

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СКРЯБІНА КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.233-002-003.2:575.113]-085-053.2:615.23:615.415:546.33'131

ДИСЕРТАЦІЯ
ПЕРСОНІФІКОВАНІ ПІДХОДИ ДО ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ
ГІПЕРТОНІЧНИМИ РОЗЧИНАМИ ХЛОРИДУ НАТРІЮ У ДІТЕЙ З
МУКОВІСЦИДОЗОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД БРОНХІАЛЬНОЇ
РЕАКТИВНОСТІ

спеціальність – 228 «Педіатрія»
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і
текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Катерина СКРЯБІНА

Науковий керівник: Ільченко Світлана Іванівна, доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Скрябіна К.В. Персоніфіковані підходи до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію у дітей з муковісцидозом в залежності від бронхіальної реактивності. —

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.
Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (за спеціальністю 228 «Педіатрія»). Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2023.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ). Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб і кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ державної реєстрації 0116U004962), термін виконання 01.2017–11.2021 р.р.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (ГРХН) у дітей з муковісцидозом (МВ) шляхом персоніфікованих підходів до їх призначення на підставі вивчення неспецифічної бронхіальної реактивності.

Досягнення поставленої мети відбувалося шляхом послідовного виконання наступних завдань: вивчення гетерогенності фенотипічних проявів МВ у дітей в м. Дніпро залежно від стану мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (CFTR); аналіз та оцінка стану реактивності бронхів дітей, хворих на МВ, до ГРХН на підставі результатів інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями зазначених розчинів; визначення найбільш вагомих прогностичних предикторів гіперреактивності бронхів (ГРБ) та розробка прогностичних моделей ризику розвитку ГРБ у дітей з МВ для персоніфікованих підходів щодо призначення інгаляцій ГРХН різних концентрацій та превентивної бронхолітичної терапії.

Актуальність вирішення поставлених завдань обґрунтована впливом ГРБ на адекватне проведення базисної терапії інгаляційним методом. У чинному наказі

МОЗ України від 15.07.2016 р. № 723 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на муковісцидоз" вказується на те, що вибір муколітиків (ГРХН, дорназа альфа, ацетилцистеїн, карбоцистеїн тощо) залежить від переносимості та ефективності муколітичних препаратів у конкретного пацієнта та від його поточного стану, характеру мокротиння, проте чітких рекомендацій щодо індивідуального підбору концентрацій ГРХН не надано.

З урахуванням зазначеного, встановлення і вивчення механізмів формування та прогнозування ГРБ на ГРХН, а також розробка персоніфікованих підходів до призначення гіпертонічних розчинів хлориду натрію мають велике практичне значення та можуть покращити ефективність лікування хворих на МВ.

Для досягнення поставленої мети було проведено ретроспективний аналіз медичної документації 78 дітей з МВ для визначення клініко-анамнестичних особливостей перебігу захворювання, клініко-лабораторне та функціонально-інструментальне дослідження 59 дітей з МВ віком від 1 до 18 років, що увійшли до основної групи та динамічно спостерігались. В якості групи порівняння обстежено 14 дітей з хронічним бронхітом (ХБ) без МВ та 21 дитина без хронічної бронхолегеневої патології.

Аналіз молекулярно-генетичного дослідження показав, що у 10 (20,0%) хворих дітей було ідентифіковано «легкі», а у 40 (80,0%) пацієнтів – «тяжкі» мутації. Найбільш розповсюдженою мутацією серед дітей з МВ м. Дніпра була F508del (71,2%), яка була виявлена у 17 хворих (28,8 %) в гомозиготному стані та у 25 (42,4 %) – в компаунд-гетерозиготному стані. Серед останніх частіше зустрічались комбінації F508del/2184insA (n=7, 11,9%) та F508del/N1303K (n=7, 11,9%), що також відносяться до «тяжких» мутацій. Діти з мутацією F508del/IVS12+2T>C (n=3, 5,1%) були віднесені до групи «легких» за рахунок наявності другої «легкої» мутації.

Встановлено, що пацієнти з «легкими» мутаціями мали більш сприятливий перебіг захворювання, ніж хворі з двома «тяжкими» мутаціями. Зокрема, тяжкий перебіг захворювання відзначався лише у 10,0% дітей з «легкими» та у 82,5%

пацієнтів з «тяжкими» мутаціями ($p < 0,001$). Пацієнти з «легкими» мутаціями характеризувалися більш пізньою маніфестацією захворювання (60,0 [48,0; 84,0] місяців проти 6,0 [4,0; 22,0] місяців, $p < 0,001$), достовірно нижчими показниками потової проби (81,0 [72,0; 94,5] проти 97,0 [85,8; 111,0] мгекв/л, $p < 0,05$), відсутністю тяжкої панкреатичної недостатності (0,0% проти 57,5%; $p \leq 0,001$) і, відповідно, вищим середнім рівнем індексу маси тіла (ІМТ) (19,4 [16,8; 21,2] кг/м² проти 15,1 [14,0; 16,5] кг/м² ($p < 0,001$)), а також достовірно вищими такими показниками функції зовнішнього дихання: ОФВ 1 (74,0 [60,5; 92,0] проти 102,0 [101,0; 108,0]; $p < 0,01$) та ФЖЕЛ (80,1 [63,0; 95,0] проти 102,0 [95,0; 104,0] %; $p < 0,01$).

Пацієнти з «тяжкими» мутаціями характеризувалися частішим ураженням бронхолегеневої системи у вигляді вторинного хронічного бронхіту (65,0% проти 30,0%; $p < 0,05$) з формуванням бронхоектазів (97,5% проти 30,0%; $p < 0,001$) і пневмофіброзу (40,0% проти 0,0%; $p < 0,05$); хронічною колонізацією дихальних шляхів з переважанням мукоїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* (70,0% проти 10,0%; $p \leq 0,001$) з високою здатністю до біоплівкоутворення та частою асоціацією з алергічним бронхолегеневим аспергільозом (АБЛА) (37,5% проти 0,0%, $p < 0,05$); розвитком дихальної недостатності як в період ремісії (30,0% проти 0,0%; $p < 0,05$), так і при загостренні (47,5% проти 10,0%; $p < 0,05$), легеневої гіпертензії (30,0% проти 0,0%; $p < 0,05$) та ознак хронічної гіпоксії (82,5% проти 20,0%; $p < 0,001$).

Порівняння фенотипічних особливостей муковісцидозу у дітей в залежності від стану мутації F508del не виявило достовірних відмінностей в перебігу захворювання, за винятком більш раннього формування легеневої гіпертензії у хворих із гомозиготним станом (47,1% проти 16,0%, $p < 0,05$).

Встановлено, що ГРБ до ГРХН мали 17 (42,5%) хворих на МВ в періоді загострення та 10 (25,0%) хворих в періоді ремісії. Результати протоколу дослідження показали, що ГРБ на ГРХН зустрічалася навіть у дітей без хронічної бронхолегеневої патології (9,5%), проте частіше у дітей з ХБ (21,4%). Клінічно ГРБ у дітей проявлялась спастичним кашлем під час інгаляцій ГРХН, утрудненим диханням, аускультативними симптоми бронхоспазму. При цьому їх частота була вищою у хворих на МВ під час використання 7% сольового розчину.

В результаті проведеного дослідження встановлена чітка залежність між клінічними особливостями перебігу МВ та формуванням ГРБ на ГРХН. Найбільша частота ГРБ виявлялася у хворих з тяжким перебігом МВ, який характеризувався наявністю «тяжких» мутацій у гені CFTR, більш ранньою маніфестацією захворювання, наявністю хронічного інфекційного запального процесу у легенях, обумовленого хронічною синьогнійною інфекцією та АБЛА.

У хворих на МВ не виявлено залежності ГРБ з алергопатологією ($r=-0,17$; $p>0,05$) та обтяженим алергоанамнезом ($r=-0,27$; $p>0,05$). Це підтверджує той факт, що ГРБ при МВ при відсутності супутньої бронхіальної астми виникає вторинно по відношенню до основного захворювання та пов'язана з пошкодженням епітелію дихальних шляхів. Проте у дітей з ГРБ до ГРХН рівень загального IgE був достовірно ($p<0,05$) вищим, ніж у дітей без ГРБ до ГРХН, хоча й не перевищував референтні значення.

Результати спірометричного дослідження показали, що у хворих з ГРБ до ГРХН порівняно з хворими без ГРБ до ГРХН вихідні середні параметри ОФВ1 та ФЖЕЛ достовірно не відрізнялися, проте відповідні значення показників МОШ 25, МОШ 50 та МОШ 75 були достовірно нижчими ($p<0,05$) у хворих з ГРБ порівняно з пацієнтами без такої. Після інгаляцій 3% та 7% розчину NaCl у хворих з ГРБ спостерігалось достовірне зниження показників ОФВ1 та ФЖЕЛ, а також МОШ 25 та МОШ 50, що свідчило про констрикцію бронхів дрібного та середнього калібру.

При дослідженні рівня FeNO не було виявлено достовірних відмінностей середнього значення його рівня у хворих з ГРБ до ГРХН та без неї перед протоколом дослідження. Проте після інгаляцій гіпертонічних сольових розчинів середнє значення зазначеного показника збільшувалося у хворих на МВ з ГРБ та було статистично значимо вищим, ніж у хворих на МВ без ГРБ.

На підставі багатофакторного підходу до оцінки ймовірності гіперреактивності бронхів найбільш вагомими прогностичними предикторами ГРБ у хворих на МВ виявилися: наявність АБЛА ($I=6,18$), поява сухих свистячих хрипів в легенях при аускультатії під час процедури ($I=3,76$), зниження ОФВ1 на 7% і більше від початкового рівня після інгаляції 3% розчину NaCl ($I=6,18$) чи на 10% і більше –

7% розчину NaCl ($I=7,12$), а також підвищення вмісту FeNO на $\geq 8\%$ від початкового рівня ($I=2,77$). При цьому наявність у хворих АБЛА, а також зниження ОФВ1 на $\geq 7\%$ від початкового рівня після інгаляції 3% розчину NaCl можуть бути самостійними критеріями ГРБ.

Встановлено, що хворі на МВ з гіперреактивністю бронхів мали більш несприятливий перебіг захворювання, ніж пацієнти без ГРБ. Так, у хворих з ГРБ частіше виникали загострення хронічного бронхолегеневого процесу (4,0 [2,0; 4,0] проти 2,0 [0,0; 4,0]; $p<0,01$) та ДН (52,9 % проти 26,1 %; $p<0,1$).

На підставі отриманих клініко-анамнестичних, молекулярно-генетичних, функціонально-інструментальних даних при виконанні інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН були розроблені зручні для застосування у практичній медицині прогностичні шкали, що дозволяють прогнозувати рівень ризику розвитку синдрому ГРБ у дітей (в т.ч. дошкільного віку), хворих на МВ, та можуть використовуватись на різних етапах надання медичної допомоги для проведення персоналізованого підбору ГРХН та вибору превентивної бронхолітичної терапії за потребою.

Ключові слова: муковісцидоз; генотип, фенотип; кашель; бронхоспазм; функція зовнішнього дихання; спірометрія; реактивність бронхів; нутритивний статус; інгаляційна терапія, сольові гіпертонічні розчини; оксид азоту; мікробіом; бактеріальні біоплівки; дихальні шляхи; респіраторний тракт; бронхолегеневе запалення; синьогнійна респіраторна інфекція; бактеріальне захворювання органів дихання; хронічний бронхіт; легеневий аспергільоз; *Pseudomonas aeruginosa*; діти; підлітки; факторний аналіз; логістична модель; прогнозування.

ANNOTATION

Skryabina K.V. Personalization approach to inhalation therapy with hypertonic doses of sodium chloride in children with cystic fibrosis in the presence of bronchial reactivity . – The dissertation for the Doctor of Philosophy degree in the specialty 228 "Pediatrics"). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation work was performed at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University (DSMU). The dissertation is a fragment of the research work of the Department of Propedeutics of Children's Diseases and the Department of Microbiology, Virology, Immunology, and Epidemiology of the State Medical University "Bronchitis in children with comorbid conditions: clinical course and their modern etiology" (state registration number 0116U004962), completion date 01.2017–11.2021

The dissertation is dedicated to the improvement of the effectiveness of inhalation therapy with Hypertonic saline (HS) in children with cystic fibrosis (CF) by way of personalization approaches to their recognition on the basis of nonspecific bronchial reactivity.

Achieving the set goal took place through consistent execution following tasks: studying the heterogeneity of CF phenotypic manifestations in children in Dnipro depending on the mutation status of the transmembrane regulatory protein gene cystic fibrosis (CFTR); analysis and evaluation of the state of bronchial reactivity of children with CF, to HS based on the results of inhalation tests with increasing concentrations of the specified solutions; determination of the most significant prognostic factors predictors of bronchial hyperreactivity (BHR) and development of prognostic models the risk of developing BHR in children with CF for personalized prescribing approaches inhalations of HS of various concentrations and preventive broncholytic therapy.

The urgency of solving the set tasks is justified by the influence of BHR on adequate implementation of basic therapy by the inhalation method. In the current order Ministry of Health of Ukraine dated 15.07.2016 No. 723 "Unified clinical protocol primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) of medical care for

patients with cystic fibrosis" indicates that the choice of mucolytics (HS, dornase alfa, acetylcysteine, carbocysteine, etc.) depends on tolerability and effectiveness of mucolytic drugs in a specific patient and from his current condition, the nature of sputum, but clear recommendations regarding individual selection of concentrations of HS is not provided.

Considering the above, establishment and study of formation mechanisms and prediction of BHR to the HS, as well as the development of personalized approaches to appointment of hypertonic solutions of sodium chloride is very practical value and can increase the effectiveness of treatment of CF patients.

To achieve the goal, a retrospective analysis was conducted medical histories of disease 78 children with CF to determine the clinical and anamnestic features of the course of the disease, clinical-laboratory and functional-instrumental study of 59 children with CF aged 1 to 18 years, included in main group dynamically observed. As a comparison group was examined 14 children with chronic bronchitis without CF and 21 children without chronic bronchopulmonary pathology.

Analysis of molecular genetic research showed that in 10 (20,0%) sick children were identified as "mild", and in 40 (80.0%) patients - "severe" mutations. The most common mutation among children with CF in Dnipro was F508del (71,2%), which was detected in 17 patients (28,8%) in the homozygous state and in 25 (42,4%) – in the compound heterozygous state. More often among the latter combinations F508del/2184insA (n=7, 11.9%) and F508del/N1303K (n=7, 11,9%), which also refer to "severe" mutations. Children with a mutation F508del/IVS12+2T>C (n=3, 5,1%) were assigned to the " mild" group due to presence of a second "mild" mutation.

It was established that patients with "mild" mutations had a more favorable outcome the course of the disease than patients with two "severe" mutations. In particular, severe the course of the disease was noted only in 10,0% of children with "mild" and in 82,5% patients with "severe" mutations ($p<0,001$). Patients with "mild" mutation were characterized by a later manifestation of the disease (60,0 [48,0; 84,0] months against 6,0 [4,0; 22,0] months, $p<0,001$), significantly lower indicators sweat sample (81,0 [72,0; 94,5] vs. 97.0 [85,8; 111,0] mgeq/l, $p<0,05$), the absence severe pancreatic insufficiency (0.0% vs. 57.5%; $p\leq 0,001$) and, accordingly, higher average level of body mass index

(BMI) (19,4 [16,8; 21,2] kg/m² vs. 15,1 [14,0; 16,5] kg/m² (p<0,001)), as well as significantly higher such indicators external respiratory functions: FEV₁ (74,0 [60,5; 92,0] vs. 102,0 [101,0; 108,0]; p<0,01) and FZEL (80,1 [63,0; 95,0] vs. 102,0 [95,0; 104,0] %; p<0,01).

Patients with "severe" mutations were characterized by more frequent lesions bronchopulmonary system in the form of secondary chronic bronchitis (65,0% vs 30,0%; p<0,05) with the formation of bronchiectasis (97,5% vs. 30,0%; p<0,001) and pneumofibrosis (40,0% vs. 0,0%; p<0,05); chronic colonization of the respiratory tract pathways with a predominance of mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa* (70,0% vs 10,0%; p<0,001) with a high ability to form biofilms and a frequent association with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) (37,5% vs. 0,0%, p<0,05); the development of respiratory failure both during remission (30,0% vs. 0,0%; p<0,05), as well as during exacerbation (47,5% vs. 10,0%; p<0,05), pulmonary hypertension (30,0% against 0,0%; p<0,05) and signs of chronic hypoxia (82,5% vs. 20,0%; p<0,001).

Comparison of the phenotypic characteristics of cystic fibrosis in children depending on from the state of mutation F508del did not reveal significant differences in the course diseases, with the exception of the earlier formation of pulmonary hypertension in patients with a homozygous state (47,1% vs. 16,0%, p<0,05).

It was established that 17 (42,5%) patients with CF had BHR to HS in the period exacerbation and 10 (25,0%) patients in remission. Results of the research protocol showed that BHR on HS occurred even in children without chronic bronchopulmonary pathology (9,5%), but more often in children with chronic bronhitis (21,4%). Clinically, BHR in children, it manifested itself as a spastic cough during inhalations of HS, which was difficult breathing, auscultatory symptoms of bronchospasm. At the same time, their frequency was higher in CF patients when using 7% saline solution.

As a result of the research, a clear relationship between clinical features of the course of CF and the formation of BHR in HS. Most the frequency of BHR was found in patients with a severe course of CF, which was characterized the presence of "severe" mutations in the CFTR gene, an earlier manifestation disease, the presence of a chronic

infectious inflammatory process in the lungs, caused by chronic purulent infection and ABPA.

In patients with CF, no dependence of BHR with allergic pathology was found ($r=-0,17$; $p>0,05$) and severe allergy history ($r=-0,27$; $p>0,05$). This confirms the fact that that BHR in CF in the absence of concomitant bronchial asthma occurs secondary to in relation to the main disease and associated with damage to the epithelium respiratory tract. However, the level of total IgE was high in children with BHR to HS significantly ($p<0,05$) higher than in children without BHR before BHR, although it did not exceed reference values.

The results of the spirometric study showed that in patients with BHR to HS compared to patients without BHR before HS initial average parameters of FEV1 and FVC did not differ significantly, but the corresponding values of the indicators of FEF 25, FEF 50 and FEF 75 were significantly lower ($p<0,05$) in patients with BHR compared to patients without such. After inhalation of 3% and 7% NaCl solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease there was a significant decrease in FEV1 and FVC indicators, as well as FEF 25 and FEF 50, which indicated the constriction of small and medium-sized bronchi.

When examining the level of FeNO, no significant differences were found the average value of its level in patients with BHR before and without BHR research protocol. However, after inhalation of hypertonic saline solutions the average value of the indicated indicator increased in patients with CF with BHR and was statistically significantly higher than in CF patients without BHR.

Based on a multifactorial approach to probability estimation hyperreactivity of the bronchi are the most important prognostic predictors of chronic obstructive pulmonary disease CF patients showed: the presence of ABPA ($I=6,18$), the appearance of dry whistling rales in lungs during auscultation during the procedure ($I=3,76$), reduction of FEV1 by 7% or more from the initial level after inhalation of 3% NaCl solution ($I=6,18$) or by 10% or more -6% NaCl solution ($I=7,12$), as well as an increase in the FeNO content by $\geq 8\%$ from primary level ($I=2,77$). At the same time, the presence of ABPA in patients, as well as a decrease

FEV1 by $\geq 7\%$ of the initial level after inhalation of 3% NaCl solution can be independent criteria of BHR.

It was established that CF patients with bronchial hyperreactivity had more adverse course of the disease than patients without BHR. In patients with BHR exacerbations of the chronic bronchopulmonary process occurred more often (4,0 [2,0; 4,0] vs. 2,0 [0,0; 4,0]; $p < 0,01$) and RF (52,9% vs. 26,1%; $p < 0,1$).

On the basis of the obtained clinical and anamnestic, molecular genetic, functional and instrumental data during the performance of inhalation tests with increasing concentrations of HS, created convenient for use in practical medicine prognostic scales were built, which allow predicting the level of risk of development of BHR syndrome in children, including . preschool age, ill at CF, she can win at various stages of medical assistance for recognition of a personal selection of HS and the choice of preventive broncholytic therapy as required.

Key words: *cystic fibrosis; genotype, phenotype; cough; bronchospasm; external breathing function; spirometry; bronchial reactivity; nutritional status; inhalation therapy, saline hypertonic solutions; nitrous oxide; microbiome; bacterial biofilms; respiratory tract; respiratory tract; bronchopulmonary inflammation; purulent respiratory infection; bacterial disease of organs breath; chronic bronchitis; pulmonary aspergillosis; Pseudomonas aeruginosa; children; adolescences; factor analysis; logistic model; prognostication.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Аналіз структури та антибіотикорезистентності етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом, які мешкають в м. Дніпро. Здоров'я дитини. 2020;15(2): 6-22. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200269 *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).*
2. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Чергінець ВІ, Скрябіна КВ. Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію в педіатричній практиці. Медичні перспективи. 2021;26(1):136-42. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.1.227953 *(Дисертантка самостійно провела набір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, брала безпосередню участь у реалізації протоколу дослідження та проведенні спірометрії, виконала статистичний аналіз і написання статті. Аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків проведено спільно зі співавтором).*
3. Скрябіна КВ, Ільченко СІ, Фіалковська АО. Гетерогенність фенотипових проявів муковісцидозу в дітей і предиктори тяжкості перебігу захворювання. Запор. мед. журнал. 2022; 24, 6(135):674-80. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.6.258359 *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку. Аналіз результатів та написання роботи проводився спільно зі співавторами)*
4. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ, Іванусь СГ. Реактивність бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини у дітей з муковісцидозом. Здоров'я дитини. 2022;17(5):236-43. DOI: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1523 *(Дисертантка самостійно провела набір тематичних хворих, брала безпосередню участь у реалізації протоколу дослідження та проведенні спірометрії, виконала*

статистичний аналіз і написання статті. Аналіз та узагальнення результатів – спільно зі співавторами).

5. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Взаємозв'язок рівня монооксиду азоту з активністю фіброгенного цитокіну TGF- β 1 та їхня роль у діагностиці розвитку незворотних морфофункціональних змін бронхів у підлітків, які курять. Патологія. 2021;18;2(52):189-195. *(Дисертантом самостійно проведено відбір та аналіз сучасних джерел літератури за темою. Проведення дослідження, аналіз результатів, формулювання висновків та написання статті виконано спільно зі співавторами).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації

1. Skriabina K, Ichenko S, Fialkovska A. The efficacy and tolerability of inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 2020;56:695. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.695.10.

2. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ, Іванусь СГ, Донець ММ. Вплив гіперреактивності бронхів на ефективність інгаляційної терапії у дітей з муковісцидозом. В: International scientific and practical conference. New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sept 25-26; Lublin, Republic of Poland. 2020, p. 90-93.

3. Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Постерна доповідь: «Алергічний бронхолегеневий аспергільоз у дітей з муковісцидозом: розповсюдженість, клінічні особливості, сучасні діагностичні маркери». Науково-практична конференція «Сучасні питання алергології» (м. Дніпро, 2-3 квітня 2019 р.).

4. Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Постерна доповідь: «Клінічні особливості та сучасні діагностичні маркери алергічного бронхолегеневого аспергильозу у дітей з муковісцидозом». Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (11-12 квітня 2019 р.), м. Одеса.

5. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Постерна доповідь: «Особливості реактивності бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини у дітей з муковісцидозом». Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція

з міжнародною участю «Респіраторні читання 2022» (09-10 листопада 2022 р.), м. Дніпро.

6. Скрябіна КВ. Постерна доповідь: «Прогнозування синдрому гіперреактивності бронхів у дітей з муковісцидозом». Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання 2023» (15-16 березня 2023 р.), м. Дніпро.

7. Ільченко СІ, Фіалковська АА, Чергінець ВІ, Скрябіна КВ. Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз. Реєстр. № 101/8/22. В: МОЗ України, НАМН України. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Вип. 8. Київ; 2022, с. 124-125

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО МУКОВІСЦИДОЗ, ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ФЕНОТИПІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА РОЛЬ ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ НА ІНГАЛЯЦІЙНІ ГІПЕРТОНІЧНІ РОЗЧИНИ ХЛОРИДУ НАТРІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1. Сучасні погляди на гетерогенність фенотипічних проявів муковісцидозу, вплив типу мутації на важкість перебігу захворювання	25
1.2. Патогенетичні аспекти бронхіальної реактивності на тлі хронічних бронхолегеневих захворювань у дітей та методи її діагностики	31
1.3. Гіперреактивність бронхів на інгаляції гіпертонічних розчинів хлориду натрію у дітей з муковісцидозом	35
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	39
2.1. Дизайн роботи та загальна характеристика груп пацієнтів	39
2.2. Методи дослідження	43
2.2.1 Діагностика муковісцидозу	43
2.2.2 Загальноклінічні та клініко-інструментальні методи дослідження	45
2.2.3 Дослідження функції дихальної системи	48
2.2.4 Методи статистичної обробки результатів	52
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ	

	ВІД ТИПУ МУТАЦІЇ ГЕНУ CFTR, НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ ТА ХРОНІЧНОЇ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ	54
	3.1 Клініко-функціональна характеристика дітей з муковісцидозом	54
	3.2 Особливості фізичного розвитку дітей з муковісцидозом	58
	3.3 Особливості мікробіологічного пейзажу у дітей з муковісцидозом	63
	3.4 Клініко-функціональна характеристика дітей з муковісцидозом в залежності від ураження бронхолегеневої системи	71
	3.5 Фенотипічні прояви муковісцидозу у дітей в залежності від виду мутацій в гені CFTR	77
РОЗДІЛ 4	СТАН РЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ ДО ГІПЕРТОНІЧНИХ РОЗЧИНІВ ХЛОРИДУ НАТРІЮ	89
РОЗДІЛ 5	ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ	106
РОЗДІЛ 6	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	126
	ВИСНОВКИ	142
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	146
	ДОДАТКИ	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АБЛА - алергічний бронхолегеневий аспергільоз

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

БА – бронхіальна астма

БЕН – білково-енергетична недостатність

БОС – бронхообструктивний синдром

ГРБ – гіперреактивність бронхів

ГРХН – гіпертонічні розчини хлориду натрію

γ-ГТ – γ-глутамілтранспептидаза

ДДМУ – Дніпровський державний медичний університет

ДЕ – діагностична (прогностична) ефективність

ДН – дихальна недостатність

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКГ – електрокардіографія

Ехо-КГ – ехокардіографія

ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізму (середня кількість мікробних клітин на еритроциті, враховуючи тільки еритроцити, що беруть участь в адгезивному процесі)

ІМТ – індекс маси тіла

ІРТ – імунореактивний трипсин

КУЕ – коефіцієнт участі еритроцитів (відсоток еритроцитів, що мають на своїй поверхні адгезовані мікроорганізми)

ЛГ – легенева гіпертензія

ЛОР-органи – вухо, горло, ніс

ЛФ – лужна фосфатаза

МВ – муковісцидоз

МОШ 25 – максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25% ФЖЄЛ

МОШ 50 – максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50% ФЖЄЛ

МОШ 75 – максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75% ФЖЄЛ

МСОШ – максимальна середня об'ємна швидкість видиху
НС – нутритивний статус
ОГК – органи грудної клітки
ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за одну секунду
ОЩК – оптична щільність контролю
ПЗ – підшлункова залоза
ПК – прогностичний коефіцієнт
ПН – панкреатична недостатність
ПШ_{вдих} – пікова швидкість вдиху
ПШ_{видих} – пікова швидкість видиху
СП – специфічність
СПА – середній показник адгезії
ТРБМ – трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу
УЗД – ультразвукове дослідження
ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
ФЗД – функція зовнішнього дихання
ФЕ-1 – фекальна еластаза-1
ХБ – хронічний бронхіт
ХБЛП – хронічна бронхолегенева патологія
ХЛС – хронічне легеневе серце
ЦД – цукровий діабет
ЧТ – чутливість
ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ECFSPR – The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Муковісцидоз (МВ) – це складне генетичне захворювання з різноманітними клінічними проявами, найважливішим з яких є хронічний запальний бронхолегеневий процес, який може призводити до дихальної недостатності [1]. Враховуючи особливості базисної терапії хронічного запального бронхолегеневого процесу при МВ, що передбачає практично щоденні інгаляції фармакологічних препаратів (муколітики, сольові гіпертонічні розчини, антибіотики), в клінічній практиці актуальним є визначення їх переносимості. Переносимість інгаляційної терапії залежить від генотипічних та фенотипічних особливостей перебігу захворювання (в т.ч. рівня реактивності бронхів), а також наявності коморбідних станів [2-6]. При призначенні базисної терапії МВ фахівець повинен враховувати можливість зниження її ефективності внаслідок розвитку феномену гіперреактивності бронхів (ГРБ) [2, 7-9]. При цьому суб'єктивне відчуття утрудненого дихання та дискомфорту під час інгаляцій у пацієнта може бути пов'язане як зі збільшенням продукції мокротиння (спричиненого власне препаратом), так і з бронхоспазмом (як одним із наочних проявів ГРБ). Бронхоспазм може бути спровокований будь-яким інгаляційним засобом, але ризик його виникнення вищий при використанні розчинів, які осмолярністю істотно відрізняються від бронхіального секрету [6]. Серед таких провідне місце займають гіпертонічні розчини хлориду натрію (ГРХН), які входять до протоколу лікування пацієнтів з МВ [2, 10, 7]. ГРБ до інгаляційних ГРХН досить часто (від 10 до 50% за результатами різних досліджень) зустрічається у хворих на МВ, проявляється різноманітними симптомами (першіння у горлі, утруднення дихання, спастичний кашель, гіперактивне виділення індукованого мокротиння, аускультативні ознаки бронхообструкції) та може заважати адекватному проведенню базисної терапії інгаляційним методом [2, 6, 11]. Наявність ГРБ у хворих на МВ залежить від багатьох факторів, в т.ч. тяжкості перебігу захворювання, ураження бронхолегеневої системи, хронічної колонізації дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa*,

алергічного бронхолегеневого аспергільозу (АБЛА) [3, 6, 11-13]. ГРБ у хворих на МВ може бути причиною низького комплаєнсу з боку пацієнтів та самостійного припинення ними інгаляційної терапії, що порушує протокол лікування [6]. Незважаючи на суперечливі уявлення про механізми розвитку ГРБ та бронхообструкції при МВ, наразі існують рекомендації щодо призначення інгаляційних бронходилататорів, які здатні запобігти виникненню ускладнень у хворих з ГРБ [5, 14, 15]. Натепер ці рекомендації мають лише загальний характер та не враховують генотип-фенотипічні особливості перебігу МВ [16, 17]. Невирішеними є також питання, по-перше, щодо вибору концентрації ГРХН (інгаляції 3% розчину рідше супроводжуються розвитком небажаних явищ, ніж 7%-ого, проте останній більш ефективний), по-друге – щодо вибору та призначення бронходилататорів (бета-агоністів короткої або тривалої дії, комбінованих засобів, які містять іпратропію бромід та фенотеролу гідробромід). З урахуванням вищевикладеного, можливість прогнозування небажаних явищ на початку базисної інгаляційної терапії та їх раціональна профілактика є важливим кроком у персоналізації лікування пацієнтів з МВ.

Мета дослідження: підвищення ефективності інгаляційної терапії ГРХН у дітей з МВ шляхом персоналізованих підходів до їх призначення на підставі вивчення стану неспецифічної бронхіальної реактивності.

Завдання дослідження:

1. Вивчити гетерогенність фенотипічних проявів МВ у дітей в м. Дніпро залежно від стану мутації гена CFTR.
2. Провести аналіз стану реактивності бронхів дітей, хворих на МВ, до ГРХН на підставі результатів інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями.
3. Встановити найвагоміші прогностичні предиктори ГРБ у дітей з МВ.
4. Розробити прогностичні моделі ризику ГРБ у дітей з МВ для персоналізованих підходів щодо призначення інгаляцій різних концентрацій розчинів хлориду натрію та превентивної бронхолітичної терапії.

Об'єкти дослідження: МВ у дітей.

Предмет дослідження: стан неспецифічної реактивності бронхів дітей, хворих на МВ, до ГРХН; взаємозв'язки між генетичними, клінічними, функціональними та лабораторними параметрами перебігу захворювання.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні; лабораторні (в т.ч. визначення рівня хлоридів у потовій рідині); молекулярно-генетичні (діагностика мутацій гена CFTR); імуноферментні (в т.ч. визначення фекальної еластази-1); алергологічні тестування (в т.ч. визначення рівня специфічного IgE до *Aspergillus fumigatus* в сироватці крові та шкіряні прік-тести); мікробіологічні (дослідження мокротиння для ідентифікації етіологічно значущих патогенів інфекцій нижніх дихальних шляхів та тестування на чутливість до протимікробних препаратів); інструментальні (в т.ч. ехокардіографія, рентгенографія та комп'ютерна томографія органів грудної клітки, спірометрія з протоколом визначення переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів); визначення рівня монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається; статистичні.

Наукова новизна дослідження:

Представлено сучасні дані щодо спектра генетичних варіантів гена CFTR у дітей з МВ в м. Дніпро. Встановлено, що найбільш розповсюдженою мутацією була F508del переважно в компаунд-гетерозиготному стані, причому частіше зустрічались комбінації F508del/2184insA та F508del/N1303K, що асоціювалися з тяжким перебігом захворювання.

Уточнено фенотипічні особливості перебігу МВ у дітей з «легкими» та «тяжкими» мутаціями, а також в залежності від стану мутації F508del (F508del/F508del або F508del/nonF508del).

Отримано сучасні дані про динаміку видового складу мікробіоти дихальних шляхів у дітей з МВ у м. Дніпро за останні 14 років. Зокрема, встановлено зростання резистентності провідних патогенів інфекцій нижніх дихальних шляхів (*Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*) у пацієнтів з МВ до сучасних антибактеріальних препаратів, а також переважання мукоїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* з високою здатністю до біоплівкоутворення та частою асоціацією з АБЛА у пацієнтів з двома «тяжкими» мутаціями.

Вперше в Україні досліджено стан неспецифічної реактивності бронхів дітей, хворих на МВ, до ГРХН на підставі результатів інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями.

Вперше продемонстровано, що ГРБ у хворих на МВ не пов'язана з обтяженим алергологічним анамнезом, асоціюється тільки з «тяжкими» мутаціями гену CFTR та залежить від гостроти інфекційного запалення, ефективності біоплівкоутворення та адгезивних властивостей *Pseudomonas aeruginosa* в мокротинні хворих, а також наявності АБЛА.

Вперше визначено прогностичні предиктори ГРБ у хворих на МВ та встановлено вплив стану реактивності бронхів на перебіг захворювання і ефективність інгаляційної терапії.

Вперше створені та запропоновані для використання на різних етапах надання медичної допомоги дітям з МВ зручні прогностичні моделі, що дозволяють з високою вірогідністю розрахувати ризик розвитку синдрому ГРБ на інгаляційну терапію ГРХН з метою її персоналізованого призначення та проведення превентивної бронхолітичної терапії.

Практичне та теоретичне значення дослідження:

Отримані дані про розповсюдженість синдрому ГРБ на інгаляційні ГРХН серед дітей з МВ та обґрунтована доцільність проведення всім хворим пробних інгаляцій на початку базисної терапії з метою виявлення побічних реакцій на ці розчини.

Розроблено та впроваджено в практику «Спосіб персоналізованого підходу до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз» (нововведення в систему охорони здоров'я України, реєстр. № 101/8/22), що дозволяє своєчасно прогнозувати ймовірність непереносимості цих розчинів та проводити раціональну профілактику небажаних явищ у дітей під час лікування.

Створено алгоритм для персоналізованого підбору ГРХН та вибору превентивної бронхолітичної терапії на основі зручних для застосування у практичній медицині прогностичних шкал, що дозволяють прогнозувати рівень

ризиком розвитку синдрому ГРБ у дітей (в т.ч. дошкільного віку), хворих на МВ, та можуть використовуватись на різних етапах надання медичної допомоги.

Впровадження результатів роботи в практику

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність відділень дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», м. Київ; педіатричних відділень, відділень дитячої пульмонології обласних та міських дитячих лікарень: КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», м.Вінниця; КНП «Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня» ЗОР, м.Запоріжжя; КНП «Криворізька міська лікарня №16» КМР», м. Кривий Ріг; КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня» ІФОР; КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №6» ДМР, м. Дніпро; КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР, м. Дніпро.

Особистий внесок здобувача

Дисертація є самостійною науковою роботою, виконаною здобувачкою під керівництвом доктора медичних наук, професора Ільченко Світлани Іванівни. Автором самостійно проведено пошук та вивчення наукових літературних джерел та проаналізовано сучасний стан проблеми. Спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено її мету, напрями та методи дослідження. Дисертант особисто проводила набір, обстеження, визначення ГРБ, лікування та спостереження дітей з МВ. Автором оцінені фактори ризику розвитку гіперреактивності бронхів на гіпертонічні розчини хлориду натрію та проведено статистичну обробку отриманих результатів з розробкою прогностичних моделей прогнозування ГРБ на ГРХН та запропоновано персоніфікований підхід до інгаляційної терапії ГРХН. Автором забезпечено впровадження у клінічну практику розробок наукових досліджень. Дисертанткою самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені виступи на конференціях, опубліковані наукові статті та тези, видано 1 нововведення у сфері охорони здоров'я України.

Апробація результатів дослідження

Матеріали роботи доповідалися та були обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання алергології» (м. Дніпро, 2-3 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса, 11-12 квітня 2019 р.); XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова м.Київ, 16-17 вересня 2020р.); International scientific and practical conference «New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine» (Lublin, Republic of Poland, September 25-26, 2020p); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Респіраторні читання 2022» (м. Дніпро, 09 - 10 листопада 2022 р.); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Респіраторні читання 2023» (м. Дніпро, 15-16 березня 2023 р.).

Публікації

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано в 5 друкованих працях, з яких 2 статті у в журналах, що цитуються у базі даних Scopus, 3 статті в періодичному науковому виданні, проіндексованому в базі даних Web of Sciences, 5 – в матеріалах і тезисах науково-практичних конференцій та конгресів, у тому числі міжнародних.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 179 сторінках друкованого тексту. Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та список літератури 175 джерел (25 – кирилицею та 149 – латиницею) і 4 додатки. Роботу ілюстровано 37 таблицями та 29 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО МУКОВІСЦИДОЗ, ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ФЕНОТИПІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА РОЛЬ ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ НА ІНГАЛЯЦІЙНІ ГІПЕРТОНІЧНІ РОЗЧИНИ ХЛОРИДУ НАТРІЮ (огляд літератури)

1.1. Сучасні погляди на гетерогенність фенотипічних проявів муковісцидозу та вплив типу мутації на важкість перебігу захворювання

Муковісцидоз (МВ) – моногенне захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, обумовлене мутацією гена муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), яке характеризується ураженням всіх екзокринних залоз (переважно дихальної та травної систем) та продукцією густого в'язкого секрету [18]. МВ поширений в усій популяції планети, але найчастіше зустрічається у осіб європейської раси [19]. Найбільша захворюваність на МВ спостерігається в Ірландії (1:1800), Шотландії (1:1984), Швейцарії (1:2000), Франції (1:2350) [19, 20]. Серед населення країн Азії частота МВ складає від 1:40000-100000 (Індія) до 1:100000-350000 (Японія) [19]. За даними щорічного звіту The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR), за 2020 рік в 39 європейських країнах, у тому числі і в Україні, зареєстровано 52246 пацієнтів, хворих на МВ, серед яких 47,2% – це діти [19, 20]. Точних даних щодо поширеності МВ в Україні немає, проте новостворений Єдиний реєстр під керівництвом доктора біологічних наук Макух Галини Василівни вже розпочав реєстрацію пацієнтів з МВ в Україні. На сьогоднішній день, за різними джерелами, в нашій країні проживає близько 800 дорослих та дітей, хворих на МВ, в офіційний реєстр внесено 218 хворих, з них 168 дітей (77,8%) [20, 21]. Як зазначено в офіційних документах [7], неонатальний скринінг, який проводився у 2013-2014 рр., показав, що середня частота МВ в Україні становить 1:8400 [19, 20]. Натепер в нашій країні спостерігається гіподіагностика МВ, що пов'язано з періодичними

складнощами у виконанні неонатального скринінгу та низькою настороженістю лікарів щодо даної патології.

МВ характеризується широким клінічним поліморфізмом – від відносно легкого перебігу хвороби з моносимптомними проявами до тяжких поліорганних уражень [22]. Неоднорідність клінічної картини МВ у різних пацієнтів була описана ще за 20 років до відкриття гена CFTR [23]. Ген CFTR локалізований у середині довгого плеча 7 аутосоми (7q31.2), містить 27 екзонів та охоплює 250 000 пар нуклеотидів. Ген кодує синтез однойменного білка на рибосомах ендоплазматичного ретикулуму більшості епітеліальних клітин (у потових і слинних залозах, бронхах, підшлунковій залозі, кишечнику, уrogenітальному тракті) [24]. CFTR переміщається секреторним шляхом до клітинної поверхні, де локалізується в біліпідному шарі мембрани і функціонує як прямий активатор аніонного транспорту [25, 26].

Поява ДНК-діагностики МВ та виявлення різноманітності мутацій гена CFTR частково прояснила гетерогенність фенотипічних проявів хвороби. На сьогоднішній день описано більше 2000 патологічних варіантів гена CFTR, причому більше 352 з них є клінічно значущими, тобто спричиняють розвиток захворювання [27, 28].

За даними Європейського реєстру МВ, у країнах Європи, незважаючи на використання передових методів діагностики в генетиці, мутації не виявляються у 5-10% хворих. Це пов'язано з тим, що ген CFTR є відносно великим за розміром з високим ступенем генетичної гетерогенності, тому важко виявити мутації, які пов'язані областями гена, що не кодуються, промоторними зонами або розташовані в місцях, віддалених від генів [29].

Найпоширенішою мутацією гена CFTR у хворих на МВ є F508del з різною частотою поширеності у країнах світу. В дослідженні, проведеному Singh et al., орієнтовна частота F508del складала 31% в Індії, 15% у Саудівській Аравії, 36% у Лівані та 31% у Туреччині [30]. В іншому ж дослідженні, проведеному в країнах Європи та Північної Африки, частота F508del досягала 70-90% [31]. Хворі на МВ, які мають в обох алелях однакові мутації, є гомозиготами, а ті, які мають різні види мутацій в двох алелях CFTR гена – компаундними (збірними) гетерозиготами [3, 8,

32]. Науковий інтерес до вивчення генетичних особливостей МВ обумовлений удосконаленням методів виявлення патогенних варіантів гена, а також перспективою патогенетичної терапії, заснованої на генотипі пацієнтів [3, 8]. Тип мутації до певної міри впливає на характер і тяжкість перебігу захворювання, однак лише за генотипом CFTR неможливо прогнозувати особливості захворювання у конкретного пацієнта [3, 8, 33].

Виходячи з результатів численних досліджень, у пацієнтів, гомозиготних за мутацією F508del, зазвичай спостерігається тяжкий перебіг захворювання, порівняно з носіями інших мутацій. Так, Santos C.S. and Steemburgo T. [32] повідомили про вищий рівень потової проби, більш ранній початок і вищу смертність у пацієнтів з МВ, гомозиготних за F508del, ніж у пацієнтів з іншими варіантами мутацій гена CFTR. Проте в іншому дослідженні, проведеному Gökdemir et al. у Туреччині, важкі респіраторні розлади майже однаково часто зустрічалися як у гомозиготних, так і у гетерозиготних носіїв мутації F508del [33].

Сучасні класифікації мутації гена CFTR згруповані у 6 функціональних класів патогенності, які визначають тяжкість проявів хвороби в залежності від механізмів, що порушують функцію білка CFTR, а саме: порушення синтезу (I клас), дозрівання (II клас), регуляції білка (III клас), зниження його провідності (IV клас), кількості його нормальних фракцій (V клас) та його стабільності (VI клас) [3, 34, 35] (табл.1.1).

Мутації I класу, зокрема, CFTRdele2,3 (21kb), призводять до утворення стоп-кодону та синтезу аномально укороченого протеїну. Такі молекули зазвичай нестабільні та швидко деградують, що призводить до повної відсутності білка на апікальній мембрані клітини [36, 37]. Порушення формування вторинної і третинної структури білка притаманно мутаціям II класу, в т.ч. і найпоширенішій у світі мутації F508del. Дефектний протеїн не проходить систему внутрішньоклітинного контролю та руйнується протеосомами. У результаті в апікальній мембрані білок або відсутний, або його кількість значно знижена [37, 38].

