підтверджень щодо негативного ефекту ІГКС на остаточний (в дорослому віці) зріст хворих на БА відносно їх здорових однолітків, в декотрих дослідженнях показане дозо-залежне пригнічення росту пацієнтів на тлі застосування ІГКС коротким курсом або курсом середньої тривалості [11-13, 23-25]. При цьому встановлено, що незначний ризик порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи існує при одночасному застосуванні пацієнтами дитячого віку високих доз ІГКС та топічних форм стероїдів для лікування супутньої алергічної патології (алергічного риніту, атопічного дерматиту тощо) [11, 26]. Водночас, у випадках, коли є потреба у застосування терапії БА високими та надвисокими дозами ІГКС, необхідним є динамічний моніторинг за показниками фізичного розвитку пацієнтів та періодична оцінка функції наднирників [12, 23, 26].

Таким чином, з огляду на суперечливість літературних даних щодо ймовірного впливу тривалого застосування інгаляційних стероїдів на фізичний розвиток хворих на БА пацієнтів, проте доведений зв'язок адекватності призначеної дози ІГКС відносно тяжкості перебігу захворювання та досягнутого на тлі такої терапії ступеня астми-контролю, видається доцільним оцінити ретроспективно та проспективно дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на антропометричні показники хворих на бронхіальну астму дітей і підлітків та, водночас, на рівень досягнутого за даної терапії астма-контролю.

РОЗДІЛ 2

Матеріали і методи дослідження

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення мети роботи методом простої випадкової вибірки сформована когорта хворих на БА дітей шкільного віку та підлітків (50 пацієнтів), які одержували стаціонарне лікування та динамічне амбулаторне спостереження в Обласній дитячій клінічній лікарні м. Ч.

Середній вік обстежених пацієнтів становив $13,8 \pm 0,5$ року (мін. 6 та макс. – 18 роки). Гендерних особливостей серед когорти обстежених хворих не виявлено (54% обстежених склали пацієнти чоловічої статі та 46% - жіночої статі, $P > 0,05$). У загальній когорті хворих кількість мешканців міста та села була однаковою: по 50%.

Усі обстежені хворіли на персистуючий перебіг захворювання, зокрема, БА середньої тяжкості траплялася у 46% випадків, а тяжка астма – у 54% хворих ($P > 0,05$). У загальній групі обстежених пацієнтів не відмічалось відмінностей за формою захворювання: у 46% хворих діагностована атопічна форма БА, а у решти 54% осіб – змішана форма захворювання ($P > 0,05$).

Таким чином, за основними клінічними характеристиками загальна когорта обстежених пацієнтів була однорідною.

2.2. Методи дослідження

У роботі використана класифікація бронхіальної астми згідно протоколів діагностики та лікування даної хронічної патології у дітей, затвердженого МОЗ України (№ 767 від 27.12.2005 р. та № 868 від 08.10.2013 р.), а також відповідно до міжнародної глобальної ініціативи щодо діагностики та лікування БА (GINA-2002, та її наступних версій) [10, 14, 15].

З метою визначення рівня контролю бронхіальної астми використовували опитувальник – Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6). ACQ6-тест містить 6 запитань, на які пацієнти відповідали самостійно. Відповідь на кожне питання оцінювалась від 1 до 6 балів. Остаточний бал, за яким оцінювалась контрольованість БА, обчислювався за формулою: загальна сума балів / 6.

При цьому, остаточний результат АСQ-6 $\geq 1,5$ бали свідчив про відсутність контролю над захворюванням, кількість балів $\leq 0,75$ – свідчила про повний контроль над симптомами БА, а про частковий контроль астми свідчила реєстрація кількості балів у межах 0,76-1,4 балу [26]. Покращення контрольованості БА у динаміці ідентифікували за зменшенням балів АСQ-6 тесту, що свідчило про ефективність терапії захворювання, а втрата контролю над астмою, навпаки, характеризувалася збільшенням кількості балів тесту та, водночас, асоціювала із недостатньою ефективністю призначеного лікування.

Усім пацієнтам, з урахуванням вихідного рівня АСQ6-тесту, проводили корекцію базисної терапії БА, а саме корекцію дози ІГКС. Якщо пацієнт вже отримував ІГКС, але при цьому початковий рівень АСQ-6 тесту становив $>0,75$ балу, що свідчило про неконтрольованість або часткову контрольованість БА, доза ІГКС корегувалася за принципом «крок нагору», тобто збільшувалася від початкового рівня. Якщо пацієнт вже отримував ІГКС та початковий рівень АСQ6-тесту становив $\leq 0,75$ бали, що притаманне контрольованій астмі, хворий продовжував отримувати призначену базисну терапію, тобто доза ІГКС залишалася незмінною. Якщо хворий не отримував базисної терапії ІГКС, але при цьому початковий рівень АСQ-6 тесту становив $>0,75$ бали, що свідчило про недостатній контроль над БА, пацієнтові призначали базисну терапію ІГКС відповідно до тяжкості захворювання.

Залежно від отримуваної дози ІГКС, пацієнти розподілялися на групи які отримували за добу низькі, середні, високі та дуже високі дози стероїдних інгаляційних препаратів з урахуванням їх еквіпотентності відносно флютиказону пропіонату (таб. 1) [14, 15]. При цьому, з урахуванням еквіротентності відносно флютиказону пропріонату, дозу інгаляційного стероїду 250 мкг на добу розцінювали як мінімальну середню, середньою вважали дозу від 300 до 400 мкг на добу, а середньо-високою – від 400 до 500 мкг на добу. Пацієнтів, які отримували за флютиказоном пропріонатом дозу інгаляційного стероїду ≥ 1000 мкг на добу відносили до групи осіб, що отримували дуже високі дози ІГКС.

Еквіпотентні (рівноеквівалентні) добові дози ІГКС

Препарат	Низькі добові дози (мкг)	Середні добові дози (мкг)	Високі добові дози (мкг)
Беклометазону діпропіонат-НФА	100-250	≥ 250-500	≥ 500-1000
Будесонід	200-400	≥ 400-800	≥ 800 -1600
Флютиказона пропіонат	100-250	≥ 250-500	≥ 500 -1000
Мометазону фураат	200-400	≥ 400-800	≥ 800

Усім пацієнтам проводили антропометричне дослідження (вимірювання ваги та зросту з обчисленням індексу маси тіла) на початку дослідження та у динаміці спостереження (через 3, 6 та 12 місяців) на тлі застосування різних доз ІГКС в якості базисної терапії БА. Оцінку фізичного розвитку пацієнтів проводили за центильним методом із урахуванням віку пацієнтів (із використанням центильних таблиць «антропометричний показник до віку»).

Комплайєнс (прихильність) до призначеного лікування вираховували за формулою: (актуальна кількість доз ІГКС, застосованих пацієнтом за певну кількість днів / належна кількість доз ІГКС, яку мав застосувати пацієнт за дану кількість днів) X 100%.

2.3. Методи аналізу

Дослідження проведене у паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом „випадок-контроль”, із дотриманням основних вимог до нього.

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів “STATISTICA 5” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), та стандартну похибку (m). Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості „P” (за

критерієм Стьюдента), „Рф” (методом кутового перетворення Фішера). За статистично значущу відмінність приймали різницю при $P < 0,05$.

Оцінку ризику реалізації події проводили з позиції клінічної епідеміології та біологічної статистики з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% ДІ) [27].

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH, наказу МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом [28]. Це передбачало дотримання концепцій інформованої згоди, урахування переваг користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

РОЗДІЛ 3
ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ДОЗ ІНГАЛЯЦІЙНИХ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ: КОМПЛАЙЄНС, ВПЛИВ НА РІВЕНЬ
КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ПОКАЗНИКИ ФІЗИЧНОГО
РОЗВИТКУ ПАЦІЄНТІВ

3.1. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.