Таблиця 1.1

Класи мутацій гену CFTR

Клас мутації	I	II	III	IV	V	VI
Тип порушення	Порушення синтезу білка	Порушення дозрівання білка	Порушення регуляції білка	Зниження провідності білка	Зниження кількості нормальних фракцій білка	Зміни властивостей регуляції інших іонних каналів
Варіанти мутації	CFTRdele2,3 W1282X R1162X G542X R553X	F508del N1303K I507del G85E	G551D G1349D S549R	R117H R334W D1152H	A455E 2789+5G>A 3849+10kbC>T	r.F508del Q1411X S1455X

При III класі мутацій гена CFTR спостерігається порушення регуляції роботи хлорного каналу. CFTR синтезується та транспортується до апікальної мембрани епітеліальної клітини, але не відповідає на стимуляцію циклічним аденозинмонофосфатом (цАМФ). Мутації III класу є рідкісними для нашої країни і здебільшого виявляються у жителів Північно-Східної Європи з високою часткою мутації G551D [37, 38]. Внаслідок мутацій IV класу хлорний канал генерує менший потік іонів за рахунок скорочення часу відкриття [39]. Представниками цього класу є мутації D1152H, R117H та R334W [40], типові для жителів Португалії та Ірландії [37, 38, 41]. Зниження кількості нормально функціонуючого білка характерно для мутацій V класу [37, 40], що часто виявляється у хворих, які мешкають у Литві [38]. Мутації VI класу проявляються зниженням стабільності протеїну, що призводить до зменшення тривалості життя білка CFTR у 5-6 разів [40].

Найбільш досконалим та значущим в клінічній практиці є розподіл мутацій на такі, що асоціюються з тяжким або легким перебігом захворювання (табл.1.2) [3]. Мутації I–III класів (т. зв. «тяжкі») асоційовані з більш глибоким порушенням функції, IV–V класів (т. зв. «легкі») – із збереженням залишкової функції білка CFTR. Наявність 2 мутацій I–III класів асоціюється з тяжким перебігом захворювання, для якого в першу чергу характерні ранній дебют симптомів,

екзокринна панкреатична недостатність, раннє інфікування агресивною мікрофлорою, що призводить до швидкого зниження функції легень та високої смертності [42, 43].

Таблиця 1.2

**Спектр генетичних варіантів гена CFTR в залежності від
фенотипічних проявів**

Варіанти «тяжких» мутацій	Варіанти «легких» мутацій
F508del/F508del	3849+10kbC>T/N
F508del/2184insA	3849+10kbC>T/N1303K
F508del/CFTRdele2,3	F508del/IVS12+2T>C
F508del/2143delT	R117C/CFTRdel2,3
F508del/G542X	R117C/N
F508del/N1303K	R334W/2143delT
F508del/W1282R	R334W/CFTRdele2,3
N1303K/N1303K	R334W/N

У компаунд-гетерозиготному стані ефект «легкої» мутації домінує над ефектом «тяжкої», що асоціюється з легким перебігом захворювання [37, 43]. Активність хлорного каналу в межах 3-10% від норми дозволяє підтримувати збережену екзокринну функцію підшлункової залози [43], проте є недостатньою для забезпечення адекватного кліренсу дихальних шляхів [44, 45]. Мінімальна вираженість симптомів з боку травного тракту сприяє пізньому встановленню діагнозу, у тому числі, і за результатами неонатального скринінгу [36, 46, 47]. Однак максимальне виживання спостерігається саме у пацієнтів з «легкими» мутаціями за рахунок протективного впливу задовільного нутритивного статусу на легеневу функцію. Більшість досліджень на цю тему у світі показала деякі особливості перебігу захворювання у носіїв «легких» мутацій [48-50].

При вивченні генотип-фенотипових зв'язків у проспективному дослідженні de Gracia et al. було продемонстровано, що у хворих з варіантами мутацій II клас/II клас або I клас/II клас спостерігалися нижчі величини об'єму форсованого видиху за

одну секунду (ОФВ1) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у порівнянні з пацієнтами, які мали інші комбінації алелів. Саме в цій групі пацієнтів у процесі багаторічного спостереження було зареєстровано суттєве погіршення функції легень. Було доведено нижче виживання у носіїв мутацій I та II класів у гомо- та гетерозиготному стані порівняно з особами, які мали поєднання мутацій I клас/III клас або II клас/III клас [51]. Досліджуючи фенотипічні особливості хворих на МВ, гомозиготних за мутаціями I класу, A. Geborek et al. встановили, що для них були характерні більш виражені обструктивні порушення порівняно з гомозиготами II класу і компаунд-гетерозиготами I і II класу мутацій гена CFTR. У групі осіб, які мали дві мутації I класу, ФЖЄЛ була нижчою на 9,5% та 11,3%, ніж у пацієнтів з генотипами II клас/II клас та I клас/II клас відповідно, а ОФВ1 – на 13,1% та 13,4% [52]. Згідно R. Cleveland et al., найбільші темпи наростання структурного ураження легень за даними рентгенологічного обстеження пацієнтів з «тяжкими» мутаціями були відзначені у хворих, які мали дві мутації I класу. У свою чергу, більш виражені рентгенологічні зміни спостерігалися у компаунд-гетерозигот за мутаціями I та II класів, ніж у гомозигот за мутаціями II класу. Однак при дослідженні функції легень не встановлено значних відмінностей у значеннях ФЖЄЛ та ОФВ1 залежно від типу мутацій [53]. Аналогічний результат щодо темпів щорічного зниження ОФВ1 у хворих на МВ з «тяжкими» мутаціями був отриманий K. de Boeck et al. [54].

Авторами закордонних видань продемонстрований тісний взаємозв'язок тяжкості генотипу із різними проявами ураження органів травлення та відсутність кореляції між вираженістю проявів ураження легень [55, 56]. Відсутність очевидних взаємозв'язків генотипу з ураженням бронхолегеневої системи обумовлено впливом різних зовнішніх факторів (активністю та прихильністю до терапії, станом мікробіому бронхолегеневої системи, соціальним статусом тощо). В деяких роботах зарубіжних авторів відзначено переваги респіраторного статусу у хворих з «легкими» мутаціями [53, 57]. Встановлено, що вони мають більш сприятливий мікробіологічний фон і найчастіше інфіковані *Staphylococcus aureus* [29].

Результати дослідження E.F. McCone et al. свідчать, що глибока дисфункція білка CFTR у хворих з «тяжкими» мутаціями призводить до більш глибокого

порушення реологічних властивостей мокротиння та посилення його в'язкості. Це, зрештою, впливає на сприйнятливність дихальних шляхів до інфікування патогенними мікроорганізмами, включаючи *Burkholderia cepacia*, і характеризується досить високим ризиком розвитку тяжких ускладнень з боку органів дихання, що призводить до нижчого рівня виживання таких пацієнтів [58, 59].

Таким чином, вивчення характеру та поширеності мутацій гена CFTR, їх впливу на особливості клінічного перебігу МВ та виявлення інших предикторів тяжкості захворювання є досить актуальними для науковців і клініцистів та потребують подальшого уточнення.

1.2. Патогенетичні аспекти бронхіальної реактивності на тлі хронічних бронхолегеневих захворювань у дітей та методи її діагностики

Прогноз захворювання у пацієнтів з МВ в переважній більшості випадків визначається тяжкістю перебігу хронічного бронхолегеневого запалення, яке часто супроводжується різним ступенем обструкції дихальних шляхів [60]. Симптоми обструкції дихальних шляхів у хворих на МВ подібні до симптомів інших обструктивних захворювань легень, проте основні механізми їх розвитку відрізняються [6, 61]. Основними механізмами бронхіальної обструкції при МВ є порушення мукоциліарного кліренсу за рахунок збільшення в'язкості бронхіального секрету та підвищення його осмолярності, а також змінена реактивність бронхіального дерева через пошкоджений епітелій дихальних шляхів [6, 10]. Знижена концентрація бікарбонатів на поверхні епітелію дихальних шляхів визначає низькі значення рН, які перешкоджають знищенню бактерій і знижують бактерицидні властивості слизу [62, 63]. Це призводить до формування сприятливих умов для персистенції мікроорганізмів, спричиняє утворення біоплівки, перешкоджає регенерації респіраторного епітелію [64-66]. Крім вищезазначених механізмів, як причини бронхіальної обструкції у дітей з МВ ще розглядають гіперчутливість та реактивність бронхів.

ГРБ та гіперчутливість бронхів – терміни, які у науковому світі часто об'єднують та використовують для опису підвищеного тонуусу гладкої мускулатури

бронхів [67, 10]. Більшість науковців розглядають гіперчутливість як зменшення порогу чутливості рецепторного апарату до будь-яких провокаційних агентів [68], яку визначають по мінімальній пороговій дозі, здатній викликати бронхоспастичну реакцію (зниження ОФВ1 на 20% та більше), котру позначають як ПД20. «Реактивність» включає в себе взаємозв'язок між силою взаємодії та інтенсивністю подальшої реакції, яка може бути виражена побудовою кривої доза-реакція. Існує думка, що інтенсивність запалення тісно пов'язана із чутливістю дихальних шляхів, тоді як реактивність – з товщиною їх стінки [69]. Оскільки ГРБ може проявлятися на різноманітні інгаляційні подразники (як хімічні, так і фізичні), то для бронхопровокаційних проб можна використовувати різні інгаляційні тести [10, 70].

При проведенні бронхопровокаційних тестів ГРБ фіксують при зниженні ОФВ1 на 10-20% від початкового показника, в залежності від протоколу. Проведення бронхопровокаційних тестів у педіатричній практиці використовується не так часто у зв'язку зі складністю методик.

Тривалий час ГРБ позиціонували як провідний патофізіологічний механізм розвитку бронхіальної астми (БА). На сьогоднішній день ГРБ відводять важливу роль у виникненні синдрому бронхіальної обструкції у пацієнтів з різними хронічними бронхолегеневими захворюваннями, в тому числі, і з МВ [6, 71, 72]. Проблемою формування ГРБ у хворих МВ за кордоном почали займатися з середини 1980-х років [72-74]. Більшість досліджень проведена в 1995-1996 роках [75, 76]. Повідомляється, що ГРБ спостерігається принаймні у 40% пацієнтів із МВ і корелює зі зниженням функції легень [26, 77]. Але детермінанти ГРБ при МВ відрізняються від БА і ще не до кінця зрозумілі. Так, у декількох дослідженнях показано, що у пацієнтів з МВ ГРБ не була пов'язана з маркерами атопії, а тільки з активністю бактеріального запалення [6, 77, 78]. У деяких роботах описують певний зв'язок між рівнем неспецифічної реактивності та структурними змінами бронхів, пов'язаними із запаленням. Так, у більшості випадків інфекційний процес при МВ обумовлений *Pseudomonas aeruginosa*, *H.influenzae*, *Staphylococcus aureus*, які в процесі життєдіяльності здатні продукувати біологічно активні речовини та звільняти гістамін із базофілів [79, 80], що може також змінити реактивність

бронхів. У дослідженнях, що проводились на кафедрі проф. Д.О. Стапанського, встановлено, що ключовим при МВ є саме мукоїдний фенотип *Pseudomonas aeruginosa*. Мукоїдні штами патогена здатні до формування біоплівок та росту в них [81]. Для хронічної інфекції дихальних шляхів, індукованої *Pseudomonas aeruginosa*, характерно існування біоплівок в анаеробних умовах густого слизу [81, 82]. Біоплівки – організовані бактеріальні консорціуми клітин, у складі яких існування клітини істотно відрізняється від такого у планктонній формі [81, 83]. Біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* в 8-32 рази стійкіші до дії усіх класів бета-лактамів в порівнянні з мікроорганізмами, що не утворюють біоплівок. Частота інфікування *Pseudomonas aeruginosa* серед дітей з МВ у Дніпропетровській області становить 47,62% [84]. Також встановлено, що в асоціації з *Pseudomonas aeruginosa* високою є вірогідність виявлення *Aspergillus spp.*, що в свою чергу може підсилювати ймовірність проявів ГРБ [85-87]. Вважалося, що поширеність *A. fumigatus* при МВ у дітей відносно низька у віці до 8 років і частіше зустрічається у дітей віком від 10 років [88]. Однак рівень захворюваності у дітей може бути значно недооціненим. У 2018 та 2019 роках дослідження з використанням зразків бронхоальвеолярного лаважу, взятих у дітей віком до 6 років, виявили середній вік колонізації *Aspergillus* видів (в основному *A. fumigatus*) у хворих з МВ, який склав 3,2 роки [89], причому зазначений вид пліснявого гриба був наявним у 28% пацієнтів віком від 3 років і старше [90]. Попередні дослідження показали, що *A. fumigatus* не є невинним спостерігачем, але може спричиняти значні структурні ушкодження легень [90-92].

Бактеріальні екзо- та ендотоксини можуть викликати адренергічний дисбаланс клітин гладкої мускулатури бронхів, який проявляється підвищеною реактивністю та обструкцією бронхів. Відомо, що *Pseudomonas aeruginosa* здатна до анаеробного росту з використанням для свого дихання метаболітів оксиду азоту (NO_3 або NO_2) як термінальних електронних акцепторів [93,94] та утворення надійної анаеробної біоплівки. При цьому за умови прогресування муковісцидозу *Pseudomonas aeruginosa* стає домінуючим представником опортуністичної патогенної флори, стійкої до антибіотиків і фагоцитуючих нейтрофілів, що призводить до хронізації процесу [93-95]. Напроти, підвищення рівня оксиду азоту

спричиняє метаболічну загибель цих бактерій [93], тому визначення та корекція його рівня можуть бути прогностично значущими у дітей з МВ.

Дискутабельним залишається також питання щодо первинності тривалого інфекційного процесу і пов'язаного з ним ушкодження дихальних шляхів у розвитку ГРБ. Натепер представлені наукові докази порушення бронхіальної рецепторної активності внаслідок запалення та перебудови слизової оболонки бронхів, що розвивається у дітей з МВ вже в перші місяці життя ще до виникнення хронічної бронхіальної інфекції [6, 96]. Продовжується вивчення впливу АБЛА на ці процеси. Частота розвитку АБЛА у пацієнтів із МВ варіює від 3 до 25 % [6, 97].

Крім того, ГРБ може «заважати» адекватному проведенню базисної терапії МВ (антибіотики, муколітики) інгаляційним методом. Бронхоспазм, як прояв ГРБ, може бути спровокований будь-яким інгаляційним засобом (табл. 1.3), але ризик виникнення його вищий при використанні розчинів, що істотно відрізняються осмолярністю від бронхіального секрету [10, 98].

Таблиця 1.3

Поширеність ГРБ на різні інгаляційні лікарські засоби у дітей з МВ за літературними джерелами

Лікарська речовина	Поширеність ГРБ за літературними джерелами
Дорназа Альфа	0-35 %
ГРХН	3-30 %
Тоброміцин з консервантом	19-66 %
Колістин	11-37,5 %

Показово, що хоча всі ці дані мають різну інтерпретацію, однак вони узгоджуються з гіпотезою про те, що у пацієнтів із МВ ГРБ виникає внаслідок ушкодження бронхів, пов'язана з швидшим погіршенням стану легень і є несприятливим прогностичним фактором перебігу захворювання [6]. Дана проблема потребує подальшого ретельного вивчення та уточнення.

1.3. Гіперреактивність бронхів на інгаляції гіпертонічних розчинів хлориду натрію у дітей з муковісцидозом

У хворих на МВ внаслідок дефекту CFTR слиз респіраторного тракту суттєво змінює свої фізичні та хімічні властивості та, окрім зниженої вологості, характеризується низкою біохімічних змін, зокрема, зниженням рН [99, 101]. Підвищення в'язкості бронхіального секрету у хворих на МВ супроводжується видаленням його перициліарного шару, що призводить до деструкції циліарного епітелію: в'язкий слиз блокує його та сповільнює власний рух [101]. При цьому також порушується міграція нейтрофілів, а місцеві антибактеріальні речовини (лізоцим та лактоферин) не можуть зупинити інфікування респіраторної системи патогенними бактеріями [100, 102, 103].

Натепер існує чимала кількість препаратів для лікування кашлю: на фармацевтичному ринку України їх зареєстровано понад 250 найменувань. Вони мають різний склад та механізм дії і, відповідно, показання для застосування. При цьому перевагу слід надавати найефективнішому та найбезпечнішому засобу [104, 105]. Останнім часом з'явилися препарати особливої групи, при застосуванні яких, як і при терапії муколітичними засобами, мокротиння розріджується та покращується його кліренс. Це так звані гіперосмолярні препарати, або регідрантанти, при дії яких збільшується водна складова бронхіального секрету, що компенсує дисфункцію хлорних каналів, обумовлену дефектом CFTR. Найбільш вивченими препаратами цієї групи є ГРХН (рівень доказовості 1А), рекомендований до застосування хворими на МВ [106-109]. ГРХН входить в перелік обов'язкових призначень у лікуванні хворих на МВ згідно з діючим уніфікованим клінічним протоколом [7]. Основний принцип його дії у хворих на МВ – осмотична активність розчину, яка спричиняє виведення рідини на апікальну поверхню епітелію дихальних шляхів, тим самим компенсуючи підвищену абсорбцію натрію, хлоридів і води, яка виникає у відсутності нормальної функції гена МВ CFTR [11, 110].

Експериментальні дані щодо застосування ГРХН з'явилися ще в 1970-ті роки. При короткострокових дослідженнях підтвердилася здатність ГРХН покращувати реологічні властивості і транспортабельність мокротиння [111, 112],

збільшувати вологість поверхні дихальних шляхів з тенденцією до нормалізації перичиліарного шару на епітелії бронхів [112, 113], покращувати мукоциліарний кліренс та функцію легень у пацієнтів з МВ [114-116]. Тоді ж було визначено можливі для використання концентрації ГРХН від 3%, але не вище 12 % [114]. Результатами подальших досліджень підтверджено, що підвищення концентрації солі в бронхіальному секреті призводить до його активного зволоження та покращення функції мукоциліарного транспорту, що сприяє зниженню частоти загострень бронхолегеневого процесу, ризику інфікування та покращенню якості життя у хворих на МВ старше 6 років [117,118]. Початкові побоювання, що для підтримки ефекту терапії знадобляться часті інгаляції ГРХН [114, 119], не підтвердилися. У дослідженні S. Donaldson et al. показано, що достовірне підвищення мукоциліарного кліренсу продовжується як мінімум протягом 8 годин після інгаляції 7% розчину хлориду натрію [117, 120]. Надалі встановлено, що ГРХН не тільки зволожує бронхіальний секрет, але й виявляє протизапальну дію, причому чим більша концентрація, тим він ефективніший [121]. Такий ефект опосередкується електростатичною взаємодією ГРХН з катіонним прозапальним цитокіном інтерлейкіном-8 (IL-8), який є нейтрофільним хемоаттрактантом, а також з катіонним мультифункціональним імуномодулятором кателіцидином LL-37, котрий володіє антимікробною активністю [11, 122, 123]. Таким чином, доведено, що у хворих на МВ під впливом ГРХН поліпшується мукоциліарний кліренс та простежується протимікробний ефект щодо *Pseudomonas aeruginosa* [124], однак питання про ефективність і безпеку його застосування у дітей залишається ще не до кінця вирішеним [6]. Опубліковані роботи, в яких не виявлено статистично значущого поліпшення мукоциліарного кліренсу при використанні ГРХН [68] та не отримано достовірної переваги ГРХН перед ізотонічним розчином у відношенні частоти загострень бронхолегеневого процесу у дітей молодше 6 років [118]. Однак інші автори [125, 126] вказують на невелике збільшення ОФВ1 у хворих, які отримували лікування ГРХН, і поліпшення індексу кліренсу легень, що свідчить про зниження неоднорідності вентиляції легень при порівнянні ефективності гіпертонічного та ізотонічного розчинів хлориду натрію у дітей молодше 6 років за

результатами індивідуального аналізу. Відмінності між дорослими та дітьми у терапевтичній ефективності ГРХН, імовірно, пов'язані зі ступенем ураження дихальних шляхів.

Інгаляції ГРХН можуть викликати гостре звуження дихальних шляхів або бронхоспазм і кашель, але в більшості випадків ці симптоми ослаблюються через кілька тижнів, тому більшість пацієнтів вважають ГРХН переносимими [107, 110, 118, 124, 127, 128]. Хоча надмірний кашель може бути неприємним побічним ефектом, кашльовий ефект на інгаляції ГРХН є важливим механізмом покращення мукоциліарного кліренсу [114, 115]. Rodwell та ін. були першими, хто описав ГРБ до фізіологічного розчину, що вдихається, у групі пацієнтів з МВ із симптомами, подібними до астми [129]. Гіперреактивність бронхів на інгаляції ГРХН у хворих на МВ різко ускладнює перебіг бронхолегеневого процесу – призводить до інтенсифікації інфекційного процесу і формування порочного кола: обструкція-інфекція-запалення з пошкодженням тканин легень [11]. Клінічним проявом порочного кола є прогресуюче зниження функціональних показників дихання [10, 11]. Під час лікування ГРХН може спостерігатися висока варіабельність результатів в залежності від віку пацієнтів і вагома частота побічних ефектів у вигляді кашлю та бронхоспазму, що може потребувати використання бронхолітичних препаратів [6, 11, 110, 127]. За даними закордонних авторів, приблизно 30% хворих на МВ демонструють значне звуження дихальних шляхів на інгаляції ГРХН [6, 10, 130]. Імовірно, що такі суперечливі дані щодо ефективності використання ГРХН у дітей пов'язані з тим, що на практиці не враховується і не прогнозується можливість синдрому ГРБ, що може бути причиною порушення протоколу лікування. Також встановлено, що діти з МВ з ГРБ мають більш несприятливий перебіг захворювання, ніж діти без ГРБ [6, 131]. Так, у хворих з ГРБ частіше виникають загострення хронічного бронхолегеневого процесу та ДН під час загострень.

Висновок до розділу

Таким чином, пацієнти з МВ із підтвердженою ГРБ мають гірший прогноз, ніж пацієнти без ГРБ аналогічного віку. Крім того, ГРБ у хворих на МВ може бути

причиною низького комплаєнсу та обов'язкового припинення інгаляційного лікування, а значить, є важливим побічним ефектом інгаляційної терапії, який потребує значної уваги, оскільки може обмежити терапевтичні можливості [6, 11, 110]. Таким чином, на початку лікування хворих на МВ завжди слід проводити дослідження на виявлення ГРБ до інгаляційних препаратів, особливо ГРХН [6, 11, 110]. Незважаючи на суперечливі уявлення про механізми розвитку ГРБ при МВ, хворим рекомендовано призначати інгаляційні бронходилататори, оскільки вони можуть запобігти виникненню ГРБ при вдиханні цих препаратів [6, 60, 61]. Бронходилататори можуть збільшити мукоциліарний транспорт, зменшити запальне ушкодження дихальних шляхів, підвищити толерантність до фізичного навантаження та зменшити задишку [6, 10]. На підставі Кокранівського огляду зроблено висновок, що бета-агоністи як короткої, так і тривалої дії можуть бути корисними для пацієнтів з МВ, які мають ГРБ [6, 60]. Отже, виявлення та подальше вивчення механізмів формування, вікових особливостей ГРБ на ГРХН у дітей з МВ має велике практичне значення для персоніфікованого підходу в лікуванні муковісцидозу.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях [92].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн роботи та загальна характеристика груп пацієнтів

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) (ректор – д. мед. н., академік НАМН України Перцева Т.О.) у педіатричному відділенні зі спеціалізованими ліжками Дніпровської дитячої міської клінічної лікарні № 6 (медичний директор – Фоменкова Н.В., завідувачка відділенням – Іванусь С.Г.) та у відділенні високоспеціалізованої педіатричної допомоги Регіонального медичного центру родинного здоров'я, м Дніпро (медичний директор – Власов О.А., завідувачка відділенням – Забудська О.Г.). Дослідження проводилось в рамках сумісної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ державної реєстрації 0116U004962).

На першому етапі роботи проведено ретроспективний аналіз архівного матеріалу (історій розвитку дітей та медичних карток стаціонарних хворих) 78 дітей з МВ, які лікувались в клініці та спостерігались пульмонологом протягом останніх 5 років, для визначення клініко-лабораторних особливостей перебігу та динаміки захворювання (рис. 2.1). Другим етапом роботи було клініко-лабораторне та функціонально-інструментальне дослідження на клінічних базах 59 дітей з МВ, що ввійшли до основної групи та динамічно спостерігались протягом 2019-2022 років. У ході проведеного обстеження після оцінки клінічного статусу основна група була розподілена на дві підгрупи для підтвердження гіпотези про роль специфічного бактеріального запалення та його ушкоджуючої ролі на епітелій в бронхах при МВ в патогенезі ГРБ.

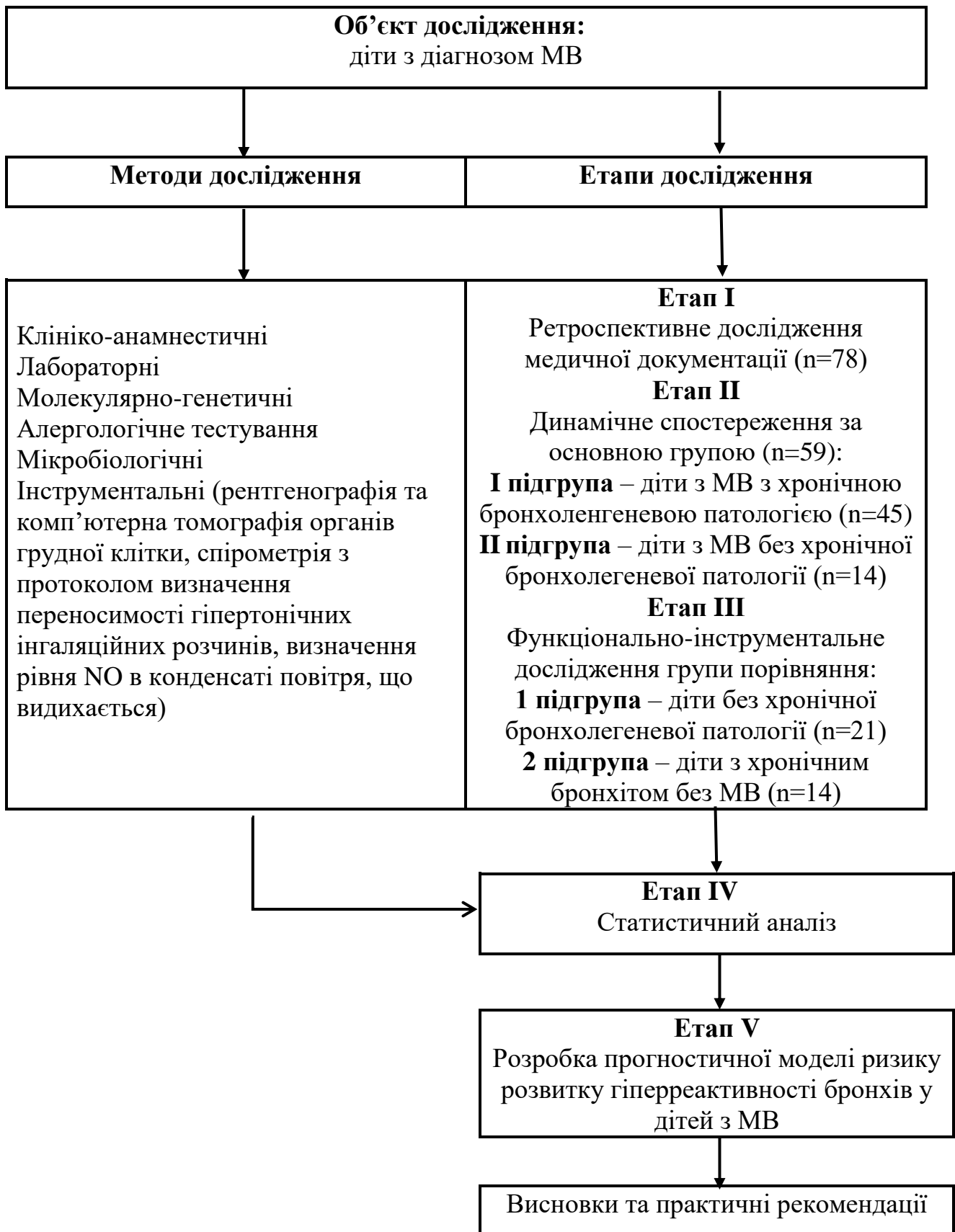


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

До I підгрупи ввійшли діти з МВ з хронічною бронхолегеневою патологією (n=45), а до II підгрупи – діти з МВ без хронічної бронхолегеневої патології (n=14). Третім етапом було функціонально-інструментальне дослідження груп порівняння: 1 підгрупа – діти без хронічної бронхолегеневої патології (n=21), 2 підгрупа – діти з хронічним бронхітом без МВ (n=14).

Наукова робота проводилась з дозволу Комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 1 від 13 лютого 2019 р.) відповідно до основоположних морально-етичних принципів, вимог дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження, що забезпечуються наступними нормативними документами: Гельсінською декларацією, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, Якісною клінічною практикою (GCP), Загальною декларацією про біоетику і права людини ЮНЕСКО, Конституцією України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основами законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1).

Батьки пацієнтів отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних заходів і надавали письмову згоду на участь у науковому дослідженні.

Критеріями включення до основної групи дослідження були: діти віком від 1 до 18 років з підтвердженим діагнозом МВ, згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: хворі старше 18 років; ОФВ1 менше 50 % від вікової норми; термінальна фаза захворювання; відмова пацієнта чи його батьків від участі в дослідженні; нездатність виконувати тести функціональної діагностики відповідно до міжнародних та вітчизняних стандартів серед дітей старше 6 років; наявність будь-якого стану, що потребував невідкладної допомоги на момент включення в дослідження.

Верифікацію діагнозу МВ проводили на підставі його діагностичних критеріїв згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Муковісцидоз» (наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.). Відповідно до протоколу усі хворі постійно отримували базисну терапію (мінімікросферичні

панкреатичні ферменти, муколітики (в т.ч. сольові розчини та дорназу-альфа через небулайзери), урсодезоксихолеву кислоту, кінезіотерапію, антибактеріальну терапію за показаннями та під час загострень.

Критеріями ХБ були: наявність продуктивного кашлю протягом кількох місяців впродовж 2-х років, постійні різнокаліберні вологі хрипи в легенях, 2-3 загострення на рік протягом 2-х років, збереження у фазі ремісії ознак порушення вентиляції легень (код за МКХ-10 – J41).

В основній групі було 32 хлопчики (54,2%) та 27 дівчаток (45,8%). Медіана віку в загальній групі склала 12,0 [8,5; 15,0] років. Середній вік дівчаток становив 12,0 [8,0; 15,0], хлопчиків – 12,0 [8,8; 15,0] років (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів груп дослідження за віком та статтю

Характеристика пацієнтів		Групи дослідження		
		МВ (n=59)	Діти з ХБ без МВ (n=14)	Діти без хронічної бронхолегеневої патології (n=21)
Середній вік, роки, Ме [25%;75%]		12,0 [8,5; 15,0]	11,0 [10,0; 13,0]	11,0 [8,0; 13,0]
дівчата	Кількість, абс.(%)	27 (45,8)	7(50,0)	9(42,9)
	Середній вік, роки Ме [25%;75%]	12,0 [8,0;15,0]	11,0 [9,5;11,5]	8,6 [7,0;10,0]
хлопці	Кількість (абс./%)	32 /54,2	7/50,0	12/57,1
	Середній вік, роки Ме [25%;75%]	12,0 [8,8;15,0]	12,0 [11,0;13,0]	12,9 [10,8;16,0]

В групі дітей з ХБ без МВ було 7 хлопчиків (50,0%) та 7 дівчаток (50,0%). Медіана віку в даній групі склала 11,0 [10,0; 13,0] років. Середній вік дівчаток становив 11,0 [10,0; 13,0], хлопчиків – 12,0 [11,0;13,0] років.

В групі дітей без хронічної бронхолегеневої патології було 12 хлопчиків (57,1%) та 9 дівчаток (42,9%). Медіана віку в даній групі склала 11,0 [8,0; 13,0] років. Середній вік дівчаток становив 8,6 [7,0;10,0], хлопчиків – 12,9 [10,8; 16,0]

років.

Як свідчать отримані нами результати, порівнювані групи за гендерною ознакою та віком були статистично однорідними ($p > 0,05$).

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам відповідно до стандарту спеціалізованої медичної допомоги при муковісцидозі, затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 723 від 15.07.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Муковісцидоз», було проведено повне клінічне обстеження, що включало ретельний збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження, а також лабораторно-інструментальне дослідження.

2.2.1. Діагностика МВ

У частини дітей (за даними первинної документації) було проведено неонатальний скринінг на МВ, що ґрунтувався на визначенні рівня імунореактивного трипсину (ІРТ) у сухих плямах крові новонароджених [149]. Взяття зразків крові здійснювалося на 3 - 5 добу після народження. Фільтрувальний тест-бланк із зразком крові новонародженої дитини відправлявся пологовим будинком чи відділенням патології новонароджених до медико-генетичного центру. У разі виявлення позитивного результату скринінгу (при рівні ІРТ ≥ 70 нг/мл) на 21 - 28 день після народження робився ре-тест. При рівні ІРТ ≥ 40 нг/мл результат вважався позитивним, що свідчило про подальшу необхідність діагностики дитини, а саме – визначення хлоридів поту і молекулярно-генетичного дослідження.

«Золотим стандартом» діагностики МВ вважається визначення концентрації хлоридів у потовій рідині. Визначення хлоридів поту у обстежених дітей проводили паралельно двома способами: метод за Гібсоном-Куком та з використанням потового аналізатора «Macroduct». Тест на виявлення концентрації хлоридів у потовій рідині за методом Гібсона-Кука виконувався за допомогою пілокарпінового електрофорезу. Позитивним вважають потовий тест при

концентрації іонів хлору понад 60 мекв/л, сумнівним — при 40–60 мекв/л, негативним — при концентрації 40 мекв/л і нижче. Діагностичну значущість має позитивний результат у двох або більше аналізах поту (не менше 100 мг), виконаних з інтервалом два тижні кваліфікованим персоналом відповідно до стандартної методики [7].

На відміну від методів визначення безпосередньої концентрації хлору та натрію в потовій рідині, робота потового аналізатора «Macroduct» (США) заснована на вимірюванні провідності іонів поту, яка називається «еквівалентною» концентрацією хлориду натрію. Результат вимірювань, виражений в ммоль/л (висвічується на дисплеї) на «Macroduct», означає, що цей потовий зразок має продуктивність, еквівалентну провідності розчину натрію хлориду, з концентрацією, що дорівнює показанням приладу. Оскільки провідність визначається сукупністю всіх іонів, присутніх у потовій рідині (калій, натрій, хлор, бікарбонат, амоній тощо), отриманий результат перевищує справжню концентрацію хлоридів приблизно на 15-20 ммоль/л. Згідно з даними національного консенсусу, результати 0-60 ммоль/л слід розглядати як нормальні, 60-80 ммоль/л – пограничні, а показники 80 ммоль/л і більше вважати позитивними для МВ [7, 132].

Молекулярно-генетичне дослідження проводилося в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів, директор, д. мед. н., професор О.З. Гнатейко, зав. лабораторією, к. біол. н. М.Я. Тиркус) на умовах сумісної науково-дослідної роботи.

Діагностика мутацій гена CFTR проводилася за допомогою панелі ДНК-діагностики МВ: F508del, CFTRdele2,3, 2143delT, W1282X, N1303K, IVS12+2T^C, 3849+10kbC>T, 2184insA, G542X, G551D, G551S, 1677delTA, 3821delT, R334W, R117C, R334W, R347H, R347L, R347C, R347P, D1270N, I336K, R560T, S549I, R553X, 17171G-A, Y122X, 621+1G-T [3, 6].

Матеріалом для дослідження була ДНК, яка була виділена із лейкоцитів периферичної крові пацієнтів [3]. У дослідженні використовували метод полімеразної ланцюгової реакції [3].

2.2.2. Загальноклінічні та лабораторно-інструментальні методи дослідження

Під час загальноклінічного дослідження в усіх хворих з МВ оцінювалися скарги, серед яких особливу увагу звертали на наявність та характер кашлю, виділення мокротиння (характер, зв'язок з інгаляцією), а також задишку. Під час фізикального огляду хворих оцінювали наявність ціанозу, «барабанних паличок», ознак емфіземи, участі додаткової мускулатури в акті дихання, дані пальпації, перкусії та аускультації.

Ступінь тяжкості стану хворих визначали за оціночною шкалою Швахмана – Кульчицького [11, 19]. При цьому підсумовувалися бали по 4 основних параметрах: загальна активність хворого, клінічні прояви МВ, показники фізичного розвитку (ФР) дитини, рентгенологічні зміни в легенях. Кожну ознаку оцінювали за шкалою від 5 до 25 балів [11, 19].

Стан оцінювався як відмінний у разі наявності суми 86-100 балів, хороший – 71-85, задовільний – 56-70, середньої тяжкості – 41-55 та тяжкий – 40 балів і менше [11, 19].

Для вивчення фізичного розвитку (ФР) застосовували метод оцінки трьох основних показників: ваги, зросту та обхвату грудної клітки, а також співвідношення між ними з використанням статевих-вікових шкал [135]. Масу тіла дітей вимірювали при знятому верхньому одязі та взутті на електронних вагах з точністю до 0,01 кг. Довжину/зріст тіла вимірювали за допомогою механічного ростоміра з точністю до 0,1 см. Оцінка гармонійності ФР проводилась із застосуванням методики порівняння сигмальних відхилень між масою та обхватом грудної клітки відповідно до довжини тіла [136]. При різкій дисгармонійності ФР, яка дуже часто зустрічається при МВ, використовують різні розрахункові коефіцієнти. Для пацієнтів з МВ найчастіше розраховується індекс маси тіла (ІМТ), використаний у цьому дослідженні, за формулою [137]:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

Оцінка ІМТ проводилась за центильними таблицями розподілу ІМТ залежно від віку та статі за допомогою програм Всесвітньої організації охорони здоров'я:

WHO Anthro (для дітей віком до 5 років) та WHO Anthroplus (для дітей старше 5 років) [138, 139].

За Z-критерієм (метод сигмальних відхилень) встановлювали нормативні значення, відмінні від рекомендацій ВООЗ для здорових дітей, оскільки при МВ цільові значення для ІМТ та довжини/росту становлять 0 SD [140, 141]. У зв'язку з цим, показником норми ІМТ/ріст вважали значення Z-критерію від 0 SD до +1 SD. Відхилення від норми розцінювали за наступними показниками Z-критерію: ≤ -3 SD – виснаження/низькорослість; від ≤ -2 SD до -3 SD – тяжкий дефіцит маси тіла/низькорослість; від ≤ -1 SD до -2 SD – помірний дефіцит маси тіла / ріст нижчий середнього; від 0 SD до -1 SD – ризик розвитку дефіциту маси тіла/росту; від +1 SD до +2 SD – надмірна маса тіла / ріст вищий середнього; від +2 SD до +3 SD – ожиріння/високість; від ≥ 3 SD – ожиріння/високорослість.

Лабораторні методи дослідження, які включали загальний аналіз крові, визначення вмісту загального білка, альбуміну, глюкози, білірубіну, аспаратамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), рівня загального IgE та специфічного IgE до *Aspergillus fumigatus* проводилися у незалежних лабораторіях ТОВ «Сінево Схід» у м. Дніпро (акредитаційний сертифікат МОЗ України МЗ № 013877 від 12.02.2018 р.).

Оцінка екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ) здійснювалася шляхом визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Рівень ФЕ-1 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Pancreatic Elastase ELISA (BIOSERV Diagnostics GmbH, ФРН). Нормальним рівнем ФЕ-1 вважається показник більше 200 мкг/г калу. Лабораторними критеріями варіантів екзокринної недостатності ПЗ були: помірний рівень панкреатичної недостатності (ПН) – рівень ФЕ-1 від 200 до 100 мкг/г; тяжка ПН – < 100 мкг/г [7, 142, 143].

Мікробіологічний (культуральний) метод. Дослідження проводилося на кафедрі мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ в рамках сумісної науково-дослідної роботи «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ держреєстрації 0116U004962). Забір зразків з дихальних шляхів для культурального дослідження проводили кожні три

місяці та позачергово у разі загострення, згідно діючим рекомендаціям. В якості основних клінічних зразків брали мокротиння (спонтанне та індуковане) та біоматеріал зі слизової оболонки задньої стінки глотки, отриманого шляхом глибокого мазка [132, 144]. Зразки дихальних шляхів брали перед ранковими гігієнічними процедурами і бажано пізніше, ніж через 12 годин після останньої дози антибіотиків. Мокротиння збирали у стерильні контейнери, мазки – у стерильні пробірки. Отриманий біологічний матеріал висівали на стандартний набір живильних середовищ. Ідентифікацію отриманих ізолятів проводили з урахуванням морфологічних, тинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей відповідно до Керівництва Берги із систематичної бактеріології (2004). Біохімічну ідентифікацію проводили із застосуванням відповідних комерційних наборів (ЕрбаЛахема, Чеська Республіка). Усі культури прогностичних збудників були протестовані на чутливість до протимікробних препаратів відповідно поточним рекомендаціям Європейського комітету з тестування чутливості до протимікробних препаратів [145].

Для оцінки здатності отриманих ізолятів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* до адгезії застосували методику Бриліса В.І. в модифікації – замість еритроцитів людини I (0)Rh- використали комерційно доступні консервовані еритроцити барана. Визначали такі показники:

- СПА – середній показник адгезії;
- КУЕ – коефіцієнт участі еритроцитів, тобто відсоток еритроцитів, які мають на своїй поверхні адгезовані мікроорганізми;
- ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізму: середня кількість мікробних клітин на еритроциті, враховуючи тільки ті, що беруть участь в адгезивному процесі.

Культури вважали неадгезивними при $ІАМ \leq 1,75$, низькоадгезивними – від 1,76 до 2,5, середньоадгезивними – від 2,51 до 4,0, високоадгезивними – при ІАМ від 4,00 [146].

Вивчення здатності клінічних ізолятів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* формувати біоплівку вивчали в полімерних планшетах з подальшим забарвленням 1%-розчином кристалічного фіолетового [147]. Здатність ізоляту до

продукції біоплівки визначали за її оптичною щільністю в порівнянні з оптичною щільністю контролю (ОЩк) та оцінювали за такими параметрами:

$\text{ОЩк} \leq \sim \leq \text{ОЩк}$ відсутня -;

$1 * \text{ОЩк} < \sim \leq 2 * \text{ОЩк}$ слабка +;

$2 * \text{ОЩк} < \sim \leq 4 * \text{ОЩк}$ помірна ++;

$> 4 * \text{ОЩк}$ щільна +++.

Для визначення сенсibiliзації хворих на МВ до *Aspergillus fumigates* проводилися шкіряні прик-тести («Allergopharma», Германія). Метод заснований на нанесенні краплі діагностичного алергену безпосередньо на шкіру внутрішньої сторони передпліччя з наступним мікропроколом шкіри. Діагностика відбувається за 20 хвилин. Позитивним вважався результат, який викликав гіперемію у місці проколу понад 10 мм та папулу понад 5 мм.

2.2.3. Дослідження функції зовнішнього дихання

З метою оцінки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та визначення ступеня бронхолегеневих уражень пацієнтам старше 5 років проводили спірометричні вимірювання на сучасному спірографі MicroLab 3500 МК8 (Велика Британія) за загальноприйнятою методикою з визначенням швидкісних та об'ємних показників з обов'язковим використанням індивідуальних антибактеріальних фільтрів [6, 11]. Обстеження виконувалося натщесерце в ранковий час, після 30-хвилинного відпочинку, мінімум через шість годин після використання бронхолітиків короткої та через 24 години після використання бронхолітиків тривалої дії [6, 11, 110]. Усі показники обчислювалися у абсолютних величинах та відсотках від належних значень, що розраховувалися за формулами Knudson [35]. Ступінь тяжкості виявлених порушень легеневої вентиляції оцінювали за ОФВ1 (за даними багатьох досліджень, цей показник є найбільш вагомим для пацієнтів з МВ). Нормальними значеннями ОФВ1 при МВ вважаються більше 81% від належного (табл. 2.2) [148, 149].

Таблиця 2.2

Ступінь обструктивних вентиляційних порушень

Ступінь вентиляційних порушень	ОФВ1, %
Легкі	> 70 %
Помірні	60 % до 69 %
Середньоважкі	50 % до 59 %
Важкі	35 % до 49 %
Вкрай важкі	<35 %

Для оцінки оборотності бронхіальної обструкції виконували фармакологічну пробу з сальбутамолом згідно чинним рекомендаціям [6, 11, 150, 151]. Для цього у кожного пацієнта проводилася оцінка показників ФЗД до та через 15-30 хвилин після проби з β 2-агоністом короткої дії сальбутамолом [11, 151]. Аналізувався рівень ОФВ1, ФЖЄЛ та співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ, пікова швидкість видиху (ПШВ), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25 % ФЖЄЛ (МОШ 25), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50 % ФЖЄЛ (МОШ 50) та максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75 % ФЖЄЛ (МОШ 75). Бронхіальну обструкцію вважали оборотною, якщо збільшення ОФВ1 у постбронходилатативному тесті становило $\geq 12\%$ порівняно з вихідними даними [11, 151]. При оцінці ФЗД враховувалися тільки ті дані тестів, що відповідали міжнародним стандартам якості [150]. Для визначення індивідуальної переносимості інгаляцій ГРХН використовували протокол дослідження, запропонований E.P. Dellon et al. (рис. 2.2) [2, 6, 11]. Для інгаляцій застосовували офіційні розчини хлориду натрію різних концентрацій: стерильний 0,9% розчин NaCl, стерильний 3% розчин NaCl та стерильний 7% розчин NaCl [6, 11, 151].

Визначення індивідуальної переносимості інгаляцій ГРХН

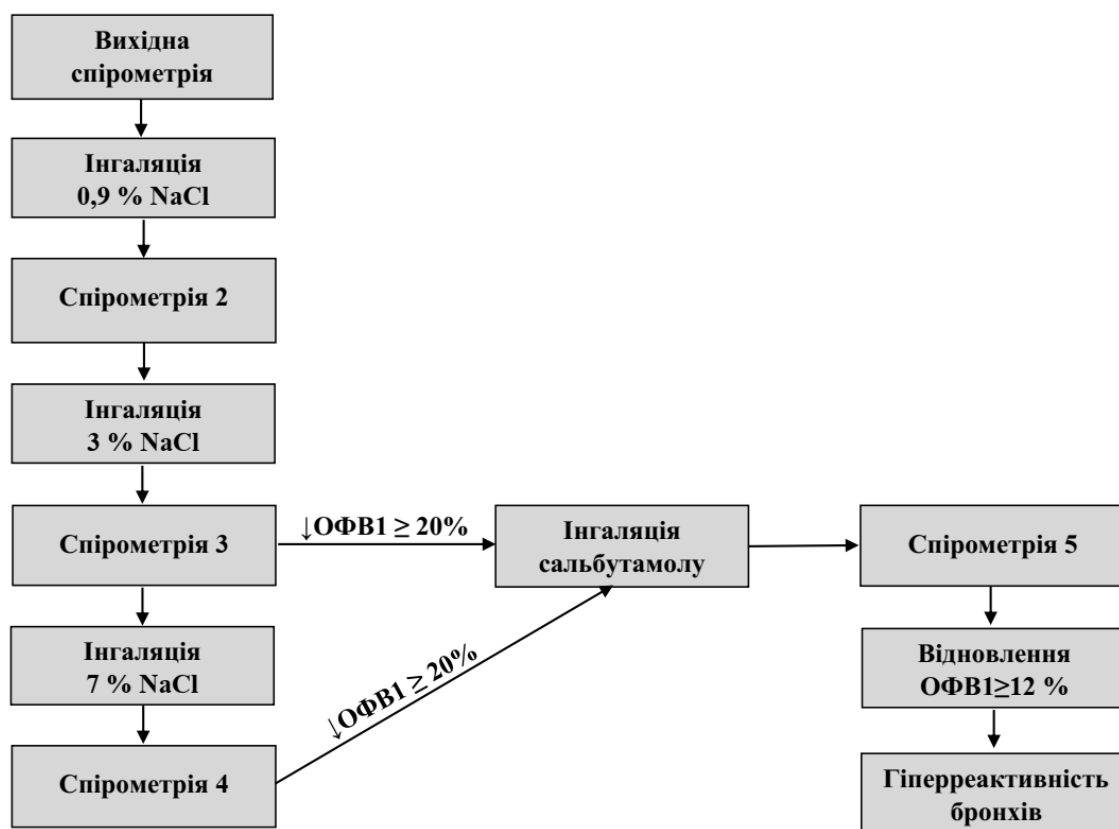


Рис. 2.2. Протокол дослідження для діагностики реактивності бронхів

Перед реалізацією протоколу пацієнтам відміняли інгаляції ГРХН за 48 годин до дослідження, а бронхолітиків – в залежності від тривалості їх дії: від 6-8 годин для інгаляційних β 2-агоністів короткої дії до 48 годин для інгаляційних β 2-агоністів тривалої дії [6, 11, 151].

На початку дослідження пацієнтам проводили спірометрію за загальноприйнятою методикою з визначенням швидкісних та об'ємних показників, зокрема, ОФВ1, ФЖЄЛ, співвідношення ОФВ1/ ФЖЄЛ, МОШ 25, МОШ 50 та МОШ 75 за допомогою сучасного спірографа MicroLab [6, 11, 151]. Для інгаляцій пацієнти використовували персональні ультразвукові небулайзери Pari [6, 11, 151]. Для першої інгаляції в якості контролю використовували стерильний 0,9% розчин NaCl, для другої та третьої – 3% та 7% розчин NaCl відповідно [6, 11, 151]. Після кожної інгаляції аналізували клінічні зміни (характер кашлю, поява індукованого мокротиння та аускультативні зміни в легенях), а також зміни показників функції

зовнішнього дихання [6, 11, 151]. При появі таких побічних явищ, як утруднення дихання, спастичний кашель, аускультативні симптоми бронхоспазму та зниження ОФВ1 на $\geq 20\%$ інгаляції припиняли [6, 11, 151]. Для усунення побічних явищ та відновлення бронхіальної прохідності проводили бронходилататорний тест з β_2 -агоністами короткої дії згідно з діючими рекомендаціями, гіперреактивність бронхів (ГРБ) діагностували при збільшенні ОФВ1 $\geq 12\%$ [6, 11, 151].

Дослідження рівня монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається (FeNO). Для оцінки виразності запалення в дихальних шляхах у дітей з МВ та у дітей з контрольних груп вимірювали FeNO. Цей неінвазивний метод дослідження є достатньо інформативним, швидким (результат можна отримати протягом однієї хвилини) та зручним у використанні [152]. У дослідженні використовувався апарат NIOX VERO (Aerocrine, Швеція) (рис. 2.3), який здатний визначити концентрацію FeNO в межах від 5 до 300 ppb (part per billion – молекул NO на один мільярд молекул води) при швидкості потоку видихуваного повітря у 50 мл/с та часі видиху, що дорівнює 10 секундам [153]. Такі параметри обладнання дозволяють використовувати його як у здорових дітей, так і у хворих, незважаючи на загострення захворювання та наявність обструкції. Апарат є портативним, що спрощує його використання.



Рис. 2.3. Апарат NIOX VERO

Принцип роботи пристрою заснований на аналізі вмісту FeNO за допомогою електрохімічного датчика. Завдяки оригінальному сенсору, можна не калібрувати

апарат [154]. Методика проводиться для дітей з 5-річного віку і дорослих. Тривалість дослідження займає декілька хвилин. Сам видих триває 6 секунд для дітей і 10 секунд для дорослих. Дані видиху можуть бути представлені на моніторі комп'ютера у вигляді анімації (хмаринка, дівчинка з повітряною кулькою), що додатково привертає увагу дітей, знімає напругу в кабінеті лікаря і стає практично ігровою процедурою [155].

Дослідження проводилося вранці, натщесерце, до прийому будь-яких медикаментів та інгаляцій, у стані спокою, перед виконанням спірометрії. Нормальні значення FeNO знаходяться, у середньому, у діапазоні від 5 до 41 ppb [156].

Інструментальні методи дослідження, що включали ехокардіографію (ЕХО-КГ), електрокардіографію (ЕКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, рентгенограму та комп'ютерну томограму (КТ) органів грудної клітки проводилися за загальноприйнятими методиками на базах клінік [157].

2.2.4. Методи статистичної обробки результатів

Обробка даних та статистичний аналіз були виконані з використанням пакетів програм STATISTICA v. 6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA) та LibreOffice та R (версія 4.1.2) Тип розподілу кількісних даних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Враховуючи, що більше 50% кількісних даних мали непараметричний тип розподілу, опис кількісних даних проводився з використанням медіани та 25-го і 75-го перцентилів (Me [25%;75%]). Порівняння кількісних даних між двома групами проводилося з використанням теста Манна-Уїтні. Порівняння кількісних даних між трьома та більше групами виконували з використанням теста Краскела-Уолеса. Якісні дані описували як n (%). Порівняння якісних даних проводилося з використанням теста Хі-квадрат Пірсона. При виконанні обчислень пропущені значення були виключені. Для прогнозування тяжкого перебігу захворювання використовували уніваріантний логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів та 95% довірчого інтервалу

(ВШ (95% ДІ)). Для визначення дискримінаційної здатності до прогнозування тяжкого перебігу значущі предиктори оцінювали за допомогою Receiver Operating Characterisitcs (ROC-аналізу), виконуючи обчислення площі під ROC-кривою — Area Under the Curve (AUC) та її 95% довірчого інтервалу. Значення предиктору з найвищим індексом Йодена (сума специфічності та чутливості) були вибрані як точки відсікання (значення предиктору, що дозволяє правильно класифікувати максимальний відсоток спостережень). Для побудови прогностичних моделей застосовувався метод бінарної логістичної регресії, що дозволяє кількісно оцінити ймовірність підвищеної чутливості бронхів за пороговим значенням окремого предиктора (або сумарної оцінки кількох предикторів); методика Вальда і Кульбака — для обчислення «ваги» кожного предиктора у прогнозі (у балах) та оцінки його інформативності [158, 159]

При перевірці статистичних гіпотез критичним значенням p було вибрано $<0,05$.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях [151].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ МУТАЦІЇ ГЕНУ CFTR, НУТРІТИВНОГО СТАТУСУ ТА ХРОНІЧНОЇ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ

3.1. Клініко-функціональна характеристика дітей з муковісцидозом

Як свідчать результати проведеного нами аналізу клінічних даних, тяжкий перебіг захворювання спостерігався у 36 дітей (61,0%), середньотяжкий – у 11 (18,6%), а легкий – у 12 (20,3%) пацієнтів (рис. 3.1).

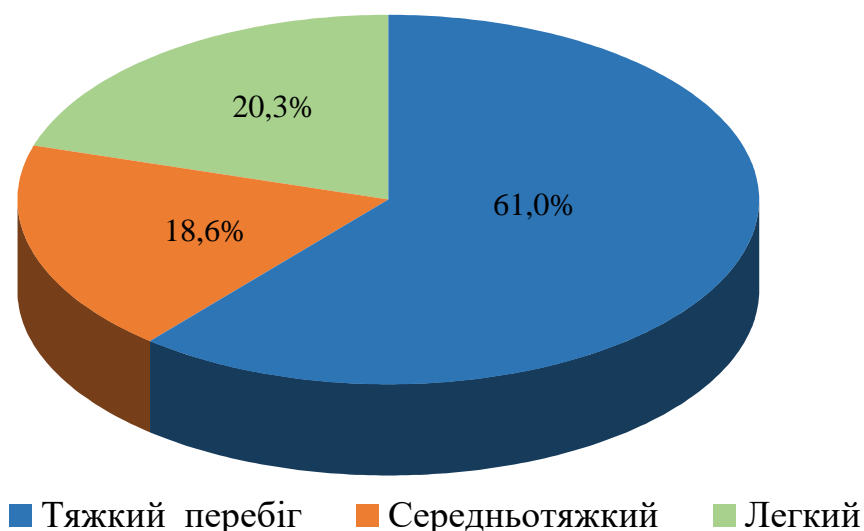


Рис. 3.1. Структура тяжкості перебігу МВ у дітей

Аналізом анамнестичних даних продемонстровано, що меконіальний ілеус (як перший прояв МВ) в неонатальному періоді реєструвався у 6 (10,1%) дітей. В інших випадках (18 осіб, 30,5%) основними клінічними проявами захворювання на першому році життя були стеаторея і слабкі темпи збільшення маси тіла. Приступоподібний кашель з мокротинням, яке важко видалялося, хронічні

синусити, обструктивні бронхіти, ателектази, пневмонія, прояви дихальної недостатності (ДН) та інші клінічні симптоми з'явилися в більш пізні періоди життя хворих (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Скарги та основні клінічні прояви МВ

Показник	Кількість, n (%)
Скарги	
Кашель	47 (79,7)
Задишка	18 (30,5)
Клінічні прояви	
Меконіальний ілеус	6 (10,1)
Вторинний хронічний бронхіт	42 (71,2)
Деформація грудної клітини	3 (5,1)
Бронхоектази	42 (71,2)
Ателектази	6 (10,2)
Хронічна синьогнійна інфекція	30 (51,7)
Пневмофіброз	16 (27,1)
Деформація дистальних відділів кінцівок по типу «барабанних паличок»	39 (66,1)
ПН	57 (96,6)
Супутня патологія	
Функціональний розлад біліарного тракту	24 (40,6)
Хронічний гастродуоденіт	11 (18,6)
ГЕРХ з езофагітом	3 (5,1)
Стравохід Барета	1 (1,7)
ЦД	1 (1,7)
Метаболічна кардіоміопатія	9 (15,5)
Дисметаболічна нефропатія	4 (6,8)
ЮІА	1 (1,7)
Ускладнення	
Цироз	4 (6,8)
Портальна гіпертензія	1 (1,7)
Легенева гіпертензія	12 (20,3)

Кашель як основна скарга з боку органів дихання у пацієнтів із МВ (47 випадків, 79,7%) найчастіше виникав у ранкові години після інгаляцій та кінезітерапії. Достовірно частіше кашель спостерігався вдень, ніж вночі (48,9% та 29,8% відповідно, $p < 0,01$). Кашель мав малопродуктивний характер у 34 (72,3%) дітей, у 10 пацієнтів (21,3%) був продуктивним, а у 3 (6,4%) дітей на тлі відходження в'язкого мокротиння характеризувався як приступоподібний. Мокротиння переважно мало слизово-гнійний характер (80,0% випадків спостереження). Задишка спостерігалася у 18 пацієнтів (30,5%). При об'єктивному обстеженні органів дихання дітей з МВ утруднення носового дихання виявлено у 11 (18,6%) осіб. У більшості дітей (54 випадки, 91,5%) форма грудної клітини була не змінена, тільки у 3 (5,1%) хворих виявлено її бочкоподібну деформацію. В процесі огляду у 39 (66,1%) дітей були встановлені ознаки хронічної гіпоксії, які проявлялися деформацією дистальних фаланг пальців у вигляді «барабаних паличок» та нігтьових пластин за типом «годинникового скла». При аускультатії легень частіше всього вислуховувалося жорстке дихання (43 пацієнта, 72,9%), ослаблене дихання реєструвалося у 15 дітей (25,4%), вологі хрипи зафіксовано у 17 осіб (28,8%), сухі – у одного хворого (1,7%).

Найчастішим проявом муковісцидоз-асоційованої бронхолегеневої патології стали бронхоектази (42 пацієнти, 71,2%), ателектази (6 дітей, 10,2%) і пневмофіброз (16 осіб, 27,1%).

З боку шлунково-кишкового тракту основним проявом захворювання була ПН – 57 дітей (96,6%); функціональний розлад біліарного тракту зареєстровано у 24 (40,6%) пацієнтів, хронічний гастродуоденіт – у 11 осіб (18,6%), одна дитина (1,7%) мала стеатоз, а четверо (6,8%) – цироз печінки.

В якості супутньої патології діагностувалися метаболічна кардіоміопатія (9 хворих, 15,5%), дисметаболічна нефропатія (4 пацієнти, 6,8%), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) з езофагітом (3 особи, 5,1%). Порівняно рідко (по одній дитині, 1,7%) зустрічалися стравохід Барета, цукровий діабет (ЦД), ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) та БА.

За даними УЗД органів черевної порожнини, дифузні зміни підшлункової залози виявлені у 31 пацієнта (52,5%), печінки – у 23 дітей (38,9%), гіпотонію жовчного міхура – у 11 осіб (18,6%), деформацію жовчного міхура – у 6 пацієнтів (10,2%), гіпоплазію жовчного міхура та жовчнокам'яну хворобу – у 2 дітей (3,4%).

Порівняння активності маркерів печінкової функції з їх референтними нормативними значеннями продемонструвало, що медіана концентрації загального білка – 73,6 [69,9; 76,4] г/л, активності АЛТ – 22,1 [17,0; 30,4] ОД/л і АСТ – 27,1 [23,4; 34,7] ОД/л вірогідно не відрізнялись від показників фізіологічної норми ($p > 0,05$). Медіана загального білірубину – 9,0 [8,0; 12,4] мкмоль/л також не виходила за межі норми, проте показники рівня альбуміну – 57,5 [42,0; 60,7] г/л були статистично значимо вищими референтних нормативних значень (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники печінкової функції у дітей з МВ

Показник	Рівень Ме [25%;75%]	Референтні значення	p
Загальний білок, г/л	73,6 [69,9; 76,4]	60-80	>0,05
Альбумін, г/л	57,5 [42,0; 60,7]	33,6-46	<0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	9,0 [8,0; 12,4]	8,5-20,5	<0,05
АЛТ, ОД/л	22,1 [17,0; 30,4]	до 22	>0,05
АСТ, ОД/л	27,1 [23,4; 34,7]	до 31	>0,05

Аналізом показників копрограми встановлено, що нейтральний жир у невеликій кількості було виявлено у 15 осіб (25,4%), в помірній – у 7 пацієнтів (11,9%), значній та надмірній – у 10 дітей (16,9%); м'язові волокна знайдені у 20 пацієнтів (33,9%), зерна крохмалю – у 26 зразках (44,1%), рослинна клітковина – у 26 осіб (44,1%). Медіана ФЕ-1 у досліджуваній групі склала 48,0 [31,0; 186,0] мкг/г, що відповідало тяжкому рівню панкреатичної недостатності.

За даними спірометричного дослідження, середні значення основних об'ємних показників функції легень у пацієнтів досліджуваної групи склали: ОФВ₁ – 83,5 [65,0; 102,0] %, ФЖЄЛ – 89,0 [69,8; 101,2] %, ПШВ – 84,0 [65,7; 96,0] %, ОФВ₁/ФЖЄЛ – 89,0 [82,0; 95,0] %, що не виходило за межі референтних нормативних

значень. Дітям до 6 років спірометрія не проводилась через вікову неможливість виконання цього дослідження. Медіана рівня FeNO склала 7 [6,0; 8,0] ppb.

3.2. Особливості фізичного розвитку дітей з муковісцидозом

Оцінкою показників ФР було встановлено, що більшість дітей мали середній його рівень (36 осіб, 61,0%), 13 дітей (22,0 %) – нижче середнього, 5 пацієнтів – низький та 1 дитина – дуже низький (8,5% та 1,7% відповідно), ФР вище середнього зареєстровано у 3 пацієнтів (5,1%), а високий – лише у однієї дитини (1,7%) (рис. 3.2). Гармонійний фізичний розвиток зафіксовано у 36 дітей (61,0%), а у 23 пацієнтів (38,9%) спостерігали дисгармонійний ФР.

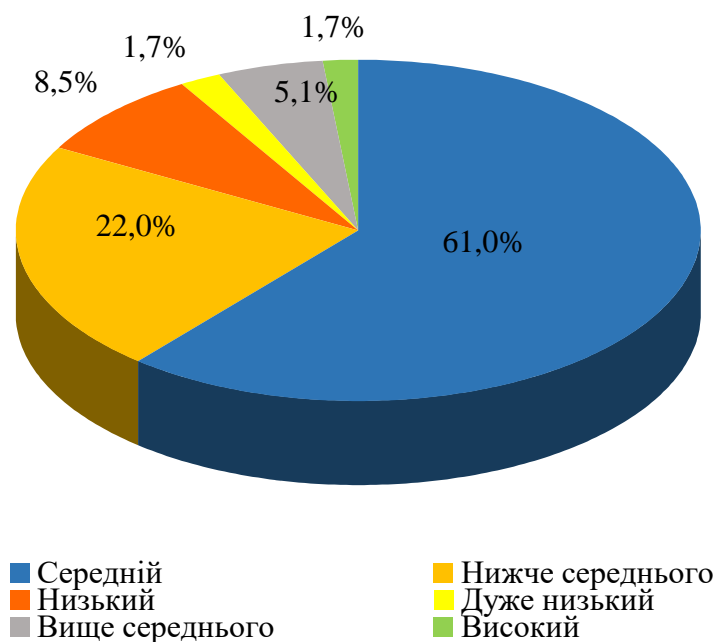


Рис. 3.2. Рівень фізичного розвитку у дітей з МВ

Для оцінки нутритивного статусу (НС) розраховували ІМТ та визначали відхилення його значень від нормативних показників за віком та статтю з використанням програм Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): WHO Anthro для дітей віком до 5 років (рис. 3.3) та WHO Anthroplus – для дітей старше 5 років (рис. 3.4). Медіана індексу маси тіла у загальній групі склала 16,0 [14,3; 18,4] (кг/м²).

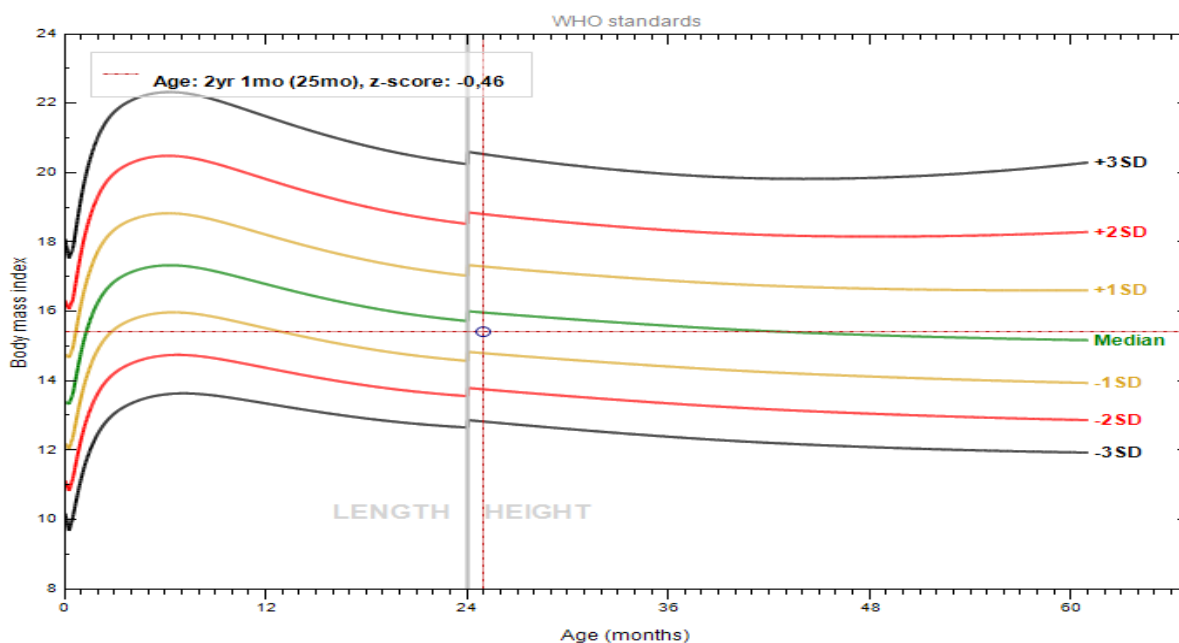


Рис. 3.3. ІМТ пацієнта з МВ 2 років (WHO Anthro)

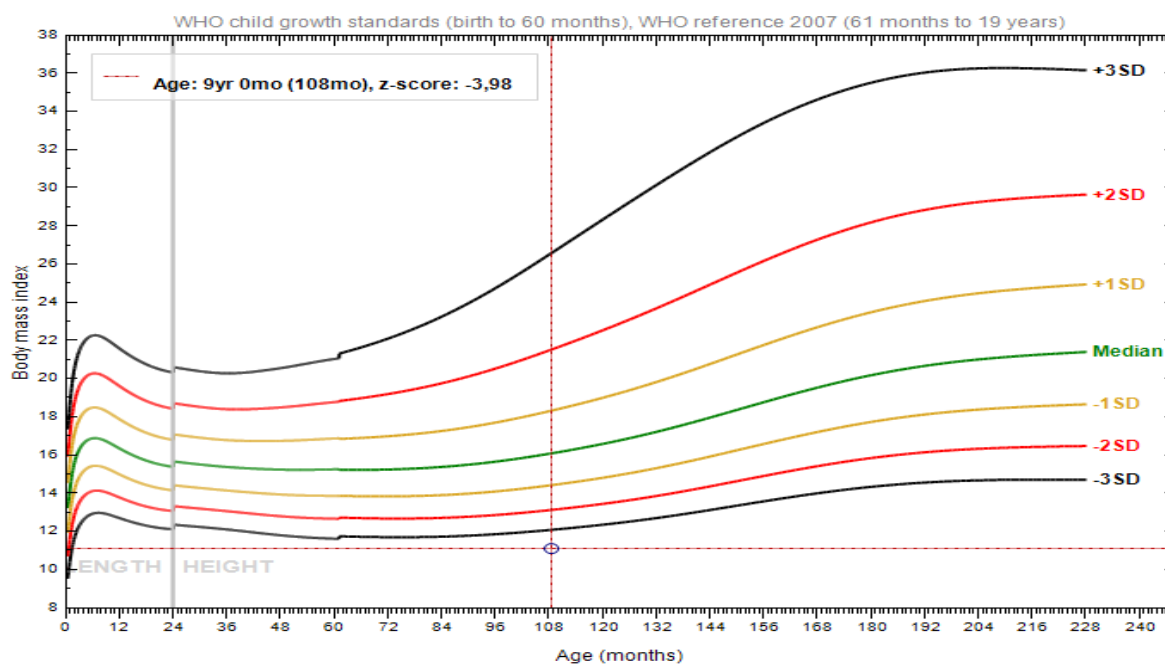


Рис. 3.4. ІМТ пацієнта з МВ 9 років (WHO Anthroplus)

Наглядно продемонстровано, що більшість дітей з МВ мали низький ІС (рис. 3.5). Надлишок маси тіла з $Z\text{-score} \geq +1$ спостерігали лише в поодиноких випадках, тому для знаходження взаємозв'язку між ІС та проявами захворювання за відхиленнями ІМТ діти були розподілені на дві групи: до першої групи увійшли пацієнти з $Z\text{-score} < -1$, до другої – з $Z\text{-score} \geq -1$.

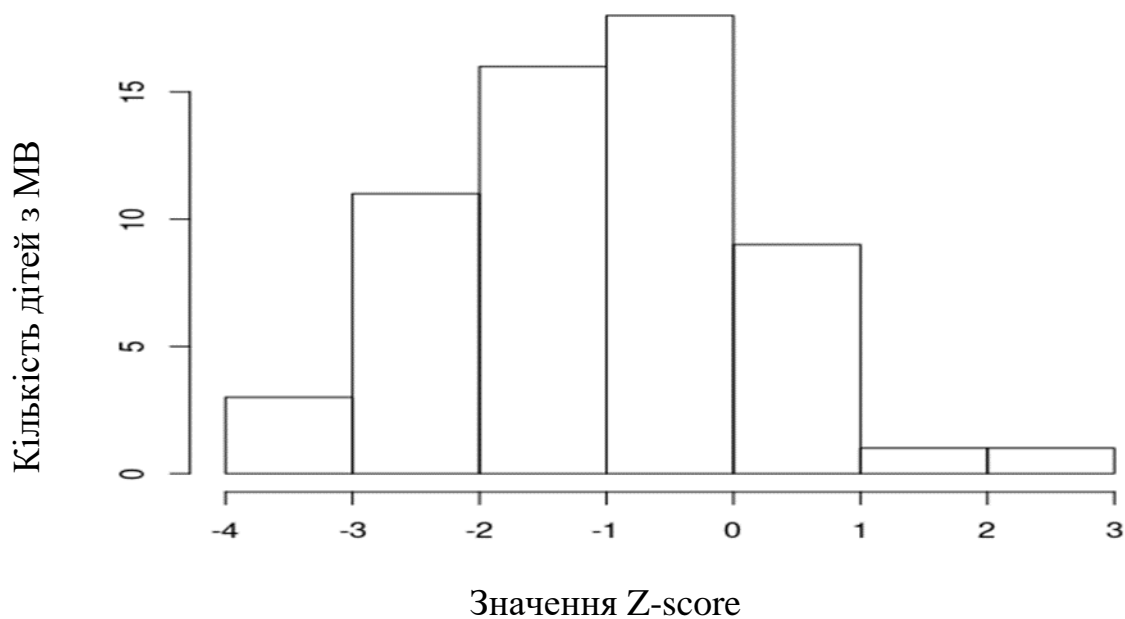


Рис. 3.5. Розподіл дітей з МВ за ІМТ відповідно до Z-score

Після розподілу учасників дослідження з урахуванням Z-score не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами як за віком, так і гендерною належністю (табл. 3.3). При цьому структура генотипів в обох групах достовірно відрізнялась ($p=0,03$). Так, у групі пацієнтів з Z-score < -1 переважну більшість становили особи з «важким» генотипом (25 дітей; 83,3%), тоді як пацієнтів з «легким» генотипом було лише 2 (6,7%), а з неідентифікованим – 3 (10,0%) ($p=0,03$). Крім того, діти з цієї групи характеризувалися переважно тяжким перебігом захворювання (23 дітей; 76,7%); середню тяжкість перебігу зафіксували у 5 дітей (16,7%), а легкий – у 2 пацієнтів (6,7%). При цьому в групі дітей з Z-score ≥ -1 тяжкий перебіг захворювання зустрічався у 13 пацієнтів (44,8%), середньої тяжкості – у 6 (20,7%), легкий – у 10 (34,5%) осіб, що статистично значимо відрізнялося від групи з Z-score < -1 ($p=0,02$).

Таблиця 3.3

**Результати порівняльного аналізу клініко-функціональних характеристик
перебігу захворювання в залежності від Z-score ІМТ**

Параметр	Усі пацієнти (n=59)	Z-score \geq -1 (n=29)	Z-score $<$ -1 (n=30)	P
Вік, місяці, Me [25%;75%]	12,0 [8,5;15,0]	13,0 [8,0;15,0]	11,5 [9,0;15,0]	0,79
Стать:				
дівчата, n (%)	32 (54,2)	17 (58,6)	15 (50,0)	>0,05
хлопці, n (%)	27 (45,8)	12 (41,4)	15 (50,0)	
Генотип:				
– «м'який», n (%)	10 (16,9)	8 (27,6)	2 (6,7)	<0,05
– «тяжкий», n (%)	40 (67,8)	15 (51,7)	25 (83,3)	
– неідентифікований, n (%)	9 (15,3)	6 (20,7)	3 (10,0)	
Перебіг хвороби:				
– тяжкий, n (%)	36 (61,0)	13 (44,8)	23 (76,7)	<0,05
– середньої тяжкості, n (%)	11 (18,6)	6 (20,7)	5 (16,7)	
– легкий, n (%)	12 (20,3)	10 (34,5)	2 (6,7)	
Доза панкреатину/маса тіла, тис Од/кг, Me [25%;75%]	6,1 [3,7;8,7]	4,4 [1,3;6,8]	7,1 [4,4;9,2]	<0,05
ІМТ, кг/м ² , Me [25 %;75 %]	16,0 [14,3;18,4]	17,9 [15,2;19,8]	14,4 [13,6;16,0]	<0,01
ФР:				
– високий, n (%)	1 (1,7)	1 (3,4)	0 (0,0)	>0,05
– вище середнього, n (%)	3 (5,1)	2 (6,9)	1 (3,3)	
– середній, n (%)	36 (61,0)	20 (69,0)	16 (53,3)	
– нижче середнього, n (%)	13 (22,0)	4 (13,8)	9 (30,0)	
– низький, n (%)	5 (8,5)	2 (6,9)	3 (10,0)	
– дуже низький, n (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (3,3)	
Хронічна синьогнійна інфекція, n (%)	30 (51,7)	13 (46,4)	17 (56,7)	>0,05

Продовження табл. 3.3

ДН, n (%)	17 (28,8)	6 (20,7)	11 (36,7)	>0,05
ОФВ1, %, Ме [25%;75%]	83,5 [65,0;102,0]	92,0 [82,5;104,0]	67,0 [60,0;89,0]	<0,01
ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	89,0 [69,8;101,2]	95,0 [87,0;103,5]	78,0 [61,0; 95,0]	<0,05
ОФВ1/ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	89,0 [82,0;95,0]	90,0 [84,0;95,5]	88,0 [81,0;94,0]	>0,05
ПШ _{видих} , %, Ме [25%;75%]	84,0 [65,7;96,0]	89,0 [76,0;98,0]	69,5 [50,6;90,5]	<0,05
ПШ _{вдих} , %, Ме [25%;75%]	65,0 [46,0;91,0]	87,5 [53,8;96,5]	54,0 [34,8;74,5]	<0,05
МОШ 25, %, Ме [25%;75%]	78,0 [67,0;94,0]	85,0 [77,0;93,0]	71,0 [50,0;93,5]	>0,05
МОШ 50, %, Ме [25%;75%]	74,0 [56,0;90,0]	83,5 [70,5;89,8]	65,0 [45,0;85,5]	>0,05
МОШ 75, %, Ме [25%;75%]	60,0 [44,0;87,0]	76,0 [45,2;87,0]	54,0 [41,0;79,5]	>0,05

Медіана дози панкреатину в гастрорезистентних гранулах відносно маси тіла була значно вищою в групі дітей з Z-score < -1 ($p < 0,01$), що свідчить про більш тяжку ПН у осіб зазначеного контингенту.

Як свідчать результати оцінки показників ФЗД, діти з групи з Z-score < -1 у порівнянні з пацієнтами з Z-score ≥ -1 характеризувалися достовірно нижчою медіаною ОФВ1 (67,0 [60,0; 89,0] проти 92,0 [82,5;104,0]; $p < 0,01$), ФЖЄЛ (78,0 [61,0; 95,0] % проти 95,0 [87,0;103,5] %; $p = 0,01$), ПШ_{видох} (69,5 [50,6; 90,5] % проти 89,0 [76,0;98,0] %; $p = 0,01$) та ПШ_{вдих} (54,0 [34,8;74,5] % проти 87,5 [53,8;96,5] %; $p = 0,03$).

Встановлені кореляційні зв'язки між ІМТ та показниками ФЗД: ОФВ1 та ІМТ ($r = 0,39$, $p = 0,007$), ФЖЄЛ та ІМТ ($r = 0,43$, $p = 0,002$), ПШ_{видих} та ІМТ ($r = 0,36$, $p = 0,016$), ПШ_{вдих} та ІМТ ($r = 0,39$, $p = 0,075$), ІМТ та загальним станом ($r = 0,56$, $p = 0,000$).

Отже, нутритивна недостатність і низькі показники ІМТ є достатньо частим ускладненням МВ, здатні визначати загальний стан пацієнтів з муковісцидозом та

ускладнювати перебіг захворювання, а також асоційовані з погіршенням легеневої функції та є предиктором формування тяжкої соматичної патології.

3.3. Особливості мікробіологічного пейзажу у дітей з муковісцидозом

Аналізом отриманих нами результатів продемонстровано, що мікробний пейзаж дихальних шляхів у дітей з МВ був неоднорідним. Провідними патогенами виявилися *Staphylococcus aureus* та *Haemophilus influenzae*, а у дітей старшого віку виділяли *Pseudomonas aeruginosa*. Зазначені мікроорганізми були отримані як в монокультури, так і в асоціаціях зі *Streptococcus spp.*, коагулазо-негативними *Staphylococcus spp.*, представниками сімейства *Enterobacteriales* – здебільшого *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*.

Першу за значимістю позицію серед мікроорганізмів, що висівалися у мокротинні та орофаренгіальному аспіраті, зайняв *Staphylococcus aureus* (83,7%). Слід зазначити, що в якості монокультури *Staphylococcus aureus* зустрічався лише у одного хворого [92]. У 12,5% пацієнтів *Staphylococcus aureus* виділявся з *Klebsiella pneumoniae*, у 6,3% – з *Acinetobacter baumannii* [92].

Друге місце за домінуванням серед збудників бронхолегеневого запалення зайняла *Pseudomonas aeruginosa* (54,0%). При цьому її мукоїдні штами було виділено у 21,0% хворих, а немучоїдні – у 33,0%. У половини пацієнтів було виявлено мікст-інфікування дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* у поєднанні зі *Staphylococcus aureus* [92]. У поодиноких випадках були виділені штами *Haemophilus influenzae* та *Enterococcus faecium* (6,3%) [92]. *Haemophilus influenzae*, що також показала ріст за останні роки (з 3,0% до 18,9%), виявляли в асоціації з *Staphylococcus aureus*.

Крім того, у 43,8% пацієнтів встановлено наявність грибково-бактеріальної асоціації [92]. Серед грибів частіше висівали *Candida albicans* (57,1% випадків), а у 28,6% хворих був ідентифікований *Aspergillus fumigatus* [92].

Аналіз динаміки спектру провідної мікрофлори нижніх дихальних шляхів хворих на МВ (рис. 3.6) за останні 14 років показав, що, починаючи з 2008 року, спостерігалось поступове збільшення частки *Staphylococcus aureus* (з 30,0% до

83,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (з 20,4% до 54,0%) та *Haemophilus influenzae* (з 3,0% до 18,9%) [92].

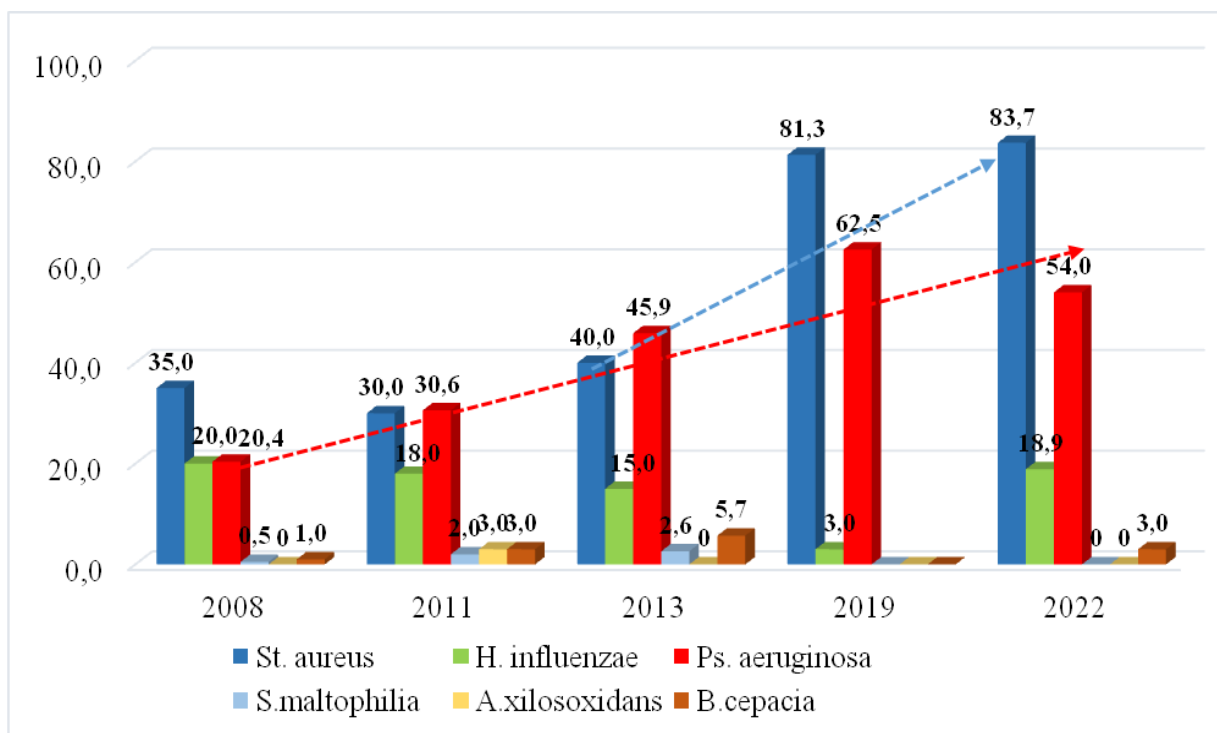


Рис. 3.6. Динаміка спектру провідної мікрофлори нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ, %

Показано, що *Burkholderia cepacia* дуже рідко зустрічалася в структурі виділеної мікрофлори. За результатами нашого моніторингу, в 2011, 2013 та 2022 роках були виявлені поодинокі випадки інфікування дітей даним патогеном [92]. Хронічна інфекція респіраторного тракту, зумовлена *Burkholderia cepacia*, стала причиною загибелі двох хворих на МВ дітей 15 і 16 років з тяжким ураженням легень у 2014 та 2016 роках [92].

Надалі проведено вивчення адгезивних та біоплівкоутворюючих властивостей основних мікроорганізмів, асоційованих з МВ. Для цього було відібрано по 1 ізоляту від дитини; всього ж в дослідження залучено 28 ізолятів *Staphylococcus aureus* та 14 ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

Продемонстровано, що індекс адгезивності (ІАМ) клінічних ізолятів *Staphylococcus aureus*, отриманих від дітей з МВ, знаходився в межах 1,75 – 6,58, середнє значення – 3,78 (0,24), що відповідало середньому адгезивному потенціалу.

Серед усіх культур *Staphylococcus aureus* високоадгезивними були 21,4% ізолятів (n=6), середньоадгезивними – 67,9% (n=19), однак не зустрічалося таких з низьким або відсутнім адгезивним потенціалом.

Дослідження ефективності біоплівкоутворення культур *Staphylococcus aureus* показало, що всі клінічні ізоляти виявляли здатність утворювати біоплівки. При цьому 28,6% ізолятів характеризувалися слабкою ефективністю біоплівкоутворення, 53,6 % – середньою, а 17,9 % – високою.

Виявлена пряма кореляційна залежність між адгезивним потенціалом *Staphylococcus aureus* та біоплівкоутворюючою активністю мікроорганізму. Зв'язок між ІАМ та оптичною щільністю утворених біоплівок був прямим, високим ($r_s = 0,84$; $p < 0,001$, рис. 3.7).

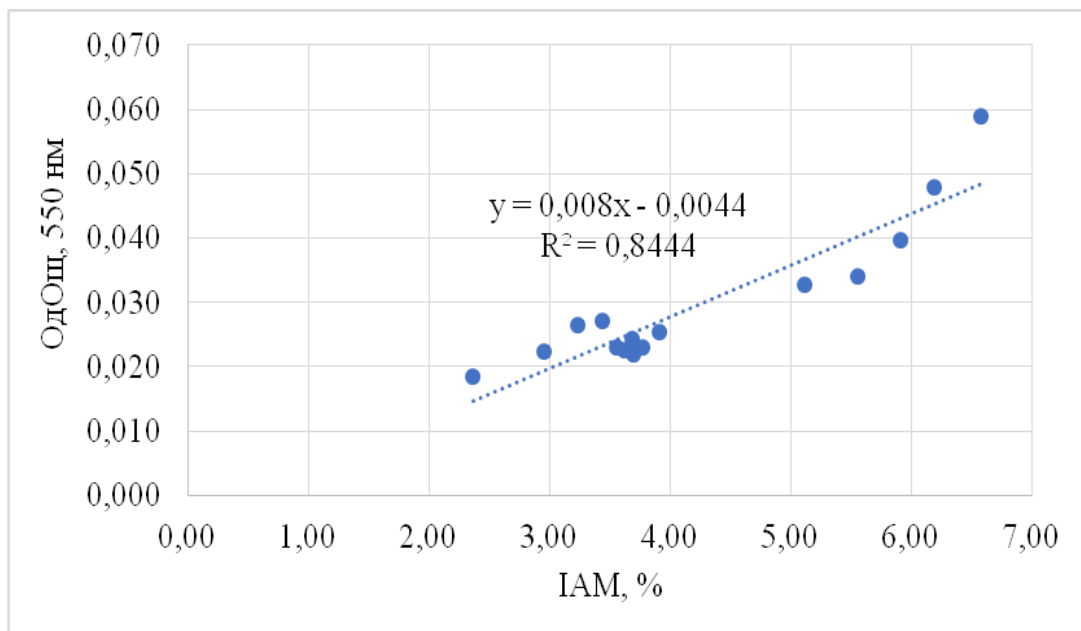


Рис. 3.7. Кореляційна залежність ефективності біоплівкоутворення від адгезивного потенціалу *S. aureus*

Індекс адгезивності ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* знаходився в межах 2,89 – 8,44, середнє значення – 5,73 (0,55), що відповідало високому адгезивному потенціалу патогену. Серед усіх культур *Pseudomonas aeruginosa* високоадгезивними були 71,4% ізолятів, середньоадгезивними – 28,6% та не було ізолятів з низьким або відсутнім адгезивним потенціалом. Отримані результати свідчать про високий вірулентний потенціал даного представника грам-негативної мікробіоти.

Дослідження ефективності біоплівкоутворення культур *Pseudomonas aeruginosa* показало, що всі клінічні ізоляти патогену були здатні формувати біоплівки. При цьому 35,7% ізолятів мали помірну ефективність біоплівкоутворення, а 42,9 % – високу.

Між адгезивним потенціалом *Pseudomonas aeruginosa* та біоплівкоутворюючою активністю мікроорганізму встановлена пряма кореляційна залежність: зв'язок між ІАМ та оптичною щільністю сформованих біоплівок був прямим, сильним ($r_s = 0,95$; $p < 0,001$). Результати дослідження проілюстровані на рис. 3.8.