Аналіз отриманих даних показав, що середня тривалість БА в обстежених дітей становила $7,7 \pm 0,57$ року (мін. – 1 та макс.- 14 років). При цьому середній стаж застосування ІГКС становив $5,6 \pm 0,5$ року (мін. – 0,7 та макс.- 13 років).

Такі дані, з урахуванням факту, що усі обстежені хворі страждали на середньотяжку або тяжку персистувальну БА, яка потребує призначення ІГКС в якості протизапальної терапії [10, 14, 15], свідчать про те, що з моменту верифікації діагнозу пацієнти не отримували адекватної базисної терапії в середньому щонайменш 2 роки. При опитуванні пацієнтів, їх батьків, та за даними аналізу первинної медичної документації, з'ясовано, що у більшості випадків на початку хвороби пацієнтам призначали лише бронходилататори по потребі, або препарати з групи антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛР), або інгаляційні препарати кромонів. Неадекватність вибору терапії захворювання відразу після верифікації астми, а саме нехтування ІГКС, підкреслює той факт, що ранній дебют астми (до 3-х років життя), який почасти асоціює з легким і транзиторним перебігом БА [3, 6, 29], і за якого дійсно основними базисними препаратами залишаються АЛР [14, 15], зареєстрований лише у 4 обстежених хворих (8%). Решту обстежених (92%; $P < 0,05$), можна віднести до хворих із пізнім (після 3-х років життя) дебютом захворювання, який характеризується тяжчим і персистувальним перебігом астми [4, 6, 29], що потребує застосування ІГКС як основних контролювальних препаратів відразу після встановлення діагнозу [10, 14, 15].

Враховуючи можливий вплив тривалого застосування ІГКС на антропометричні показники пацієнтів, а саме на їх зріст та вагу, проведена оцінка фізичного розвитку пацієнтів за центильним методом. Показник зросту у перцентилях відносно віку пацієнтів становив, у середньому, $50 \pm 4,4\%$, що відповідає середній віковій нормі. При цьому, серед усіх обстежених дітей середній відносно віку зріст (25-75%) відмічався у більшості хворих (40%), зріст вище середнього вікового рівня (75-90%) реєструвався майже у кожного четвертого пацієнта (22%), високий зріст (90-95%) - у 8% обстежених, а дуже високий зріст ($>95\%$) – у 10% хворих. Водночас, зріст нижче середнього (10-25%) відносно віку зареєстровано у 12% пацієнтів, а низький (5-10%) або дуже низький зріст ($<5\%$) відмічалися лише у 4 пацієнтів (6% та 2% осіб відповідно).

Незважаючи на зареєстрований дуже слабкий негативний кореляційний зв'язок між тривалістю застосування ІГКС та показником зросту пацієнтів в перцентилях відносно віку хворих ($r = -0,2$), ураховуючи статистичну недостовірність отриманих даних ($P = 0,18$), отримані нами дані не дають підстав стверджувати, що саме тривале застосування ІГКС призвело до уповільнення темпів зросту у незначної (8%) кількості обстежених пацієнтів.

Ураховуючи, що почасти підставою для відмови від застосування ІГКС для лікування БА серед пацієнтів, особливо дівчат, є ймовірність збільшення маси тіла на тлі застосування кортикостероїдів, проаналізована відповідність актуальної маси пацієнтів відносно їх зросту на тлі тривалого застосування ними ІГКС. Встановлено, що середній показник ІМТ в обстежених хворих становив $20,4 \pm 0,5$ кг/м², що відповідає нормостенічній тілобудові. Слід відмітити, що зайва вага (ІМТ > 25 кг/м²) відмічалася лише у 5 обстежених хворих (10%), з яких лише у однієї особи (2%) відмічалася клінічно значуще (ІМТ > 30 кг/м²) ожиріння. При цьому, у майже третини (28%) пацієнтів, незважаючи на тривале застосування ІГКС, відмічався дефіцит маси тіла (ІМТ $< 18,5$ кг/м²).

Зважаючи на дуже слабкий позитивний ($r=0,3$) і статистично невіргодний ($P=0,06$) асоціативний зв'язок тривалості застосування ІГКС зі ступенем вгодованості пацієнтів (за ІМТ), та враховуючи значну кількість пацієнтів гіпостенічної тілобудови, найбільш ймовірними факторами, що впливали на ступінь вгодованості обстежених хворих, слід вважати аліментарні звички (характер, режим харчування тощо), що реалізувалися на тлі генетично-зумовлених конституційних особливостей пацієнтів та сімейних традицій.

Зважаючи на те, що ймовірний несприятливий вплив кортикостероїдів на антропометричні показники (зріст та вагу) має дозозалежний характер [13, 21], видавалося доцільним оцінити фізичний розвиток пацієнтів з урахуванням характеристики доз ІГКС, які хворі тривало отримували з метою контролю БА. Для цього когорту обстежених дітей розподілили на 2 групи спостереження. У I клінічну групу увійшов 21 пацієнт, який тривало отримував низькі, або мінімальні середні, чи середні дози ІГКС, а II групу порівняння сформували 29 хворих, які тривало застосовували середньо-високі або високі дози ІГКС для контролю БА. Гендерних особливостей у групах порівняння не відмічалось (кількість пацієнтів чоловічої статі у I та II групах порівняння становила відповідно 57,1% та 51,7%, $P>0,05$).

Слід відзначити, що діти, яким призначали низькі та середні дози ІГКС вірогідно були молодшими ($12,7\pm 0,7$ років, мін. 7 років та макс. – 18 років) відносно пацієнтів II групи порівняння, які тривало отримували середньо-високі або високі дози ІГКС ($14,6\pm 0,6$ років, мін. 6 років та макс. – 18 років), ($P<0,05$). Незважаючи на те, що в усіх обстежених пацієнтів відмічався, в середньому, пізній початок БА, у II клінічній групі астма дебютувала у дошкільному віці (середній вік дебюту становив $5,5\pm 0,6$ року), а у I групі порівняння – у шкільному віці (середній вік дебюту астми становив $7,1\pm 0,7$ року; $P_{\phi}<0,05$). Відповідно, у пацієнтів II групи спостереження БА персистувала майже вдвічі триваліше ($9,2\pm 0,8$ року) відносно I групи (середня тривалість астми становила $5,7\pm 0,7$ року; $P<0,01$). При цьому, пацієнти II групи спостереження вірогідно довше ($6,7\pm 0,7$ року) отримували середньо-високі або

високі дози ІГКС відносно хворих І групи порівняння, які отримували низькі та середні дози ІГКС (у середньому $4,2 \pm 0,7$ року; $P < 0,05$).

Водночас слід зазначити, що переважна більшість (79,3%) пацієнтів ІІ клінічної групи страждала на тяжку БА відносно І групи спостереження, у якій лише у кожного п'ятого хворого (19,1%; $P < 0,01$) реєстрували тяжкий персистувальний перебіг захворювання.

Таким чином, призначення середньо-високих або високих доз ІГКС асоціювало з більш раннім (в дошкільному віці) дебютом БА та тривалою персистенцією хвороби, а також із тяжким перебігом захворювання.

Зважаючи на вказане вище, цікавим видавалося провести порівняльну оцінку ймовірного впливу тривалого застосування низьких/середніх та середньо-високих/високих доз ІГКС на показники фізичного розвитку пацієнтів. У табл. 2 наведені окремі антропометричні показники пацієнтів груп порівняння, які тривало знаходилися на терапії ІГКС у різних дозах.