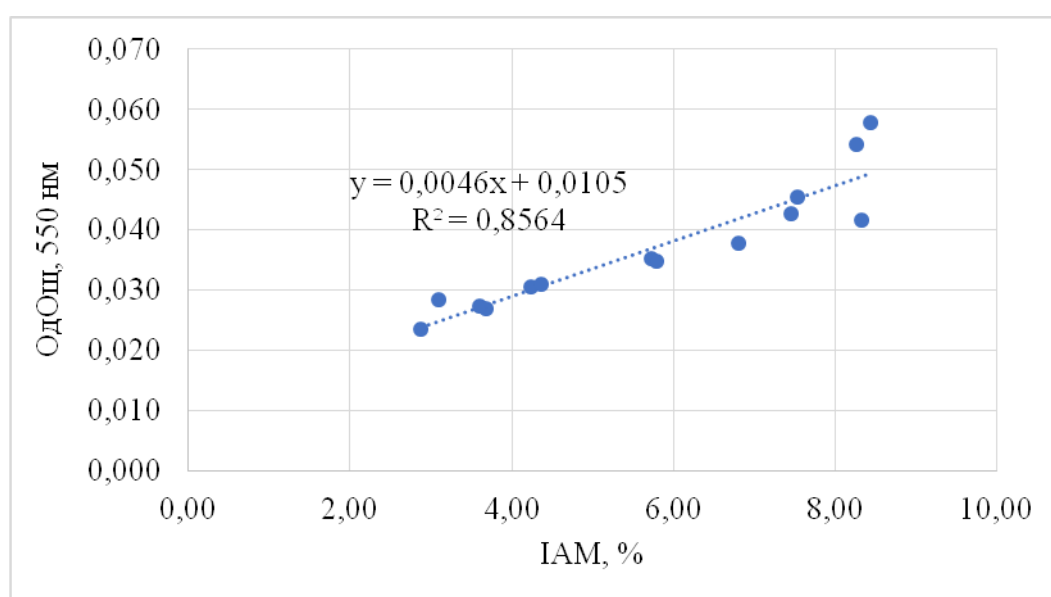


Рис. 3.8. Кореляційна залежність ефективності біоплівкоутворення від адгезивного потенціалу *Pseudomonas aeruginosa*

У рамках бактеріологічного моніторингу проводили аналіз чутливості до антибіотиків пріоритетних патогенів, виділених з нижніх дихальних шляхів дітей з МВ [92]. Аналізом антибіограма встановлено, що більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів ($69,2 \pm 12,8\%$), карбоксипеніцилінів ($69,2 \pm 12,8\%$), цефалоспоринів I та II генерації ($69,2 \pm 12,8\%$ та $76,9 \pm 11,7\%$ відповідно) (табл. 3.4) [92]. При цьому найефективнішими антибіотиками *in vitro* виявилися аміноглікозиди,

цефалоспорини IV генерації та фторхінолони [92]. Частка метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA) склала $7,7 \pm 7,4$ % [92].

Таблиця 3.4

**Чутливість та резистентність *Staphylococcus aureus* до антибіотиків
у дітей з МВ, %**

<i>Staphylococcus aureus</i>	Чутливість	Резистентність
Незахищені амінопеніциліни	$15,4 \pm 10,0$ %	$69,2 \pm 12,8$ %
Захищені амінопеніциліни	$15,4 \pm 10,0$ %	$7,7 \pm 7,4$ %
Карбоксипеніциліни	$7,7 \pm 7,4$ %	$69,2 \pm 12,8$ %
Цефалоспорини I генерації	$7,7 \pm 7,4$ %	$69,2 \pm 12,8$ %
Цефалоспорини II генерації	$7,7 \pm 7,4$ %	$76,9 \pm 11,7$ %
Цефалоспорини IV генерації	$69,2 \pm 12,8$ %	0
Макроліди	$46,2 \pm 13,8$ %	$38,5 \pm 13,5$ %
Карбапенеми	$38,5 \pm 13,5$ %	0
Аміноглікозиди	$76,9 \pm 11,7$ %	$7,7 \pm 7,4$ %
Фторхінолони	$84,6 \pm 10,0$ %	0

Порівняльним аналізом показників чутливості та резистентності немуюкідних та мукоюкідних штамів *Pseudomonas aeruginosa* встановлено, що останні характеризуються досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринів III генерації ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,1$), цефалоспоринів IV генерації ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,1$) та фторхінолонів ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,1$) (рис. 3.9) [92, 81]. Найбільш ефективними антибіотиками *in vitro* виявилися аміноглікозиди, до яких були чутливі всі виділені мукоюкідні та $83,3 \pm 15,2$ % немуюкідних штамів *Pseudomonas aeruginosa* [92].

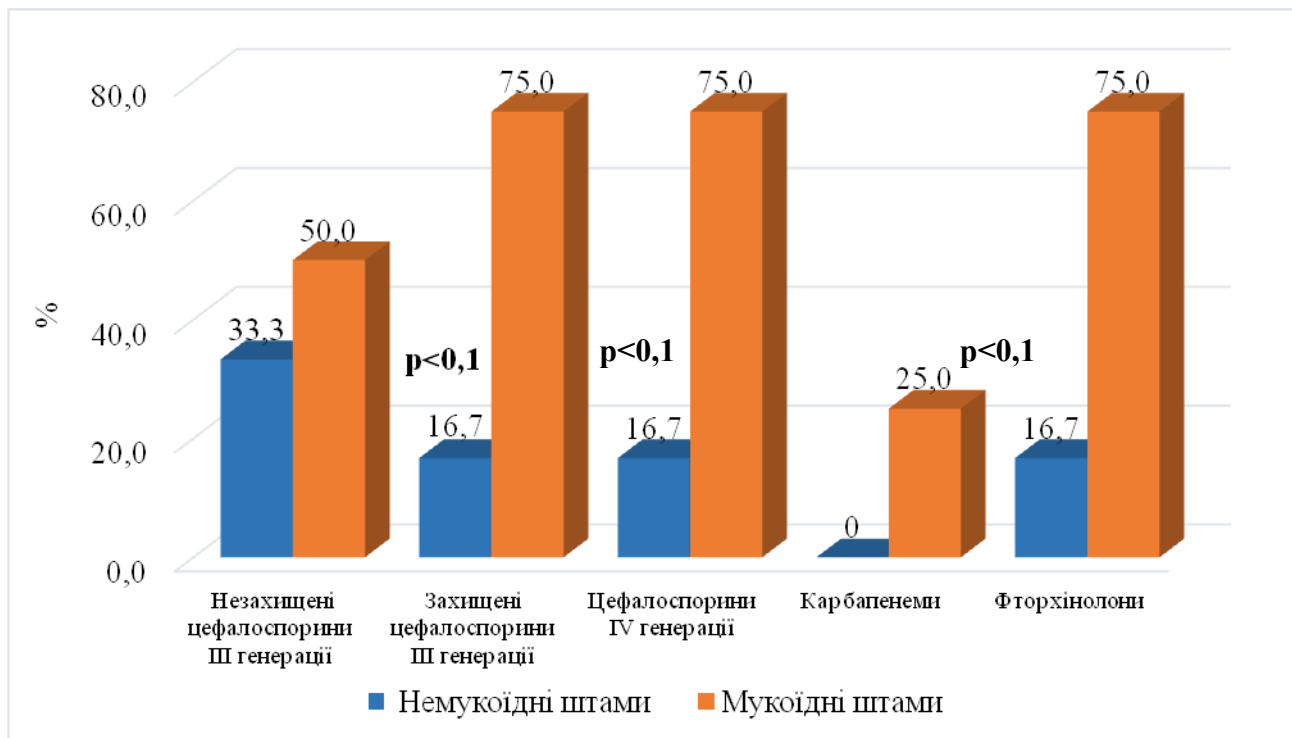


Рис. 3.9. Резистентність мукоїдних та немуккоїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* до антибіотиків у дітей з МВ, %

Результатами аналізу чутливості *Haemophilus influenzae* до антибіотиків продемонстровано, що найбільш чутливим збудник виявився до макролідів, цефалоспоринів III та IV генерації, фторхінолонів. Привертає увагу 100% антибіотикорезистентність *Haemophilus influenzae* до амінопеніцилінів та карбоксипеніцилінів [92].

Чутливість виділених штамів грибів роду *Candida* та *Aspergillus fumigatus* досліджували відносно трьох антимікотичних засобів: ністатину, кетоконазолу, флуконазолу (рис. 3.10) [92]. Результати дослідження показали, що *Candida albicans* порівняно з *Aspergillus fumigatus* характеризувався досить високим рівнем чутливості *in vitro* по відношенню до кетоконазолу ($80,0 \pm 17,9\%$ проти 0% , $p < 0,05$) та ністатину ($60,0 \pm 21,9\%$ проти 0% , $p < 0,05$) [92]. При цьому встановлено, що гриби роду *Aspergillus fumigatus* мали високий рівень резистентності до вказаних вище препаратів [92].

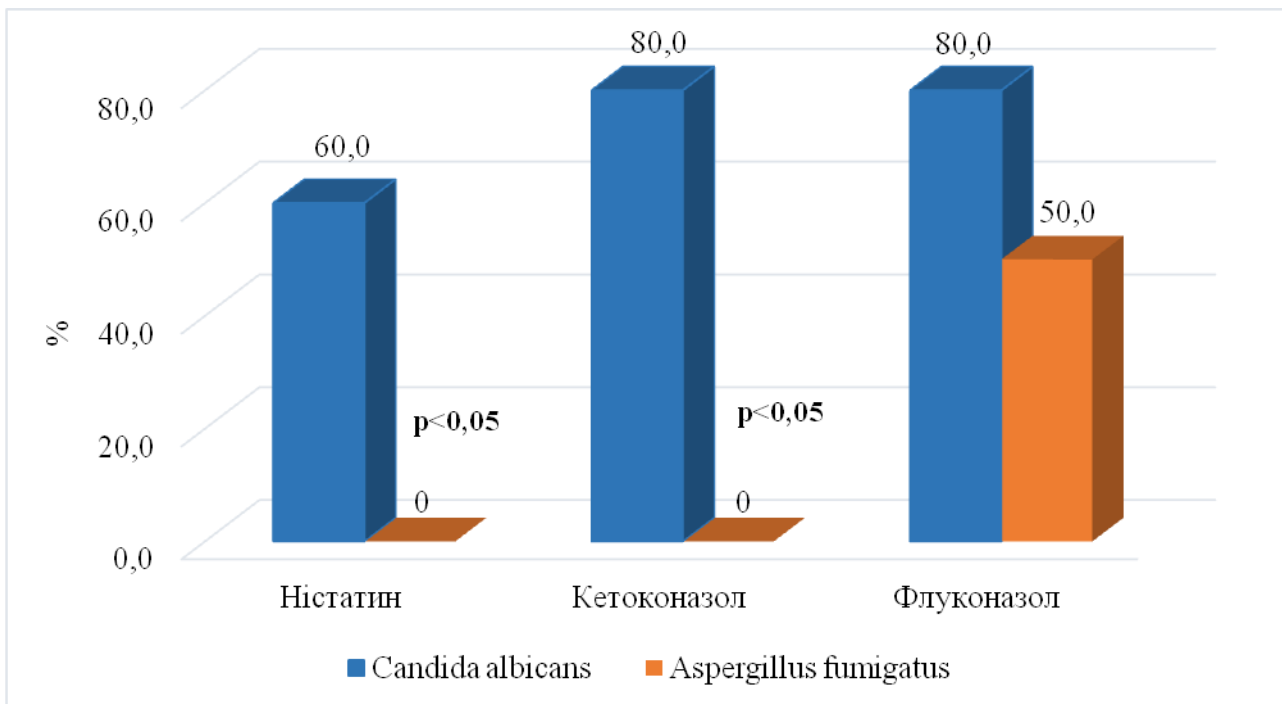


Рис. 3.10. Чутливість *Candida albicans* та *Aspergillus fumigatus* до антимікотичних засобів у дітей з МВ, %

Слід зазначити, що висока ефективність ністатину по відношенню до грибів роду *Candida*, ймовірно, пов'язана з феноменом відновлення чутливості до цього антимікотика після припинення широкого його застосування за останні 10 років. Крім того, $80,0 \pm 17,9\%$ штамів *Candida albicans* та $50,0 \pm 35,4\%$ грибів роду *Aspergillus fumigatus* були чутливими до флуконазолу [92].

Таким чином, аналіз динаміки спектра мікробіоти нижніх дихальних шляхів обстежених хворих на МВ показав, що за період спостереження з 2008 по 2022 рік видовий склад її не змінився, проте істотно трансформувалося співвідношення етіологічно значущих мікроорганізмів [92]. При цьому особливої уваги заслуговує суттєве збільшення частки дітей, інфікованих *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, що може обумовлюватися низкою значимих причин [92, 21]. По-перше, існують проблеми пізньої діагностики захворювання через недосконалість або цілковиту відсутність скринінгу (як неонатального, так і потових тестів), а також низьку доступність для населення молекулярно-генетичних досліджень [92, 22]. По-друге, істотну роль відіграють відсутність регіональних центрів МВ, низька якість бактеріологічних досліджень та недостатнє фінансування медикаментозного

лікування, зокрема, тривалої сучасної антибактеріальної терапії [92, 22]. Нарешті, слід вказати на ігнорування та недотримання настанов щодо активних профілактичних дій по розвитку хронічної синьогнійної інфекції на місцевому рівні (превалювання «вичікувальної терапевтичної тактики») [92, 21]. Мукоїдні штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризуються досить високим рівнем антибіотикорезистентності майже до всіх груп антибактеріальних препаратів [92, 81], а найефективнішими антибіотиками щодо них *in vitro* виявилися сучасні аміноглікозиди [92]. При цьому максимальну ефективність проти мукоїдних та немуюїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* проявляли сучасні аміноглікозиди [92, 81].

Pseudomonas aeruginosa асоціювалася також з патогенними грибами. Активізацію грибів спричиняло як порушення фізіології дихальних шляхів, так і тривала та повторювана антибактеріальна терапія. При цьому *Pseudomonas aeruginosa* чинила інгібуючий вплив на зазначені патогени через сидерофори та поглинання заліза з *Aspergillus spp.* Однак грибам для уникнення інгібуючої дії бактерій притаманні специфічні механізми [21, 22]. У нашому дослідженні частота виявлення *Aspergillus spp.* у комбінації з *Pseudomonas aeruginosa* становила 20,4% і була статистично значимо вищою, ніж у групі без бактерій ($\chi^2=20,952$; $df=1$; $p<0,001$). Асоціативний зв'язок між інфекцією *Pseudomonas aeruginosa* та *Aspergillus spp.* був помірним, $\phi=0,338$.

Відносно *Candida albicans* максимальну ефективність *in vitro* виявили кетоконазол та флуконазол [92]. Більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* мали високу резистентність до впливу незахищених амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерації [92], а найефективнішими антибіотиками по відношенню до цих штамів були цефалоспорини IV генерації, аміноглікозиди та фторхінолони [92].

3.4. Клініко-функціональна характеристика дітей з МВ в залежності від ураження бронхолегеневої системи

З метою оцінки особливостей та тяжкості перебігу МВ в залежності від наявності ураження бронхолегеневої системи діти були розділені на дві групи: з хронічною бронхолегеневою патологією та без неї.

Результатами аналізу гендерного складу груп встановлено, що у дітей з ХБЛП було 25 дівчаток (55,6%) та 20 хлопчиків (44,4%). При цьому в групі пацієнтів без хронічної бронхолегеневої патології частка хлопчиків була достовірно вищою, ніж у групі пацієнтів з ХБЛП ($p=0,01$).

Виявлено значні відмінності медіани віку встановлення діагнозу між групами пацієнтів з та без ХБЛП (табл. 3.5). Так, у дітей з ХБЛП медіана віку встановлення діагнозу складала 8 [4,0; 33,0] місяців, тоді як в групі пацієнтів без ХБЛП – 48 [36,0; 60,0] місяців.

Таблиця 3.5

Середні значення віку встановлення діагнозу та ІМТ у дітей з ХБЛП та без ХБЛП

	Діти з ХБЛП (n= 45)	Діти без ХБЛП (n=14)	p
Вік становлення діагнозу, місяці, Me [25%;75%]	8 [4,0; 33,0]	48 [36,0; 60,0]	<0,001
ІМТ, кг/м ² , Me [25%;75%]	15,1 [14,1; 16,9]	19,1 [17,0; 21,3]	<0,001

Нутритивний статус в дітей в групі з ХБЛП був достовірно нижчим, ніж у групі дітей без ХБЛП, про що свідчили низькі показники медіани ІМТ – 15,1 [14,1; 16,9] кг/м² проти 19,1 [17,0; 21,3] кг/м² відповідно (табл. 3.5).

Продемонстровано, що діти з ХБЛП достовірно частіше характеризувалися тяжким перебігом захворювання, ніж діти без ХБЛП (рис. 3.11). Так, тяжкий перебіг захворювання встановлено у 77,8% дітей з хронічною бронхолегеневою патологією та у 7,1% – без ХБЛП, перебіг середньої важкості – у 20,2% та у 14,3% осіб відповідно, легкий перебіг – у 2,2% та у 78,6% пацієнтів відповідно ($p<0,001$).

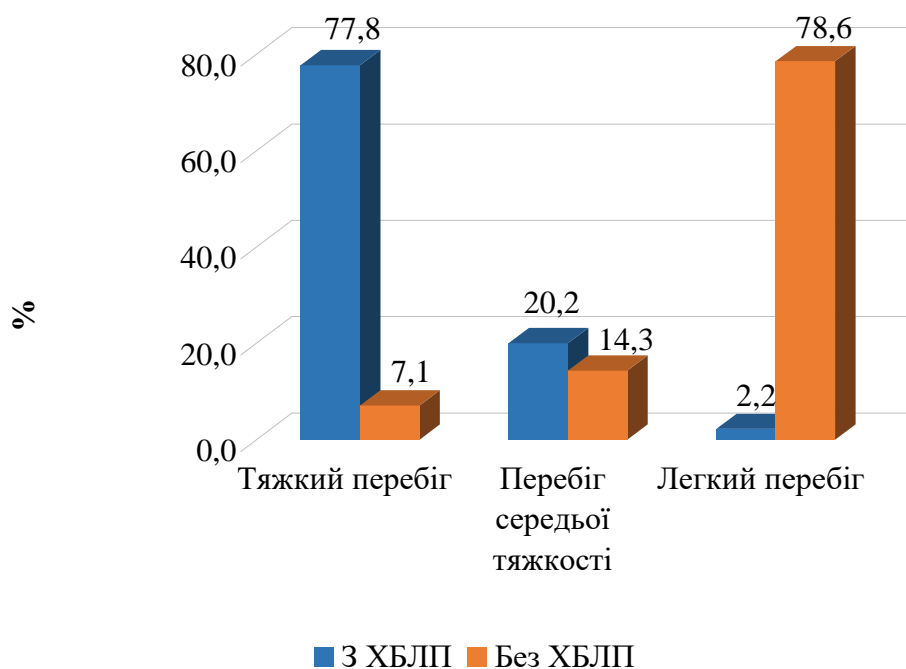


Рис. 3.11. Тяжкість перебігу захворювання у дітей з ХБЛП та без неї

Показано, що найчастішою скаргою хворих з ХБЛП був кашель (45 дітей; 100%), який у 34 (75,6%) пацієнтів був малопродуктивним, у 10 (22,2%) – продуктивним та у одного (2,3%) – сухим. При цьому у 21 (46,7%) пацієнта кашель виникав зазвичай вдень, у 10 (22,2%) – був постійним та у 13 (28,9%) – пов’язаним з інгаляціями лікарських засобів. У переважної більшості хворих (n=28; 80,0%) спостерігався слизово-гнійний характер мокротиння, у 5 пацієнтів (14,3%) – гнійний та у 2 (5,7%) – слизовий. Аскультативні зміни в легенях характеризувалися переважно жорстким диханням (40 дітей, 88,9%) та вологими хрипами (n=17; 37,8%). Ослаблене дихання зафіксовано у 15 (33,3%) хворих.

Симптоми ядухи відмічались у 18 (40%) хворих на МВ з ХБЛП. До ускладнень МВ з боку респіраторного тракту були віднесені також хронічний обструктивний бронхіт (13 дітей, 28,9%), бронхоектази (26 осіб, 61,9%) та випадки с формуванням хронічної дихальної недостатності (ДН). ДН I ступеня спостерігалася у 9 дітей (15,3%), ДН II ступеня – 8 пацієнтів (13,6%). Ознаки хронічної гіпоксії, які проявлялися деформацією дистальних відділів пальців по типу «барабанних паличок», було виявлено у 37 (82,2%) хворих.

Одна дитина (1,7%) з ХБЛП мала характерні рентгенологічні та ехокардіографічні ознаки формування хронічного легеневого серця (ХЛС) на тлі важкого перебігу бронхолегеневої патології (БЕХ, хронічної синьогнійної інфекції).

Рентгенологічними ознаками ХЛС були збільшення правого шлуночка й передсердя; вибухання конуса й стовбура легеневої артерії, значне розширення прикореневих судин при збідненому периферичному судинному малюнку. Ехокардіографічні зміни проявлялися гіпертрофією та збільшенням порожнини правого шлуночка.

Як свідчать результати проведеної спірометрії, показники вентиляційної функції легень у пацієнтів з ХБЛП достовірно відрізнялися від відповідних параметрів дітей без бронхолегеневої патології (табл. 3.6), що підтверджується численними літературними даними про характерність вентиляційних порушень при МВ.

Таблиця 3.6

Показники функції зовнішнього дихання у дітей з МВ

Показники ФЗД	Діти без ХБЛП (n=12)	Діти з ХБЛП (n= 42)	p
ОФВ ₁ ,%, Ме [25%;75%]	104,0 [87,8;109,0]	77,5 [62,5;92,2]	<0,01
ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	102,5 [89,5;106,2]	83,6 [65,5; 96,0]	<0,01
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	92,5 [88,8; 99,2]	88,0 [79,7; 94,0]	<0,01
ПШ _{вид} , %, Ме [25%;75%]	96,5 [86,0;103,8]	77,0 [58,4; 92,0]	<0,01
ПШ _{вдих} , %, Ме [25%;75%]	91,0 [50,0; 91,5]	62,0 [46,0; 86,0]	>0,05
МОШ25, %, Ме [25%;75%]	94,0 [78,5; 95,5]	74,5 [62,0; 87,8]	<0,05
МОШ50, %, Ме [25%;75%]	90,0 [73,5; 96,5]	71,5 [46,0; 86,5]	<0,05
МОШ75, %, Ме [25%;75%]	78,0 [66,0; 87,0]	51,0 [40,5; 86,2]	≤0,05

Так, в групі дітей з МВ без ХБЛП показники ФЗД реєструвалися в межах фізіологічної норми, тоді як у пацієнтів з ХБЛП медіани більшості показників ФЗД були достовірно нижчими нормативних значень: ОФВ₁ – 77,5 [62,5; 92,2] %, ФЖЄЛ – 83,6 [65,5; 96,0] %, ОФВ₁/ФЖЄЛ- 88,0 [79,7; 94,0] %, ПШ_{вид} – 77,0 [58,4; 92,0] %, ПШ_{вдих} – 62,0 [46,0; 86,0] %, МОШ25 – 74,5 [62,0; 87,8] %, МОШ50 – 71,5 [46,0; 86,5] %, МОШ75 – 51,0 [40,5; 86,2] %.

ПШ_{вдих} – 62,0 [46,0; 86,0] %, МОШ25 – 74,5 [62,0; 87,8] %, МОШ50 – 71,5 [46,0; 86,5] %, МОШ75 – 51,0 [40,5; 86,2] %.

П'яти пацієнтам віком молодше 6 років спірометрія не проводилася

В групі дітей з ХБЛП виявлялися різні ступені вентиляційних порушень: легкого характеру – 11,9% дітей, помірні – 21,4%, середньоважкі – 9,5%, важкі – 4,8% та вкрай важкі – 4,8% пацієнтів. При цьому у 20 дітей (47,6%) даної групи вентиляційних порушень не зареєстровано (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Ступінь важкості обструктивних порушень функції зовнішнього
дихання у дітей з МВ з ХБЛП**

Ступінь вентиляційних порушень	Діти з ХБЛП (n= 42), %
Легкі	11,9
Помірні	21,4
Середньоважкі	9,5
Важкі	4,8
Вкрай важкі	4,8

Хронічна синьогнійна інфекція була ідентифікована у 30 хворих (68,2%), що обтяжувало перебіг МВ. Хронічна синьогнійна інфекція переважала у групі дітей з тяжким перебігом захворювання, тоді як стафілококова інфекція відзначалася тільки у групі дітей із середньотяжким характером патології. Виявлена кореляційна залежність між хронічною синьогнійною інфекцією та ІМТ, показниками ФЗД (ОФВ1 та ФЖЄЛ), віком встановлення діагнозу та дозою панкреатину на 1 кг маси (рис. 3.12).

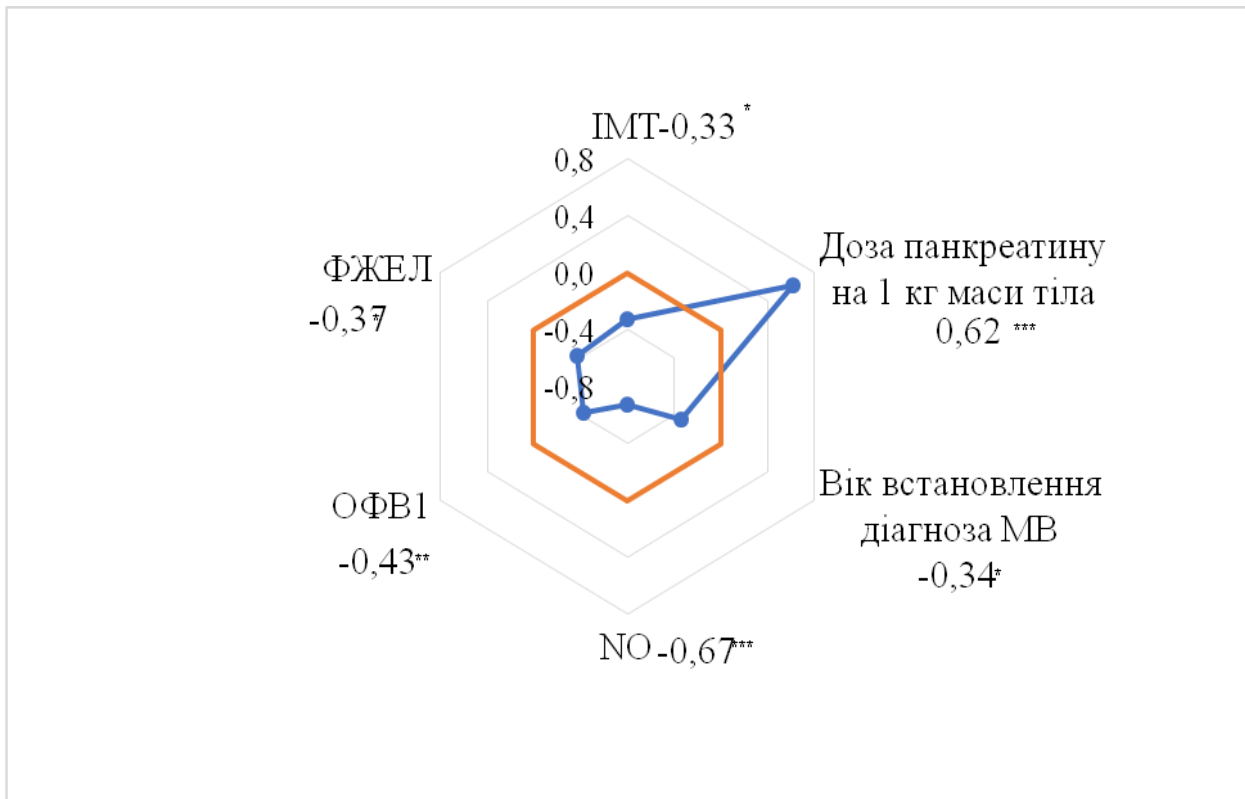


Рис. 3.12. Кореляційна залежність між виявленням *Pseudomonas aeruginosa* в бронхах дітей з муковісцидозом та іншими факторами: вказано коефіцієнти кореляції Спірмена (r) та їх статистична значимість (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Аналізом лабораторних показників у пацієнтів з ХБЛП (табл. 3.8) виявлено вищу медіану рівня лейкоцитів ($p < 0,01$), кількості паличкоядерних нейтрофілів ($p = 0,05$) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($p = 0,02$) порівняно з відповідними параметрами дітей без бронхолегеневої патології. Напроти, медіана кількості моноцитів, рівнів альбуміну та загального білірубіну в групі пацієнтів з ХБЛП була достовірно нижчою ($p = 0,03$; $p = 0,01$ та $p = 0,04$ відповідно). За іншими показниками лабораторних досліджень достовірних відмінностей між групами не встановлено.

Таблиця 3.8

**Лабораторні показники крові у дітей з МВ в залежності від наявності
ХБЛП**

Показники ФЗД	Діти без ХБЛП (n=14)	Діти з ХБЛП (n= 45)	p
Гемоглобін, г/л, Ме [25%;75%]	136,5 [127,2; 141,5]	131,0 [120,0; 140,0]	>0,05
Еритроцити, 10^{-12} , Ме [25%;75%]	4,5 [4,3; 4,6]	4,6 [4,2; 4,9]	>0,05
Лейкоцити, 10^{-9} , Ме [25%;75%]	5,3 [5,0; 5,6]	8,1 [5,7; 10,5]	<0,01
Еозинофіли, %, Ме [25%;75%]	2,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	>0,05
Нейтрофіли паличкоядерні, %, Ме [25%;75%]	0,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 4,5]	\leq 0,05
Нейтрофіли сегментоядерні, %, Ме [25%;75%]	59,5 [43,2; 64,0]	53,0 [47,0; 61,0]	>0,05
Лімфоцити, %, Ме [25%;75%]	31,5 [29,2; 44,5]	35,0 [30,0; 43,8]	>0,05
Моноцити, %, Ме [25%;75%]	7,0 [6,0; 8,0]	5,0 [3,1; 6,7]	<0,05
Тромбоцити, 10^{-9} , Ме [25%;75%]	276,0 [252,0; 301,0]	261,0 [220,8; 311,8]	>0,05
ШОЕ, мм/год, Ме [25%;75%]	5,0 [3,2; 8,0]	8,0 [6,0; 12,8]	<0,05
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25%;75%]	4,0 [3,6; 4,7]	4,6 [3,8; 4,9]	>0,05
Загальний білок, г/л, Ме [25%;75%]	75,9 [74,4; 77,5]	71,5 [69,9; 75,2]	>0,05
Альбумін, г/л, Ме [25%;75%]	60,2 [58,0; 61,7]	45,4 [42,0; 57,7]	<0,05
Білірубін загальний, мкмоль/л, Ме [25%;75%]	12,0 [11,1; 15,0]	9,0 [7,3; 12,0]	<0,05
Білірубін непрямий, мкмоль/л, Ме [25%;75%]	34,7 [34,7; 34,7]	15,0 [10,8; 18,2]	>0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л, Ме [25%;75%]	4,0 [4,0; 4,0]	3,6 [1,9; 5,0]	>0,05
АЛАТ, Од/л, Ме [25%;75%]	21,2 [17,5; 24,5]	22,5 [17,2; 31,9]	>0,05
АСАТ, Од/л, Ме [25%;75%]	26,2 [20,7; 29,3]	28,8 [23,8; 35,8]	>0,05
ФЕ-1, мкг/г, Ме [25%;75%]	357,0 [322,5; 391,5]	44,4 [22,8; 72,7]	\leq 0,05

За даними копро грами, в групі пацієнтів з ХБЛП частіше визначалися високі концентрації нейтрального жиру ($p=0,03$) та низькі концентрації рослинної клітковини ($p=0,01$) порівняно з відповідними параметрами дітей без бронхолегеневої патології. Медіана рівня ФЕ-1 в групі пацієнтів з ХБЛП була значно нижчою, ніж у пацієнтів без ХБЛП (44,4 та 357,0 мкг/г відповідно, $p=0,05$), що свідчило про тяжку панкреатичну недостатність.

Усі пацієнти без ХБЛП мали ознаки дуоденіту на ФГДС, тоді як у групі пацієнтів без ХБЛП цей показник становив лише 25,0% ($p=0,01$).

Таким чином, доведено, що хворим на МВ з супутньою бронхолегеневою патологією діагноз встановлюють раніше, ніж дітям з МВ без ХБЛП, оскільки у перших достовірно частіше спостерігається тяжкий перебіг захворювання. Виявлена кореляційна залежність між хронічною синьогнійною інфекцією та ІМТ, показниками ФЗД (ОФВ1 та ФЖЄЛ), віком встановлення діагнозу та терапевтичною дозою панкреатину на 1 кг ваги і, відповідно, з тяжкою панкреатичною недостатністю.

3.5. Фенотипічні прояви муковісцидозу в залежності від виду мутацій в гені CFTR

В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження у 50 (84,7%) хворих дітей були виявлені наступні види мутацій гена CFTR: F508del, CFTRdele2,3, 2143delT, W1282X, N1303K, IVS12+2T^C, 3849+10kbC>T, 2184insA, G542X, G551D, G551S, 1677delTA, 3821delT, R334W, R117C, R334W, R347H, R347L, R347C, R347P, D1270N, I336K, R560T, S549I, R553X, 17171G-A, Y122X, 621+1G-T [3]. У 9 (15,3%) дітей мутації не були ідентифіковані, проте діагноз встановлено на підставі типової клінічної картини та двох позитивних потових проб, що відповідало сучасним критеріям діагностики МВ: відомо, що у зв'язку з великою кількістю можливих мутацій у гені CFTR не можна виключити наявності невстановлених мутацій у обстежених хворих [3].

Найбільш розповсюдженою мутацією у обстежених дітей з МВ була F508del (71,2%). Ця мутація виявлена у 17 хворих (28,8%) в гомозиготному та у 25 (42,4%) – в компаунд-гетерозиготному стані (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Варіанти мутацій гена CFTR у дітей з МВ

Варіанти мутацій гена CFTR	Частота, n (%)
3849+10kbC>T/?	1 (1,7)
3849+10kbC>T/N1303K	1 (1,7)
F508del/?	7 (11,9)
F508del/2143delT	2 (3,4)
F508del/2184insA	7 (11,9)
F508del/CFTRdele2,3	1 (1,7)
F508del/F508del	17 (28,8)
F508del/G542X	1 (1,7)
F508del/IVS12+2T>C	1 (1,7)
F508del/N1303K	4 (6,8)
F508del/W1282X	2 (3,4)
N1303K/N1303K	1 (1,7)
Мутація: R117C/CFTRdel2,3	1 (1,7)
Мутація: R117C/N	1 (1,7)
Мутація: R334W/2143delT	1 (1,7)
Мутація: R334W/CFTRdele2,3	1 (1,7)
Мутація: R334W/N	1 (1,7)
N/N	9 (15,3)

Аналіз спектру генетичних варіантів гена CFTR (табл. 3.10) показав, що у 10 хворих дітей (20,0% від загальної кількості генотипованих) було ідентифіковано «легкі» мутації, у 40 пацієнтів (80,0% від кількості генотипованих) – «тяжкі» [3]. Серед «тяжких» мутацій частіше зустрічались комбінації F508del/2184insA (n=7; 11,9%) та F508del/N1303K (n=7; 11,9%). Діти з мутацією F508del/IVS12+2T>C

(n=3;5,1%) були віднесені до групи «легких» за рахунок наявності другої «легкої» мутації [3].

Таблиця 3.10

Спектр генетичних варіантів гена CFTR у дітей з МВ (n=59)

Варіанти «тяжких» мутацій (n = 40)		Варіанти «легких» мутацій (n = 10)	
Мутації	Частота	Мутації	Частота
F508del/2143delT	3,4 (n=2)	3849+10kbC>T/N	1,7 (n=1)
F508del/2184insA	11,9 (n=7)	3849+10kbC>T/N1303K	1,7 (n=1)
F508del/CFTRdele2,3	5,1 (n=3)	F508del/IVS12+2T>C	5,1 (n=3)
F508del/F508del	28,8 (n=17)	R117C/CFTRdel2,3	1,7 (n=1)
F508del/G542X	1,7 (n=1)	R117C/N	1,7 (n=1)
F508del/N1303K	11,9 (n=7)	R334W/2143delT	1,7 (n=1)
F508del/W1282R	3,4 (n=2)	R334W/CFTRdele2,3	1,7 (n=1)
N1303K/N1303K	1,7 (n=1)	R334W/N	1,7 (n=1)

Проведено порівняльний аналіз клінічного перебігу МВ у дітей з різними варіантами «легких» та «тяжких» мутацій (табл. 3.11) [3]. Встановлено, що пацієнти з двома «легкими» мутаціями або з «тяжкою» мутацією в компаунд-гетерозиготному стані характеризувалися більш сприятливим перебігом захворювання, ніж пацієнти з двома «тяжкими» мутаціями. Так, тяжкий перебіг захворювання спостерігався лише у 10,0% дітей з «легкими» мутаціями, проте аж у та 82,5% дітей з «тяжкими» мутаціями ($p < 0,001$) [3]. Меконіальний ілеус в анамнезі мали лише діти з двома «важкими» мутаціями (n=6; 15,0%). Вартий уваги також достовірно нижчий рівень хлоридів поту (81,0 [72,0; 94,5] проти 97,0 [85,8; 111,0] мгекв/л, $p < 0,05$) у пацієнтів із «легкими» мутаціями, що є проявом менш вираженої дисфункції хлорного каналу [3]. Достовірно різнився і вік встановлення діагнозу. Так, у групі хворих із двома «тяжкими» мутаціями медіана віку встановлення діагнозу була значно нижчою, ніж у групі з «легкими» мутаціями (6,0 [4,0; 22,0]

місяців проти 60,0 [48,0; 84,0] місяців, $p < 0,001$), що свідчить про більш ранню маніфестацію захворювання [3].

Таблиця 3.11

Генотип-фенотипічні особливості перебігу МВ у дітей

Параметр	Варіанти мутацій гену CFTR		p
	«Легкі» (n=10)	«Тяжкі» (n=40)	
Вік встановлення діагнозу, місяці, Me [25%;75%]	60,0 [48,0; 84,0]	6,0 [4,0; 22,0]	<0,001
Тяжкий перебіг, n (%)	1 (10,0 %)	33 (82,5 %)	<0,001
Рівень хлоридів поту, мгекв/л	81,0 [72,0; 94,5]	97,0 [85,8; 111,0]	<0,05
Меконіальний ілеус в анамнезі, n (%)	0 (0,0)	6 (15,0)	>0,05
Тяжка ПН, n (%)	0 (0,0)	23 (57,5)	≤0,001
Терапевтична доза панкреатину (Од/кг), Me [25%;75%]	1225,5 [877,0; 2272,0]	7143,0 [4990,0; 9175,0]	<0,001
ІМТ, кг/м ² , Me [25%;75%]	19,4 [16,8; 21,2]	15,1 [14,0; 16,5]	<0,001
БЕН, n (%)	3 (30,0)	33 (82,5)	≤0,001
Вторинний ХБ, n (%)	3 (30,0)	39 (97,5)	<0,001
Бронхоектази, n (%)	3 (30,0)	39 (97,5)	<0,001
Ателектази, n (%)	0 (0,0)	6 (15,0)	>0,05
Пневмофіброз, n (%)	0 (0,0)	16 (40,0)	<0,05
ОФВ1, % Me [25%;75%]	102,0 [101,0; 108,0]	74,0 [60,5; 92,0]	<0,01
ФЖЄЛ, %, Me [25%;75%]	102,0 [95,0; 104,0]	80,1 [63,0; 95,0]	<0,01
Хронічна синьогнійна інфекція, n (%)	1 (10,0)	28 (70,0)	≤0,001
АБЛА, n (%)	0 (0,0)	15 (37,5)	<0,05
Пневмоторакс в анамнезі, n (%)	0 (0,0)	3 (7,5)	>0,05
ДН в період загострення, n (%)	1 (10,0)	19 (47,5)	<0,05
ДН в період ремісії, n (%)	0 (0,0)	12 (30,0)	<0,05
SaO ₂ в період ремісії, %	97,5 [97,0; 98,0]	97,0 [95,0; 98,0]	>0,05
Легенева гіпертензія, n (%)	0 (0,0)	12 (30,0)	<0,05

Параметр	Варіанти мутацій гену CFTR		p
	«Легкі» (n=10)	«Тяжкі» (n=40)	
Деформація дистальних відділів пальців по типу «барабанних паличок», n (%)	2 (20,0)	33 (82,5)	<0,001
Остеопороз за даними денситометрії, n (%)	0 (0,0)	14 (35,0)	<0,05
Поліпозний пансинусит, n (%)	0 (0,0)	3 (7,5)	>0,05
Ураження гепатобіліарного тракту, n (%)	6 (60,0)	29 (72,5)	>0,05

Порівняльним аналізом глибини уражень та ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту та органів дихання також виявлені достовірні відмінності зазначених показників. Так, важка панкреатична недостатність була виявлена лише у хворих з двома «тяжкими» мутаціями (n=23; 57,5 %), тоді як у групі пацієнтів з «легкими» мутаціями діагностувалася переважно помірна ПН (n=9; 90,0%). Відповідно, терапевтична доза пакреатину у гастрорезистентних гранулах була значно вищою у хворих з двома «тяжкими» мутаціями та складала 7143,0 [4990,0; 9175,0] проти 1225,5 [877,0; 2272,0] Од/кг (p<0,001) групи пацієнтів з «легкими» мутаціями.

Крім того, виявлено достовірні відмінності середніх значень ІМТ між групами хворих із різними генотипами. Так, у пацієнтів з двома «тяжкими» мутаціями ІМТ був достовірно нижчим порівняно з тими, хто мав «легкі» мутації, та складав 15,1 [14,0; 16,5] проти 19,4 [16,8; 21,2] кг/м² (p<0,001) відповідно. Білково-енергетична недостатність (БЕН) спостерігалася у 33 (82,5%) хворих з «тяжкими» та 3 (30,0%) осіб з «легкими» мутаціями (p≤0,001).

Ураження бронхолегеневої системи у вигляді вторинного хронічного бронхіту зафіксовано у 3 (30,0%) хворих з «легкими» мутаціями та 26 (65,0%) пацієнтів з двома «тяжкими» мутаціями (p<0,05). За даними рентгенографії та комп'ютерної томографії легень також виявлені достовірні відмінності. Так, у хворих з двома «тяжкими» мутаціями частіше реєструвалися циліндричні,

мішотчасті або змішані бронхоектази (97,5% проти 30,0%, $p < 0,001$) та ознаки пневмофіброзу (40,0% проти 0,0%, $p < 0,05$) [3]. Ателектази були виявлені лише у хворих ($n=6$; 15,0%) з двома «тяжкими» мутаціями, що свідчило про обтурацію бронхів в'язким мокротиння.

Важливим критерієм прогнозу захворювання та фактором, що визначає інтенсивність антибактеріальної терапії у хворих на МВ, є характер колонізації бронхів мікробною флорою. У хворих з двома «тяжкими» мутаціями значно частіше, ніж у хворих з «легкими» мутаціями виявлялися хронічна колонізація дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* (70,0% проти 10,0%; $p \leq 0,001$) та алергічний бронхолегеневий аспергільоз (37,5% проти 0,0%, $p < 0,05$) [3].

Об'єктивним критерієм оцінки ефективності терапії та прогнозу захворювання є дослідження ФЗД. При вивченні залежності показників ФЗД від генотипу встановлено, що у хворих з двома «тяжкими» мутаціями були значно нижчими медіана ОФВ1 (74,0 [60,5; 92,0] проти 102,0 [101,0; 108,0] %; $p < 0,01$) та ФЖЄЛ (80,1 [63,0; 95,0] проти 102,0 [95,0; 104,0] %; $p < 0,01$).

Встановлено, що у хворих з двома «тяжкими» мутаціями достовірно частіше реєструвалися такі ускладнення, як дихальна недостатність в період ремісії (30,0% проти 0,0%; $p < 0,05$) та загострення (47,5% проти 10,0%; $p < 0,05$), легенева гіпертензія (30,0% проти 0,0%; $p < 0,05$) [3]. Ознаки хронічної гіпоксії, які проявлялися деформацією дистальних фаланг пальців у вигляді «барабаних паличок» та нігтьових пластин за типом «годинникового скла», були виявлені у 33 (82,5%) хворих з двома «тяжкими» мутаціями та лише у 2 (20,0%) осіб з «легкими» мутаціями ($p < 0,001$) [3]. Крім того, за даними денситометрії у 14 (35,0%) хворих з «тяжкими» мутаціями було діагностовано остеопороз.