Таблиця 2.

Порівняльна оцінка показників фізичного розвитку пацієнтів, які тривало отримували низькі/середні та середньо-високі/високі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів з приводу бронхіальної астми

Показник Група	Зріст, ‰	Зріст <10‰, ‰	ІМТ, кг/м ²	ІМТ>25 кг/м ² , ‰
	M±m	P±m	M±m	P±m
I	52,8±6,8	4,8±4,7	19,2±0,6	4,8±4,7
II	49,5±5,8	10,3±5,6	21,3±0,7	13,8±6,4
P	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P>0,05

Примітка. P – рівень значущості за критерієм Стьюдента

Аналіз наведених даних показав, що актуальний зріст хворих обох груп порівняння (за середнім показником зросту у перцентилях відносно віку пацієнтів) на тлі тривалого застосування ІГКС відповідав середнім нормативними показникам росту. Так, нормальний відносно віку зріст (10-

90%) відмічався у більшості пацієнтів I (76,9% випадків) та II (72,4% осіб) груп порівняння ($P > 0,05$).

При цьому, високий (90-95%) і дуже високий зріст (90-95%), не зважаючи на тривалу терапію ІГКС, зареєстрований у майже однаковій частці пацієнтів груп порівняння (19,1% осіб у I клінічній групі та у 17,% випадків у II групі; $P > 0,05$). Незважаючи на те, що низькорослість (зріст відносно віку $< 10\%$) вдвічі частіше відмічалася у дітей, які тривало отримували середньо-високі або високі дози ІГКС (10,3% осіб) відносно I групи порівняння (4,8% випадків), ця відмінність була статистично незначуща ($P > 0,05$).

Хоча у II групі пацієнтів реєструвався дуже слабкий негативний кореляційний зв'язок тривалості застосування ІГКС із показником зросту пацієнтів в перцентилях відносно віку хворих ($r = -0,21$), він виявився статистично незначущим ($P = 0,28$), що, вірогідно, свідчить про низьку ймовірність розвитку низькорослості у даній групі пацієнтів внаслідок використання середньо-високих або високих доз ІГКС.

Аналіз показників ступеня вгодованості пацієнтів груп порівняння показав, що, незважаючи на вірогідно вищий показник ІМТ у II клінічній групі ($21,3 \pm 0,7$ кг/м² відносно $19,2 \pm 0,6$ кг/м² у I групі порівняння; $P < 0,05$), в середньому, даний показник відповідності маси до зросту пацієнтів знаходився в межах абсолютної норми (18,5-24,99 кг/м²). Причому показник ІМТ в даних межах відмічався у 69% пацієнтів II клінічної групи та 52,4% осіб I групи порівняння. І хоча надлишкова маса тіла втричі частіше реєструвалася у пацієнтів II групи (13,8% випадків) відносно I групи порівняння (4,8%; $P > 0,05$), проведений кореляційний аналіз не виявив статистично значущого взаємозв'язку тривалості застосування середньо-високих та високих доз ІГКС з надлишковою вагою (за середнім показником ІМТ) ($r = 0,16$; $P = 0,42$).

Водночас, цікавими видалися отримані дані, які свідчили про те, що майже у половини (42,9%) пацієнтів, які тривало перебували на лікуванні низькими та середніми дозами ІГКС, при актуальному обстеженні відмічався дефіцит маси тіла (ІМТ $< 18,5$ кг/м²). При цьому, серед представників II групи

порівняння дефіцит маси тіла відмічався лише в 17,2% випадків ($P < 0,05$). Зважаючи на те, що у I групі спостереження не виявлено вірогідного взаємозв'язку тривалості застосування ІГКС та показника ІМТ ($r = 0,24$; $P = 0,29$), така особливість тілобудови серед даної когорти хворих, ймовірно, є випадковістю, та скоріше за все, є відображенням їх способу життя і харчування, та/або успадкованих конституційних особливостей.

Аналіз отриманих даних з позиції доказовості показав, що тривале застосування середньо-високих/високих доз ІГКС підвищує ризик надлишкової маси ($\text{ІМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) тіла у пацієнтів із БА ($\text{АР} = 24\%$, $\text{ВР} = 1,4$ ($95\% \text{ ДІ: } 0,17-11,97$), $\text{СШ} = 3,2$ ($95\% \text{ ДІ: } 0,33-30,94$), але наведені показники є статистично незначущими. Водночас, ще менш ймовірний вплив мало тривале застосування середньо-високих/високих доз ІГКС на зріст хворих на БА. Так, показники ризику виникнення низькорослості (зріст $< 10\%$) у групі пацієнтів, які тривало застосували середньо-високі/високі дози ІГКС становили: $\text{АР} = 18\%$, $\text{ВР} = 1,3$ ($95\% \text{ ДІ: } 0,15-11,89$), $\text{СШ} = 2,3$ ($95\% \text{ ДІ: } 0,22-23,88$).

Слід зазначити, що за середнім показником результату АСQ6–тесту у групах спостереження, БА була неконтрольованою як серед пацієнтів, які тривало отримували як низькі або середні дози ІГКС ($\text{АСQ6} = 1,82 \pm 0,17$ бали у I клінічній групі) так і середньо-високі/високі дози ІГКС ($\text{АСQ6} = 2,04 \pm 0,13$ бали у II групі порівняння; $P > 0,05$). При цьому встановлено, що з усієї когорти обстежених пацієнтів, які тривало знаходилися на базисній терапії, лише у 3 хворих (6% випадків) відмічався повний контроль над симптомами астми (результат АСQ6–тесту становив 0,5 та менше балів). Проте у більшості хворих (68%) відмічалася неконтрольована БА (результат АСQ6–тесту $\geq 1,5$ балів), а у 26% спостережень зареєстрований частковий контроль астми на тлі базисного лікування, що свідчило про необхідність корекції терапії більшості обстежених хворих з метою покращення контролю над симптомами захворювання.

Резюме. У цілому, проведений аналіз свідчив про те, що призначення середньо-високих або високих доз ІГКС асоціювало з більш раннім (в дошкільному віці) дебютом БА та з тривалою персистенцією хвороби, а також з тяжким перебігом

захворювання. При цьому, з позиції доказової медицини, не було доведено негативного впливу тривалого застосування ІГКС, у т.ч. в середньо-високих або високих дозах, на зріст та масу тіла хворих на БА дітей та підлітків. Не знайдено статистично значущих даних щодо асоціації ожиріння та низкорослості із пролонгованим застосуванням середньо-високих або високих доз ІГКС. Водночас показано, що у більшості хворих (94%) відмічався недостатній контроль над симптомами захворювання на тлі вже тривало отримуваної ними базисної терапії астми, що вказувало на необхідність проведення корекції протизапального лікування.

3.2. Проспективна динамічна оцінка контрольованості астми на тлі застосування середніх, високих та дуже високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на показники фізичного розвитку хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.

Усім пацієнтам, з урахуванням вихідного рівня АСQ6-тесту, проводили корекцію базисної терапії БА, а саме дози ІГКС. Слід зазначити, що погодилися продовжувати базисне лікування ІГКС під динамічним наглядом лікарів 48 пацієнтів з 50 первинно обстежених хворих. Двоє пацієнтів відмовилися (не підписали інформовану згоду) від динамічного спостереження (проведення антропометрії, анкетування тощо) в амбулаторних умовах на базі обласної дитячої лікарні м. Ч.