Нами також проведено порівняння фенотипічних особливостей перебігу МВ у дітей в залежності від стану мутації F508del (табл. 3.12). У 17 (28,8%) хворих дітей ця мутація виявлена в гомозиготному (F508del/F508del) та у 25 (42,4%) – в компаунд-гетерозиготному стані (F508del/nonF508del). Не виявлено достовірної різниці фенотипічних особливостей перебігу МВ в залежності від гендерного складу груп. В обох підгрупах переважали випадки тяжкого перебігу (82,4% проти 76,0%,

$p > 0,05$), проте зустрічались і поодинокі випадки легших форм захворювання. Загалом, достовірних розбіжностей фенотипічних особливостей в групах порівняння практично не зафіксовано, за винятком більш швидкого формування легеневої гіпертензії у хворих з гомозиготним станом (47,1% проти 16,0%, $p < 0,05$) [3].

Таблиця 3.12

Порівняння фенотипічних особливостей перебігу МВ у дітей в залежності від стану мутації F508del

Параметр	Стан мутації F508del		p
	Гомозиготний (n=17)	Компаунд-гетерозиготний (n=25)	
Дівчата, n (%)	7 (41,2)	9 (36,0)	<0,01
Хлопці, n (%)	10 (58,8)	16 (64,0)	
Вік встановлення діагнозу, місяці, Me [25%;75%]	6,5 [4,0; 19,5]	8,0 [5,0; 24,0]	<0,05
Перебіг:			<0,01
– тяжкий, n (%)	14 (82,4)	19 (76,0)	
– середньої тяжкості, n (%)	3(17,6)	5(20,0)	
– легкий, n (%)	0(0,0)	1(4,0)	
Вторинний ХБ, n (%)	12 (70,6)	16 (64,0)	<0,01
Бронхоектази, n (%)	8 (50,0)	14 (60,9)	>0,05
Ателектази, n (%)	4 (23,5)	1 (4,0)	>0,05
Хронічна синьогнійна інфекція, n (%)	13 (81,2)	14 (56,0)	<0,01
Легенева гіпертензія, n (%)	8 (47,1)	4 (16,0)	<0,05
Цироз, n (%)	2 (11,8)	2 (8,3)	>0,05
ІМТ, кг/м ² , Me [25%;75%]	15,2 [14,1; 16,6]	15,1 [14,1; 16,9]	<0,01
ОФВ1, %, Me [25%;75%]	77,0 [60,0; 89,0]	82,5 [63,0; 99,0]	<0,05
ФЖЄЛ, %, Me [25%;75%]	82,2 [62,0; 95,0]	87,5 [67,5; 99,0]	<0,05

Вікових та гендерних відмінностей між пацієнтами з тяжким і нетяжким перебігом захворювання виявлено не було. Медіана віку встановлення діагнозу була

достовірно нижчою у групі дітей з тяжким перебігом (6,5 місяців проти 36,0 місяців, $p < 0,01$) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Клініко-лабораторні характеристики пацієнтів з МВ в залежності від тяжкості перебігу

Параметр	Нетяжкий перебіг (n=23)	Тяжкий перебіг (n=36)	p
Вік встановлення діагнозу, місяці, Me [25%;75%]	36,0 [20,0; 60,0]	6,5 [4,0; 24,0]	<0,01
Варіанти мутацій: – дві «легкі» або компаунд-генерозиготний стан «легкої» та «тяжкої», n (%)	9 (39,1)	1 (2,8)	<0,01
– дві «тяжкі», n (%)	7 (30,4)	33 (91,7)	
– недиференційовані, n (%)	7 (30,4)	2 (5,6)	
F508del, n (%)	9 (39,1)	33 (91,7)	<0,01
Гомозигота F508del: так, n (%)	3 (33,3)	14 (42,4)	>0,05
Хронічна бронхолегенева патологія, n (%)	10 (43,5)	35 (97,2)	<0,01
Деформація дистальних відділів пальців по типу «барабанних паличок», n (%)	7 (30,4)	32 (97,0)	<0,01
ДН загострення, так, n (%)	2 (8,7)	18 (50,0)	<0,01
ДН ремісія, так, n (%)	0 (0,0)	12 (33,3)	<0,01
Бронхоектази: так, n (%)	10 (43,5)	35 (97,2)	<0,01
Легенева гіпертензія: так, n (%)	0 (0,0)	13 (36,1)	<0,01
Остеопороз, n (%)	1 (4,3)	10 (27,8)	<0,05
Меконіальний ілеус, n (%)	0 (0,0)	6 (16,7)	<0,05
Пневмосклероз, n (%)	2 (8,7)	17 (47,2)	<0,01
АБЛА, n (%)	2 (8,7)	14 (38,9)	<0,05

Продовження табл. 3.13

Хронічна синьогнійна інфекція, n (%)	3 (13,0)	27 (77,1)	<0,01
ІМТ, мг/м ² , Ме [25%;75%]	18,4 [15,1; 20,0]	15,1 [14,0; 16,4]	<0,01
Z-score відхилення ІМТ, Ме [25%;75%]	-0,4 [-1,2;0,1]	-1,4 [-2,2;-0,7]	<0,05
Кашель: так, n (%)	11 (47,8)	35 (97,2)	<0,01
Кашель вночі: так, n (%)	2 (9,5)	12 (44,4)	<0,05
Кашель вдень: так, n (%)	9 (40,9)	28 (87,5)	<0,01
Кашель постійно: так, n (%)	1 (5,3)	9 (31,0)	<0,05
Мокротиння: так, n (%)	4 (17,4)	31 (86,1)	<0,01
ОФВ1, %, Ме [25%;75%]	102,0 [96,0; 112,0]	72,0 [60,5; 88,5]	<0,01
ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	103,0 [95,0; 105,0]	78,0 [63,0; 92,5]	<0,01
ПШ видох, %, Ме [25%;75%]	96,5 [89,0; 103,8]	71,0 [56,0; 85,0]	<0,01
ОФВ1/ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	94,0 [89,0; 103,0]	85,0 [79,0; 90,5]	<0,01
МВЛ, %, Ме [25%;75%]	104,5 [90,2; 117,5]	82,5 [72,5; 89,5]	<0,01
ПШ _{вдих} , %, Ме [25%;75%]	91,0 [50,0; 95,0]	62,0 [46,0; 86,0]	>0,05
МОШ25, %, Ме [25%;75%]	89,0 [77,2; 95,2]	74,0 [58,0; 87,0]	<0,05
МОШ50, %, Ме [25%;75%]	89,5 [74,8; 95,8]	63,0 [45,0; 80,0]	<0,01
МОШ75, %, Ме [25%;75%]	81,5 [67,5; 88,8]	48,0 [36,0; 77,0]	<0,05
Доза панкреатину/маса тіла, тисОд/кг, Ме [25%;75%]	2,3 [1,3; 4,7]	7,6 [5,8; 9,2]	<0,01

В групі пацієнтів з тяжким перебігом спостерігався найвищий відсоток пацієнтів з двома «тяжкими» мутаціями ($p<0,01$), а також достовірно вища частота виявлення вторинного ХБ ($p=0,01$), вторинного обструктивного бронхіту ($p=0,05$), ХБЛП ($p<0,01$), деформація дистальних відділів пальців по типу «барабанних паличок» ($p<0,01$), ДН у періоди загострень та ремісії ($p<0,01$), бронхоектазів ($p<0,01$), легеневої гіпертензії ($p<0,01$), остеопорозу ($p=0,02$), меконіального ілеусу

($p=0,04$), пневмосклерозу ($p<0,01$), АБЛА ($p=0,01$), ГРБ ($p=0,01$), синьогнойної інфекції ($p<0,01$).

Крім того, пацієнти з тяжким перебігом характеризувалися вищою частотою виявлення як кашлю вночі ($p=0,01$), так і кашлю вдень ($p<0,01$), постійного кашлю ($p=0,03$) та виділення мокроти при цьому ($p<0,01$). Серед пацієнтів з тяжким перебігом переважала мутація типу F508del ($p<0,01$), статистичні відмінності у співвідношенні гомозигот та компаунд-гетерозигот не реєструвалися. У осіб зазначеної групи зафіксовано достовірно нижчий ІМТ ($p<0,01$), Z-score відхилення ІМТ ($p=0,02$) (рис 3.13), показники ФЗД ($p<0,01$ для більшості показників) (рис. 3.14) та співвідношення дози панкреатину у гастрорезистентних гранулах до маси тіла ($p<0,01$).

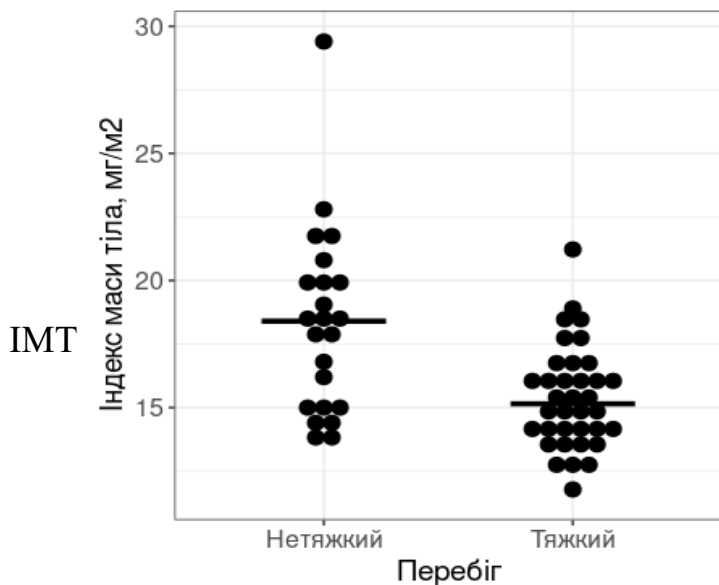


Рис. 3.13. Взаємозв'язок між тяжким перебігом захворювання та у дітей з МВ

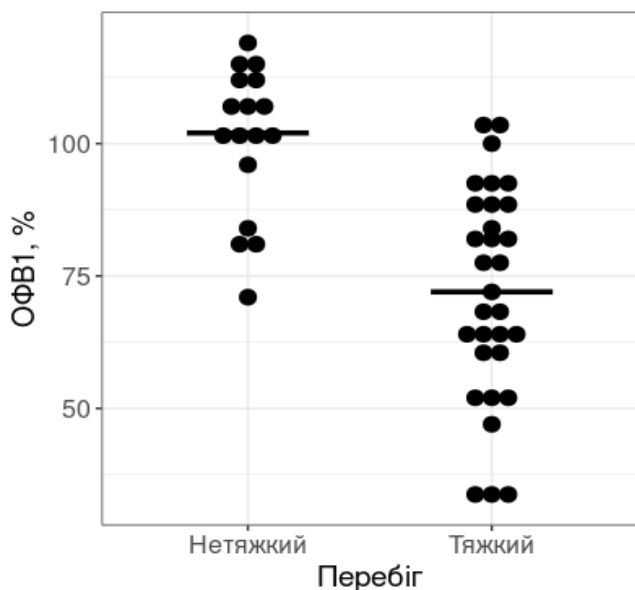


Рис. 3.14. Взаємозв'язок між тяжким перебігом захворювання та ОФВ1 у дітей з МВ

Характеристика найбільш значущих предикторів тяжкого перебігу захворювання за результатами логістичного регресійного аналізу наведені в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Предиктори тяжкого перебігу МВ у дітей

Предиктор	ВШ (95% ДІ)	p-value	AUC (95% ДІ)	Se	Sp
Наявність мутації F508del	17,11 (4,48-87,16)	<0,01	0,76 (0,65-0,87)	0,92	0,61
Поєднання двох «тяжких» мутацій	25,14 (6,44-132,14)	<0,01	0,81 (0,70-0,91)	0,92	0,70
Тяжка ПН	16,50 (4,01-113,69)	<0,01	0,76 (0,66-0,86)	0,61	0,91
БЕН	7,78 (2,42-28,02)	<0,01	0,72 (0,60-0,84)	0,83	0,61
Хронічна бронхолегенева патологія	45,50 (7,70-879,23)	<0,01	0,77 (0,66-0,88)	0,97	0,57
Бронхоектази	45,50 (7,70-879,23)	<0,01	0,77 (0,66-0,88)	0,97	0,57
Хронічна синьогнійна інфекція	22,50 (5,95-115,00)	<0,01	0,82 (0,72-0,92)	0,77	0,87
АБЛА	6,68 (1,61-45,92)	<0,05	0,65 (0,55-0,75)	0,39	0,91
ГРБ	7,00 (1,55-50,55)	<0,05	0,69 (0,56-0,82)	0,52	0,87
Пневмофіброз	9,39 (2,29-64,34)	<0,05	0,69 (0,59-0,79)	0,47	0,91
ДН в період загострення	10,50 (2,56-71,91)	<0,01	0,71 (0,60-0,81)	0,50	0,91
Остеопороз	5,25 (1,25-36,29)	<0,05	0,62 (0,53-0,72)	0,33	0,91

З урахуванням результатів проведеного логістичного регресійного аналізу, найбільш значущими предикторами тяжкого перебігу захворювання виявилися: хронічна бронхолегенева патологія (ВШ=45,50; 95,0 % ДІ (7,70-879,23); наявність бронхоектазів (ВШ=45,50; 95 % ДІ (7,70-879,23); поєднання двох «тяжких» мутацій (ВШ=25,14; 95,0 % ДІ (6,44-132,14); наявність хронічної синьогнійної інфекції (ВШ=22,50; 95,0 % ДІ (5,95-115,00); наявність мутації F508del (ВШ=17,11; 95,0 % ДІ (4,48-87,16); тяжка панкреатична недостатність (ВШ=16,50; 95,0 % ДІ (4,01-113,69);

ДН в період загострення (ВШ=10,50; 95 % ДІ (2,56-71,91); пневмофіброз (ВШ=9,39; 95 % ДІ (2,29-64,34); БЕН (ВШ=7,78; 95,0 % ДІ (2,42-28,02); ГРБ (ВШ=7,00; 95,0 % ДІ (1,55-50,55); АБЛА (ВШ=6,68; 95,0 % ДІ (1,61-45,92) та остеопороз (ВШ=5,25; 95 % ДІ (1,25-36,29) (табл. 3.14) [3].

Згідно результатам ROC-аналізу, найбільш впливовими предикторами тяжкого перебігу захворювання були наявність хронічної синьогнійної інфекції (чутливість – 77,0%, специфічність – 87,0%) та поєднання двох «тяжких» мутацій (чутливість – 92,0%, специфічність – 70,0%), що мали значення площі під ROC-кривою більше 0,8 [3].

Висновок за розділом

Таким чином, тяжкість ураження як травної, так і бронхолегеневої системи у хворих на МВ залежить від виду мутацій в гені CFTR. Виявлення предикторів тяжкості захворювання може надати більш точний прогноз його перебігу, що визначить тактику ведення пацієнтів та попередить розвиток ускладнень.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях: [3], [92].

РОЗДІЛ 4

СТАН РЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ ДО ГІПЕРТОНІЧНИХ РОЗЧИНІВ ХЛОРИДУ НАТРІЮ

Для визначення індивідуальної переносимості інгаляцій ГРХН використовували протокол дослідження, запропонований E.P. Dellon et al. [2, 6]. Було проведено порівняння результатів протоколу дослідження дітей з МВ з пацієнтами з ХБ без МВ, а також зі здоровими дітьми.

У пацієнтів з МВ протокол дослідження застосовували двічі – при загостренні та протягом ремісії захворювання, а у дітей груп порівняння – один раз.

Показники ФЗД по групах до проходження протоколу дослідження представлені у табл. 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1

Показники ФЗД дітей з МВ перед протоколом дослідження

Параметр	Період загострення	Період ремісії	p
ОФВ1, %, Ме [25%;75%]	83,0 [69,0; 92,0]	90,0 [79,5; 102,0]	<0,05
ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	87,5 [71,0; 96,0]	95,0 [80,0; 101,5]	<0,05
МОШ 25, %, Ме [25%;75%]	78,5 [70,5; 94,5]	89,5 [79,0; 101,0]	>0,05
МОШ 50, %, Ме [25%;75%]	74,5 [56,5; 89,5]	89,5 [73,0; 98,0]	<0,05
МОШ 75, %, Ме [25%;75%]	61,5 [45,0; 87,0]	76,0 [59,0; 89,0]	>0,05
FeNO, ppb, Ме [25%;75%]	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	>0,05

Як свідчать результати вихідної спірометрії, у пацієнтів з МВ у період загострення та ремісії захворювання показники ФЗД відрізнялись. Так, у періоді загострення середні значення ОФВ1 були достовірно нижчими, ніж у періоді ремісії (83,0 [69,0; 92,0] % проти 90,0 [79,5; 102,0] % відповідно; $p < 0,05$). Також достовірно відрізнялись показники ФЖЄЛ (87,5 [71,0; 96,0] % проти 95,0 [80,0; 101,5] % відповідно; $p < 0,05$) та МОШ 50 (74,5 [56,5; 89,5] % проти 89,5 [73,0; 98,0] %

відповідно; $p < 0,05$). Інші досліджувані параметри ФЗД, а також показники FeNo дітей з МВ в період загострення та ремісії достовірних відмінностей не мали.

При порівнянні показників ФЗД дітей з МВ в період ремісії та дітей груп порівняння і контролю (табл. 4.2) виявлені достовірні відмінності середніх значень ОФВ1 (95,0 [80,0; 101,5] % проти 89,0 [79,0; 95,0] % та 95,0 [89,0; 107,0] % відповідно; $p < 0,05$). Інші досліджувані параметри достовірних відмінностей не мали. Показники FeNO у пацієнтів з МВ (7,0 [6,0; 8,0 ppb] були достовірно нижчими за показники дітей з ХБ (9,0 [8,0; 11,0] ppb) та здорових дітей (9,0 [8,0; 11,0] ppb; $p < 0,001$).

Таблиця 4.2

Показники ФЗД дітей перед протоколом дослідження

Параметр	Діти з МВ у періоді ремісії (n=40)	Діти з ХБ (n=14)	Здорові діти (n=21)	p
ОФВ1, %, Me [25%;75%]	90,0 [79,5; 102,0]	89,0 [79,0; 95,0]	95,0 [89,0; 107,0]	>0,05
ФЖЄЛ, %, Me [25%;75%]	95,0 [80,0; 101,5]	90,5 [79,0; 95,0]	97,0 [92,0; 104,5]	<0,05
ПШ _{вид} , Me [25%;75%]	85,0 [77,0; 94,0]	73,0 [51,0; 86,0]	74,0 [68,0; 85,0]	<0,1
FeNO, ppb, Me [25%;75%]	7,0 [6,0; 8,0]	9,0 [8,0; 11,0]	9,0 [8,0; 10,0]	<0,001

Порівняльна оцінка показників 3-х груп представлена за критеріями множинного порівняння – параметричним дисперсійним аналізом ANOVA і непараметричним Краскела-Уоліса.

Відповідно результатам протоколу дослідження, ГРБ до ГРХН в основній групі в період загострення спостерігалася у 17 (42,5%) хворих на МВ (9 хлопців (52,9%) та 8 дівчат (47,1%); ($p > 0,05$)), а в період ремісії – у 10 дітей (25,0%) [6]. У групі пацієнтів з ХБ ГРБ на ГРХН зафіксовано у 3 дітей (21,4%), серед яких було 2 хлопці (75,0%) та 1 дівчина (25,0%), а у групі здорових осіб – у 2 дітей (9,5%), в т.ч.

у 1 хлопця (50,0%) та 1 дівчини (50,0%). Клінічними ознаками ГРБ у дітей були спастичний кашель під час інгаляцій ГРХН, утруднення дихання та аускультативні симптоми бронхоспазму [6]. При проведенні протоколу клінічні ознаки ГРБ фіксували лише під час інгаляції ГРХН (3% та 7% NaCl) (табл. 4.3), оскільки на 0,9% NaCl клінічних ознак ГРБ не було зафіксовано в жодній з груп (табл. 4.4).

Таблиця 4.3

Клінічні прояви ГРБ у дітей під час проведення протоколу дослідження з 3% та 7% розчином NaCl

Прояви	ГРХН	Діти з МВ (ремісія) (n=40)	Діти з ХБ (n=14)	Здорові діти (n=21)	p
Спастичний кашель під час інгаляції, n (%)	3%	12 (30,0)	4 (28,6)	0 (0,0)	<0,05
	7%	11 (27,5)	4 (28,6)	2 (9,5)	<0,01
Першіння у горлі, n (%)	3%	7 (17,5)	4 (28,6)	0 (0,0)	<0,05
	7%	7 (17,5)	4 (28,6)	0 (0,0)	<0,05
Утруднене дихання, n (%)	3%	3 (7,5)	1 (7,1)	0 (0,0)	<0,1
	7%	7 (17,5)	2 (14,3)	0 (0,0)	>0,05
Аускультативні симптоми бронхоспазму, n (%)	3%	4 (10)	1 (7,1)	0 (0,0)	<0,1
	7%	7 (17,5)	3 (21,4)	2 (9,5)	>0,05

Так, скарги на спастичний кашель та аускультативні симптоми бронхоспазму під час інгаляції 3% розчином NaCl достовірно частіше фіксували у дітей з МВ, тоді як першіння в горлі зазвичай виникало у дітей з ХБ. Крім того, спостерігалася тенденція до частішого розвитку утрудненого дихання під час інгаляції 3% розчином NaCl серед дітей з МВ в порівнянні з контрольною групою та групою порівняння.

Під час проведення інгаляції 7% розчином NaCl спастичний кашель достовірно частіше виникав у дітей з МВ та ХБ (27,5% та 28,6% відповідно) у порівнянні зі здоровими дітьми (9,5%; $p < 0,01$). Аускультативні симптоми бронхоспазму частіше реєструвалися у дітей після інгаляцій 7% розчину NaCl в порівнянні з використанням 3% розчину хлориду натрію (табл. 4.3).

Порівняльним аналізом показників ФЗД після інгаляцій 0,9% розчину NaCl (табл. 4.4) встановлено, що їх значення достовірно не змінювались порівняно з вихідними параметрами у всіх групах.

Таблиця 4.4

Показники ФЗД дітей після інгаляції 0,9 % розчином NaCl

Параметр	Діти з МВ (ремісія) (n=40)	Діти з ХБ (n=14)	Здорові діти (n=21)	p
ОФВ1, %, Ме [25%;75%]	92 [81; 100,0]	89,5 [81,0; 97,0]	95,0 [89,0; 108,0]	>0,05
ФЖЄЛ, %, Ме [25%;75%]	93,5 [82,5; 104,0]	89,5 [84,0; 100,0]	99,0 [94,0; 105,0]	<0,1
Відхилення ОФВ1 від початкового, %, Ме [25%;75%]	0,0 [-2,1; 1,5]	1,5 [-1,2; 4,2]	1,7 [-2,2; 3,2]	>0,05
Відхилення ФЖЄЛ від початкового, %, Ме [25%;75%]	0,0 [-2,4;2,3]	4,8 [-2,4;7,5]	0,9 [-1,1;3,3]	>0,05
ПШ _{вид} , лс, Ме [25%;75%]	84,5 [75,0; 91,0]	77,0 [62,0; 83,0]	72,0 [65,0; 85,0]	<0,1

Медіана ОФВ1 в групі пацієнтів з МВ склала 92 [81; 100,0] %, у дітей з ХБ – 89,5 [81,0; 97,0] %, а в групі здорових дітей – 95,0 [89,0; 108,0] % ($p>0,05$). Медіана ФЖЄЛ у дітей з МВ після проведення інгаляції з 0,9% розчином NaCl становила 91,5 [81,0; 101,5] % проти 84,5 [83,0; 97,0]% у дітей з ХБ та 98,0 [92,0; 105,0 %] у здорових дітей ($p<0,01$). Відсоток відхилення ОФВ1 та ФЖЄЛ від початкового значення у дітей з МВ складав 0,0 [-2,1;1,5] та 0,0 [-2,4;2,3] відповідно ($p >0,05$), у дітей з ХБ – 1,5 [-1,2;4,2] та 4,8 [-2,4;7,5] відповідно ($p>0,05$), у групі здорових дітей – 1,7 [-2,2;3,2] та 0,9 [-1,1;3,3] відповідно ($p>0,05$).

Продемонстровано, що після проведення інгаляції 3% розчином NaCl (табл. 4.5) показник ОФВ1 проявляв тенденцію до зниження, а його медіана у дітей з МВ склала 90,5 [74; 99,5] %, в групі порівняння – 83,55 [80,0; 95,0] %, а в групі контролю – 94,0 [88,0; 105,0] % ($p<0,1$). Показники ФЖЄЛ після інгаляції 3%

розчином NaCl були достовірно нижчими у групі з ХБ (84,5 [83,0; 97,0] %) проти 91,5 [81,0; 101,5] % у дітей з МВ та 98,0 [92,0; 105, 0] % у групі здорових дітей ($p < 0,01$). Достовірних відмінностей відсотків відхилення ОФВ1 та ФЖЄЛ від початкового значення в групах дослідження не зареєстровано.

Таблиця 4.5

Показники ФЗД дітей після інгаляції 3% та 7% розчином NaCl

Параметр	ГРХН	Діти з МВ (ремісія) (n=40)	Діти з ХБ (n=14)	Здорові діти (n=21)	p
ОФВ1, %, Me [25%;75%]	3%	90,5 [74; 99,5]	83,55 [80,0; 95,0]	94,0 [88,0; 105,0]	<0,1
	7%	87,5 [74,0; 100,0]	80,5 [78,0; 93,0]	96,0 [84,0; 101,0]	<0,05
ФЖЄЛ, %, Me [25%;75%]	3%	91,5 [81,0; 101,5]	84,5 [83,0; 97,0]	98,0 [92,0; 105,0]	<0,01
	7%	91,5 [83,5; 101,0]	82,0 [77,0; 95,0]	97,0 [90,0; 102,0]	<0,01
Відхилення ОФВ1 від початкового, %, Me [25%;75%]	3%	-2,1 [-7,1;0,4]	-2,6 [-6,6;1,1]	0,0 [-2,2;1,1]	>0,05
	7%	-2,2 [-9,5;1,6]	-4,8 [-8,2;-1,1]	-3,3 [-6,3;0,9]	>0,05
Відхилення ФЖЄЛ від початкового, %, Me [25%;75%]	3%	-1,5 [-7,2;2,3]	-1,7 [-6,3;5,1]	0,9 [-2,5;3,0]	>0,05
	7%	-0,5 [-9,1;3,9]	-3,6 [-8,4;2,2]	-0,9 [-5,3;3,4]	>0,05
ПШ _{вид} , лс, Me [25%;75%]	3%	79,5 [66,0; 90,0]	77,0 [63,0; 78,0]	70,0 [62,0; 85,0]	>0,05
	7%	85,0 [65,0; 92,0]	73,0 [63,0; 77,0]	73,0 [60,0; 82,0]	>0,05

Результатами аналізу показників ФЗД після проведення інгаляції з 7% розчином NaCl встановлено, що медіани ОФВ1 достовірно відрізнялись в групах дослідження: найнижче значення показника зареєстровано в групі дітей з ХБ (80,5

[78,0; 93,0] %), тоді як в групі пацієнтів з МВ медіана ОФВ1 склала 87,5 [74,0; 100,0] %, а в групі контролю – 96,0 [84,0; 101,0] % ($p < 0,05$). Показники ФЖЄЛ після інгаляції 7% розчином NaCl також були достовірно нижчими у групі пацієнтів з ХБ (82,0 [77,0; 95,0] %) проти 91,5 [83,5; 101,0] % у дітей з МВ та 97,0 [90,0; 102,0] % у групі здорових дітей; $p < 0,01$). Достовірних відмінностей відсотків відхилення ОФВ1 та ФЖЄЛ від початкового значення в групах дослідження не зареєстровано.

Таким чином, при порівнянні показників ФЗД у дітей з МВ в період ремісії з відповідними параметрами групи дітей з ХБ не виявлено достовірних відмінностей значень ОФВ1 та ФЖЄЛ, однак у групі пацієнтів з ХБ медіани показників ОФВ1 та ФЖЄЛ після інгаляцій ГРХН були достовірно нижчими ($p < 0,05$), ніж у дітей з МВ.

Клінічний приклад. Пацієнтка Г., 9 років. Діагноз: МВ, тяжкий перебіг (генотип F508del:W1282X). Вторинний хронічний бронхіт, ДН 0. Хронічна синьогнійна інфекція. Білково-енергетична недостатність І ступеня.

Вихідні спірометричні показники – в межах норми (рис. 4.1).

Протокол дослідження

Дата проведення дослідження:	02.08.21
Прізвище, ім'я	Г.
Стать (ч/ж)	Ж
Вік, роки	9
Зріст, м	1,29
Вага, кг	24
ІМТ, м ²	14,1

Показник	од. вим.	знач.	норма	%
ЖЄЛ	л	1.65	1.97	84.00
ФЖЄЛ	л	1.8	1.87	96.00
ОФВ1	л	1.73	1.68	103.00
ОФВ1/ФЖЄЛ	%	105	85	123
ПОС	л/с	3.82	3.79	101
МОС 25	л/с	3.14	3.35	94.00
МОС 50	л/с	2.6	2.27	115
МОС 75	л/с	1.64	1.18	139

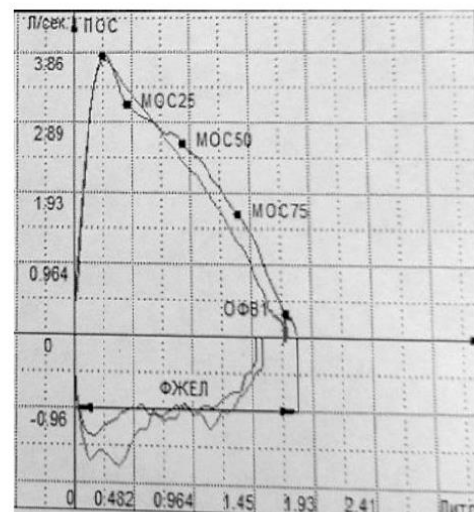


Рис. 4.1. Вихідні спірометричні показники пацієнтки Г., 9 років

Після проведення інгаляцій з 0,9% та 3% розчинами NaCl достовірних відхилень спірометричних показників порівняно з вихідними даними не виявлено (рис. 4.2, 4.3).

Протокол дослідження

Дата проведення дослідження:	02.08.21
Прізвище, ім'я	Г.
Стать (ч/ж)	Ж
Вік, роки	9
Зріст, м	1,29
Вага, кг	24
ІМТ, м ²	14,1

Показник	од. вим.	знач.	норма	%
ЖЄЛ	л	1.67	1.97	84.00
ФЖЄЛ	л	1.66	1.87	88.00
ОФВ1	л	1.54	1.68	92.00
ОФВ1/ФЖЄЛ	%	92.30	85	109
ПОС	л/с	3.21	3.79	85.00
МОС 25	л/с	2.79	3.35	83.00
МОС 50	л/с	2.41	2.27	106
МОС 75	л/с	1.39	1.18	118

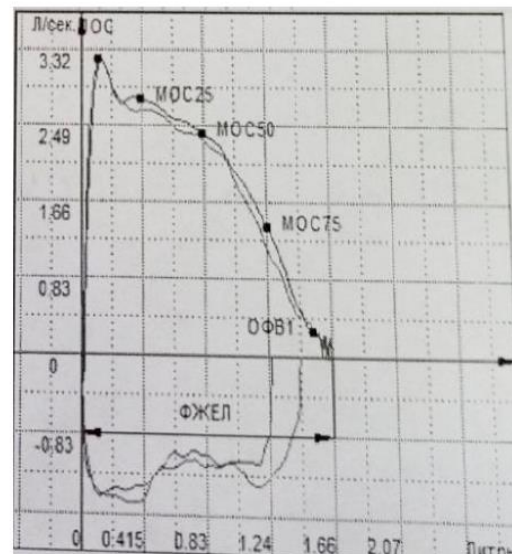


Рис. 4.2. Спірометричні показники після інгаляції 0,9% розчину NaCl пацієнтки Г., 9 років

Протокол дослідження

Дата проведення дослідження:	02.08.21
Прізвище, ім'я	Г.
Стать (ч/ж)	Ж
Вік, роки	9
Зріст, м	1,29
Вага, кг	24
ІМТ, м ²	14,1

Показник	од. вим.	знач.	норма	%
ЖЄЛ	л	1.62	1.97	82.00
ФЖЄЛ	л	1.67	1.87	89.00
ОФВ1	л	1.55	1.68	93.00
ОФВ1/ФЖЄЛ	%	96.10	85	113
ПОС	л/с	3.22	3.79	85.00
МОС 25	л/с	2.79	3.35	89.00
МОС 50	л/с	2.19	2.27	97.00
МОС 75	л/с	1.19	1.18	100

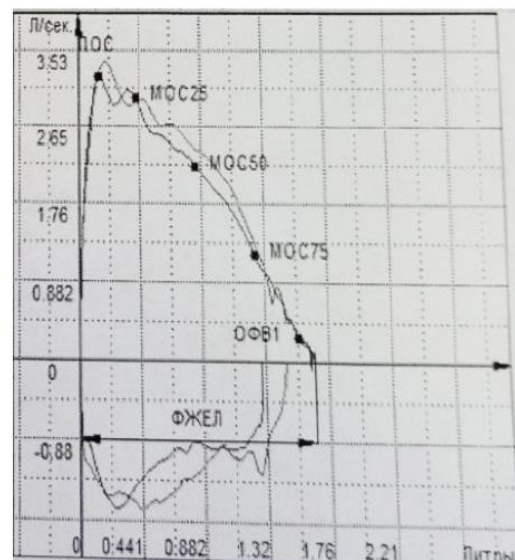


Рис. 4.3. Спірометричні показники після інгаляції 3% розчину NaCl пацієнтки Г., 9 років

Проте після інгаляцій з 7% розчином значення показників ОФВ1 та МОШ 25 зменшилися на 26,2% та 31,9% відповідно, що свідчило про розвиток ГРБ (рис. 4.4).

Протокол дослідження

Дата проведення дослідження:	02.08.21
Прізвище, ім'я	Г.
Стать (ч/ж)	Ж
Вік, роки	9
Зріст, м	1,29
Вага, кг	24
ІМТ, м ²	14,1

Показник	од. вим.	знач.	норма	%
ЖЕЛ	л	1.34	1.97	68.00
ФЖЕЛ	л	1.37	1.87	73.00
ОФВ1	л	1.27	1.68	76.00
ОФВ1/ФЖЕЛ	%	94.80	85	112
ПОС	л/с	2.42	3.79	64.00
МОС 25	л/с	2.16	3.35	64.00
МОС 50	л/с	1.79	2.27	79.00
МОС 75	л/с	1.1	1.18	93.00

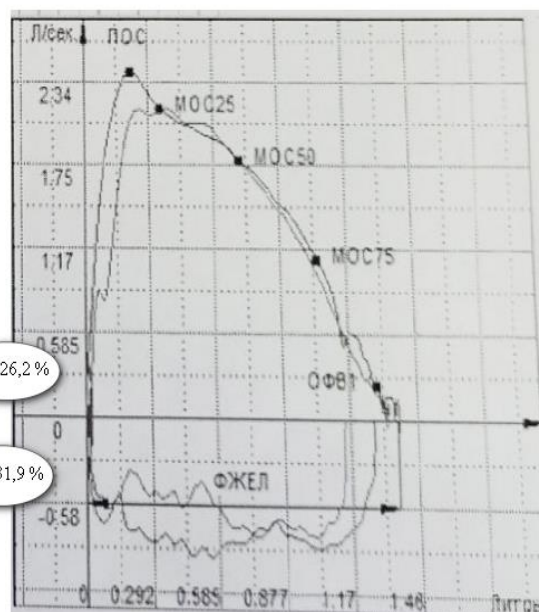


Рис. 4.4. Спірометричні показники після інгаляції 7 % розчину NaCl пацієнтки Г., 9 років

В процесі дослідження встановлені достовірно нижчі показники FeNO у дітей з МВ порівняно з групою порівняння (7,0 [6,0; 8,0] ppb проти 9,0 [8,0; 11,0] ppb) та групою контролю (9,0 [8,0; 11,0] ppb; $p < 0,001$).

Проведено порівняльний аналіз клініко-параклінічної характеристики дітей з МВ в залежності від стану бронхіальної реактивності (табл. 4.6) [6].

Як свідчать отримані нами результати, групи дітей з ГРБ до ГРХН та без неї за віком достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Відповідно даним молекулярно-генетичного дослідження, у дітей з ГРБ до ГРХН частіше спостерігалось поєднання двох «тяжких» мутацій (88,2% проти 47,8%; $p < 0,01$), тоді як у пацієнтів без ГРБ до ГРХН зазвичай виявлялися «легкі» мутації (30,4% проти 0,0%, $p < 0,05$) (рис. 4.2.).

Таблиця 4.6

**Клініко-параклінічна характеристика дітей з МВ в залежності від стану
бронхіальної реактивності**

Параметр		Хворі на МВ з ГРБ до ГРХН (n=17)	Хворі на МВ без ГРБ до ГРХН (n=23)	p
Вік (роки), Me [25%;75%]		12,0 [7,0; 14,0]	13,0 [9,0; 15,0]	p>0,05
Стать	хлопці, n (%)	9 (52,9)	8 (34,8)	p>0,05
	дівчата, n (%)	8 (47,1)	15 (65,2)	
Дві «легкі» мутації або компаунд-генерозиготний стан «легкої» і «тяжкої», n, %		0 (0,0)	7 (30,4)	p<0,05
Дві «тяжкі» мутації, n (%)		15 (88,2)	11 (47,8)	p<0,01
Неідентифікований генотип, n (%)		2 (11,8)	5 (21,7)	p>0,05
Вік встановлення діагнозу, місяці, Me [25%;75%]		6,0 [5,0; 10,0]	24,0 [7,0; 60,0]	p<0,01
Тяжкий перебіг, n (%)		15 (88,2)	10 (43,5)	p<0,01
Вторинний ХБ, n (%)		16 (94,1)	13 (56,5)	p<0,01
Вторинний ХОБ, n (%)		3 (17,6)	0 (0,0)	p<0,05
Бронхоектази, n (%)		16 (94,1)	13 (56,5)	p<0,01
Кількість загострень на рік, Me [25%;75%]		4,0 [2,0; 4,0]	2,0 [0,0; 4,0]	p<0,01
ДН в період загострення, n, %		9 (52,9)	6 (26,1)	p<0,1
Хронічна синьогнійна інфекція, n (%)		12 (70,6)	9 (39,1)	p<0,05
АБЛА, n (%)		14 (82,4)	0 (0,0)	p<0,001
Алергопатологія в анамнезі		4 (23,5)	9 (39,1)	p>0,05
Обтяжений спадковість за алергопатологією		3 (17,6)	10 (43,5)	p>0,05
Рівень загального IgE, МО/мл, Me [25%;75%]		38,0 [27,0; 51,0]	10,0 [6,0; 17,0]	p<0,05

Встановлено, що пацієнти з ГРБ до ГРХН мали більш ранню маніфестацію захворювання та більш несприятливий його перебіг, ніж пацієнти без ГРБ до ГРХН. Так, у групі хворих з ГРБ до ГРХН медіана віку встановлення діагнозу була значно нижчою, ніж у групі без неї та складала 6,0 [5,0; 10,0] міс проти 24,0 [7,0; 60,0] міс ($p < 0,01$). Відповідно тяжкий перебіг захворювання мали 15 (88,2%) дітей з ГРБ до ГРХН та 10 (43,5%) дітей без ГРБ до ГРХН ($p < 0,01$) [6].

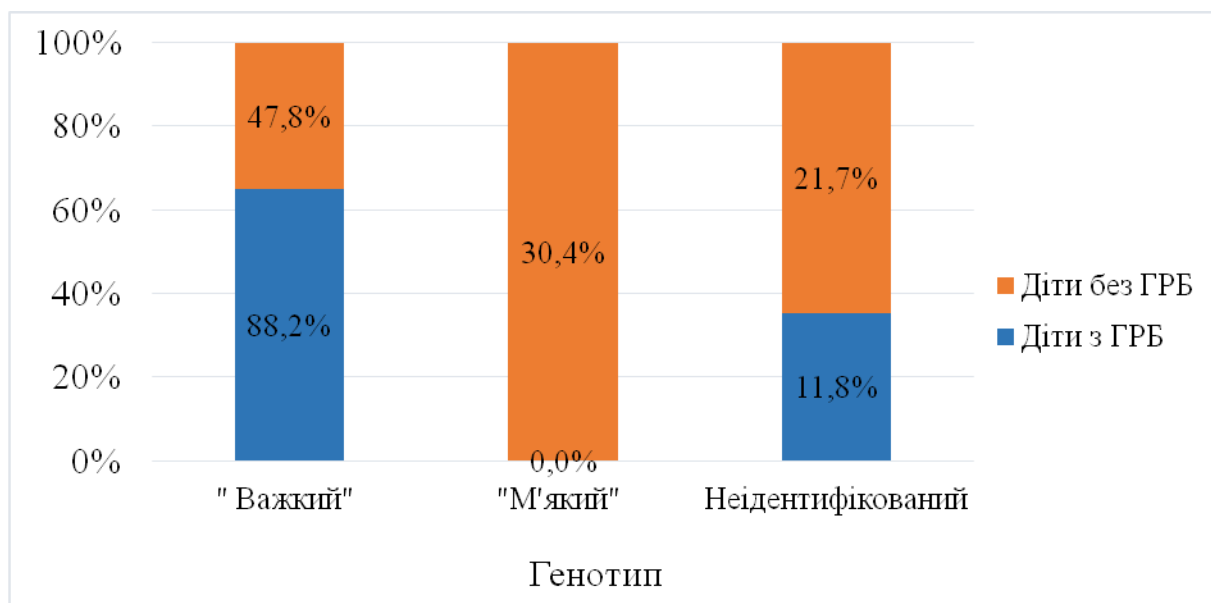


Рис. 4.2. Розподіл дітей за генотипом в залежності від ГРБ до ГРХН

Ураження бронхолегеневої системи у вигляді вторинного хронічного бронхіту було зареєстровано у 16 (94,1%) хворих з ГРБ до ГРХН та 13 (56,5%) хворих без ГРБ до ГРХН ($p < 0,01$). При цьому у 3 (17,6%) пацієнтів з ГРБ до ГРХН було діагностовано вторинний хронічний обструктивний бронхіт [6]. За даними рентгенографії та комп'ютерної томографії легень також були виявлені достовірні відмінності. Так, у хворих з ГРБ до ГРХН порівняно з хворими без ГРБ частіше реєструвалися циліндричні, мішотчасті або змішані бронхоектази (94,1% проти 56,5%, $p < 0,01$) [6]. Кількість загострень хронічного бронхолегеневого процесу протягом року у хворих з ГРБ до ГРХН в 2 рази перевищувала цей показник пацієнтів без ГРБ та складала 4,0 [2,0; 4,0] проти 2,0 [0,0; 4,0] ($p < 0,01$) відповідно. При цьому дихальна недостатність (ДН) в період загострення достовірно частіше

реєструвалася у хворих з ГРБ до ГРХН порівняно з хворими без неї (52,9% проти 26,1%; $p < 0,1$) [6].

За результатами мікробіологічного дослідження, у хворих з ГРБ до ГРХН значно частіше, ніж у хворих без ГРБ виявлялися хронічна колонізація дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* (70,6% проти 39,1%; $p < 0,05$) та алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА) (82,4% проти 0,0%, $p < 0,001$) [6].

Проведений кореляційний аналіз виявив достовірний взаємозв'язок між ГРБ та оптичною щільністю біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* ($r = 0,66$; $p < 0,05$). Встановлено, що у хворих з ГРБ ефективність біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa* була достовірно вищою, ніж у пацієнтів без неї. Так, ОЩ в групі хворих з ГРБ склала 0,04 [0,03; 0,05] проти 0,03 [0,02; 0,04] в групі хворих без ГРБ ($p < 0,05$). При цьому у хворих з ГРБ 71,4% ізолятів мали високу ефективність біоплівкоутворення, а 28,6% – середню, тоді як у пацієнтів без ГРБ 60,0% ізолятів мали слабку ефективність біоплівкоутворення і 40,0% – середню.

Проведений кореляційний аналіз виявив наявність достовірних взаємозв'язків між колонізацією дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* та тяжкістю перебігу захворювання ($r = 0,71$; $p < 0,001$), наявністю бронхоектазів ($r = 0,65$; $p < 0,001$), кількістю загострень на рік ($r = 0,44$; $p < 0,01$), ДН в періоді загострення ($r = 0,32$; $p < 0,05$), наявністю АБЛА ($r = 0,38$; $p < 0,05$) та ГРБ до ГРХН ($r = 0,31$; $p \leq 0,05$) (рис. 4.3) [6].

Не виявлено залежності ГРБ у хворих на МВ з алергопатологією ($r = -0,17$; $p > 0,05$) та обтяженим алергоанамнезом ($r = -0,27$; $p > 0,05$) [6], проте у дітей з ГРБ до ГРХН рівень загального IgE був достовірно вищим, ніж у дітей без ГРБ до ГРХН (38,0 [27,0; 51,0] проти 10,0 [6,0; 17,0] МО/мл; $p < 0,05$), хоча й не перевищував референтних значень [6].