Загальна когорта пацієнтів (48 осіб), які погодилися продовжувати лікування БА під регулярним наглядом, були розділені на три групи спостереження залежно від призначеної відкоригованої, залежно від вихідного рівня АСQ6-тесту, дози ІГКС. До першої (I) клінічної групи увійшли 6 пацієнтів, яким призначена базисна терапія середніми (еквіпотентна доза інгаляційних стероїдів відносно флютиказону пропіонату становила від 250 до 500 мкг на добу) дозами ІГКС [14, 15]. Другу (II) групу спостереження сформували 28 хворих, яким призначено високі дози інгаляційних стероїдів (від

500 до 1000 мкг на добу відносно флютиказону пропіонату), а третю (III) групу порівняння - 14 пацієнтів, яким було відкореговано дозу ІГКС до дуже високих (рівно ефективна добова доза базисного стероїду становила ≥ 1000 мкг) [14, 15]. Пацієнти знаходилися на зазначеному лікуванні від 6 до 12 місяців.

Слід зазначити, що за гендерним складом групи порівняння не відрізнялися. Так, частка пацієнтів чоловічої статі становила: 50% - у I клінічній групі, 53,6% - у II групі спостереження та 50% - у III групі порівняння ($P > 0,05$ в усіх випадках).

3.2.1 Проспективна динамічна оцінка дозозалежного впливу інгаляційних стероїдів на показники фізичного розвитку хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.

З метою об'єктивізації впливу тривалого застосування різних (середні, високі та дуже високі) доз ІГКС, призначених в якості базисної терапії БА, на показники фізичного розвитку пацієнтів, хворим проводилося вимірювання зросту через 6 та 12 місяців застосування базисної терапії (табл.3).

Таблиця 3.

Порівняльна динамічна оцінка показників зросту пацієнтів, які тривало отримували середні та високі та дуже високі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів з приводу бронхіальної астми

		До корекції дози ІГКС		На тлі застосування відкоригованої дози ІГКС			P (до : після лікування)	
		Зріст, % M±m	Зріст <10%, % P±m	Через 6 місяців		Через 12 місяців		
Показ- ник Група		Зріст, % M±m	Зріст <10%, % P±m	Зріст, % M±m	Зріст <10%, % P±m	Зріст, % M±m	Зріст <10%, % P±m	
I		72,8±8,0	НВ	76,5±9,0	НВ	72,8±8,0	НВ	P>0,05
II		47,8±5,7	7,1±4,9	55,3±5,4	7,1±4,9	54,5±6,9	6,3±6,1	P>0,05
III		42,7±8,7	14,3±9,4	44,0±9,2	8,3±8,0	-	-	P>0,05
P	I:II	P<0,05		P<0,05		P>0,05	P>0,05	
	I:III	P<0,05		P<0,05		-	-	
	II:III	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	-	-	

Примітка: НВ – не виявлено жодного випадку

Аналіз наведених даних показав, що, незважаючи на те, що в пацієнтів I групи спостереження середній показник перцентильної оцінки зросту виявився вірогідно вищим відносно хворих II та III груп порівняння, в цілому зріст усіх пацієнтів груп порівняння (за середнім показником росту в перцентиллях відносно віку пацієнтів) на початку застосування відкоригованих доз ІГКС відповідав середнім нормативними показникам.

Водночас встановлено, що за час спостереження (мінімум 6 місяців – максимум – 12 місяців) пацієнти усіх клінічних груп порівняння зросли. При цьому, незважаючи на постійну терапію хворих ІГКС, частота випадків низкорослості (зріст <10%) не збільшилася в усіх групах порівняння, в т.ч. серед хворих, які отримували інгаляційно високі і дуже високі дози стероїдів.

Усім пацієнтам в динаміці спостереження проводилася оцінка ступеня вгодованості (за показником ІМТ) через 3, 6 та 12 місяців застосування різних (середньо-високі, високі та дуже високі) доз ІГКС (табл.4).

Таблиця 4.

Порівняльна динамічна оцінка показників зросту пацієнтів, які тривало отримували середні та високі та дуже високі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів з приводу бронхіальної астми

Показ- ник Група	До корекції дози ІГКС		На тлі застосування відкоригованої дози ІГКС						Р	
	ІМТ, кг/м ² , M±m	ІМТ>25 кг/м ² , % P±m	Через 3 місяці		Через 6 місяців		Через 12 місяців			
			ІМТ, кг/м ² , M±m	ІМТ>25 кг/м ² , % P±m	ІМТ, кг/м ² , M±m	ІМТ>25 кг/м ² , % P±m	ІМТ, кг/м ² , M±m	ІМТ>25 кг/м ² , % P±m	Після до лікування	
I	17,6±0,9	НВ	18,4±0,8	НВ	18,8±0,9	НВ	19,2±0,5	НВ	>0,05	
II	21,4±0,7	14,3±6,6	20,6±1,3	НВ	22,0±0,7	17,9±7,2	22,7±1,1	18,8±9,8	>0,05	
III	20,3±0,7	7,1±6,9	19,6±2,2	7,1±9,1	19,7±0,7	8,3±7,9	-	-	>0,05	
P	I:II	P<0,01	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,03	P<0,05	P<0,03	P<0,05	
	I:III	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	-		
	II:III	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P>0,05	-		

Примітка: НВ – не виявлено жодного випадку

Аналіз наведених даних показав, що, незважаючи на те, що на початку дослідження ІМТ, в середньому, виявився вірогідно нижчим в пацієнтів І групи відносно хворих ІІ та ІІІ груп порівняння, в цілому, за середніми значеннями ІМТ, пацієнтів усіх груп порівняння можна віднести до «нормотрофіків».

Водночас показано, що, хоча у І та ІІ клінічних групах порівняння відмічалось поступове збільшення маси тіла протягом 12 місяців на тлі стабільного застосування середніх та високих доз ІГКС відповідно, у пацієнтів цих груп не виявлено ознак появи надмірної маси тіла за період спостереження. Так, ІМТ, у середньому, становив на початку дослідження $17,6 \pm 0,9$ кг/м² у І клінічній групі та $21,4 \pm 0,7$ кг/м² – у ІІ групі порівняння. Водночас, через 12 місяців постійного застосування середніх або високих доз ІГКС з метою контролю БА середній показник ІМТ становив відповідно $19,2 \pm 0,5$ кг/м² у І клінічній групі ($P > 0,05$) та $22,7 \pm 1,1$ кг/м² - у ІІ клінічній групі ($P > 0,05$). При цьому, у І клінічній групі не відмічалось жодного пацієнта з надлишковою масою тіла ($ІМТ > 25$ кг/м²) як на початку дослідження, так і впродовж усього терміну спостереження, а у ІІ групі спостереження частка пацієнтів з надлишковою масою тіла суттєво не зросла через 1 рік стабільного застосування високих доз ІГКС (14,3% - на початку дослідження та 18,8% - через 12 місяців; $P > 0,05$).

Цікавими видаються дані, отримані серед хворих, які стабільно тривало (6 місяців) отримували дуже високі дози ІГКС з метою досягнення контролю над симптомами БА. Пацієнти даної групи, у середньому, не лише не набрали зайвої ваги, але й дещо схудли за період спостереження (середній показник ІМТ дорівнював $20,3 \pm 0,7$ кг/м² на початку спостереження та $19,7 \pm 0,7$ кг/м² при фінальному обстеженні; $P > 0,05$). При цьому у ІІІ клінічній групі відсоток пацієнтів з надлишковою масою тіла ($ІМТ > 25$ кг/м²) на тлі терапії практично не змінився відносно даних, отриманих до початку терапії дуже високими дозами ІГКС, і залишався стабільним в межах 7-8% випадків впродовж шестимісячного терміну динамічного нагляду.