Результати спірометричного дослідження (табл. 4.7) показали, що у хворих з ГРБ до ГРХН порівняно з пацієнтами без ГРБ до ГРХН достовірно не відрізнялися вихідні середні значення ОФВ1 (81,0 [67,0; 88,0] % проти 86,0 [72,0; 102,0] % відповідно; $p > 0,05$) та ФЖЄЛ (86,0 [69,0; 92,0] % проти 88,0 [75,0; 100,0] % відповідно; $p > 0,05$) [6].

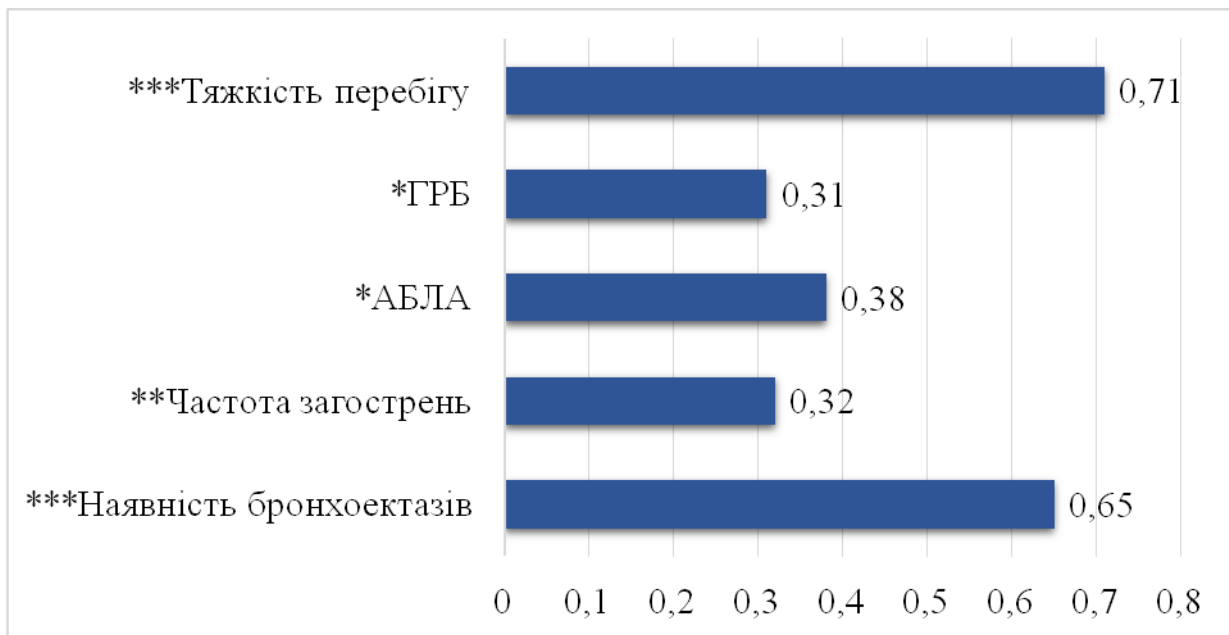


Рис. 4.3. Кореляційна залежність між виявленням *Pseudomonas aeruginosa* у бронхах дітей з МВ та іншими факторами: вказано коефіцієнти кореляції Спірмена (r) та їх статистична значущість (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Проте після інгаляцій ГРХН їх значення значно знижувалися у хворих з ГРБ та практично не змінювалися у пацієнтів без неї. Так, після інгаляцій 3% розчину NaCl ОФВ1 склала 62,0 [60,0; 78,0] % у хворих з ГРБ проти 86,0 [72,0; 101,0] % без ГРБ ($p \leq 0,001$), а після інгаляцій 7% розчину NaCl – 65,0 [58,0; 70,0] % проти 88,0 [73,0; 99,0] % відповідно ($p < 0,001$). ФЖЄЛ після інгаляцій 3% розчину хлориду натрію становила 76,0 [63,0; 86,0] % проти 88,0 [81,0; 104,0] % ($p < 0,005$), а після інгаляцій 7 % розчину NaCl – 66,0 [62,0; 79,0] % проти 89,0 [78,0; 102,0] % відповідно ($p < 0,001$) [6].

Таблиця 4.7

**Функціональна характеристика дітей з МВ в залежності від стану
бронхіальної реактивності**

Параметр		Хворі на МВ з ГРБ до ГРХН (n=17)	Хворі на МВ без ГРБ до ГРХН (n=23)	p
ОФВ1, %, Me [25%;75%]	до інгаляцій	81,0 [67,0; 88,0]	86,0 [72,0; 102,0]	>0,05
	після 3% ГРХН	62,0 [60,0; 78,0]	86,0 [72,0;101,0]	≤0,001
	після 7% ГРХН	65,0 [58,0; 70,0]	88,0 [73,0; 99,0]	<0,001
ФЖЄЛ, %, Me [25%;75%]	до інгаляцій	86,0 [69,0; 92,0]	88,0 [75,0; 100,0]	>0,05
	після 3% ГРХН	76,0 [63,0; 86,0]	88,0 [81,0; 104,0]	<0,005
	після 7% ГРХН	66,0 [62,0; 79,0]	89,0 [78,0; 102,0]	<0,001
МОШ 25, %, Me [25%;75%]	до інгаляцій	71,0 [62,0; 87,0]	85,0 [77,0; 95,0]	<0,05
	після 3% ГРХН	49,5 [45,5; 75,0]	90,0 [76,0; 96,0]	<0,001
	після 7% ГРХН	63,5 [46,5; 73,5]	88,0 [71,0; 95,0]	<0,001
МОШ 50, %, Me [25%;75%]	до інгаляцій	63,0 [46,0; 85,0]	77,0 [73,0; 93,0]	<0,05
	після 3% ГРХН	56,0 [37,0; 69,5]	81,0 [70,0; 92,0]	≤0,001
	після 7% ГРХН	54,5 [41,5; 63,5]	80,0 [72,0; 89,0]	<0,001
МОШ 75, %, Me [25%;75%]	до інгаляцій	46,0 [40,0; 78,0]	75,0 [55,0; 88,0]	<0,05
	після 3% ГРХН	49,5 [31,5; 60,5]	67,0 [54,0; 86,0]	<0,05
	після 7% ГРХН	46,5 [28,5; 55,5]	70,0 [55,0; 87,0]	<0,005
FeNO, ppb, Me [25%;75%]	до інгаляцій	7,0 [6,0; 7,0]	6,0 [6,0; 8,0]	>0,05
	після 3% ГРХН	8,0 [7,0; 9,0]	6,0 [6,0; 8,0]	<0,05
	після 7% ГРХН	9,0 [9,0; 10,0]	6,0 [6,0; 8,0]	<0,001

З використанням ROC-аналізу визначили оптимальне порогове значення ОФВ1 та МОШ 25 для діагностики ГРБ [6]. Так, при використанні 3% розчину NaCl ГРБ діагностується при зниженні ОФВ1 на 7% (чутливість – 88,2%, специфічність – 100,0%, площа під кривою (AUC) – 0,980 (95% ДІ 0,876-1,000) (рис. 4.4, 4.5)) та МОШ 25 на 6% (чутливість – 76,5%, специфічність – 91,3%, площа під кривою (AUC) – 0,839 (95% ДІ 0,688-0,936) (рис. 4.6, 4.7)) [6].

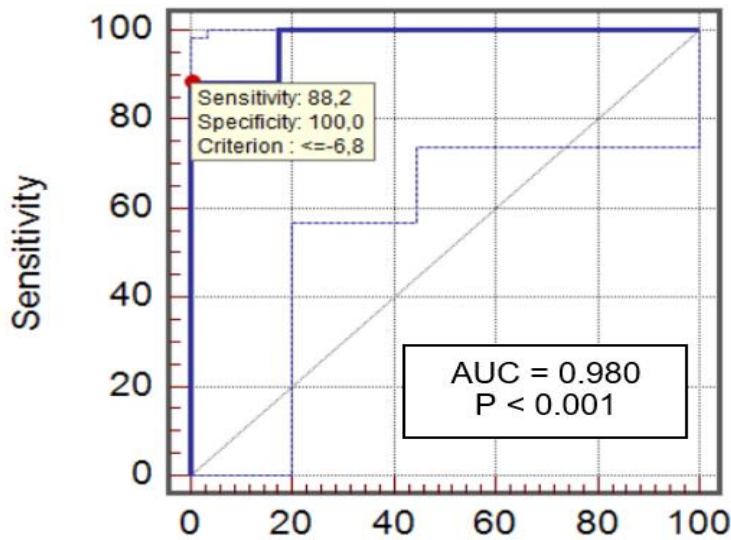


Рис. 4.4. ROC-крива прогнозування розвитку ГРБ за рівнем ОФВ1 при використанні 3% розчину NaCl

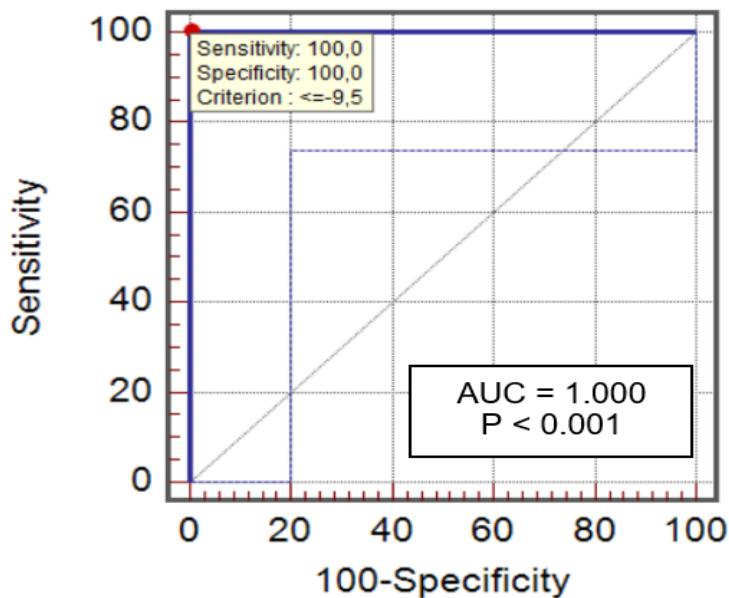


Рис. 4.5. ROC-крива прогнозування розвитку ГРБ за рівнем ОФВ1 при використанні 7% розчину NaCl

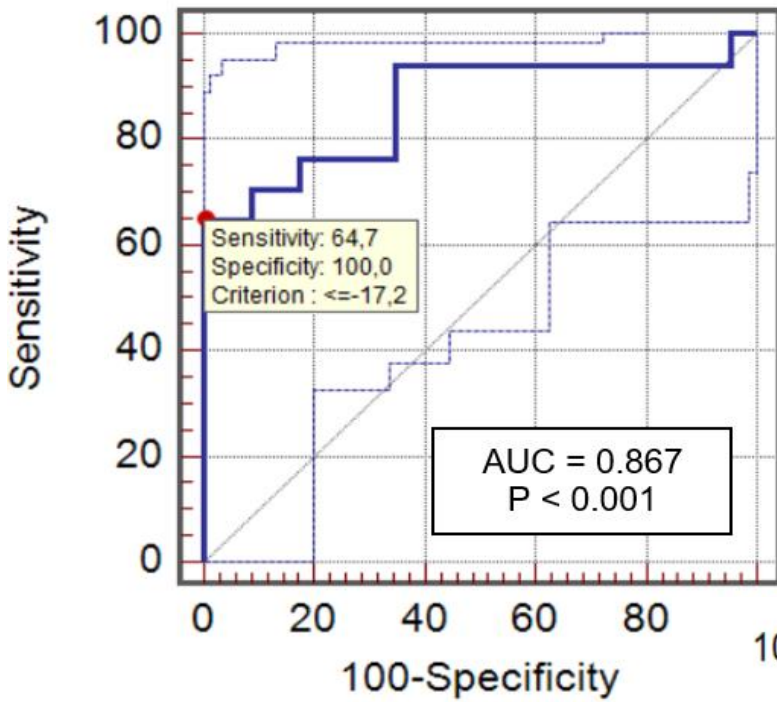
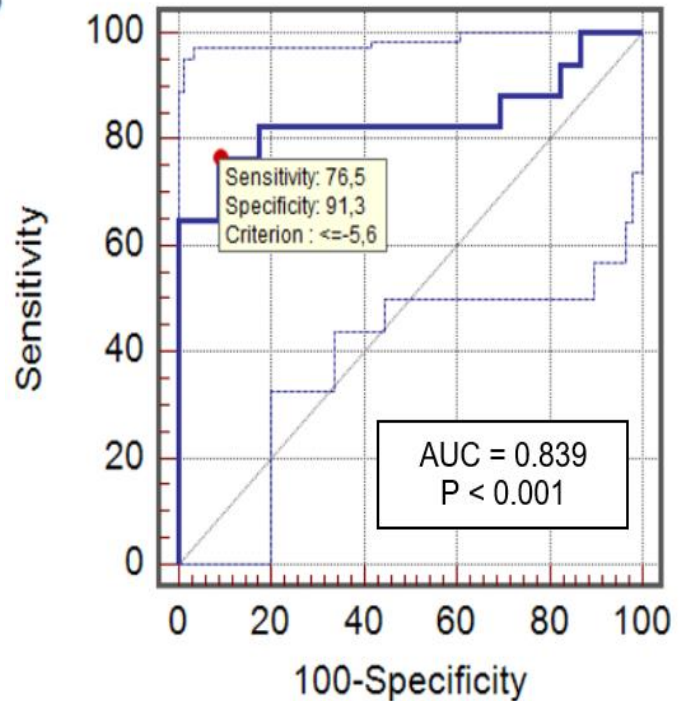


Рис. 4.6. ROC-крива прогнозування розвитку ГРБ за рівнем МОШ 25 при використанні 3% розчину NaCl

Рис. 4.7. ROC-крива прогнозування розвитку ГРБ за рівнем МОШ 25 при використанні 7 % розчину NaCl



При використанні 7% розчину NaCl ГРБ діагностується при зниженні ОФВ1 на 10% (чутливість – 100,0%, специфічність – 100,0%, площа під кривою (AUC) – 1,000 (95% ДІ 0,912-1,000) та МОШ 25 на 17,0% (чутливість – 64,7%, специфічність – 100,0%, площа під кривою (AUC) – 0,867 (95% ДІ 0,722-0,953) [6].

Достовірно відрізнялися і показники швидкості проходження повітря на рівні дрібних (МОШ 25), середніх (МОШ 50) та крупних (МОШ 75) бронхів. Так, хворі з ГРБ до ГРХН порівняно з пацієнтами без ГРБ мали достовірно нижчі вихідні

середні значення показників МОШ 25 (71,0 [62,0; 87,0] % проти 85,0 [77,0; 95,0] % відповідно; $p < 0,05$), МОШ 50 (63,0 [46,0; 85,0] % проти 77,0 [73,0; 93,0] % відповідно; $p < 0,05$) та МОШ 75 (46,0 [40,0; 78,0] % проти 75,0 [55,0; 88,0] % відповідно; $p < 0,05$) [6]. Після інгаляцій 3% та 7% розчину NaCl у хворих з ГРБ спостерігалось достовірне зниження показників МОШ 25 та МОШ 50, що свідчило про звуження дрібних та середніх бронхів [6].

Дослідження рівня FeNO не виявило достовірної різниці його вихідного середнього значення у хворих з ГРБ та без неї [6]. Так, у хворих з ГРБ рівень FeNO склав 7,0 [6,0; 7,0] ppb, у пацієнтів без ГРБ – 6,0 [6,0; 8,0] ppb ($p > 0,05$) [6]. Проте після інгаляцій ГРХН середнє значення цього показника у хворих з ГРБ збільшувалося та було достовірно вищим, ніж у хворих без ГРБ. Так, після інгаляцій 3% розчину NaCl медіана рівня FeNO склала 8,0 [7,0; 9,0] ppb у хворих з ГРБ та 6,0 [6,0; 8,0] ppb у пацієнтів без неї ($p < 0,05$), а після інгаляцій 7% розчину хлориду натрію – 9,0 [9,0; 10,0] ppb проти 6,0 [6,0; 8,0] ppb відповідно ($p < 0,001$) [6].

Отже, результати проведеного дослідження показали, що у період загострення середні показники ОФВ1 були достовірно нижчими, ніж у період ремісії (83,0 [69,0; 92,0] % проти 90,0 [79,5; 102,0] % відповідно; $p < 0,05$). Крім того, також достовірно відрізнялись показники ФЖЄЛ (87,5 [71,0; 96,0] проти 95,0 [80,0; 101,5] відповідно; $p < 0,05$) та МОШ 50 (74,5 [56,5; 89,5] проти 89,5 [73,0; 98,0] відповідно; $p < 0,05$). При цьому показники рівня FeNO у дітей з МВ (7,0 [6,0; 8,0] ppb) були достовірно нижчими за показники пацієнтів з ХБ (9,0 [8,0; 11,0] ppb) та здорових дітей (9,0 [8,0; 11,0] ppb; $p < 0,001$).

Висновок за розділом

Доведено, що ГРБ на ГРХН зустрічається навіть у здорових дітей (9,5%), але частіше – у пацієнтів з хронічною бронхолегеневою патологією (діти з ХБ – 21,4%, діти з МВ – від 25% до 42,5% в залежності від періоду захворювання). Вищезазначене підтверджує той факт, що ГРБ виникає як наслідок хронічного запалення. Клінічними ознаками гіперреактивності бронхів у дітей з муковісцидозом є спастичний кашель під час інгаляцій ГРХН, утруднення дихання,

аускультативні симптоми бронхоспазму, частота яких вища при використанні 7% розчину NaCl [6]. Доведено також, що наявність гіперреактивності бронхів у хворих на муковісцидоз залежить від тяжкості перебігу захворювання, ураження бронхолегеневої системи, хронічної колонізації дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* та АБЛА; при цьому не виявлено залежності ГРБ у хворих на МВ з обтяженим алергологічним анамнезом [6].

Продемонстровано, що ранніми функціональними ознаками ГРБ у дітей з МВ є зниження ОФВ1 на 7% та МОШ 25 на 6% при тестуванні на переносимість 3% розчину NaCl [6].

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях: [6], [11], [110], [127], [128], [134].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ

Метою даного розділу була розробка зручної для застосування у практичній медицині прогностичної шкали, яка дозволяла б прогнозувати розвиток синдрому ГРБ у дітей, хворих на МВ, на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів молекулярно-генетичного дослідження та інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН для призначення персоніфікованого лікування.

Загальний алгоритм створення шкали був наступним:

1) визначення на підставі кореляційного аналізу переліку потенціальних предикторів;

2) проведення ROC-аналізу для оцінки прогностичної значимості кожного предиктора і вибору оптимальних порогових значень для його рівнів (точка відсікання), що забезпечують найкращі операційні характеристики однофакторної моделі (площа під ROC-кривою – AUC, показники чутливості – ЧТ, специфічності – СП, діагностичної ефективності – ДЕ);

3) побудова однофакторних моделей логістичної регресії для оцінки ймовірності підвищеної реактивності бронхів за умов досягнення/наявності (P_{\max}) або не досягнення/відсутності (P_{\min}) визначених на попередньому етапі оптимальних порогових значень предиктора;

4) для підвищення ефективності прогнозу – застосування багатфакторного підходу до оцінки ймовірності підвищеної реактивності бронхів, що враховує сукупну дію кількох факторів. З цією метою спочатку для кожного предиктора (за умови досягнення порогового рівня) обчислено прогностичний коефіцієнт (ПК) за методикою Вальда, заснованою на формулі Байеса, та міра інформативності Кульбака;

5) для визначення критичних рівнів ймовірності підвищеної реактивності бронхів, що враховує сукупну дію кількох предикторів, обчислювали суму балів (Σ ПК) для кожного спостереження (пацієнта), яка, в свою чергу, виступала в якості предиктора для рівняння логістичної регресії, а залежна змінна залишалась тією ж (ГРБ є, ГРБ – немає):

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad z = B_0 + B_1 \times x$$

де B_0, B_1 – розраховані коефіцієнти рівняння регресії;

x – сума балів (Σ ПК) у конкретного пацієнта;

P – теоретична ймовірність ГРБ;

б) визначення порогових значень сумарного балу (за побудованою регресією) для класифікації ймовірності підвищеної реактивності бронхів за 3-4 градаціями (від низької до високої - дуже високої). Критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику ГРБ вважали значення обчисленої ймовірності P понад 0,50 або 50 %;

7) перевірка ефективності моделі шляхом порівняння фактичної і прогнозованої частоти ГРБ в групах пацієнтів з сумарним балом менше або більше порогового за показниками чутливості, специфічності і діагностичної ефективності.

Враховуючи існуючі на практиці обмеження в доступності отримання необхідних даних про перебіг хвороби у пацієнта (часові, вікові, потреба у спеціальному обладнанні тощо), було розраховано декілька варіантів моделей.

Попередньо було проаналізовано 72 прогностичних показника, що можуть впливати на переносимість інгаляційної терапії у хворих на МВ. Надалі на підставі проведеного кореляційного та ROC - аналізу малоінформативні ознаки було виключено з роботи, а найбільш вагомими предикторами формування ГРБ увійшли до прогностичної таблиці (табл. 5.1).

Діагностично значущими предикторами ГРБ у хворих на МВ виявилися: вік установлення діагнозу МВ ≤ 10 місяців; наявність 2 «тяжких» мутацій; більше 2 загострень захворювання на рік; сухий приступоподібний кашель у періоді ремісії; наявність бронхоектазів за даними КТ ОГК і гнійного мокротиння; хронічна синьогнійна інфекція; АБЛА.

Таблиця 5.1

Показники оцінки ймовірності синдрому ГРБ у досліджуваних дітей залежно від основних факторів

Фактор	ROC-аналіз			Логістична регресія		Оцінка інформативності	
	Точка відсікання	AUC	ЧТ/ СП/ ДЕ (%)	P _{min} / P _{max}	p	ПК	I / ранг
<i>Клініко-анамнестичні та генетичні предиктори</i>							
Вік установлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	0,744	82,4/ 65,2/ 72,5	0,167/ 0,636	0,002	4	0,95/ 11
Дві «тяжкі» мутації	Так	0,702	88,2/ 52,2/ 67,5	0,143/ 0,577	0,006	3	0,61/ 16-17
Кількість загострень на рік	> 2	0,739	64,7/ 73,9/ 70,0	0,261/ 0,647	0,014	4	0,77/ 14
Сухий приступоподібний кашель у періоді ремісії	Так	0,678	52,9/ 82,6/ 70,0	0,296/ 0,811	0,017	5	0,89/ 12-13
Бронхоектази за даними КТ ОГК	Так	0,688	94,1/ 43,5/ 65,0	0,091/ 0,552	0,005	2	0,38/ 20
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	Так	0,708	76,5/ 65,2/ 70,0	0,211/ 0,619	0,008	3	0,63/ 15
Хронічна синьогнійна інфекція	Так	0,657	70,6/ 60,9/ 65,0	0,263/ 0,571	0,046	3	0,47/ 19
АБЛА	Так	0,912	82,4/ 100/ 92,5	0,115/ 1,00	<0,001	16	6,18/ 2-3
<i>Клінічні симптоми під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН</i>							
3% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	0,676	35,3/ 100/ 72,5	0,324/ 1,00	<0,001	12	1,81/ 9
3% NaCl – першіння у горлі	так	0,714	47,1/ 95,7/ 75,0	0,290/ 0,889	<0,001	10	2,14/ 8
7% NaCl – значне посилення вологого кашлю	так	0,731	52,9/ 82,6/ 70,0	0,296/ 0,692	0,017	5	0,89/ 13-14

Продовження табл. 5.1

7% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	0,794	58,8/ 100/ 82,5	0,233/ 1,00	<0,001	14	3,76/ 5
7 % NaCl – першіння у горлі	так	0,818	94,1/ 69,6/ 80,0	0,059/ 0,696	<0,001	5	1,59/ 10
<i>Дані спірометрії при виконанні інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН</i>							
3% NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 7 % і більше	0,980	82,4/ 100/ 92,5	0,115/ 1,00	<0,001	16	6,18/ 2-3
7% NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 10 % і більше	1,00	100/ 100/ 100	0,0/ 1,00	<0,001	16	7,12/ 1
3% NaCl – FeNO	>6	0,694	88,2/ 52,2/ 67,5	0,143/ 0,577	0,006	3	0,61/ 17-18
7% NaCl – FeNO	>8	0,909	82,4/ 87,0/ 85,0	0,130/ 0,824	<0,001	8	2,77/ 7
3% NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 6 % і більше	0,839	76,5/ 91,3/ 85,0	0,160/ 0,867	<0,001	9	3,05/ 6
7% NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 17 % і більше	0,867	64,7/ 100/ 85,0	0,207/ 1,00	<0,001	15	4,47/ 4

Примітки:

1) AUC – площа під ROC-кривою; 2) P_{min}/P_{max} – ймовірність підвищеної реактивності бронхів за умов відсутності / наявності заданого фактору; 3) ЧТ/ СП/ ДЕ – чутливість/ специфічність/ діагностична (прогностична) ефективність; 4) p – рівень статистичної значущості показників (за моделлю логістичної регресії); 5) ПК – прогностичний коефіцієнт; 6) I – коефіцієнт інформативності фактору ризику (за Кульбаком).

В групі клінічних симптомів, що виникають під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН (3% та 7% NaCl), діагностично значущими були: першіння у горлі, значне посилення вологого кашлю, поява сухих свистячих

хрипів в легенях при аускультатії. Дані спірометрії при виконанні інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН підтверджували достовірність прогнозу.

При побудові однофакторних моделей логістичної регресії встановлено, що ймовірність ГРБ у хворих на МВ зростає до 0,811 або 81,1% (ймовірність висока) за наявності сухого приступоподібного кашлю у періоді ремісії; в інших випадках (відсутність або інший характер кашлю) ризик становить 0,296 або 29,6% (табл. 5.1). Наявність гнійного мокротиння у дитини при загостренні захворювання також може свідчити про підвищену бронхіальну реактивність ($P_{\max}=0,619$), однак за відсутності цієї ознаки ймовірність також зберігається значною ($P_{\min}=0,211$), що пояснюється її залежністю від інших факторів. Крім того, операційні характеристики прогностичної цінності зазначених критеріїв (AUC, чутливість, специфічність) здебільшого відповідають середнім (AUC 0,6-0,7) або добрим (AUC 0,7-0,8) оцінкам, а їх діагностична/прогностична ефективність (точність прогнозу) не перевищує 70%.

Максимальну ймовірність ($P_{\max}=1,0$) ГРБ і відмінні характеристики прогностичної цінності критерію (AUC у діапазоні 0,9-1,0) мали наступні показники: наявність у хворих АБЛА (AUC=0,912, ДЕ=92,5%), зниження ОФВ1 після інгаляції 3% розчину NaCl на 7% від початкового рівня і більше (AUC=0,980, ДЕ=92,5 %), а при використанні 7% розчину NaCl – на 10% і більше (AUC=1,0, ДЕ=100 %). Це дозволяє використовувати вказані критерії як прогностичні маркери ГРБ, що можуть потребувати превентивного призначення β_2 -агоністів короткої дії на період лікування ГРХН у дітей з МВ.

Варто зауважити, що при відсутності АБЛА ймовірність ГРБ у хворого на МВ залишається вищою за 10% ($P_{\min}=0,115$). У таких випадках для зменшення невизначеності доцільно додатково враховувати ще 1-2 критерії. Зокрема, за умов відсутності АБЛА і кількості загострень МВ < 2 разів на рік $P_{\min}=0,056$, а при відсутності ще одної ознаки – сухого або малопродуктивного кашлю на момент загострення – $P_{\min}=0,042$ (тобто менше 5 %).

На підставі багатофакторного підходу до оцінки ймовірності ГРБ, що

враховує сукупну дію кількох факторів, найвищу інформативність для прогнозування гіперреактивності мали наступні вищеописані показники (які можуть бути самостійними критеріями): наявність у хворих АБЛА ($I=6,18$), зниження ОФВ1 на 7% і більше від початкового рівня після інгаляції 3% розчину NaCl ($I=6,18$) та на 10% і більше після інгаляції 7% розчину NaCl ($I=7,12$) з прогностичними коефіцієнтами 16 балів. За ранговим упорядкуванням коефіцієнтів Кульбака інших показників найбільш інформативними були клінічні та спірометричні дані інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН, особливо при застосуванні 7% розчину NaCl: зниження МОШ25 (показнику швидкості проходження повітря на рівні дрібних бронхів) на 17% і вище від початкового рівня ($I=4,47$), поява сухих свистячих хрипів в легенях при аускультатії ($I=3,76$), підвищення рівня FeNO >8 % від початкового рівня ($I=2,77$). Інформативність клініко-анамнестичних даних для прогнозування в цілому не перевищувала 0,95 ум. од.

Враховуючи існуючі на практиці обмеження в доступності отримання необхідних даних про перебіг хвороби у пацієнта (часові, вікові, потреба у спеціальному обладнанні тощо), було розраховано декілька варіантів моделей.

Модель 1 – оцінка ймовірності ГРБ за сумою балів ПК клініко-анамнестичних та генетичних предикторів, крім АБЛА (табл. 5.1) з коефіцієнтами $B_0 = -2,6995$; $B_1 = 0,1557$. Адекватність моделі логістичної регресії фактичним даним у цілому оцінювалась за критерієм Пірсона $\chi^2 = 13,83$ ($p < 0,001$), значущість коефіцієнтів регресії B_0 , B_1 – за критерієм Вальда $\chi^2 = 7,75$ ($p = 0,005$) і $\chi^2 = 9,0$ ($p = 0,003$) відповідно (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники моделей логістичної регресії для оцінки ймовірності ГРБ у хворих на МВ за сумарним балом ПК окремих факторів

Модель – фактори	Коефіцієнти рівняння логістичної регресії		Статистична значущість коефіцієнтів регресії (p) *		Адекватність моделі **
	B ₀	B ₁	B ₀	B ₁	
1 – Клініко-анамнестичні, генетичні	-2,6995	0,1557	0,005	0,003	13,83 (p<0,001)
2 – Клінічні дані інгаляційних проб з 3% і 7% концентраціями розчину NaCl	-3,0643	0,2905	0,001	0,005	32,68 (p<0,001)
3 – Дані моделей 1 і 2	-5,0421	0,1747	0,006	0,006	32,03 (p<0,001)
4 – Дані спірометрії інгаляційних проб з 3% і 7% концентраціями розчину NaCl	-3,5939	0,3077	0,003	0,007	35,79 (p<0,001)
5 – Дані моделей 3 і 4	-20,93	0,5554	<0,001	<0,001	53,94 (p<0,001)

Примітки: * – за критерієм Вальда χ^2 ; ** – за критерієм Пірсона χ^2

За допомогою даного рівняння були обчислені теоретичні значення ймовірності ГРБ для кожного пацієнта (рис. 5.1).

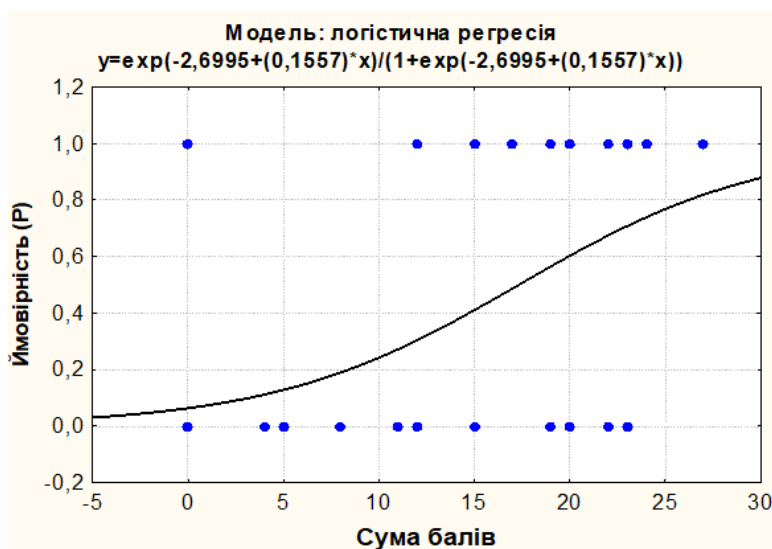


Рис. 5.1. Залежність теоретичної ймовірності ГРБ від сумарного балу ПК, розрахованого за клініко-анамнестичними і генетичними даними (модель 1)

Аналіз розподілу розрахованих теоретичних ймовірностей ГРБ за моделлю 1 показав, що високий ризик ($p > 0,5$ або $> 50\%$) гіперреактивності прогнозується, якщо Σ ПК за 8 складовими дорівнює або перевищує 17 балів. При мінімальній сумі балів (Σ ПК = 0) ймовірність ГРБ дорівнює $P = 0,063$, при максимальній (Σ ПК = 27) – $P = 0,818$. Відповідна класифікація пацієнтів з МВ на групи щодо ризику розвитку ГРБ на ГРХН була наступною: при Σ ПК ≤ 9 балів ризик ГРБ низький ($P \leq 0,25$), при $10 \leq \Sigma$ ПК ≤ 16 балів – помірний ($P \leq 0,5$), при Σ ПК ≥ 17 балів – високий ($P > 0,50$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Класифікація пацієнтів на групи ризику при використанні
математичних моделей оцінки ймовірності ГРБ за сумарним балом ПК
окремих факторів**

Модель – фактори	Min/ max Σ ПК	P_{\min} / P_{\max}	Ступінь ризику при сумарному балі ПК		
			низький ($P \leq 0,25$)	помірний ($P \leq 0,5$)	високий ($P > 0,5$)
1 – Клініко-анамнестичні, генетичні	0/ 27	0,063/ 0,818	0 - 9	10 - 16	≥ 17
2 – Клінічні дані інгалаційних проб з 3% і 7% концентраціями розчину NaCl	0/ 46	0,045/ 1,00	0 - 6	7 - 10	≥ 11
3 – Дані моделі 1 і 2	0/ 73	0,006/ 1,00	0 - 22	23 - 29	≥ 30
4 – Дані спірометрії інгалаційних проб з 3% і 7% концентраціями розчину NaCl	0/ 35	0,027/ 0,999	0-7	8-11	≥ 12
5 – Дані моделей 3 і 4	0/ 108	$< 0,001 / 1,00$	0-35	36-37	≥ 38

Примітка: P_{\min} / P_{\max} – ймовірність підвищеної реактивності чутливості бронхів при Σ ПК=0 / при максимальній Σ ПК

Оцінка операційних характеристик моделі 1 з використанням ROC-аналізу також продемонструвала добрі показники прогнозування ГРБ за сукупністю клініко-анамнестичних і генетичних показників: площа під ROC-кривою $AUC = 0,812$

(95% ДІ 0,657-0,918), точка відсікання – 17 балів і вище, чутливість – 82,4%, специфічність – 69,6%, діагностична ефективність – 75,0% ($p < 0,001$) (табл. 5.4).

Модель логістичної регресії 2 була побудована на підставі клінічних симптомів (хрипи, першіння у горлі, кашель), що виникали під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН (табл. 5.1). Оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії з коефіцієнтами $V_0 = -3,0643$; $V_1 = 0,2905$ показала його адекватність фактичним даним за критерієм $\chi^2 = 32,68$ ($p < 0,001$) та рівнем статистичної значущості коефіцієнтів V_0 і V_1 ($p = 0,001$ і $p = 0,005$). Критичним значенням суми ПК, розрахованої за 5 клінічними показниками, було визначено 11 балів і вище (рис. 5.2).

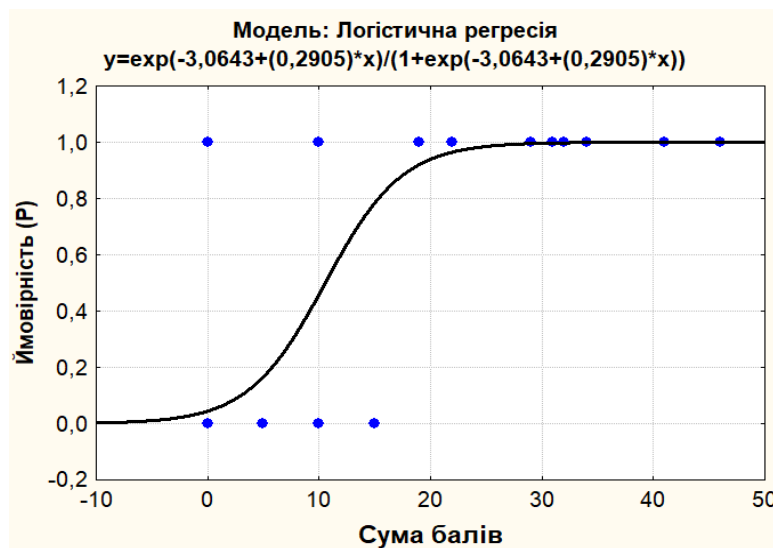


Рис. 5.2. Залежність теоретичної ймовірності ГРБ від сумарного балу ПК, розрахованого за 5 клінічними даними під час інгаляційних тестів з 3% і 7% розчинами NaCl (модель 2)

При мінімальній сумі балів ($\Sigma ПК = 0$) ймовірність ГРБ за моделлю 2 дорівнює $P = 0,045$, при максимальній ($\Sigma ПК = 46$) – $P = 1,0$. Розподіл за групами ризику наступний: при $\Sigma ПК \leq 6$ балів – ризик ГРБ низький ($P \leq 0,25$), при $7 \leq \Sigma ПК \leq 10$ балів – помірний ($P \leq 0,50$), при $\Sigma ПК \geq 11$ балів – високий ($P > 0,50$), а при $\Sigma ПК \geq 18$ балів – дуже високий ($P > 0,90$). Співставлення фактичних і теоретичних результатів прогнозування ГРБ за критичним значенням сумарного

балу ПК ≥ 11 балів показало дуже добрі результати: AUC=0,939 (95% ДІ 0,815-0,990), ЧТ=70,6%, СП=95,7%, ДЕ=85,0%.

Модель 3 передбачала додавання до попередніх клініко-анамнестичних показників у пацієнтів з МВ (модель 1) клінічні дані під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН (модель 2) (табл. 5.1). Модель логістичної регресії за сумою балів ПК 13 параметрів була адекватною – $\chi^2=32,03$ ($p<0,001$), значущість коефіцієнтів регресії B_0 і B_1 за критерієм Вальда – $p=0,006$ і $p=0,006$. Коефіцієнти рівняння регресії – $B_0=-5,0421$; $B_1=0,1747$ (табл. 5.2). Залежність теоретичної ймовірності ГРБ від сумарного балу ПК, розрахованого за 13 клініко-анамнестичними, генетичними та клінічними показниками інгаляційних тестів 3% і 7% розчинами NaCl, представлена на рис. 5.3.

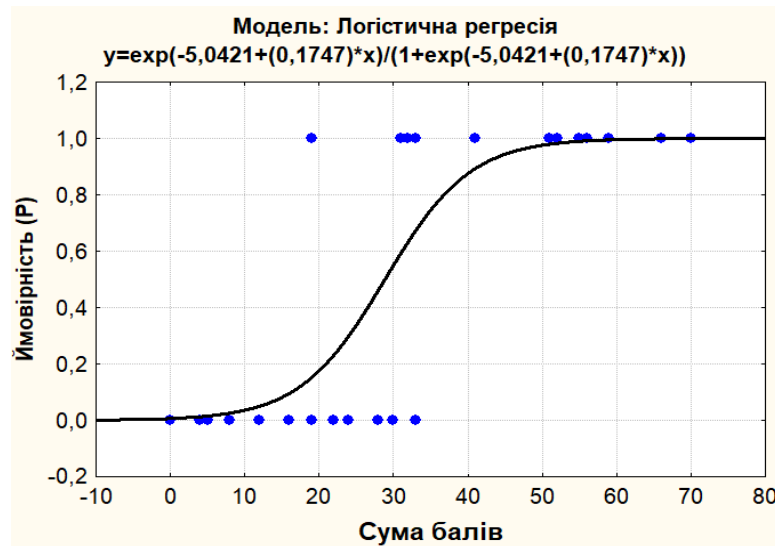


Рис. 5.3. Залежність теоретичної ймовірності ГРБ від сумарного балу ПК, розрахованого за клініко-анамнестичними, генетичними і клінічними даними інгаляційних тестів 3% і 7% розчинами NaCl (модель 3)

Відповідно даним, представленим на рис. 5.3, високий ризик ГРБ ($P > 0,5$) прогнозується, якщо Σ ПК за 13 параметрами дорівнює або перевищує 30 балів. При мінімальній сумі балів (Σ ПК=0) ймовірність ГРБ дорівнює $P=0,006$, при максимальній (Σ ПК=73) – $P=1,0$. Класифікація на групи ризику наступна: якщо Σ ПК ≤ 12 балів, то ризик дуже низький ($P < 0,05$), при $13 \leq \Sigma$ ПК ≤ 22 балів – низький

($P \leq 0,25$), при $23 \leq \Sigma \text{ПК} \leq 29$ балів – помірний ($P \leq 0,50$), при $\Sigma \text{ПК} \geq 30$ балів – високий ($P > 0,50$), в тому числі при $\Sigma \text{ПК} \geq 42$ бала – дуже високий ($P > 0,90$).

Оцінка ефективності прогнозування ГРБ за моделлю 3 показала, що показник чутливості збільшився до 88,2%, специфічності – до 95,7%, діагностичної ефективності – до 92,5%. Площа під ROC-кривою – $AUC=0,951$ (95% ДІ 0,833-0,994) при $p < 0,001$ (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Показники прогностичної точності математичних моделей оцінки ймовірності ГРБ у хворих на муковісцидоз за сумарним балом ПК окремих факторів

Модель – фактори	Критерій, сумарний бал ПК	Площа під ROC- кривою (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/ СП/ ДЕ (%)	Рівень значимості (p)
1 – Клініко-анамнестичні, генетичні	≥ 17	0,812 (0,657-0,918)	82,4/ 69,6/ 75,0	$<0,001$
2 – Клінічні дані інгаляційних проб з 3% і 7% концентраціями розчину NaCl	≥ 11	0,939 (0,815-0,990)	70,6/ 95,7/ 85,0	$<0,001$
3 – Дані моделі 1 і 2	≥ 30	0,951 (0,833-0,994)	88,2/ 95,7/ 92,5	$<0,001$
4 – Дані спірометрії інгаляційних проб з 3% і 7% концентраціями розчину NaCl	≥ 12	0,954 (0,837-0,995)	76,5/ 95,7/ 87,5	$<0,001$
5 – Дані моделей 3 і 4	≥ 38	1,0 (0,912-1,0)	100/ 100/ 100	$<0,001$

Примітки: 1). AUC (95% ДІ) – площа під ROC-кривою; 2) ЧТ/ СП/ ДЕ – чутливість/ специфічність/ діагностична (прогностична) ефективність; 3) p – рівень статистичної значущості показників (за ROC-аналізом).

Модель логістичної регресії 4 була побудована на даних спірометрії та виміру рівня FeNO під час інгаляційних проб з 3% і 7% концентраціями розчину NaCl (зміни МОШ25, рівень FeNO) (табл. 5.1). Критичним значенням суми ПК, розрахованої за 4 функціональними показниками для оцінки ймовірності ГРБ було визначено 12 балів і вище (рис. 5.4). При мінімальній сумі балів ($\Sigma \text{ПК} = 0$)

ймовірність ГРБ дорівнює $P = 0,027$, при максимальній ($\Sigma PK = 35$) – $P = 0,999$.

Класифікація на групи ризику наступна: при $\Sigma PK \leq 7$ балів – ризик низький ($P \leq 0,25$), при $8 \leq \Sigma PK \leq 11$ балів – помірний ($P \leq 0,50$), при $\Sigma PK \geq 12$ балів – високий ($P > 0,50$), при $\Sigma PK \geq 19$ балів – дуже високий ($P > 0,90$).

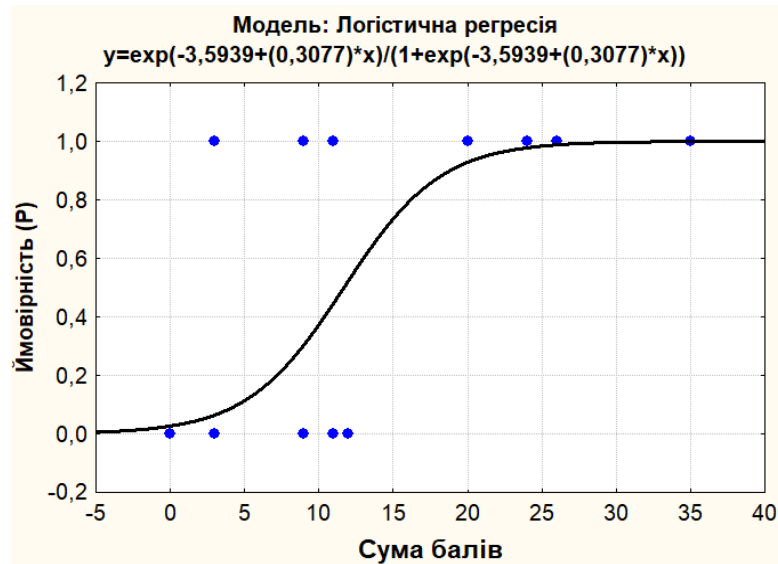


Рис. 5.4. Залежність теоретичної ймовірності ГРБ від сумарного балу ПК, розрахованого за спірометричними даними інгаляційних тестів 3% і 7% розчинами NaCl (модель 4)

Модель логістичної регресії 5 для оцінки ймовірності ГРБ у дітей, хворих на МВ, включала сумарну бальну оцінку ПК усіх вищезазначених показників: клініко-анамнестичних даних перебігу захворювання, результатів молекулярно-генетичних досліджень, клінічних і спірометричних даних інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН (дані моделей 3 і 4). Модель логістичної регресії за сумою балів ПК 17 параметрів була адекватною – $\chi^2 = 53,94$ ($p < 0,001$), значущість коефіцієнтів регресії B_0 і B_1 – $p < 0,001$ і $p < 0,001$. Графічно модель 5 представлена на рис. 5.5.

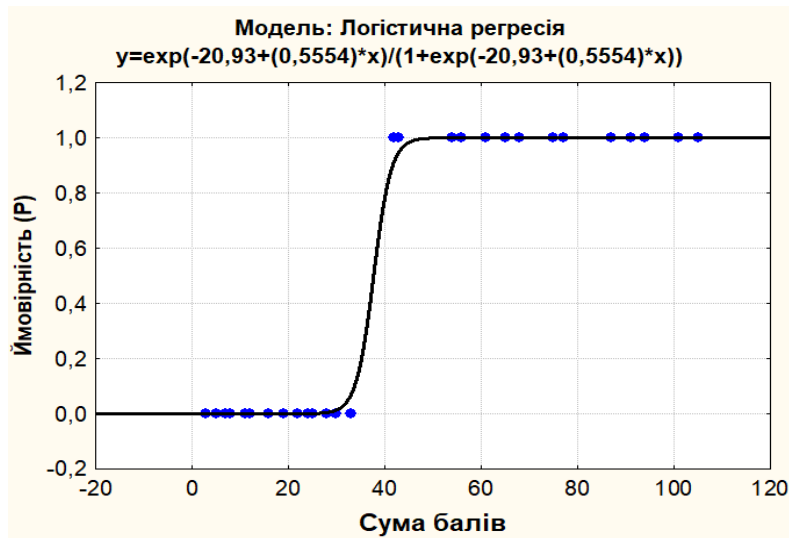


Рис. 5.5. Залежність теоретичної ймовірності ГРБ від сумарного балу ПК, розрахованого за клініко-анамнестичними, генетичними даними та клінічними і спірометричними показниками після проведення інгаляційних тестів 3% і 7% розчинами NaCl (модель 5)

Таким чином нами розроблені зручні для застосування у практичній медицині прогностичні шкали, що дозволяють прогнозувати розвиток синдрому ГРБ у дітей, хворих на МВ, та можуть використовуватись на різних етапах надання медичної допомоги.

Модель 1, що враховує клініко-анамнестичні дані перебігу захворювання, генетичні предиктори, а також клінічні симптоми під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН, рекомендовано використовувати на амбулаторному етапі надання медичної допомоги та у дітей раннього віку, в яких неможливо провести спірометрію та оцінити показники функції зовнішнього дихання (табл. 5.5).

Модель 2 пропонується для використання на догоспітальному етапі для дітей молодшого віку, хворих на МВ, яким неможливо провести спірометрію та оцінити ФЗД, але які можуть виконати протокол на переносимість ГРХН, а також дітям, які не мають достатньо даних для аналізу за моделлю 1 (табл. 5.6).

Таблиця 5.5

Прогнозування ГРБ у дітей з МВ за клініко-анамнестичними даними і генетичними предикторами (модель 1)

Фактор	Точка відсікання	ПК
Вік встановлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	4
Дві «тяжкі» мутації гену CFTR	так	3
Кількість загострень захворювання на рік	> 2	4
Сухий нападоподібний кашель у періоді ремісії	так	5
Бронхоектази за даними КТ ОГК	так	2
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	так	3
Хронічна синьогнійна інфекція	так	3
АБЛА	так	16

Таблиця 5.6

Прогнозування ГРБ у дітей з МВ за клінічними даними під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН (модель 2)

Фактор	Точка відсікання	ПК
3% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	12
3% NaCl – першіння у горлі	так	10
7% NaCl – значне посилення вологого кашлю	так	5
7% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	14
7% NaCl – першіння у горлі	так	5

Модель 3 пропонується використовувати для прогнозування ГРБ у тієї ж групи хворих на МВ, що і для моделі 2, але які мають недостатньо даних для аналізу за моделлю 1. Оцінка ефективності прогнозування ГРБ за моделлю 3 найбільш точна, якщо порівнювати з моделлю 1 та 2, бо показник чутливості складає 88,2%, специфічності – 95,7%, діагностичної ефективності – 92,5%. Площа під ROC-кривою – AUC=0,951 (95 % ДІ 0,833-0,994) при $p < 0,001$ (табл.5.7).

Таблиця 5.7

**Прогнозування ГРБ у дітей з МВ за клініко-анамнестичними даними,
генетичними маркерами та клінічними даними інгаляційних протоколів з
ГРХН (модель 3)**

Фактор	Точка відсікання	ПК
Вік установлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	4
Дві «тяжкі» мутації гену CFTR	Так	3
Кількість загострень захворювання на рік	> 2	4
Сухий нападаподібний кашель у періоді ремісії	Так	5
Бронхоектази за даними КТ ОГК	Так	2
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	Так	3
Хронічна синьогнійна інфекція	Так	3
АБЛА	Так	16
3% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	Так	12
3% NaCl – першіння у горлі	Так	10
7% NaCl – значне посилення вологого кашлю	Так	5
7% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	Так	14
7% NaCl – першіння у горлі	Так	5

Модель 4 можливо використовувати на госпітальному етапі, коли під час проведення протоколу можливо оцінювати ФЗД, але немає достовірних даних, які входять до моделі 1 або 2 (табл. 5.8).

Модель 5 має найкращі показники чутливості –100 %, специфічності –100%, діагностичної ефективності –100%. Площа під ROC-кривою – AUC=0,951 (100% ДІ 0,912-1,0) при $p<0,001$. Рекомендується до використання на госпітальному етапі у дітей з МВ, при можливості виконання спірометрії та наявності усієї інформації по пацієнту, яка необхідна для оцінки моделей 1-4 (табл. 5.9).

Таблиця 5.8

**Прогнозування ГРБ у дітей з МВ за даними спірометрії при виконанні
протоколів з ГРХН (модель 4)**

Фактор	Точка відсікання	ПК
3% NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 7 % і більше	16
7% NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 10 % і більше	16
3% NaCl – NO	>6	3
7% NaCl – NO	>8	8
3% NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 6 % і більше	9
7% NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 17 % і більше	15

Таблиця 5.9

**Багатофакторна шкала прогнозування ГРБ у дітей з МВ за даними протоколу
переносимості ГРХН (Модель 5)**

Фактор	Точка відсікання	ПК
Вік установлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	4
Дві «тяжкі» мутації гену CFTR	так	3
Кількість загострень захворювання на рік	> 2	4
Сухий нападоподібний кашель у періоді ремісії	так	5
Бронхоектази за даними КТ ОГК	так	2
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	так	3
Хронічна синьогнійна інфекція	так	3
АБЛА	так	16
3% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	Так	12
3% NaCl – першіння у горлі	Так	10
7% NaCl – значне посилення вологого кашлю	Так	5

Продовження табл. 5.9

7% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	Так	14
7% NaCl – першіння у горлі	Так	5
3% NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 7 % і більше	16
7% NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 10 % і більше	16
3% NaCl – NO	>6	3
7% NaCl – NO	>8	8
3% NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 6 % і більше	9
7% NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 17 % і більше	15

Прогнозування ступеню ризику розвитку ГРБ здійснюється за підрахунком суми балів (табл. 5.10), після чого лікар приймає рішення щодо превентивного призначення β 2-агоністів короткої дії на період лікування ГРХН у дітей з муковісцидозом.

Таблиця 5.10

Оцінка ступеню ризику ГРБ на ГРХН

Модель	Ступінь ризику при сумарному балі ПК		
	низький ($P \leq 0,25$)	помірний ($P \leq 0,5$)	Високий ($P > 0,5$)
Модель 1	0 - 9	10 - 16	≥ 17
Модель 2	0 - 6	7 - 10	≥ 11
Модель 3	0 - 22	23 - 29	≥ 30
Модель 4	0 - 7	8 - 11	≥ 12
Модель 5	0 - 35	36 - 37	≥ 38

Дані моделі були апробовані на практиці протягом 6 місяців. Для їх тестування були залучені 30 дітей з МВ, в т.ч. діти до 6 років. Перед початком базисної інгаляційної терапії ГРХН дітям з МВ проводили пробну інгаляцію, починаючи з меншої концентрації, та оцінювали ризик розвитку ГРБ за допомогою

створених прогностичних моделей. Модель, що враховує клініко-анамнестичні дані перебігу захворювання, генетичні предиктори, а також клінічні симптоми під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН, рекомендували використовувати на амбулаторному етапі надання медичної допомоги та у дітей раннього віку, в яких неможливо провести спірометрію та оцінити показники функції зовнішнього дихання. Після визначення ступеню ризику ГРБ приймали рішення щодо подальших дій. Якщо ризик низький – призначали 7% розчин NaCl як більш ефективний, якщо ризик помірний – то також 7% розчин NaCl, але з попередньою інгаляцією бронхолітика, якщо високий – то також бронхолітичний препарат, але інгаляція тільки 3% розчину NaCl. Можливість використання 7% розчину NaCl вирішується лише після ретельного спірометричного дослідження. Модель оцінки ймовірності ГРБ у дітей з МВ на стаціонарному етапі медичної допомоги, що включає сумарну бальну оцінку прогностичних коефіцієнтів спірометричних даних інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН, рівня монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається, рекомендували використовувати для етапу високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на МВ в випадках високо ризику ГРБ та для персоніфікованого підбору превентивної бронхолітичної терапії.

При наявності показань до бронхолітичної терапії перед інгаляціями ГРХН її призначали на весь період лікування, причому вибір бронхолітика залежав від віку пацієнта – дітям до 4-років рекомендовано призначати тільки комбіновані препарати (іпратропію бромід з фенотеролу гідробромідом), дітям старшого віку – в залежності від клінічної ефективності (бета-агоністи короткої або тривалої дії, комбіновані засоби). При наявності такого предиктора, як зниження МОШ25 (показник швидкості проходження повітря на рівні дрібних бронхів) на 6% і вище від початкового рівня при застосуванні 3% розчину NaCl призначали саме комбіновані бронхолітики.

У 11 з 30 пацієнтів (37% випадків) встановлено високий ризик ГРБ на ГРХН та призначено превентивну бронхолітичну терапію, що покращило ефективність інгаляційної терапії ГРХН. Результати спостереження за хворими впродовж 6

місяців лікування показали, що такі побічні явища, як першіння у горлі та спастичний кашель під час інгаляцій ГРХН, значно зменшились під час загострення бронхіту (2 епізоди на тиждень проти 7, $p < 0,05$) та взагалі не спостерігались під час клінічної ремісії. Утруднення дихання та аускультативних ознак бронхоспазму, що пов'язані з інгаляціями, не зафіксовано. Протокол лікування за період спостереження не порушувався.

Для демонстрації використання прогностичної Моделі 3 наводимо наступний клінічний приклад.

Пацієнтка Ю., 6 років. Клінічний діагноз: МВ з панкреатичною недостатністю, тяжкий перебіг. Вторинний хронічний бронхіт. Хронічна синьогнійна інфекція. Діагноз було встановлено у віці 6 місяців. Молекулярно-генетичне дослідження виявило дві «тяжкі» мутації гену CFTR - F508del/2184insA. Загострення хронічного бронхіту 2-3 рази на рік, що супроводжуються виділенням гнійного мокротиння.

На момент огляду дівчинка пред'являє скарги на тривалий вологий кашель з виділенням слизово-гнійного мокротиння, задишку під час фізичного навантаження. При об'єктивному обстеженні: загальний стан задовільний. ФР середній (зріст 114 см, вага 21 кг, ІМТ – 16,2 кг/м²), дисгармонійний. Білково-енергетична недостатність 1 ступеня. Носове дихання вільне. Шкіра та слизові оболонки бліді, периферичні лімфовузли не збільшені. Кашель вологий, продуктивний. Аускультативно в легенях жорстке дихання, хрипи відсутні. Тони серця гучні, ритмічні, частота серцевих скорочень – 80 на хвилину.

За даними КТ ОГК виявлені двобічні мішотчасті бронхоектази.

Під час проведення інгаляційних тестів з 3% розчином NaCl у дівчинки відмічалася поява сухих свистячих хрипів в легенях при аускультатії.

При складанні діагностичних коефіцієнтів прогностично значущих ознак (табл. 5.11) отримуємо 31 бал, що свідчить про високий ризик формування ГРБ в даного пацієнта.

Таблиця 5.11

Розрахунок ймовірності розвитку ГРБ в пацієнтки Ю., 6 років

Фактор	Точка відсікання	ПК
Вік установлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	4
Дві «тяжкі» мутації	так	3
Кількість загострень захворювання на рік	> 2	4
Бронхоектази за даними КТ ОГК	так	2
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	так	3
Хронічна синьогнійна інфекція	так	3
3% NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	12
Разом		31

Враховуючи високий ризик розвитку ГРБ у дівчини, в умовах центру була проведена спірометрія, під час якої підтверджено можливість використання інгаляцій 7% розчину NaCl з попереднім призначенням бронхолітичної терапії. При цьому за даними спірометричних тестів ефективним превентивним бронхолітичним засобом виявився тільки комбінований препарат (іпратропію бромід з фенотеролом гідробромідом). Динамічне спостереження за дівчиною протягом 6 місяців показало ефективність використання персоналізованого підходу до базисної терапії пацієнтки, що проявлялося усуненням задишки, покращенням відходження мокротиння, відсутністю ознак бронхообструктивного синдрому та дотриманням протоколу лікування.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях: [175].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіперреактивність бронхів на інгаляції сольових розчинів у хворих на МВ різко ускладнює перебіг специфічного бронхолегеневого процесу: призводить до інтенсифікації інфекційного запалення та формування «замкнутого кола» обструкція – інфекція – запалення з пошкодженням тканин легень, що клінічно виявляється як прогресивне зниження функціональних показників дихання [6, 11, 110]. Результати зарубіжних досліджень та власний досвід показує, що приблизно половина хворих на МВ мають ГРБ до ГРХН, що характеризується обструкцією дихальних шляхів, задишкою, хрипами та кашлем [6, 10, 160]. Тривалий час ГРБ розглядалася як провідний патофізіологічний механізм розвитку БА, проте на сьогоднішній день їй відводять важливу роль у виникненні синдрому бронхіальної обструкції у пацієнтів із МВ [6, 11, 110, 61]. Детермінанти ГРБ при МВ відрізняються від БА і ще не до кінця зрозумілі. Так, у декількох дослідженнях показано, що у пацієнтів з МВ ГРБ не була пов'язана з маркерами атопії, а тільки з активністю бактеріального запалення [6, 11, 12, 16, 161, 162]. Отже, переносимість інгаляційної терапії залежить від рівня неспецифічної реактивності бронхів, етіопатогенетичні аспекти якої на сьогодні ще тільки активно вивчаються. Невирішеним є питання – чи пов'язана реактивність з генетичними предикторами МВ?

Дискутабельним залишається також питання первинності тривалого поточного інфекційного процесу і пов'язаного з ним ушкодженням дихальних шляхів в розвитку ГРБ. Натепер опубліковані наукові докази порушення бронхіальної рецепторної активності внаслідок запалення та перебудови слизової оболонки бронхів, що стартує у дітей з МВ вже на перших місяцях життя, ще до виникнення хронічної бронхіальної інфекції [6, 11, 96]. Продовжується вивчення впливу АБЛА на ці процеси. Частота розвитку АБЛА у пацієнтів із МВ варіює від 3 до 25 % [97].

Отже, хоча всі ці дані і підлягають різним інтерпретаціям, вони узгоджуються з гіпотезою про те, що у пацієнтів із МВ ГРБ виникає внаслідок ушкодження бронхів, пов'язана з більш швидким погіршенням стану легень і є несприятливим прогностичним фактором перебігу захворювання [6, 11]. Крім того, ГРБ може «заважати» адекватному проведенню базисної терапії МВ (антибіотики, муколітики) інгаляційним методом [6, 11, 110].

Бронхоспазм як прояв ГРБ може бути спровокований будь-яким інгаляційним засобом, але ризик виникнення його вищий при використанні розчинів, що істотно відрізняються осмолярністю від бронхіального секрету [10]. ГРХН входить в перелік обов'язкових призначень у лікуванні хворих на МВ згідно з чинним уніфікованим клінічним протоколом [6, 7]. Основний механізм його дії у хворих на МВ – осмотична активність розчину, яка виводить рідину на апікальну поверхню епітелію дихальних шляхів і таким чином компенсує підвищену абсорбцію натрію, хлоридів і води, яка виникає у відсутності нормальної функції гена МВ CFTR [6,11, 110]. Доведено, що у хворих на МВ під впливом ГРХН поліпшується мукоциліарний кліренс та простежується протимікробний ефект проти *Pseudomonas aeruginosa* [163, 124], однак питання про індивідуальну ефективність і безпеку його застосування у дітей залишається ще не до кінця вирішеним. Під час лікування ГРХН може спостерігатися висока варіабельність результатів в залежності від віку пацієнтів і вагома частота побічних ефектів у вигляді кашлю та бронхоспазму, що може потребувати використання бронхолітичних препаратів [6, 11].

За даними закордонних авторів, від 10 до 50% хворих на МВ демонструють значне звуження дихальних шляхів на інгаляції ГРХН [10, 130]. Імовірно, що такі суперечливі дані щодо ефективності використання ГРХН у дітей пов'язані з тим, що на практиці не враховується і не прогнозується можливість синдрому ГРБ, що може бути причиною порушення протоколу лікування [6, 11]. Незважаючи на суперечливі уявлення про механізми розвитку ГРБ при МВ, існують рекомендації щодо призначення інгаляційних бронходилататорів, що можуть запобігти виникненню ускладнень у хворих з ГРБ, які мають лише загальний характер та не враховують

генотип-фенотипічні особливості перебігу МВ [14, 15, 16, 17], особливості порушень функції зовнішнього дихання за даними спірометрії. Невирішеними залишаються питання щодо вибору концентрації ГРХН та призначення бронходилататорів (бета-агоністів короткої або тривалої дії, комбінованих засобів, що включають іпратропію бромід та фенотеролу гідробромід). Враховуючи викладене, перспективним напрямком дослідження є визначення генотип-фенотипічних особливостей перебігу МВ та основних прогностичних маркерів розвитку ГРБ, а також створення персоніфікованих підходів щодо призначення концентрації ГРХН у дітей з МВ.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію у дітей з муковісцидозом шляхом персоніфікованих підходів до їх призначення на підставі вивчення стану неспецифічної бронхіальної реактивності.

Для досягнення мети нами були вирішені наступні завдання:

- 1) Вивчити гетерогенність фенотипічних проявів МВ у дітей в м. Дніпро залежно від стану мутації гена CFTR.
- 2) Провести аналіз стану реактивності бронхів дітей, хворих на МВ, до ГРХН на підставі результатів інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями.
- 3) Встановити найвагоміші прогностичні предиктори ГРБ у дітей з МВ.
- 4) Розробити прогностичні моделі ризику ГРБ у дітей з МВ для персоніфікованих підходів щодо призначення інгаляцій різних концентрацій розчинів хлориду натрію та превентивної бронхолітичної терапії.

Для виконання поставлених завдань дисертації на першому етапі роботи був проведений ретроспективний аналіз архівного матеріалу 78 дітей з МВ, які перебували у педіатричному відділенні зі спеціалізованими ліжками Дніпровської дитячої міської клінічної лікарні № 6 (медичний директор – Фоменкова Н.В., завідувачка відділенням – Іванусь С.Г.) та у відділенні високоспеціалізованої педіатричної допомоги Регіонального медичного центру родинного здоров'я, м Дніпро (медичний директор – Власов О.А., завідувачка відділенням – Забудська О.Г.) впродовж останніх 5 років, для визначення клініко-лабораторних особливостей

перебігу та динаміки захворювання. На другому етапі було проведене комплексне динамічне обстеження 59 дітей з МВ, які перебували на стаціонарному лікуванні у тих самих відділеннях протягом 2019-2022 рр. Групу порівняння склали 14 дітей з хронічним бронхітом без МВ та 21 дитина без хронічної бронхолегеневої патології.

Враховуючи існуючі наукові дані та отримані нами результати щодо схожих фенотипічних особливостей перебігу захворювання в групі хворих з «тяжкими» мутаціями, зокрема, з F508del/F508del, F508del/2184insA, F508del/N1303K, можливо було припустити, що саме їм повинна бути притаманна ГРБ. Для перевірки цієї наукової гіпотези вивчали стан реактивності бронхів з урахуванням різних варіантів мутацій гена CFTR.

Критеріями включення в дослідження були: діти від 1 до 18 років з підтвердженим діагнозом МВ, згода пацієнта та/або його батьків на участь у дослідженні. Діагноз МВ верифікували на підставі діагностичних критеріїв, згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Муковісцидоз» (наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.) [62]. Клінічне обстеження та лікування дітей проводилось відповідно діючому протоколу лікування МВ [7].

За загальноприйнятими методиками було проведено та інтерпретовано результати загально-клінічних та біохімічних лабораторних методів дослідження. Загальноклінічні методи включали дослідження загальних аналізів крові та сечі, біохімічні – визначення вмісту загального білка, білірубіну, трансаміназ, протеїнограма, основних мікроелементів (калій, магній, натрій, кальцій), рівень вітаміну Д, спеціальні біохімічні – визначення рівню хлоридів у потовій рідині, бактеріологічні – мазки із слизових носа і зіву, мокротиння, імуноферментні – ФЕ-1. Також всі діти з МВ проходили молекулярно-генетичне дослідження гену CFTR.

Інструментальні методи дослідження включали ЕКГ, Ехо-КГ, спірометрію, дослідження рівня монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається (FeNO), ультразвукове дослідження внутрішніх органів, фіброгастроудоденоскопію, рентгенографію та КТ органів грудної клітки. Визначення ГРБ проводилась за спеціальним протоколом дослідження із застосуванням послідовних інгаляцій із

зростаючими концентраціями ГРХН та визначенням ФЗД за допомогою спірографу після кожної інгаляції [2, 151].

Для вирішення поставлених завдань і перевірки вихідних припущень використовувався комплекс статистичних методів дослідження. Для розробки діагностичної моделі виникнення ГРБ у дітей з МВ та для підвищення ефективності прогнозу був застосований багатофакторний підхід до оцінки ймовірності ГРБ, що враховує сукупну дію кількох факторів. З цією метою спочатку для кожного предиктора (за умови досягнення порогового рівня) обчислено прогностичний коефіцієнт (ПК) за методикою Вальда, заснованою на формулі Байеса, та міра інформативності Кульбака. Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважались відмінності між ознаками, що порівнювались, при $p < 0,05$. Аналіз даних та побудову логістичної моделі виконували за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA), Excel AtteStat 2010 (Ліцензійний № 02260-018-0000106-48794), LibreOffice та R (версія 4.1.2).

Найчастішим проявом муковісцидоз-асоційованої бронхолегеневої патології стали бронхоектази (42 пацієнти, 71,2%), ателектази (6 дітей, 10,2%) і пневмофіброз (16 осіб, 27,1%).

З боку шлунково-кишкового тракту основним проявом захворювання була ПН – 57 дітей (96,6%); функціональний розлад біліарного тракту зареєстровано у 24 (40,6%) пацієнтів, хронічний гастродуоденіт – у 11 осіб (18,6%), одна дитина (1,7%) мала стеатоз, а четверо (6,8%) – цироз печінки. Порівняно рідко (по одній дитині, 1,7%) зустрічалися стравохід Барета, цукровий діабет (ЦД), ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) та БА.

Аналіз динаміки спектра мікробіоти нижніх дихальних шляхів хворих на МВ в м. Дніпро показав, що за період з 2008 по 2022 рік видовий склад її не змінився, проте істотно трансформувалося співвідношення етіологічно значущих мікроорганізмів [92]. При цьому звертає на себе увагу суттєве збільшення частки дітей, які інфіковані *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, що відповідає загальній динаміці по Україні за даними Європейського Реєстру муковісцидозу [92,

139]. В світі ж простежується тенденція до зниження інфікованості *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих на МВ [92, 139]. Так, в США частка інфікованих *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих дітей за останні 20 років (з 1998 р. до 2018 р.) знизилась з 46,2 до 26,2%, проте частка інфікованих *Staphylococcus aureus* зросла з 47,4 до 70,0% [81, 92, 166]. В Канаді частка інфікованих хворих *Pseudomonas aeruginosa* за останні 20 років знизилась з 46,0% до 39,0% [81, 92, 164]. Такі зміни в популяції хворих, інфікованих *Pseudomonas aeruginosa*, в зарубіжних країнах пояснюються ранньою діагностикою МВ, агресивною ерадикацією *Pseudomonas aeruginosa* при її первинному висіві, створенням системи суворого епідеміологічного контролю і впровадженням заходів профілактики перехресного інфікування [92]. На нашу думку, зростання ж розповсюдженості *Pseudomonas aeruginosa* серед українських дітей пов'язано з декількома значимими причинами [92]. По-перше, існують проблеми пізньої діагностики захворювання через недосконалість або цілковиту відсутність скринінгу (як неонатального, так і потових тестів), а також низьку доступність для населення молекулярно-генетичних досліджень [92]. По-друге, істотну роль відіграють відсутність регіональних центрів МВ, низька якість бактеріологічних досліджень та недостатнє фінансування медикаментозного лікування, зокрема, тривалої сучасної антибактеріальної терапії [92]. Нарешті, слід вказати на ігнорування та недотримання настанов щодо активних профілактичних дій по розвитку хронічної синьогнійної інфекції на місцевому рівні (превалювання «вичікувальної терапевтичної тактики») [92].

За останні роки в Дніпропетровській області були виявлені поодинокі випадки інфікування хворих *Burkholderia ceracia* та *Stenotrophomonas maltophilia*, що не співпадає з даними Європейського реєстру МВ, за якими в Україні відсоток інфікованих *Burkholderia ceracia* складає 4,0% серед дорослих та 4,3% серед дітей, *Stenotrophomonas maltophilia* – 4,0% та 5,0% відповідно [81, 92, 165]. Імовірною причиною цього факту є складності ідентифікації даних збудників в регіональних мікробіологічних лабораторіях. Точна ідентифікація неферментуючих грам-негативних бактерій, виділених від хворих на МВ, є надскладним завданням. Дуже

часто нетипові за фенотиповими властивостями мікроорганізми помилково можуть діагностуватися як інші види мікроорганізмів [81, 92, 164].

Проведений кореляційний аналіз виявив наявність достовірних взаємозв'язків між колонізацією дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* та тяжкістю перебігу захворювання ($r=0,71$; $p<0,001$), наявністю бронхоектазів ($r=0,65$; $p<0,001$), кількістю загострень на рік ($r=0,44$; $p<0,01$), ДН в періоді загострення ($r=0,32$; $p<0,05$), наявністю АБЛА ($r=0,38$; $p<0,05$) та ГРБ до ГРХН ($r=0,31$; $p\leq 0,05$).

Функціональними особливостями респіраторного мікробіому дітей з МВ було те, що виділені мікроорганізми є високоадгезивними, здатними утворювати біоплівки *in vitro*, а отже, не виключено, що й в дихальних шляхах. Для них характерна селекція клонів зі зміненим фенотипом та помірна стійкість до дії біологічних агентів [3]. Встановлено високу здатність утворювати біоплівки у *Pseudomonas aeruginosa*, особливо для мукоїдних фенотипів, та розвивати стійкість до широкого спектру антибіотиків. В останні десятиліття серед пацієнтів з МВ збільшується частка мультирезистентних мікроорганізмів, що відображається в міжнародних реєстрах: найвища поширеність *MRSA* спостерігається у осіб віком від 10 до 30 років, в реєстрі США повідомляється також про наявність мультирезистентної *Pseudomonas aeruginosa* [92, 166, 167]. Насторожує послідовне виділення з дихальних шляхів двох дітей грибів *Aspergillus spp.* на фоні інфекції *Pseudomonas aeruginosa*, адже лікування інвазивного аспергільозу у осіб зі скомпрометованим імунним статусом є серйозним викликом. У нашому дослідженні частота *Aspergillus spp.* у комбінації з *Pseudomonas aeruginosa* становила 20,41% і була статистично достовірно вищою, ніж у групі без бактерій ($\chi^2=20,952$; $df=1$; $p<0,001$). Асоціативний зв'язок між інфекцією *Pseudomonas aeruginosa* та *Aspergillus spp.* був помірним, $\phi=0,338$.

Як показало наше дослідження, більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* з нижніх дихальних шляхів були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерації [92]. Частка *MRSA*, виділених у хворих на МВ, склала 7,7%. *Haemophilus influenzae* мав антибіотикорезистентність до амінопеніцилінів та карбоксипеніцилінів. Мукоїдні

штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризувалися досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринів III та IV генерації, фторхінолонів. Резистентність *Pseudomonas aeruginosa* до цефалоспоринів пов'язана з продукцією β -лактамаз розширеного спектру, з надлишковою експресією цефалоспориназ і/або класу А, В і D β -лактамаз [81, 92, 168-170]. Найбільш ефективними антибіотиками проти мукоїдних та немучкоїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* виявилися сучасні аміноглікозиди [92]. Відносно *Candida albicans* найбільшу ефективність *in vitro* виявили кетоконазол та флуконазол [92].

Отже, ефективна антибактеріальна терапія, з огляду на такі властивості мікроорганізмів, що населяють дихальні шляхи пацієнтів з муковісцидозом, потребують тісної співпраці клініцистів з мікробіологами щодо діагностики та вибору оптимальної тактики лікування [3].

При оцінці показників фізичного розвитку було встановлено, що більшість дітей мали середній рівень фізичного розвитку (61,0%) та гармонійний розвиток, однак НС у більшості дітей був низький, лише одиниці мали надлишок ваги тіла, з ІМТ Z -score $\geq +1$. У своїх роботах Cano et al. [171] і Miriam et al. [172] вказують на взаємозв'язок між ІМТ та ФЗД у пацієнтів з МВ, тож для визначення прогностичних маркерів тяжкості перебігу в залежності від ІМТ нами були розподілені діти з МВ на групи за відхиленнями ІМТ: до першої групи увійшли діти з Z -score < -1 (n=30), до другої з Z -score ≥ -1 (n=29). У групі з Z -score < -1 значно переважали пацієнти з двома «тяжкими» мутаціями гена CFTR (25 дітей; 83,3%), тоді як пацієнтів з «легкими» мутаціями було 2 (6,7%), з неідентифікованими мутаціями - 3 (10%) (p=0,03). Також діти з цієї групи характеризувалися вищою частотою тяжкого перебігу захворювання (25 дітей; 83,3%), середньої тяжкості перебіг захворювання мали 5 дітей (16,7%), легкий – 2 дитини (6,7%). У групі дітей з Z -score ≥ -1 тяжкий перебіг захворювання зустрічався рідше, у 13 дітей (44,8%), перебіг середньої тяжкості – у 6 (20,7%), легкий – у 10 (34,5%), що достовірно частіше, ніж в групі з Z -score < -1 (p=0,02). В процесі оцінки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявилось, що діти з групи з Z -score < -1 характеризувалися статистично значимо нижчою медіаною ОФВ1 – 67,0 [60,0; 89,0] % (p<0,01), ФЖЄЛ – 78,0 [61,0;

95,0] % ($p < 0,01$), ПШ видох – 69,5 [50,6;90,5] % ($p = 0,01$) та ПШ вдих – 69,5 [50,6;90,5] % ($p = 0,03$), у порівнянні з пацієнтами з Z -score ≥ -1 , в яких показники ФЗД не виходили за межі норми. Медіана дози панкреатину відповідно до маси тіла була значно вищою у групі дітей з Z -score < -1 ($p < 0,01$), що свідчить про більш тяжку панкреатичну недостатність. За рештою показників не було виявлено достовірних відмінностей між групами.

Таким чином, за результатами нашого дослідження, встановлені кореляційні зв'язки між ІМТ та показниками функції зовнішнього дихання: ОФВ1 та ІМТ ($R = 0,39$, $p = 0,007$), ФЖЄЛ та ІМТ ($R = 0,43$, $p = 0,002$), ПШ_{видих} та ІМТ ($R = 0,36$, $p = 0,016$), ПШ_{вдих} та ІМТ ($R = 0,39$, $p = 0,075$), ІМТ та загальним станом ($R = 0,56$, $p = 0,000$) та доведено, що нутритивна недостатність і низькі показники ІМТ є достатньо частим ускладненням МВ, здатні визначати загальний стан пацієнтів з муковісцидозом та ускладнювати перебіг захворювання, а також асоційовані з погіршенням легеневої функції та є предиктором формування тяжкої соматичної патології, що також кореспондується з іншими джерелами [171, 172].

Зниження показників ФЗД є не тільки прогностичним маркером тяжкого перебігу, а й показником зниження якості та скороченням життя у хворих на МВ [171, 172]. При порівнянні показників ФЗД дітей з МВ в період ремісії та дітей з групи порівняння та групи контролю виявлені достовірні відмінності між середніми показниками ОФВ1 (95,0 [80,0; 101,5] % проти 89,0 [79,0; 95,0] % 95,0 [89,0; 107,0] % відповідно; $p < 0,05$) інші показники не мали достовірних відмінностей. Показники FeNO у дітей з МВ (7,0 [6,0; 8,0] ppb) були достовірно нижчими за показники дітей з ХБ (9,0 [8,0; 11,0] ppb) та здорових дітей (9,0 [8,0; 11,0] ppb; $p < 0,001$). Для визначення кореляційних залежностей між показниками ФЗД та іншими параметрами був проведений розподіл хворих залежно від наявності хронічної бронхолегеневої патології: до першої групи увійшли діти з ХБЛП (45 пацієнтів), до другої - без хронічної бронхолегеневої патології (14 хворих). Виявлено значні відмінності медіани віку встановлення діагнозу між групами пацієнтів з та без ХБЛП. У дітей з ХБЛП медіана віку встановлення діагнозу була 8 [4,0; 33,0] місяців, в той час як в групі дітей без ХБЛП – 48 [36,0; 60,0] місяців. Нутритивний

стан в дітей в групі з ХБЛП був достовірно значимо нижчим, ніж у групі дітей без ХБЛП, про що свідчать низькі показники медіани ІМТ 15,1 [14,1; 16,9] в порівнянні з 19,1 [17,0; 21,3] відповідно. Діти з ХБЛП достовірно частіше мали тяжкий перебіг порівняно з дітьми без ХБЛП, а саме: тяжкий перебіг захворювання -77,8% у групі дітей з ХБЛП проти 7,1% у групі дітей без ХБЛП, перебіг середньої важкості - 20,2% проти 14,3 % відповідно, легкий перебіг - 2,2% проти 78,6% у групі без ХБЛП ($p < 0,00001$).

Таким чином, доведено, що хворим на МВ з супутньою бронхолегеневою патологією діагноз встановлюють раніше, ніж дітям з МВ без ХБЛП, оскільки у перших достовірно частіше спостерігається тяжкий перебіг захворювання. Виявлена кореляційна залежність між хронічною синьогнійною інфекцією та ІМТ, показниками ФЗД (ОФВ1 та ФЖЄЛ), віком встановлення діагнозу та терапевтичною дозою панкреатину на 1 кг ваги і, відповідно, з тяжкою панкреатичною недостатністю, що підтверджує роботи закордонних авторів [171,172].

Результати проведеного генетичного дослідження показали, що мутації гена CFTR були виявлені у 50 (84,7%) хворих дітей, а у 9 (15,3%) дітей вони не були ідентифіковані. За даними Європейського реєстру МВ, у країнах Європи мутації не виявляються у 5-10 % хворих, незважаючи на використання передових методів діагностики в генетиці. Це пов'язано з тим, що ген CFTR є відносно великим за розміром з високим ступенем генетичної гетерогенності, тому важко виявити мутації, що пов'язані з некодуючими областями гена, промоторними областями або розташовані в місцях, віддалених від генів [29].

Як показало наше дослідження, у дітей із МВ в м. Дніпро переважала мутація F508del (71,2 %) гена CFTR, частіше в комбінаціях F508del/F508del, F508del/2184insA, F508del/N1303K, що належать до «тяжких» мутацій. Мутація F508del гена CFTR є найпоширенішою у хворих на МВ з різними частотами по всьому світу. У дослідженні, проведеному Singh et al., приблизна частота F508del складала 31,0% в Індії, 15,0% у Саудівській Аравії, 36,0% у Лівані та 31,0% у Туреччині [30]. В іншому дослідженні, проведеному в країнах Європи та Північної Африки, частота F508del досягала 70-90 % [18].

Проведене порівняння клінічного перебігу МВ у дітей із різними варіантами мутацій гена CFTR. Відповідно до функціональних ефектів CFTR-мутацій хворі були розподілені на дві групи. До групи хворих з «важкими» мутаціями увійшли діти (n=40), які мали дві мутації I-III класів, до групи з «легкими» мутаціями (n=10) – діти, які мали принаймні одну мутацію IV або V класів. В групі дітей з «тяжкими» мутаціями гена CFTR переважала F508del частіше в комбінаціях F508del/F508del, F508del/2184insA, F508del/N1303K, що обумовлювало тяжкість перебігу захворювання у вигляді більш частого розвитку хронічного бронхіту з формуванням бронхоектазів (97,5%), пневмофіброзу (40,0%), хронічної колонізації дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* переважно мукоїдними штамми (70,0%), частою асоціацією з АБЛА (37,5%) та зниженням показників функції зовнішнього дихання (ОФВ 1 (74,0 [60,5; 92,0] % та ФЖЕЛ (80,1 [63,0; 95,0] %).

Отриманий результат можна пояснити більш тяжкою дисфункцією CFTR у хворих з «тяжкими» мутаціями, що призводить до більш глибокого порушення реологічних властивостей мокротиння та посилення його в'язкості, що, ймовірно, впливає на схильність дихальних шляхів до інфікування патологічними мікроорганізмами.

Проведена нами робота, як і більшість досліджень на цю тему у світі, показала деякі особливості перебігу захворювання у носіїв «м'яких» мутацій [55, 173]. Пацієнти з «легкими» мутаціями мали сприятливіший перебіг захворювання, ніж хворі з двома «тяжкими» мутаціями, що характеризувалось: відсутністю меконіального ілеусу в анамнезі, вірогідно нижчим рівнем хлоридів поту (81,0 [72,0; 94,5] проти 97,0 [85,8; 111,0] мкекв/л, $p < 0,05$), більш пізньою маніфестацією захворювання (60,0 [48,0; 84,0] міс. проти 6,0 [4,0; 22,0] міс. $p < 0,001$), вищим ІМТ (19,4 [16,8; 21,2] проти 15,1 [14,0; 16,5] кг/м² ($p < 0,001$) та частотою БЕН (30,0 % проти 82,5 %, $p < 0,001$), рідшими проявами хронічної гіпоксії та колонізації дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa*.

У ряді зарубіжних робіт показано, що пацієнти з «м'якими» мутаціями гена CFTR мають більш сприятливий мікробіологічний фон і найчастіше інфіковані *Staphylococcus aureus* [29].

Проведено порівняння фенотипічних особливостей перебігу МВ у дітей в залежності від стану мутації F508del. У підгрупах хворих як з гомозиготним (28,8%), так і з компаунд-гетерозиготним (42,4%) станом мутації F508del переважали випадки тяжкого перебігу (82,4% проти 76,0% відповідно, $p > 0,05$), проте й зустрічались поодинокі випадки нетяжкого перебігу, але статистично достовірність не підтверджена. Встановлено, що достовірних фенотипічних особливостей в групах порівняння практично не було, за винятком більш швидкого формування легеневої гіпертензії у хворих з гомозиготним станом (47,1% проти 16,0%, $p < 0,05$). Виходячи з результатів різних досліджень, у пацієнтів, гомозиготних за мутацією F508del, зазвичай спостерігається тяжкий перебіг, порівняно з іншими мутаціями. Santos C.S. and Steemburgo T. [32] повідомили про більш високий рівень потової проби, більш ранній початок і вищу смертність у пацієнтів з МВ, гомозиготних за F508del, ніж у пацієнтів з МВ з іншими варіантами гена CFTR. Проте в іншому дослідженні, проведеному Gökdemir et al. у Туреччині, важкі респіраторні розлади майже однаково часто зустрічалися як у гомозиготних, так і у гетерозиготних носіїв мутації F508del [33]. Відсутність достовірних фенотипічних особливостей можна пояснити ймовірною наявністю другої «тяжкої» мутації у обстежених хворих з гетерозиготним станом мутації F508del. Наявність же другої «м'якої» мутації в компаунд-гетерозиготному стані домінує над ефектом «тяжкої» та формує «м'який» фенотип, який характеризується більш сприятливим перебігом.

На основі проведеного логістичного регресійного аналізу серед найбільш значущих предикторів тяжкого перебігу захворювання було підтверджено роль наявності двох «тяжких» мутацій, присутності мутації F508del навіть в компаунд-гетерозиготному стані, хронічної бронхолегеневої патології з формуванням бронхоектазів та пневмофіброзу; хронічної інфекції *Pseudomonas aeruginosa*, порушень нутритивного статусу та уточнено роль ще маловивчених факторів, таких

як гіперреактивність бронхів на інгаляції сольових розчинів, алергічний бронхолегеневий аспергільоз та остеопороз.

Результати проведеного дослідження показали, що майже половина хворих (42,5%) на МВ мають ГРБ до ГРХН в період загострення хвороби та чверть (25,0%) під час ремісії. Згідно зарубіжних даних поширеність ГРБ у хворих на МВ, пов'язаної з інгаляціями муколітиків та антибіотиків, коливається від 2,0 до 66,0% в залежності від типу препарату, його властивостей і різних способів виявлення ГРБ. Так, за даними Eyns H. et al., ГРБ на ГРХН виявляється приблизно у 30,0% хворих на МВ [10]. У групі з ХБ ГРБ на ГРХН зафіксована у 21,4% дітей, у групі здорових – 2 дітей (9,5%) мали ГРБ на ГРХН, що свідчить про можливість наявності ГРБ навіть у здорових людей та підтверджує вплив на ГРБ хронічного запального процесу.

ГРБ на інгаляційні ГРХН виявлена тільки у дітей з двома «тяжкими» мутаціями гена CFTR, і це підтверджує припущення, що ГРБ при МВ є генотип-асоційованим проявом. Але це припущення потребує подальших досліджень з розширенням вибірки пацієнтів.

Встановлена чітка залежність між клінічними особливостями перебігу МВ та формуванням ГРБ на ГРХН [3, 6]. Найбільша частота ГРБ виявляється у хворих з тяжким перебігом МВ, що характеризується наявністю двох «тяжких» мутацій у гені CFTR, більш ранньою маніфестацією захворювання, наявністю хронічного інфекційного запального процесу у легенях, обумовленого хронічною колонізацією дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* та АБЛА [3, 6]. Не виявлено залежності ГРБ у хворих на МВ з алергопатологією та обтяженим алергоанамнезом. Це підтверджує той факт, що ГРБ при МВ виникає вторинно по відношенню до основного захворювання та пов'язана з ушкодженням епітелію дихальних шляхів [6, 10, 11]. Наявність бактеріальної інфекції, зокрема, *Pseudomonas aeruginosa*, сприяє секреції IL-8 і TNF-альфа, що призводить до ремоделювання бронхів. Крім того, CFTR-дефіцитні Т-клітини спрямовані до Т-хелперів 2 типу, що спричиняє алергічну відповідь [6, 11, 161].

Встановлено також, що хворі на МВ з ГРБ мають більш несприятливий перебіг захворювання, ніж пацієнти без ГРБ [6, 11]. Так, у хворих з ГРБ частіше

виникають загострення хронічного бронхолегеневого процесу та ДН під час загострень. Таким чином, пацієнти з МВ із підтвердженою ГРБ мають гірший прогноз, ніж пацієнти без ГРБ аналогічного віку [6,11].

За результатами мікробіологічного дослідження, у хворих з ГРБ до ГРХН значно частіше, ніж у хворих без ГРБ виявлялися хронічна колонізація дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* (70,6% проти 39,1%; $p < 0,05$) та алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА) (82,4% проти 0,0%, $p < 0,001$) [6].