На нашу думку, найбільш вірогідними факторами, як впливали на зміну ступеня вгодованості усієї когорти обстежених пацієнтів за період спостереження, ймовірно, виступали харчові звички пацієнтів, а також вік хворих. Слід зазначити, що пацієнти I та II клінічних груп спостереження знаходилися відповідно в препубертатному (середній вік хворих I групи становив $9,3 \pm 0,8$ року) та ранньому пубертатному (середній вік хворих II групи становив $14,1 \pm 0,5$ року) періодах, для яких притаманний інтенсивні темпи фізичного розвитку, у т.ч. набору ваги. Тоді як пацієнтів III клінічної групи, в котрих за час спостереження відмічена навіть декотра втрата ваги, за середнім віком ($16,2 \pm 0,5$ року) на початок дослідження, можна віднести до пізнього пубертатного періоду, впродовж якого темпи фізичного розвитку, у т.ч. набору ваги, значно уповільнюються, проте значно зростає роль соціально-психологічних факторів, які впливають на їх спосіб життя та харчування.

У цілому, аналіз наведених вище даних дає можливість дійти до висновку, що тривале (від 6 до 12 місяців) застосування середніх, високих та навіть дуже високих доз ІГКС з метою контролю БА не мало суттєвого впливу на ступінь вгодованості пацієнтів.

3.2.3 Проспективна динамічна оцінка впливу тривалого застосування середніх, високих та дуже високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів на контрольованість бронхіальної астми у дітей та підлітків.

З метою оцінки ефективності тривалого (мінімум 6 та максимум 12 місяців) застосування різних (середні, високі та дуже високі) доз ІГКС, призначених в якості базисної терапії БА, оцінений ступінь контрольованості (за даними АСQ6-тесту) у динаміці (через 3, 6 та 12 місяців лікування) спостереження (табл. 5).

Слід зазначити, що на початку дослідження усі пацієнти загальної когорти спостереження (48 осіб), незважаючи на вже тривало отримувану ними протизапальну базисну терапію, страждали на неконтрольовану (результат АСQ6-тесту $\geq 1,5$ бали) бронхіальну астму.

Аналіз отриманих даних показав, що найкращого рівня контролю БА (за результатами АСQ6-тесту) досягнуто у групі пацієнтів, які отримували тривало середні дози ІГКС. Так, у I клінічній групі середній результат АСQ6-тесту через 12 місяців становив 0,81 бали, що майже відповідає повному (АСQ6-тест $\leq 0,75$ балів) контролю астми. Водночас слід зазначити, що усі (100% випадків) представники I клінічної групи страждали на БА середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 5.

**Порівняльна динамічна оцінка ступеня контрольованості
бронхіальної астми у пацієнтів, які тривало отримували середні, високі та
дуже високі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів**

Показ- ник Група	АСQ6 вихідна, M±m	АСQ6 на тлі застосування відкоригованої дози ІГКС, M±m				P
		через 1 місяць	через 3 місяці	через 6 місяців	через 12 місяців	
I	2,08±0,27	1,83±0,15	1,00±0,25	1,03±0,35	0,81±0,22	P<0,01
II	1,73±0,14	1,08±0,15	1,01±0,13	0,97±0,14	1,36±0,21	P>0,05
III	2,38±0,15	1,38±0,24	1,31±0,21	0,99±0,24	-	P<0,01

Встановлено, що через 6 місяців застосування дуже високих доз ІГКС пацієнти III групи спостереження досягли часткового (результат АСQ6-тесту $>0,75$ та $<1,5$ бали) контролю над симптомами астми, і це за умови, що переважна більшість (92,9%) пацієнтів страждали на тяжкий перебіг БА та лише 1 хворий (7,1% випадків) – на середньо-тяжку астму (P<0,001).

Цікавою видалася ситуація у II клінічній групі, пацієнти якої тривало (12 місяців) отримували високі дози ІГКС: через 6 місяців зазначеного базисного лікування пацієнтам вдалося досягти стабільного, статистично значущого ефекту, з контролем симптомів БА, близьким до повного (АСQ-6 $<1,0$ балу). Так, результат АСQ6-тесту через 6 місяців застосування високих доз ІГКС становив 0,97 балів відносно початкового рівня (1,73 балу, P<0,01). А ще через 6 місяців лікування (на тлі застосування високих доз ІГКС вже 12 місяців

поспіль) рівень контролю БА даної когорти пацієнтів повертається (АСQ6-тест при заключному обстеженні = 1,36 бали) майже до стартового рівня (1,73; $P > 0,05$).

Ймовірно, недостатня контрольованість БА у II клінічній групі на тлі тривалого застосування високих доз ІГКС пов'язана з неоднорідністю даної когорти пацієнтів за ступенем тяжкості захворювання. Зокрема, 50% даної когорти спостереження становили хворі на середньотяжку персистувальну БА, за якої дійсно достатньо, згідно стандартних рекомендацій [10, 14, 15], призначити базисно монотерапію астми високими дозами ІГКС. Але інша половина (50% випадків) пацієнтів II клінічної групи страждала на тяжку астму, для контролю якої необхідно, згідно регламентуючих документів, призначити високі дози ІГКС в комбінації з іншим контролюючим препаратом (β_2 -агоністами тривалої дії, або з антагоністами лейкотрієнових рецепторів) [14, 15].

Про взаємозв'язок тяжкості перебігу БА із неконтрольованістю симптомів астми непрямо свідчив зареєстрований у II групі спостереження позитивний вірогідний асоціативний зв'язок тяжкості астми із рівнем контролю (за результатами АСQ6-тесту) захворювання через 6 місяців ($r = 0,5$; $P = 0,07$) та через 12 місяців ($r = 0,6$; $P = 0,03$) стабільного застосування високих доз ІГКС.

Таким чином, отримані дані дають підставу вважати, що ступінь контролю бронхіальної астми залежала від адекватності призначеної дози ІГКС до ступеня тяжкості захворювання та, водночас, підкреслюють особливості менеджменту хворих на тяжку астму, а саме необхідність призначення таким пацієнтів дуже високих доз ІГКС, або застосовувати комбінацію високих доз ІГКС з іншим контролюючим препаратом.

Одним з факторів недосягнення задовільного контролю астми на тлі постійної базисної терапії повсякчас є низький комплайенс хворих до призначеного протирецидивного лікування. З метою вивчення впливу прихильності пацієнтів до призначеного їм базисного лікування на рівень контролю астми нами проаналізовані показники комплайенсу в динаміці (через 1, 3, 6, 9 та 12 місяців від моменту корекції дози ІГКС) спостереження. У

групах спостереження вирахований так званий «середній комплайєнс» за період спостереження пацієнтів (від 6 до 12 місяців), що є середньою арифметичною даних комплайєнсу через 1, 3, 6, 9 та 12 місяців від моменту початку застосування пацієнтами відкоригованої базисної терапії (рис.1).

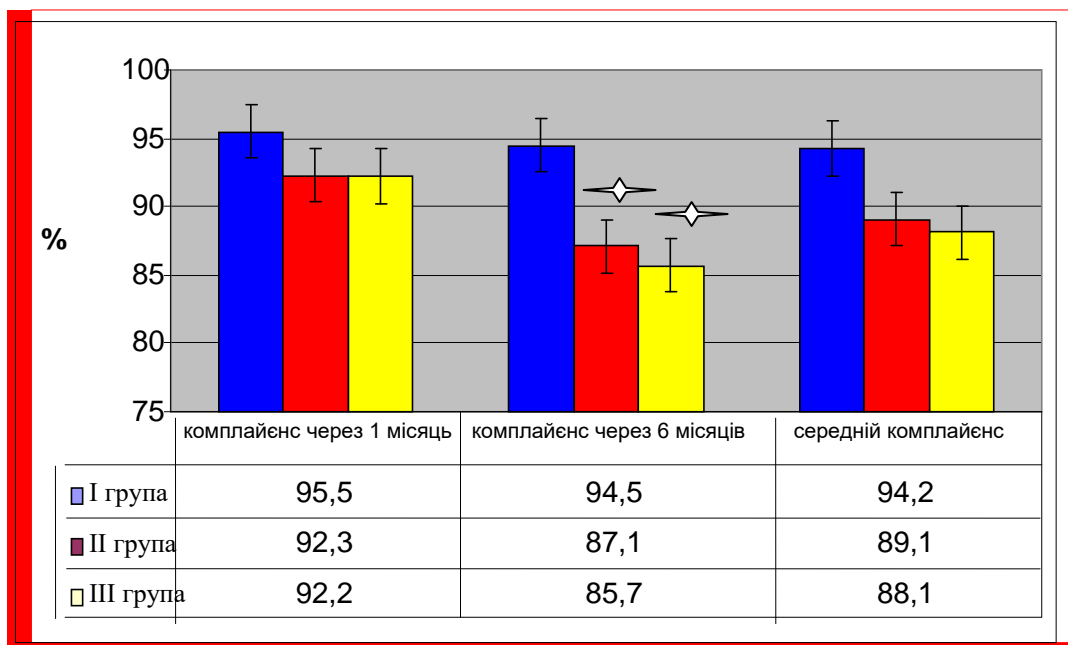


Рис. 1. Рівень комплайєнсу у пацієнтів груп порівняння

Примітка: \diamond - $P < 0,05$ (комплаєнс через 1 місяць: комплаєнс через 6 місяців)

Аналіз наведених вище даних показав, що незважаючи на відсутність значущої різниці у показниках середнього комплайєнсу у групах порівняння, нижчий рівень комплайєнсу реєструвався у пацієнтів, які отримували високі (II клінічна група) або дуже високі (III група) дози ІГКС. Так, показник середнього комплайєнсу $< 80\%$ зареєстрований у кожного десятого пацієнта II групи порівняння, проте в жодному випадку у групі хворих, які для контролю астми використовували середні дози інгаляційних стероїдів ($P < 0,05$).

Водночас, значення показника середнього комплайєнсу $< 90\%$ зареєстровано лише у 16,7% випадків у I клінічній групі, проте у 42,9% пацієнтів ($P_{I:II} > 0,05$), які отримували 12 місяців високі дози ІГКС, та у більшості хворих (69,9%; $P_{I:III} < 0,05$), які отримували протягом 6 місяців дуже високі дози ІГКС. Водночас, найкращий рівень ($\geq 90\%$) середнього за час спостереження комплайєнсу зареєстровано у 57,1% пацієнтів II клінічної групи та лише у третини хворих (30,8%; $P_{II:III} < 0,05$), які отримували дуже високі дози ІГКС.

Також аналіз отриманих даних свідчить про те, що прихильність до призначеного лікування поступово зменшується вже через 1 місяць від початку терапії та значуще знижується к шостому місяцю терапії у пацієнтів, яким призначені високі або дуже високі ІГКС (рис.1). При цьому, значення показника комплайенсу через 1 місяць терапії <90% встановлено лише у 16,7% випадків у I клінічній групі, проте у 35,7% пацієнтів II групи ($P_{I:II}>0,05$), та майже у половини (42,9%; $P_{I:III}>0,05$) хворих, які отримували дуже високі дози ІГКС. Водночас, клінічно низький комплайєнс (<80%) через 6 місяців терапії не виявлений у жодного пацієнта I клінічної групи, проте зареєстрований у кожного п'ятого хворого обох груп порівняння (21,4% випадків у II групі; $P_{I:II}<0,05$ та 23,1% осіб III клінічної групи порівняння; $P_{I:III}<0,05$).

Резюме. Узагальнюючи викладені вище дані, можна сказати, що найкращий високий і стабільний комплайєнс під час тривалого (12 місяців) спостереження відмічено у групі пацієнтів з середньотяжкою БА, які отримували середні дози ІГКС з метою контролю симптомів захворювання.

Найгірша прихильність до призначеної терапії (середній комплайєнс 88,1%) за час тривалого спостереження виявлена в групі пацієнтів, які отримували дуже високі дози ІГКС, але навіть за таких умов даній когорті пацієнтів вдалося досягти через 6 місяців лікування часткового контролю БА (результат ACQ6-тесту через півроку лікування становив 0,99 бали).

Нестабільний контроль за симптомами астми (за даними ACQ6-тесту) в II групі пацієнтів, які тривало на протязі 1 року застосовували високі дози ІГКС (табл. 5), можливо, був зумовленим поступовим зниженням прихильності до призначеного лікування. Так, у II клінічній групі комплайєнс становив $92,3\pm 1,5\%$ через 1 місяць спостереження, через 6 місяців лікування - $87,1\pm 2,4\%$ ($P_{\phi}<0,05$), а через 12 місяців - $82,6\pm 4,5\%$ ($P<0,05$).

Можливо, певний вплив на комплайєнс застосування призначеної терапії мав вік пацієнтів. Так, у I клінічній групі усі (100%) пацієнти були молодшого шкільного віку (7-11 років), і застосування медикаментів в більшості відбувалося під контролем батьків. Тоді як більшість пацієнтів

альтернативних груп порівняння склали підлітки, яким притаманні певні психоемоційні прояви відносно власного захворювання (накшталт невизнання наявності та/або серйозності проблеми, відмова від лікування, або самостійні експерименти щодо дозування призначених ліків) на тлі часткової, а нерідко і повної втрати батьківського авторитету, та зниження можливості контролю батьків над дітьми. Так, частка пацієнтів пубертатного періоду (12-17 років) становила: 92,9% випадків в II клінічній групі та 71,3% спостережень – в III клінічній групі ($P_{II:III} < 0,05$).

Таким чином, аналіз та узагальнення отриманих результатів дали підстави вважати, що основні завдання дослідження вирішені, а мета роботи досягнута.

ВИСНОВКИ.

1. Ретроспективний аналіз окремих анамнестичних та клінічних даних хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків свідчив про те, що призначення середньо-високих або високих доз ІГКС асоціювало з раннім (в дошкільному віці) дебютом БА та тривалою персистенцією хвороби, а також тяжким перебігом захворювання. З позиції доказової медицини, не доведено негативного впливу тривалого застосування ІГКС, у т.ч. в середньо-високих або високих дозах, на зріст та масу тіла хворих на БА дітей та підлітків: ризик надлишкової ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) маси тіла ($AP=24\%$; $BP=1,4$ (95%ДІ:0,17-11,97), $СШ=3,2$ (95%ДІ:0,33-30,94) та ризик виникнення низкорослості (зріст $< 10\%$): $AP=18\%$, $BP=1,3$ (95%ДІ: 0,15-11,89), $СШ=2,3$ (95%ДІ: 0,22-23,88).

2. Динамічний аналіз антропометричних показників хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку на тлі постійної базисної терапії показав, що, незважаючи на тривалу базисну терапію, частота випадків низкорослості (зріст $< 10\%$) не збільшилася в усіх групах порівняння, у т.ч. серед хворих, які отримували інгаляційно високі і дуже високі дози стероїдів. Водночас, тривале стабільне застосування середніх, високих та навіть дуже високих доз ІГКС з

метою контролю БА не мало суттєвого впливу на ступінь вгодваності пацієнтів та не призводило до появи надлишкової маси тіла/ожиріння.

3. Найкращого рівня контролю (АСQ6-тест $<0,85$ балів) симптомів бронхіальної астми досягнуто в групі пацієнтів (100%), які страждали на персистуючу астму середнього ступеня тяжкості та тривало (12 місяців) отримували середні дози ІГКС.

Тривале (6 місяців) застосування дуже високих доз ІГКС в групі пацієнтів, що страждали на тяжку астму, дозволило досягнути часткового контролю (АСQ6- тест $>0,75$ та $<1,5$ бали) над симптомами астми.

4. Найкращий (високий і стабільний) комплайєнс притаманний пацієнтам молодшого шкільного віку із середньотяжкою БА, які отримували середні дози ІГКС, що асоціювало з досягненням практично повного контролю над симптомами захворювання через 12 місяців зазначеної терапії.

Нижчий рівень комплайєнсу та значна частка пацієнтів з низькою прихильністю до призначеної терапії ($<80\%$), які отримували високі або дуже високі дози ІГКС, асоціював із підлітковим віком пацієнтів та, водночас, призводив до нестабільності контрольованості астми в динаміці спостереження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Subbarao P. CHILD Study Investigators. Epidemiology of asthma: risk factors for development / P. Subbarao, A. Becker, J.R. Brook et al. // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2009. – N. 5. - P. 77–95.
2. Subbarao P. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors / P. Subbarao, P.J. Mandhane, M.R. Sears // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 181, N. 9. – P. 181–190.
3. Лапшин В.Ф. Астма-фенотипы в детском возрасте / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // *Здоров'я України.* – 2009. – №4/1 – С.12-14.
4. Охотникова Е. Н. Проблемные вопросы step down терапии бронхиальной астмы у детей / Е. Н. Охотникова // *Астма та алергія.* - № 1. – 2014. – С. 42-51.
5. Уманець Т. Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку / Т.Р. Уманець // *Перинатологія і педіатрія.* – № 3(51). – 2012. – С. 20 – 26.
6. Безруков Л.О. Вибрані питання діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Л.А. Іванова, Т.М. Воротняк, Є.П. Ортеменка, О.О. Шахова // *Чернівці, Видавничо-інформаційний центр „Місто”.* – 2011 р. - 248 с.
7. Lowhagen O. Diagnosis of asthma – a new approach / O. Lowhagen // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 713-717.
8. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS) / R.H. Stanford, A.W. Gilsenan, R. Ziemiecki [et al.] // *J. Asthma.* – 2010. – Vol. 47. – P. 257-262.
9. Hatzler L. Allergic airway diseases in childhood – marching from epidemiology to novel concepts of prevention / L. Hatzler, S. Hofmaier, N.G. Papadopoulos // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 2012. – Vol. 23. – P. 616-622.
10. Антипкін Ю.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю. Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин, В.В. Бережний, А.П. Волосовець, Л.В. Беш [та ін.] // *Здоров'я України.* – 2010. – № 3 (14). – С. 39–41.
11. Allen D.B. Safety of inhaled corticosteroids in children / D.B. Allen // *Pediatr Pulmonol.* – 2002. – Vol. 33(3). – P.208-20.

12. Allen D.B. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function / D.B. Allen // *Adv Pediatr.* - 2006. – Vol. 53. – P. 101-10.
13. Pandya D. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview / D. Pandya, A. Puttanna, V. Balagopal // *Open Respir Med J.* – 2014. – Vol. 8.; P. 59–65.
14. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (updated 2015) [Електронний ресурс] // Global Initiative for Asthma, 2015. – Режим доступу: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Pocket_2015.pdf.
15. Наказ МОЗ України від 08.10.2013, №868 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги при бронхіальній астмі у дітей / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець, В.В. Бережний, Л.В. Беш [та ін.]. – 2013. – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_868BA_dor_dit/2013_868_ukpmd_BA_dity.pdf
16. Lindsay J.T. Nonadherence in difficult asthma – facts, myths, and a time to act / J.T. Lindsay, L.G. Heaney // *Patient Preference and Adherence.* – 2013. – Vol. 7. – P. 329–336.
17. Van Boven J.F.M. Towards tailored and targeted adherence assessment to optimise asthma management : [електронний ресурс] / J.F.M. Van Boven, J.C.A. Trappenburg, T. Van der Molen, N.H. Chavannes // *Primary Care Respir. Medicine.* – 2015. – Vol. 25, 15046; doi:10.1038/npjpcrm.2015.46.
18. Makela M.J. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD / M.J. Makela, V. Backer, M. Hedegaard, K. Larsson // *Respir. Medicine.* – 2013. – Vol. 107. – P. 1481-1490.
19. Gaude G.S. Factors Affecting Non-adherence in Bronchial Asthma and Impact of Health Education / G.S. Gaude // *Indian J Allergy Asthma Immunol.* – 2011. Vol. 25(1). P. 1-8.
20. Smits D. Factors related to good asthma control using different medical adherence scales in Latvian asthma patients: an observational study: [електронний ресурс] / D.Smits, G. Brigis, J. Pavare, B. Maurina, N.C. Barengo // *Primary Care Respir. Medicine.* – 2017. – Vol. 27:39. doi:10.1038/s41533-017-0042-x

21. Holgate S. T. Treatment strategies for allergy and asthma / S. T. Holgate, R. Polosa // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. - № 8. – P. 218-230.
22. Philip J. The Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children / J. Philip // *Open Respir Med J.* – 2014. – Vol. 8. – P. 66–73.
23. Doull I.J.M. The effect of asthma and its treatment on growth / I.J.M. Doull // *Arch Dis Child.* – 2004. – Vol. 89. – P. 60–63. doi: 10.1136/adc.2003.014365
24. Marchac V. Fluticasone propionate in children and infants with asthma / Marchac V., Foussier V., Devillier P., Le Bourgeois M., Polak M. // *Arch Pediatr.* – 2007. – Vol. 14(4). – P. 376-87.
25. Kostić G. Body mass index in asthmatic children before and after one year inhaled glucocorticosteroids therapy BMI // Kostić G., Ilić N., Petrović M., Marković S., Vuletić B., Igrutinović Z. // *Med Pregl.* – 2010. – Vol. 63(5-6). – P. 409-13.
26. Leite M. Evaluation of the Asthma Control Questionnaire validated for use in Brazil / M. Leite, E.V. Ponte, J. Petroni, A. D`O.Júnior, E. Pizzichini, Á.A. Cruz // *J Bras Pneumol.* - 2008. Vol. 34(10). – P.756-763.
27. Подольная М.А. Методология эпидемиологических исследований. Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска / М.А. Подольная, Б.А. Кобринский // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2000. - №6. - С. 52-54.
28. Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice. – Research & Development. Clin. Trial Operations Dept. of Clin. Documentation, 2003. – 58 p.
29. Henderson J. Association of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood / J. Henderson, R. Grannel, A. Sherriff, A. Simpson [et al.] // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P. 974-980.

АНОТАЦІЯ

конкурсної наукової роботи під шифром «FORTUNA ADIUVAT»

Актуальність роботи. Бронхіальна астма (БА) є найбільш частою хронічною патологією в дітей: її поширеність у світі серед дитячого населення коливається від 5 до 10 %, а в окремих країнах – до 30%. Попри те, що упродовж останніх років рівень госпіталізації та смертності внаслідок БА у світі вірогідно зменшився, проте з'явилися та загострилися інші клінічні проблеми. Це, зокрема, високий рівень неконтрольованої та частково контрольованої БА, можливо, через низьку прихильність до лікування та недостатнє сприйняття пацієнтами свого стану.

Низька прихильність до лікування почасти пов'язана із боязню пацієнтів побічних ефектів медикаментів, що застосовують для лікування БА. Особливу тривогу хворих та їх батьків викликає необхідність тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), які наразі є основною групою базисної терапії персистувальної астми.

Результати наукових досліджень щодо впливу застосування ІГКС на зріст та масу тіла хворих на БА різняться, але, в цілому, у більшості вказують на те, що ймовірний системний ефект даної групи препаратів протизапальної терапії астми залежить від дози, тривалості їх застосування, а також від індивідуальної характеристики гормону та типу застосованої інгаляційної системи. Дозозалежне пригнічення росту пацієнтів на тлі застосування ІГКС коротким курсом або курсом середньої тривалості показане у декотрих роботах, проте у ретроспективних та лонгітудинальних дослідженнях не знайдено підтверджень щодо негативного ефекту ІГКС на остаточний зріст хворих на БА в дорослому віці (прогнозований відносно статі) відносно їх здорових однолітків.

Водночас, згідно сучасних міжнародних та національних регламентуючих документів щодо менеджменту БА, призначення ІГКС у різних (низьких, середніх та високих) дозах залежно від тяжкості перебігу захворювання, а

також збільшення дози базисного гормонального препарату разі недостатнього астма-контролю на тлі обраної дози ІГКС залишається основним принципом лікування даної хронічної патології дихальних шляхів.

З огляду на суперечливість літературних даних щодо ймовірного впливу тривалого застосування інгаляційних стероїдів на фізичний розвиток хворих на БА пацієнтів, проте доведений зв'язок адекватності призначеної дози ІГКС відносно тяжкості перебігу захворювання та досягнутого на тлі такої терапії ступеня астми-контролю, видавалося доцільним оцінити ретроспективно та проспективно дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на антропометричні показники хворих на БА дітей і підлітків та, водночас, на рівень досягнутого за даної терапії астма-контролю.

Мета роботи: вивчити вплив тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків, та оцінити дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на рівень астма-контролю.

Основні завдання дослідження:

1. Провести ретроспективну оцінку впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.
2. Вивчити в динаміці зміну антропометричних показників (росту та ступеня вигодованості) хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку та підлітків на тлі застосування ними різних (середніх, високих та дуже високих) доз інгаляційних глюкокортикостероїдів.
3. Оцінити в динаміці ступінь контрольованості бронхіальної астми у дітей та підлітків на тлі застосування різних (середніх, високих та дуже високих) доз інгаляційних глюкокортикостероїдів .
4. Вивчити вплив прихильності пацієнтів до призначеного їм базисного лікування на рівень контролю бронхіальної астми.

Використані методи дослідження. З метою визначення рівня контролю бронхіальної астми використовували опитувальник – Asthma Control Questionnaire-6 (АСQ6-тест). Покращення контрольованості БА у динаміці ідентифікували за зменшенням балів АСQ6-тесту, що свідчило про ефективність терапії захворювання, а втрата контролю над астмою, навпаки, характеризувалася збільшенням кількості балів тесту та, водночас, асоціювала із недостатньою ефективністю призначеного лікування.

Усім пацієнтам проводили антропометричне дослідження (вимірювання ваги та зросту з обчисленням індексу маси тіла - ІМТ) на початку дослідження та у динаміці спостереження (через 3, 6 та 12 місяців) на тлі застосування різних доз ІГКС в якості базисної терапії БА. Оцінку фізичного розвитку пацієнтів проводили за центильним методом із урахуванням віку пацієнтів (із використанням центильних таблиць «антропометричний показник до віку»).

Комплайєнс (прихильність) до призначеного лікування вираховували за формулою: (актуальна кількість доз ІГКС, застосованих пацієнтом за певну кількість днів / належна кількість доз ІГКС, яку мав застосувати пацієнт за дану кількість днів) X 100%.

Використані методи аналізу. Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних програм “STATISTICA” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості „P”, „Pф” (методом кутового перетворення Фішера).

Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР) та атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ) з визначенням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ).

Загальна характеристика роботи. У роботі проведено ретроспективну оцінку впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків (50 пацієнтів).

Усім пацієнтам, з урахуванням вихідного рівня АСQ6-тесту, проводили корекцію базисної терапії БА, а саме корекцію дози ІГКС. Залежно від отримуваної дози ІГКС, пацієнти розподілялися на групи які отримували за добу низькі, середні, високі та дуже високі дози стероїдних інгаляційних препаратів з урахуванням їх еквівалентності відносно флютиказону пропіонату.

Після корекції дози ІГКС проведено проспективну динамічну оцінку контрольованості астми на тлі застосування середніх, високих та дуже високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з урахуванням комплайєнсу до призначеної терапії, та дозозалежний вплив інгаляційних стероїдів на показники фізичного розвитку хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків.

Дослідження проведене у паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом „випадок-контроль”, із дотриманням основних вимог до нього.

Робота виконана відповідно до прийнятих вимог та викладена на 30 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 5 таблицями та 1 рисунком. Для написання даної наукової роботи автором використано 29 літературних джерел останніх десяти років, більшість з яких – результати закордонних наукових досліджень з даної тематики.

Ретроспективний аналіз окремих анамнестичних та клінічних даних хворих на БА дітей та підлітків свідчив про те, що призначення середньо-високих або високих доз ІГКС асоціювало з раннім (в дошкільному віці) дебютом БА та тривалою персистенцією хвороби, а також тяжким перебігом захворювання. З позиції доказової медицини, не доведено негативного впливу тривалого застосування ІГКС, у т.ч. в середньо-високих або високих дозах, на зріст та масу тіла хворих на БА дітей та підлітків: ризик надлишкової (ІМТ>25 кг/м²) маси тіла (АР=24%; ВР=1,4 (95%ДІ:0,17-11,97), СШ=3,2 (95%ДІ:0,33-30,94) та ризик виникнення низкорослості (зріст <10‰): АР=18%, ВР=1,3 (95%ДІ: 0,15-11,89), СШ=2,3 (95%ДІ: 0,22-23,88).

Динамічний аналіз антропометричних показників хворих на БА дітей шкільного віку на тлі постійної базисної терапії показав, що, незважаючи на

тривалу базисну терапію, частота випадків низкорослості (зріст <10%) не збільшилася в усіх групах порівняння, у т.ч. серед хворих, які отримували інгаляційно високі і дуже високі дози стероїдів. Водночас, тривале стабільне застосування середніх, високих та навіть дуже високих доз ІГКС з метою контролю БА не мало суттєвого впливу на ступінь вгодованості пацієнтів та не призводило до появи надлишкової маси тіла/ожиріння.

Найкращого рівня контролю (АСQ6-тест <0,85 балів) симптомів БА досягнуто в групі пацієнтів (100%), які страждали на персистуючу астму середнього ступеня тяжкості та тривало (12 місяців) отримували середні дози ІГКС.

Тривале (6 місяців) застосування дуже високих доз ІГКС в групі пацієнтів, що страждали на тяжку астму, дозволило досягнути часткового контролю (АСQ6- тест >0,75 та <1,5 бали) над симптомами астми.

Найкращий (високий і стабільний) комплайєнс притаманний пацієнтам молодшого шкільного віку із середньотяжкою БА, які отримували середні дози ІГКС, що асоціювало з досягненням практично повного контролю над симптомами захворювання через 12 місяців зазначеної терапії.

Нижчий рівень комплайєнсу та значна частка пацієнтів (кожен п'ятий) з низькою прихильністю до призначеної терапії (<80%), які отримували високі випадків) або дуже високі дози ІГКС, асоціював із підлітковим віком пацієнтів та, водночас, призводив до нестабільності контрольованості астми в динаміці спостереження.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти шкільного віку, інгаляційні глюкокортикостероїди, фізичний розвиток, ступень контролю, комплайєнс.

Науковий керівник

підпис