Проведений кореляційний аналіз виявив достовірний взаємозв'язок між ГРБ та оптичною щільністю біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* ($r = 0,66$; $p < 0,05$). Встановлено, що у хворих з ГРБ ефективність біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa* була достовірно вищою, ніж у хворих без неї. Так, ОЩ в групі хворих з ГРБ склала 0,04 [0,03; 0,05] проти 0,03 [0,02; 0,04] в групі хворих без ГРБ ($p < 0,05$). При цьому у хворих з ГРБ 71,4% ізолятів мали високу ефективність біоплівкоутворення, а 28,6% – середню. У хворих без ГРБ 60,0% ізолятів мали слабку ефективність біоплівкоутворення і 40,0% – середню. В роботі визначено і кореляційну залежність ефективності біоплівкоутворення від адгезивного потенціалу *Pseudomonas aeruginosa*.

Отже, за результатами наших досліджень, ГРБ на інгаляційні ГРХН виявлена тільки у дітей з двома «тяжкими» мутаціями гену CFTR та залежала від гостроти інфекційного запалення, ефективності біоплівкоутворення та адгезивних властивостей *Pseudomonas aeruginosa* в мокротинні хворих, наявності АБЛА, не пов'язана з обтяженим алергологічним анамнезом. Ці дані підтверджують гіпотезу провідної ролі специфічного бактеріального запалення та його ушкоджуючого впливу на епітелій в бронхах при МВ в патогенезі ГРБ.

Проведений аналіз результатів досліджень показав, що найбільш вагомими та ранніми клініко-функціональними прогностичними предикторами ГРБ у хворих на МВ є поява сухих свистячих хрипів в легенях при аускультатії під час пробної інгаляції ($I = 3,76$), зниження ОФВ1 та МОШ 25 на 7% і більше від початкового рівня після інгаляції 3% розчину NaCl ($I = 6,18$) та на 10% і більше після інгаляції 7% розчину NaCl ($I = 7,12$), підвищення рівня FeNO в конденсаті повітря, що

видихається, на 8% і більше від початкового рівня ($I=2,77$). Наявність у хворих АБЛА може бути самостійним критерієм ГРБ ($I=6,18$). Доведено, що у пацієнтів з МВ зростання *Aspergillus fumigatus* у просвіті бронхів викликає опосередковану імуноглобуліном Е реакцію гіперчутливості негайного типу з подальшим запаленням бронхів, руйнуванням дихальних шляхів та фіброзом (бронхоектазами), що супроводжується обструкцією дихальних шляхів, задишкою та сухими свистячими хрипами [13]. Доведено [174] і підтверджено, що діти з МВ мають значно нижчі рівні FeNO, що корелюють зі зниженням функції легенів у цих пацієнтів. Це свідчить про те, що низький рівень FeNO може бути маркером більш тяжкого ураження легень. Підвищення ж рівня FeNO у хворих на МВ після інгаляцій ГРХН може свідчити про збільшення кількості запальних клітин у дихальних шляхах, що спричиняє зміну їх реактивності [6].

З метою прогнозування ранньої діагностики ГРБ у дітей хворих на МВ, були створені п'ять зручних для застосування у практичній медицині прогностичних шкал, що можуть використовуватись на різних етапах надання медичної допомоги. Під час розробки прогностичних моделей були відібрані найбільш значущі предиктори ГРБ у дітей з МВ. Діагностично значущими предикторами ГРБ у хворих на МВ виявилися: вік встановлення діагнозу МВ до 10 місяців; наявність двох «тяжких» мутацій гена CFTR; більше 2 загострень захворювання на рік; сухий приступоподібний кашель у періоді ремісії; наявність бронхоектазів за даними КТ ОГК і гнійного мокротиння; хронічна синьогнійна інфекція; АБЛА. Серед клінічних симптомів, що виникають під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН (3% та 7% NaCl) діагностично значущими були першіння у горлі, значне посилення вологого кашлю, поява сухих свистячих хрипів в легенях при аускультації. Дані спірометрії при виконанні інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН підтверджували достовірність прогнозу. Максимальну ймовірність ($P_{\max}=1,0$) ГРБ і відмінні характеристики прогностичної цінності критерію (AUC у діапазоні 0,9-1,0) мали такі показники, як наявність у хворих АБЛА (AUC=0,912, ДЕ=92,5%), зниження ОФВ1 після інгаляції 3% розчину NaCl на 7% від початкового рівня і більше (AUC=0,980, ДЕ=92,5 %), а при використанні 7%

розчину NaCl – на 10 і більше (AUC=1,0, ДЕ=100 %). Це дозволяє використовувати вказані критерії як прогностичні маркери ГРБ, що можуть потребувати превентивного призначення β 2-агоністів короткої дії на період лікування ГРХН у дітей з МВ.

Серед п'яти моделей найбільш зручними виявились дві: модель 3 - рекомендовано використовувати на амбулаторному етапі надання медичної допомоги та у дітей раннього віку, в яких не можливо провести спірометрію та оцінити показники функції зовнішнього дихання; модель 4 - рекомендовано використовувати для етапу високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на МВ. Оцінка ефективності прогнозування ГРБ за моделлю 1 показала, що показник її чутливості склав 88,2%, специфічності – 95,7%, діагностичної ефективності – 92,5%. Площа під ROC-кривою – AUC=0,951 (95% ДІ 0,833-0,994) при $p<0,001$. Модель 4 має показники чутливості – 76,5%, специфічності – 95,7%, діагностичної ефективності – 87,5%. Площа під ROC-кривою – AUC=0,954 (0,837-0,995) при $p<0,001$.

Розроблено та запропоновано в практику «Спосіб персоніфікованого підходу до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз» (нововведення в систему охорони здоров'я України, реєстр. № 101/8/22), а також алгоритм підбору концентрації ГРХН для інгаляційної терапії у дітей з МВ (додаток Г). Одержані результати ефективно впроваджені в практичну діяльність медичних установ України, що надають медичну допомогу дітям з муковісцидозом (м. Київ, м. Вінниця, м. Запоріжжя, м. Кривий Ріг, м. Івано-Франківськ, м. Дніпро).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у дітей із МВ переважає мутація F508del (71,2%) гена CFTR, частіше в комбінаціях F508del/F508del, F508del/2184insA, F508del/N1303K, що належать до «тяжких» мутацій та характеризуються схожими клінічними ознаками і обумовлюють тяжкість перебігу захворювання у вигляді більш частого розвитку хронічного бронхіту з формуванням бронхоектазів (97,5%), пневмофіброзу (40,0%), хронічної колонізації дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* переважно мукоїдними штамми (70,0%), частою асоціацією з АБЛА (37,5%) та зниженням показників функції зовнішнього дихання (ОФВ 1 (74,0 [60,5; 92,0] % та ФЖЕЛ (80,1 [63,0; 95,0] %).

2. Хворі на МВ з двома «легкими» мутаціями або з компаунд-гетерозиготним станом «легкої» та «тяжкої» мутації мають більш сприятливий перебіг захворювання, що характеризується відсутністю меконіального ілеусу в анамнезі, вірогідно нижчим рівнем хлоридів поту (81,0 [72,0; 94,5] проти 97,0 [85,8; 111,0] мкекв/л, $p < 0,05$), більш пізньою маніфестацією захворювання (60,0 [48,0; 84,0] місяців проти 6,0 [4,0; 22,0] міс.; $p < 0,001$), вищим показником ІМТ (19,4 [16,8; 21,2] проти 15,1 [14,0; 16,5] кг/м² ($p < 0,001$), вірогідно нижчою частотою розвитку БЕН (30,0% проти 82,5%, $p < 0,001$), рідшими проявами хронічної гіпоксії (20,0% проти 82,5%; $p < 0,001$) та колонізацією дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* (10,0% проти 70,0%; $p \leq 0,001$).

3. ГРБ на інгаляційні ГРХН виявлена тільки у хворих з поєднанням двох «тяжких» мутацій, що асоціюються з тяжким фенотипом МВ, і залежить від гостроти інфекційного запалення (в 42,5% випадках в період загострення проти 25,0% в період ремісії, $p < 0,001$), ефективності біоплівкоутворення ($r = 0,66$; $p < 0,05$) та адгезивних властивостей *Pseudomonas aeruginosa* в мокротинні хворих, наявності АБЛА ($p < 0,001$) та не пов'язана з обтяженим алергологічним анамнезом ($r = -0,17$; $p > 0,05$). Наявність ГРБ на інгаляційні ГРХН супроводжується більш частими

загостреннями хронічного бронхіту, ускладненими бронхіальною обструкцією, дихальною недостатністю та формуванням бронхоектазів.

4. Найбільш вагомими та ранніми клініко-функціональними прогностичними предикторами ГРБ у хворих на МВ є поява сухих свистячих хрипів в легенях при аускультатії під час пробної інгаляції ГРХН ($I=3,76$), зниження ОФВ1 та МОШ 25 на 7% і більше від початкового рівня після інгаляції 3% розчину NaCl ($I=6,18$) та на 10% і більше після інгаляції 7% розчину NaCl ($I=7,12$), підвищення рівня FeNO в конденсаті повітря, що видихається, на 8% і більше від початкового рівня ($I=2,77$). Наявність у хворих АБЛА може бути самостійним критерієм ГРБ ($I=6,18$).

5. Прогнозування переносимості інгаляційної терапії у дітей, хворих на МВ, на початку лікування має важливе практичне значення для своєчасної профілактики розвитку небажаних явищ та досягнення позитивного терапевтичного ефекту. Розроблені математичні моделі прогнозування переносимості інгаляційної терапії для різних етапів надання медичної допомоги хворим на МВ дозволяють з високою вірогідністю розрахувати ризик розвитку синдрому ГРБ для персоніфікованого призначення ГРХН та вибору превентивної бронхолітичної терапії за потребою.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Перед початком базисної інгаляційної терапії ГРХН хворим з МВ необхідно провести пробну інгаляцію, починаючи з меншої концентрації, та оцінити ризик розвитку ГРБ за допомогою створених прогностичних моделей (додаток В).
2. Модель оцінки ймовірності ГРБ у дітей з МВ на амбулаторному етапі медичної допомоги, що враховує клініко-анамнестичні дані перебігу захворювання, генетичні предиктори, а також клінічні симптоми під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН, рекомендовано використовувати на амбулаторному етапі надання медичної допомоги (особливо у дітей раннього віку, в яких неможливо провести спірометрію та оцінити показники функції зовнішнього дихання). Після визначення ступеню ризику ГРБ приймається рішення щодо подальших дій. Якщо ризик низький – призначається 7% розчин NaCl як більш ефективний, якщо ризик помірний – то також 7% розчин NaCl, але з попередньою інгаляцією бронхолітичного препарату, якщо високий – то також бронхолітичний препарат та інгаляція тільки 3% розчину NaCl. Можливість використання 7% розчину NaCl вирішується лише після ретельного спірометричного дослідження.
3. Модель оцінки ймовірності ГРБ у дітей з МВ на стаціонарному етапі медичної допомоги, що включає сумарну бальну оцінку прогностичних коефіцієнтів спірометричних даних інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН, рівня монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається, рекомендовано використовувати для етапу високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на МВ в випадках високо ризику ГРБ та для персоніфікованого підбору превентивної бронхолітичної терапії.
4. При наявності показань до бронхолітичної терапії перед інгаляціями ГРХН її призначають на весь період лікування, причому вибір препарату залежить від віку пацієнта – дітям до 4-років рекомендовано призначати тільки комбіновані препарати (іпратропію бромід з фенотеролом гідробромідом), дітям старшого віку – в залежності від клінічної ефективності (бета2-агоністи короткої або тривалої дії, комбіновані засоби). При наявності такого предиктора, як зниження МОШ25

(показник швидкості проходження повітря на рівні дрібних бронхів) на 6% і вище від початкового рівня при застосуванні 3% розчину NaCl рекомендовано призначати саме комбіновані бронхолітичні препарати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):419-30. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.03.003
2. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(11):1100-6. DOI: 10.1002/ppul.20909
3. Скрябіна КВ, Ільченко СІ, Фіалковська АО. Гетерогенність фенотипових проявів муковісцидозу в дітей і предиктори тяжкості перебігу захворювання. *Запорозж. мед. журнал.* 2022;24, 6(135):674-80. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.6.258359
4. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. *Breathe (Sheff).* 2015 Jun;11(2):110-8. DOI: 10.1183/20734735.021014
5. Walicka-Serzysko K, Orlik T, Sands D, Jeneralska N, Popiel A, Skorupa W, et al. Nebulisation therapy in patients with cystic fibrosis — consensus of the Polish Cystic Fibrosis Society. *Adv Respir Med.* 2021;89:570-80. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0107
6. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ, Іванусь СГ. Реактивність бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини у дітей з муковісцидозом. *Здоров'я дитини.* 2022;17(5):236-43. DOI: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1523
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та третинної медичної допомоги. Муковісцидоз. Наказ МОЗ України № 723 від 15 Лип 2016 р. [Інтернет]. [цитовано 2023 Січ 20]. Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26216>
8. Wright MF, Bush A, Carr SB. Hypersensitivity reactions to intravenous antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2018 Jun;27:9-12. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.01.003
9. Tugcu GD, Emiralioglu N, Yalcin E, Sahiner UM, Dogru D, Sekerel BE, et al. The controversy of drug hypersensitivity in patients with cystic fibrosis and review of

- the literature. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022 Feb;33(2):e13719. DOI: 10.1111/pai.13719
10. Eyns H, Willekens J, De Schutter I, De Wachter E, Vaes P, Malfroot A. Bronchial Hyperreactivity Related to Inhalation Therapy in Cystic Fibrosis Patients. *J Pulm Respir Med.* 2014;4(Issue 6):211. DOI: 10.4172/2161-105X.1000211
 11. Льченко СІ, Фіалковська АО, Чергінець ВІ, Скрябіна КВ. Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію в педіатричній практиці. *Мед. перспективи.* 2021;26(1):136-42. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.1.227953
 12. Valverde-Molina J, Sánchez-Solís M, Pastor-Vivero MD, García-Marcos L. Association between chronic colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(4):180-4. DOI: 10.1157/13119536
 13. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med.* 2017;12:74-82. DOI: 10.4103/atm.ATM_231_16
 14. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
 15. Levine H, Cohen-Cymerknoh M, Klein N, Hoshen M, Mussaffi H, Stafler P, et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: common, but not associated with characteristics of asthma. *J Cystic Fibrosis.* 2016;15(5):652-9. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.01.003
 16. Galodé F, Ladipo O, Andrieux A, Feghali H, Bui S, Fayon M. Prevalence and Determinants of Wheezing and Bronchodilatation in Children With Cystic Fibrosis: A Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr.* 2022;10:856840. DOI: 10.3389/fped.2022.856840
 17. Smith S, Rowbotham NJ, Edwards CT. Short-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022;6:CD013666. DOI: 10.1002/14651858.CD013666.pub2

18. Березенко ВС, Резніков ЮП, Крат ВВ. Муковісцидоз у дітей. Своєчасна діагностика як важливий предиктор ефективності лікування (клінічний випадок). Перинатологія і педіатрія. Україна. 2017;3(71):74-80. DOI: 10.15574/PP.2017.71.74
19. Дем'янишина ВВ. Особливості клінічного перебігу муковісцидозу у дітей. Вісн. Вінниц. нац. мед. університету. 2020;24(2):227-31.
20. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Report 2020 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 20]. Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/cf2976_ataglance_2020_v6_final.pdf
21. Макух ГВ, Бобер ЛЙ, Роговик НВ. Пілотний проект європейського реєстру муковісцидоз в Україні. Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів. В: Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2015 Жовт 8-9; Львів. Львів; 2015, с. 19-20.
22. Сенаторова ГС, Тельнова ЛГ, Черненко ЛН, Поляков ВВ, Башкірова НВ, Стрелкова МІ. Роль генетичних та медико-соціальних факторів у перебігу муковісцидозу. Клінічне спостереження. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2019;4, 2(18):173-80. DOI: 10.26693/jmbs04.02.173
23. Gurwitz D, Corey M, Francis PW. Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 1979;26(3):603-15. DOI: 10.1016/S00313955(16)33752-X
24. Akabas Myles H. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *J Biological Chemistry.* 2002 Jul;275(6):3729-32. DOI: 10.1074/jbc.275.6.3729
25. Jentsch TJ, Pusch M. CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease. *Physiol Rev.* 2018 May;98(3):1493-590. DOI: 10.1152/physrev.00047.2017
26. Martinez AH, Mohiuddin SS. Biochemistry, Chloride Channels. 2022 Jul 18. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 31424722.
27. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1) [Internet]. [cited 2023 Jan 20]. Available from: <http://genet.sickkids.on.ca>

28. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) [Internet]. [cited 2023 Jan 20]. Available from: <https://www.cftr2.org>
29. Rafeey M, Jabarpoor-Bonyadi M, Vahedi L. Genotype-Phenotype Correlation for Cystic Fibrosis According to Registry Center of Cystic Fibrosis. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. 2020 Jan;7(1):124-9.
30. Singh M, Rebordosa C, Bernholz J, Sharma N. Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: in preparation for the next-generation treatments. *Respirology*. 2015;20(8):1172-81. DOI: 10.1111/resp.12656
31. Alfonso-Sánchez MA, Pérez-Miranda AM, García-Obregón S, Peña JA. An evolutionary approach to the high frequency of the Delta F508 CFTR mutation in European populations. *Med Hypotheses*. 2010;74(6):989-92. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.12.018
32. Santos CS, Steemburgo T. Nutritional status and dietary factors in cystic fibrosis patients with delta F508 mutation. *Rev Nutr*. 2015;28(4):359-69. DOI: 10.1590/1415-52732015000400003
33. Gökdemir Y, Erdem E, Akpınar IN, Ersu R. Other risk factors associated with mortality in moderate and severe cystic fibrosis patients. *Turk Pediatri Ars*. 2012;47(4):263-7. DOI: 10.4274/tpa.901
34. Dechecchi MC, Tamanini A, Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med*. 2018 Sep;6(17):334. DOI: 10.21037/atm.2018.06.48
35. Абатуров АЕ, Бабич ВА. Медикаментозное управление продукцией антимикробных пептидов при муковисцидозе у детей. *Здоровье ребенка*. 2016;2(70):142-9. DOI: 10.22141/2224-0551.2.70.2016.73838
36. McKone EF. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):580-6. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.01.005
37. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):403-9. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.12.003

38. Zolin A, editor. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Report 2015. Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2017. 134 p.
39. Ferec C, Cutting GR. Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Dec 1;2(12):a009480. DOI: 10.1101/cshperspect.a009480
40. Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):e37-e38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6
41. Silva A, Amorim A, Azevedo P, Lopes C, Gamboa F. Cystic fibrosis – characterization of the adult population in Portugal. *Rev Port Pneumol.* 2016 May-Jun;22(3):141-5. DOI: 10.1016/j.rppnen.2015.12.010
42. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179-96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009
43. Ferec C, Cutting GR. Assessing the disease-liability of mutations in CFTR. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a009480. DOI: 10.1101/cshperspect.a009480
44. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):135-53.
45. Chesdachai S, Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2016;164:36-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.013
46. Santos V, Cardoso AV, Lopes C, Azevedo P, Gamboa F, Amorim A. Cystic fibrosis – comparison between patients in paediatric and adult age. *Rev Port Pneumol.* 2017;23(1):17-21. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.07.002
47. Krasovskiy S, Usacheva M, Amelina E. Phenotypic characteristics in adult cystic fibrosis (CF) patients carrying 3849+10kbC>T mutation in Russia. *Eur Respir J.* 2015;46(Suppl 59):PA1311. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA1311
48. Rueda-Nieto S, Mondejar-Lopez P, Mira-Escolano MP, Cutillas-Tolín A, Maceda-Roldán LA, Arenal-Gonzalo JJ, et al. Analysis of the genotypic profile and its

- relationship with the clinical manifestations in people with cystic fibrosis: study from a rare disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:222. DOI: 10.1186/s13023-022-02373-y
49. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(2):180-93. DOI: 10.1055/s-0035-1547318
50. Sosnay PR, Raraigh KS, Gibson RL. Molecular genetics of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: genotype and phenotype. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(4):585-98. DOI: 10.1016/j.pcl.2016.04.002
51. de Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60(7):558-63. DOI: 10.1136/thx.2004.031153
52. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J Cyst Fibros.* 2011;10(3):187-92. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.005
53. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery D, Colin AA. Cystic fibrosis genotype and assessing rates of decline in pulmonary status. *Radiology.* 2009;253(3):813-21. DOI: 10.1148/radiol.2533090418
54. De Boeck K, Zolin A. Year to year change in FEV1 in patients with cystic fibrosis and different mutation classes. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):239-45. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.09.009
55. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am J Med Genet.* 2002;111:88-95. DOI: 10.1002/ajmg.10461
56. Yiallourous PK, Matthaiou AM, Anagnostopoulou P, Kouis P, Libik M, Adamidi T, et al. Demographic characteristics, clinical and laboratory features, and the distribution of pathogenic variants in the CFTR gene in the Cypriot cystic fibrosis (CF) population demonstrate the utility of a national CF patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):409. DOI: 10.1186/s13023-021-02049-z

57. Yokoyama E, Lezana JL, Viguera-Villaseñor RM, Rojas-Castañeda J, Saldaña-Álvarez Y, Orozco L, et al. Genotype-phenotype correlation in a sample of Mexican patients with cystic fibrosis. *Rev Invest Clin.* 2013;65(6):491-9.
58. Garcia BA, Carden JL, Goodwin DL, Smith TA, Gaggar A, Leon K, et al. Implementation of a successful eradication protocol for *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med.* 2018;18:35. DOI: 10.1186/s12890-018-0594-8
59. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD009876. DOI: 10.1002/14651858.CD009876.pub4
60. Smith S, Rowbotham NJ, Edwards CT. Short-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022;Issue 6:CD013666. DOI: 10.1002/14651858.CD013666.pub2
61. Levine H, Cohen-Cymerknoh M, Klein N, Hoshen M, Mussaffi H, Stafler P, et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: common, but not associated with characteristics of asthma. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(5):652-9. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.01.003
62. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(2):180-93. DOI: 10.1055/s-0035-1547318
63. Ehre C, Ridley C, Thornton DJ. Cystic fibrosis: An inherited disease affecting mucin-producing organs. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:136-45. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.03.011
64. Bowen S-J, Hull J. The basic science of cystic fibrosis. *Paediatr Child Health.* 2015;25(4):159-64. DOI: 10.1016/j.paed.2014.12.008
65. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
66. Storisteanu DM, Pocock JM, Cowburn AS, Juss JK, Nadesalingam A, Nizet V, et al. Evasion of neutrophil extracellular traps by respiratory pathogens. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(4):423-31. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0193PS

67. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23:77-85. DOI: 10.1385/CRIAI:23:1:077
68. Sexauer WP, Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24:717-26. DOI: 10.1055/s-2004-815667
69. Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM, Ho SL, O'Drowsky L. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;127:522-9. DOI: 10.1378/chest.127.2.522
70. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J.* 2003;21:1050-68. DOI: 10.1183/09031936.03.00008403
71. Borak J, Lefkowitz RY. Bronchial hyperresponsiveness. *Occup Med (Lond).* 2016;66(2):95-105. DOI: 10.1093/occmed/kqv158
72. Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ, Dodd JD, Costello RW, Tiddens HA. Asthma and cystic fibrosis: a tangled web. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Mar;49(3):205-13. DOI: 10.1002/ppul.22934
73. Burdon JG, Cade JF, Sutherland PW, Pain MC. Cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. Concomitant defects or cause and effect? *Med J Aust.* 1980;2:77-8. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1980.tb76884.x
74. Mellis CM, Levison H. Bronchial reactivity in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1978;61:446-50.
75. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, et al. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 1995;89:209-14. DOI: 10.1016/0954-6111(95)90249-X
76. Rodwell LT, Anderson SD. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:282-9. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199605)21:5<282::AID-PPUL3>3.0.CO;2-P
77. Galodé F, Ladipo O, Andrieux A, Feghali H, Bui S, Fayon M. Prevalence and Determinants of Wheezing and Bronchodilatation in Children With Cystic Fibrosis:

- A Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr.* 2022 May 12;10:856840. DOI: 10.3389/fped.2022.856840
78. Valverde-Molina J, Sánchez-Solís M, Pastor-Vivero MD, García-Marcos L. Association between chronic colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(4):180-4. DOI: 10.1157/13119536
79. Green H, Jones AM. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(2):225-35. DOI: 10.1055/s-0035-1546752
80. Muhlebach MS, Zorn BT, Esther CR, Hatch JE, Murray CP, Turkovic L, et al. Initial acquisition and succession of the cystic fibrosis lung microbiome is associated with disease progression in infants and preschool children. *PLoS Pathog.* 2018;14(1):e1006798. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006798
81. Ishchenko OV, Yukhymenko AO, Koshova IP, Ilchenko SI, Stepanskyi DO. Biofilm-forming properties of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* collected from children with Cystic Fibrosis and potential *Bacillus subtilis* impact in vitro. *Morphologia.* 2019;13(3):40-7. DOI: 10.26641/1997-9665.2019.3.40-47
82. Huang YJ, LiPuma JJ. The Microbiome in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2016;37(1):59-67. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.10.003
83. Hoppe JE, Harris JK, Zemanick ET. Assessing the Airway Microbiota in Cystic Fibrosis. *Clinical Microbiology Newsletter.* 2016;38(22):179-84. DOI: 10.1016/j.clinmicnews.2016.10.004
84. Ishchenko O, Koshova I, Krushinska T, Kolesnikova I, Stepanskyi D. Culture-dependent evaluation of the respiratory microbiome in children with cystic fibrosis. *EUREKA: Health Sciences.* 2022;4:39-49. DOI: 10.21303/2504-5679.2022.002568
85. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V, Tripodi MC, Pisi G, Esposito S. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Cystic Fibrosis: An Update on the Newest Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches. *Pathogens.* 2020 Aug 31;9(9):716. DOI: 10.3390/pathogens9090716

86. De Baets F, De Keyzer L, Van Daele S, Schelstraete P, Van Biervliet S, Van Braeckel E, et al. Risk factors and impact of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Pseudomonas aeruginosa*-negative CF patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Nov;29(7):726-31. DOI: 10.1111/pai.12953
87. Qianting LV, Bernadette BL, Elders Y, Warris A, Caudri D, Ciet P, et al. *Aspergillus*-related lung disease in people with cystic fibrosis: can imaging help us to diagnose disease? *European Respiratory Review* Dec. 2021;30 (162):210103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2021
88. Saunders RV, Modha DE, Claydon A, Gaillard EA. Chronic *Aspergillus fumigatus* colonization of the pediatric cystic fibrosis airway is common and may be associated with a more rapid decline in lung function. *Med Mycol*. 2016;54:537-43. DOI: 10.1093/mmy/myv119
89. Breuer O, Schultz A, Turkovic L, de Klerk N, Keil AD, Brennan S, et al. Changing prevalence of lower airway infections in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:590-9. DOI: 10.1164/rccm.201810-1919OCCrossRefGoogle
90. Breuer O, Schultz A, Garratt LW, Turkovic L, Rosenow T, Murray CP, et al. *Aspergillus* infections and progression of structural lung disease in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:688-96. DOI: 10.1164/rccm.201908-1585OC
91. Hong G, Alby K, Ng SC, Fleck V, Kubrak C, Rubenstein RC, et al. The presence of *Aspergillus fumigatus* is associated with worse respiratory quality of life in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;19:125-30. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.08.008
92. Ільченко С.І., Фіалковська А.О., Скрябіна К.В. Аналіз структури та антибіотикорезистентності етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом, які мешкають в м. Дніпро. *Здоров'я дитини*. – 2020. – Т. 15(2): 6-22. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200269
93. Леженко ГО, Пашкова ОЄ. Роль оксиду азоту в перебігу муковісцидозу в дітей. *Дитячий лікар*. 2011;5(12):27-31.

94. Абатуров ОЄ, Крючко ТО. Медикаментозний вплив на диспергування біоплівки. Донори оксиду азоту. Здоров'я дитини. 2019;14(7):450-7. DOI: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184626
95. Bacci G, Taccetti G, Dolce D, Armanini F, Segata N, Di Cesare F, et al. Untargeted metagenomic investigation of the airway microbiome of cystic fibrosis patients with moderate-severe lung disease. *Microorganisms*. 2020;8:1003. DOI: 10.3390/microorganisms8071003
96. Cohen-Cymbarkov M, Kerem E, Ferkol T, Elizur A. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. *Thorax*. 2013;68:1157-62. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203204
97. Sunman B, Ademhan Tural D, Ozsezen B, Emiralioglu N, Yalcin E, Özçelik U. Current Approach in the Diagnosis and Management of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children With Cystic Fibrosis. *Front Pediatr*. 2020;8:582964. DOI: 10.3389/fped.2020.582964
98. Althman GA, Ho B, Alsaadi MM, Ho SL, O'Drowsky L, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;127:522-9. DOI: 10.1378/chest.127.2.522
99. Abou Alaiwa MH, Launspach JL, Sheets KA, Rivera JA, Gansemer ND, Taft PJ, et al. Repurposing tromethamine as inhaled therapy to treat CF airway disease. *JCI Insight*. 2016;1(8):e87535. DOI: 10.1172/jci.insight.87535
100. Moskowitz SM, Gibson RL, Effmann EL. Cystic fibrosis lung disease: genetic influences, microbial interactions, and radiological assessment. *Pediatr Radiol*. 2005;35:739-57. DOI: 10.1007/s00247-005-1445-3
101. Yu C, Kotsimbos T. Respiratory Infection and Inflammation in Cystic Fibrosis: A Dynamic Interplay among the Host, Microbes, and Environment for the Ages. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):4052. DOI: 10.3390/ijms24044052
102. Aversa M, Melotti P, Sorio C. Revisiting the Role of Leukocytes in Cystic Fibrosis. *Cells*. 2021;10:3380. DOI: 10.3390/cells10123380

103. Cabral B, Terlizzi V, Laselva O, Conte Filho C, Mota F. Anticipating New Treatments for Cystic Fibrosis: A Global Survey of Researchers. *J Clin Med*. 2022 Feb 26;11(5):1283. DOI: 10.3390/jcm11051283
104. Речкіна ОО. Місце муколітиків в педіатричній практиці. *Sovremennaya pediatriya*. 2018;5(93):94-8. DOI: 10.15574/SP.2018.93.94
105. Мокія-Сербіна СА, Литвинова ТВ, Заболотня НІ, Гордєєва АА. Мукоактивні препарати в лікуванні кашлю при ГРВІ нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку: як зробити обґрунтований вибір. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2020;8(112):55-62. DOI: 10.15574/SP 10.15574/SP
106. Smyth AR, Bell SC, Wojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibrosis*. 2014;13(Suppl 1):23-42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010
107. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane DB Syst Rev*. 2009;15:CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub3
108. Речкіна ЕА. Кашель у дітей: современные подходы к лечению. *Здоровье ребенка*. 2016;2(70):67-71. DOI: 10.22141/2224-0551.2.70.2016.73812
109. Мокія-Сербіна СО, Литвинова ТВ, Заболотня НІ. Підгострий кашель у дітей дошкільного віку: диференційна діагностика і диференційована терапія в умовах амбулаторної практики. *Суч. педіатрія. Україна*. 2021;4(116):46-55.
110. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ, Іванусь СГ, Донець ММ. Вплив гіперреактивності бронхів на ефективність інгаляційної терапії у дітей з муковісцидозом. В: *International scientific and practical conference. New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sept 25-26; Lublin, Republic of Poland*. 2020, p. 90-93
111. Terlizzi V, Masi E, Francalanci M, Taccetti G, Innocenti D. Hypertonic saline in people with cystic fibrosis: review of comparative studies and clinical practice. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):168. DOI: 10.1186/s13052-021-01117-1

112. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 27;9(9):CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
113. Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, et al. Preventive inhalation of hypertonic saline in infants with cystic fibrosis (PRESIS). A randomized, double-blind, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1238-48. DOI: 10.1164/rccm.201807-1203OC
114. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PT. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1503-9. DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630593
115. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52:900-3. DOI: 10.1136/thx.52.10.900
116. Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulm.* 1996;21:77-83. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199602)21:2<77::AID-PPUL3>3.0.CO;2-M
117. Donaldson SH, Danielle Samulski T, LaFave C, Zeman K, Wu J, Trimble A, et al. A four week trial of hypertonic saline in children with mild cystic fibrosis lung disease: effect on mucociliary clearance and clinical outcomes. *J Cyst Fibros.* 2020;19:942-8. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.07.009
118. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:2269-77. DOI: 10.1001/jama.2012.5214
119. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2CD008816. DOI: 10.1002/14651858.CD008816.pub4

120. Rand S, Hill L, Prasad SA. Physiotherapy in cystic fibrosis: optimising techniques to improve outcomes. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14:263-9. DOI: 10.1016/j.prrv.2012.08.006
121. Shoseyov D, Cohen_Cymberknoh M, Kerem E. Could you please pass the salt? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1444-6. DOI: 10.1164/rccm.201102-0351ED
122. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ, Grealley P, McElvaney NG. Nebulised hypertonic saline decreases interleukin_8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1517-23. DOI: 10.1164/rccm.201101-0072OC
123. Harm A, Tiddens WM, Chen Y, Andrinopoulou E-R, Davis SD, Rosenfeld M, et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2022 Jul;10(7):669-78. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00546-4
124. Reeves EP, Molloy K, Pohl K, McElvaney NG. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Scientific World Journal.* 2012;2012:ID465230. DOI: 10.1100/2012/465230
125. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):456-60. DOI: 10.1164/rccm.201302_0219OC
126. Southern KW, Sinha IP. Inhaled hypertonic saline for 3–6-year-olds with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019;7:730-2. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30183-3
127. Skriabina K, Ilchenko S, Fialkovska A. The efficacy and tolerability of inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal.* 2020;56:695. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.695.10
128. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Стенова доповідь: «Особливості реактивності бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні

- розчини у дітей з муковісцидозом». Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання 2022» (09-10 листопада 2022р.), м.Дніпро
129. Rodwell LT, Anderson SD. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:282-9. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199605)21:5<282::AID-PPUL3>3.0.CO;2-P
 130. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(Issue 9):CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
 131. Guevara MT, McColley SA, Rychlik K, Savant AP. Tolerance of 7% Hypertonic Saline in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2020 Jun;63:68. DOI: 10.1089/ped.2019.1127
 132. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064
 133. Farrell PM, Rock MJ, Baker MW. The Impact of the CFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy. *Genes (Basel).* 2020 Apr 8;11(4):401. DOI: 10.3390/genes11040401
 134. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Взаємозв'язок рівня монооксиду азоту з активністю фіброгенного цитокіну TGF- β 1 та їхня роль у діагностиці розвитку незворотних морфофункціональних змін бронхів у підлітків, які курять. *Патологія.* 2021. Т. 18, № 2(52). С. 189-195.
 135. Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку. Наказ МОЗ України № 802 від 13 Верес 2013 р. [Інтернет]. [цитовано 2023 Січ 20]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1694-13#Text>
 136. Крамаренко НМ, Іванусь СГ. Особливості фізичного розвитку дітей міста Дніпро, хворих на муковісцидоз. *Мед. перспективи.* 2016;21(4):150-6.

137. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1995. 36 p.
138. World Health Organization. WHO Child Growth Standards. Growth velocity based on weight, length and head circumference. Methods and development. Geneva: WHO; 2009. 242 p.
139. World Health Organization. WHO Anthro Plus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO; 2009. 45 p.
140. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2016 Jun;35(3):557-77. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004
141. Isa HM, Al-Ali LF, Mohamed AM. Growth assessment and risk factors of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Saudi Med J.* 2016 Mar;37(3):293-8. DOI: 10.15537/smj.2016.3.13476
142. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Jul;61(1):144-53. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000830
143. Carroccio A, Verghi F, Santini B, Lucidi V, Iacono G, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. *Dig Dis Sci.* 2001 Jun;46(6):1335-42. DOI: 10.1023/a:1010687918252
144. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 8-th edition. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust; 2020. 311 p.

145. Cornaglia G, Courcol R, Herrmann J-L, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J. ESCMID: European manual of clinical microbiology. 1-st ed. 2012. 472 p.
146. Stepanskyi D, Koshova I, Khomiak O, Nefedov A. Study of autotrophic aerococcus viridans adhesive properties on epithelial cells model. *Modern Science – Moderní věda*. 2017;2:129-33.
147. Coffey BM, Anderson GG. Biofilm Formation in the 96-Well Microtiter Plate. In: Filloux A, Ramos JL, eds. *Pseudomonas Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology*. Humana. New York; 2014. p. 631-41. DOI: 10.1007/978-1-4939-0473-0_48. PMID: 24818938
148. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B. SaundersCo; 1971. p. 91.
149. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205
150. Brusasco V, Crapo R, Viegi G, et al. ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.
151. Ільченко СІ, Фіалковська АА, Чергінець ВІ, Скрябіна КВ. Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз. Реєстр. № 101/8/22. В: МОЗ України, НАМН України. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Вип. 8. Київ; 2022, с. 124-125.
152. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912-30. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST
153. Inoue Y, Sato S, Manabe T, Makita E, Chiyotanda M, Takahashi K, et al. Measurement of Exhaled Nitric Oxide in Children: A Comparison Between NO breath® and NIOX VERO® Analyzers. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018 Sep;10(5):478-89. DOI: 10.4168/air.2018.10.5.478

154. Rickard K, MacDonald-Berko M, Anolik R, Jain N, La Force C, Wasserman RL. Measurement of exhaled nitric oxide in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Mar;122(3):343-5. DOI: 10.1016/j.anai.2018.11.022
155. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, Gomersall T, Minton J, Wong R, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NO breath. *Health Technol Assess.* 2015 Oct;19(82):1-330. DOI: 10.3310/hta19820
156. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
157. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K. ACC/AHA 2006. Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):e1-148.
158. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021 [cited 2023 Jan 20]. 2547 p. Available from: <https://www.R-project.org/>
159. Yadav SK, Singh S, Gupta R. *Biomedical Statistics. A Beginner's Guide.* 1-st ed. Springer, Singapore; 2019. 342 p.
160. Bazett M, Haston CK. Airway hyperresponsiveness in FVB/N delta F508 cystic fibrosistransmembrane conductance regulator mice. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):378-83. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.11.010
161. McCuaig S, Martin JG. How the airway smooth muscle in cystic fibrosis reacts inproinflammatory conditions: implications for airway hyper-responsiveness and asthma in cysticfibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1:137-47. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70058-9
162. Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ, Dodd JD, Costello RW, Tiddens HA. Asthma and cystic fibrosis: a tangled web. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Mar;49(3):205-13. DOI: 10.1002/ppul.22934

163. BalfourLynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;Issue 7:CD001915. DOI: 10.1002/14651858.CD001915.pub6
164. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report (2018) [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 20]. Available from: www.cysticfibrosis.ca
165. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry 2017. Annual Data Report. Version 1.2019 [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 20]. Available from: www.ecfs.eu
166. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry (2018). Annual Data Report, Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. Bethesda, Md, USA; 2019. [cited 2023 Jan 20]. Available from: www.cff.org
167. Абатуров АЕ, Крючко ТА, Пода ОА, Никулина АА. Синегнойная инфекция у детей : науч. изд. для врачей-педиатров, инфекцион. и пульмонологов. Хмельницкий: ФЛП Сторожук; 2017. 224 с.
168. Бурова ЛМ, Бурова ЄД. Антибіотикочутливість клінічних ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*. Інфекційні хвороби. 2016;3(85):74-7.
169. Aktaş Z, Satana D, Kayacan C, Can B, Gönüllü N, Küçükbasmacı O. Antibiotic susceptibility rates and beta-lactam resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* strains. Mikrobiyol Bul. 2012;3(46):386-97.
170. Леженко ГО, Абатуров ОЄ, Пашкова ОЄ, Пантюшенко ЛІ. Патогенетичне значення антимікробних пептидів у реалізації антибактеріального захисту у дітей, хворих на муковісцидоз. Здоров'є ребенка. 2013;3(46):44-9. DOI: 10.22141/2224-0551.3.46.2013.88802
171. Szczesniak R, Heltshe SL, Stanojevic S, Mayer-Hamblett N. Use of FEV₁ in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. J Cyst Fibros. 2017 May;16(3):318-26. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.01.002
172. Shirzadi R, Navaei S, Modaresi M, Masiha F. Is FEV₁ associated with quality of life in children with cystic fibrosis? An original article. Immunopathol Persa. 2020;6(1):e06. DOI: 10.15171/ipp.2020.06

173. Annual Data Report 2020. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 20]. Available from: <https://www.cff.org>
174. Vincken S, Verbanck S, De Wachter E, Vanderhelst E. Exhaled nitric oxide in stable adult cystic fibrosis patients, during exacerbation and following CFTR-modifying treatment. *Eur Respir J*. 2019;53:1802259. DOI: 10.1183/13993003.02259-2018
175. Скрябіна КВ. «Прогнозування синдрому гіперреактивності бронхів у дітей з муковісцидозом». Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання 2023» (15-16 березня 2023р.), м.Дніпро. Постерна доповідь

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Аналіз структури та антибіотикорезистентності етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом, які мешкають в м. Дніпро. *Здоров'я дитини*. – 2020. – Т. 15(2): 6-22. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200269
2. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Чергінець ВІ, Скрябіна КВ. Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію в педіатричній практиці. *Мед. перспективи*. 2021;26(1):136-42. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.1.227953
3. Скрябіна КВ, Ільченко СІ, Фіалковська АО. Гетерогенність фенотипових проявів муковісцидозу в дітей і предиктори тяжкості перебігу захворювання. *Запорж. мед. журнал*. 2022;24, 6(135):674-80. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.6.258359
4. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ, Іванусь СГ. Реактивність бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини у дітей з муковісцидозом. *Здоров'я дитини*. 2022;17(5):236-43. DOI: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1523
5. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ. Взаємозв'язок рівня монооксиду азоту з активністю фіброгенного цитокіну TGF- β 1 та їхня роль у діагностиці розвитку незворотних морфофункціональних змін бронхів у підлітків, які курять. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 2(52). С. 189-195.
6. Skriabina K, Ilchenko S, Fialkovska A. The efficacy and tolerability of inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2020;56:695. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.695.10
7. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Скрябіна КВ, Іванусь СГ, Донець ММ. Вплив гіперреактивності бронхів на ефективність інгаляційної терапії у дітей з муковісцидозом. В: *International scientific and practical conference. New trends*

and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sept 25-26; Lublin, Republic of Poland. 2020, p. 90-93.

8. Ільченко СІ, Фіалковська АА, Чергінець ВІ, Скрябіна КВ. Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз. Реєстр. № 101/8/22. В: МОЗ України, НАМН України. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Вип. 8. Київ; 2022, с. 124-125.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні ідеї, результати дослідження докладались та обговорювались на науково-практичних конференціях та конгресах: науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання алергології» (м. Дніпро, 2-3 квітня 2019р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса, 11-12 квітня 2019 р.), XXII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова м.Київ, 16-17 вересня 2020р.), International scientific and practical conference «New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine» (Lublin, Republic of Poland, September 25-26, 2020р), Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Респіраторні читання 2022» (м. Дніпро, 09 - 10 листопада 2022 р.), Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання 2023» (15-16 березня 2023р.), м.Дніпро.

Додаток В

Прогнозування ГРБ у дітей з МВ (модель 1)

Фактор	Точка відсікання	ПК
Вік установлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	4
Дві «тяжкі» мутації гену CFTR	так	3
Кількість загострень захворювання на рік	> 2	4
Сухий нападоподібний кашель у періоді ремісії	так	5
Бронхоектази за даними КТ ОГК	так	2
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	так	3
Хронічна синьогнійна інфекція	так	3
АБЛА	так	16

Прогнозування ГРБ у дітей з МВ (модель 2)

Фактор	Точка відсікання	ПК
3 % NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	12
3 % NaCl – першіння у горлі	так	10
7 % NaCl – значне посилення вологого кашлю	так	5
7 % NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	14
7 % NaCl – першіння у горлі	так	5

Прогнозування ГРБ у дітей з МВ (модель 3)

Фактор	Точка відсікання	ПК
Вік установлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	4
Дві «тяжкі» мутації гену CFTR	так	3
Кількість загострень захворювання на рік	> 2	4
Сухий нападоподібний кашель у періоді ремісії	так	5
Бронхоектази за даними КТ ОГК	так	2
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	так	3
Хронічна синьогнійна інфекція	так	3
АБЛА	так	16
3 % NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	12

3 % NaCl – першіння у горлі	так	10
7 % NaCl – значне посилення вологого кашлю	так	5
7 % NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	14
7 % NaCl – першіння у горлі	так	5

Прогнозування ГРБ у дітей з МВ (модель 4)

Фактор	Точка відсікання	ПК
3 % NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 7 % і більше	16
7 % NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 10 % і більше	16
3 % NaCl – NO	>6	3
7 % NaCl – NO	>8	8
3 % NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 6 % і більше	9
7 % NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 17 % і більше	15

Багатофакторна шкала прогнозування ГРБ у дітей з МВ

(Модель 5)

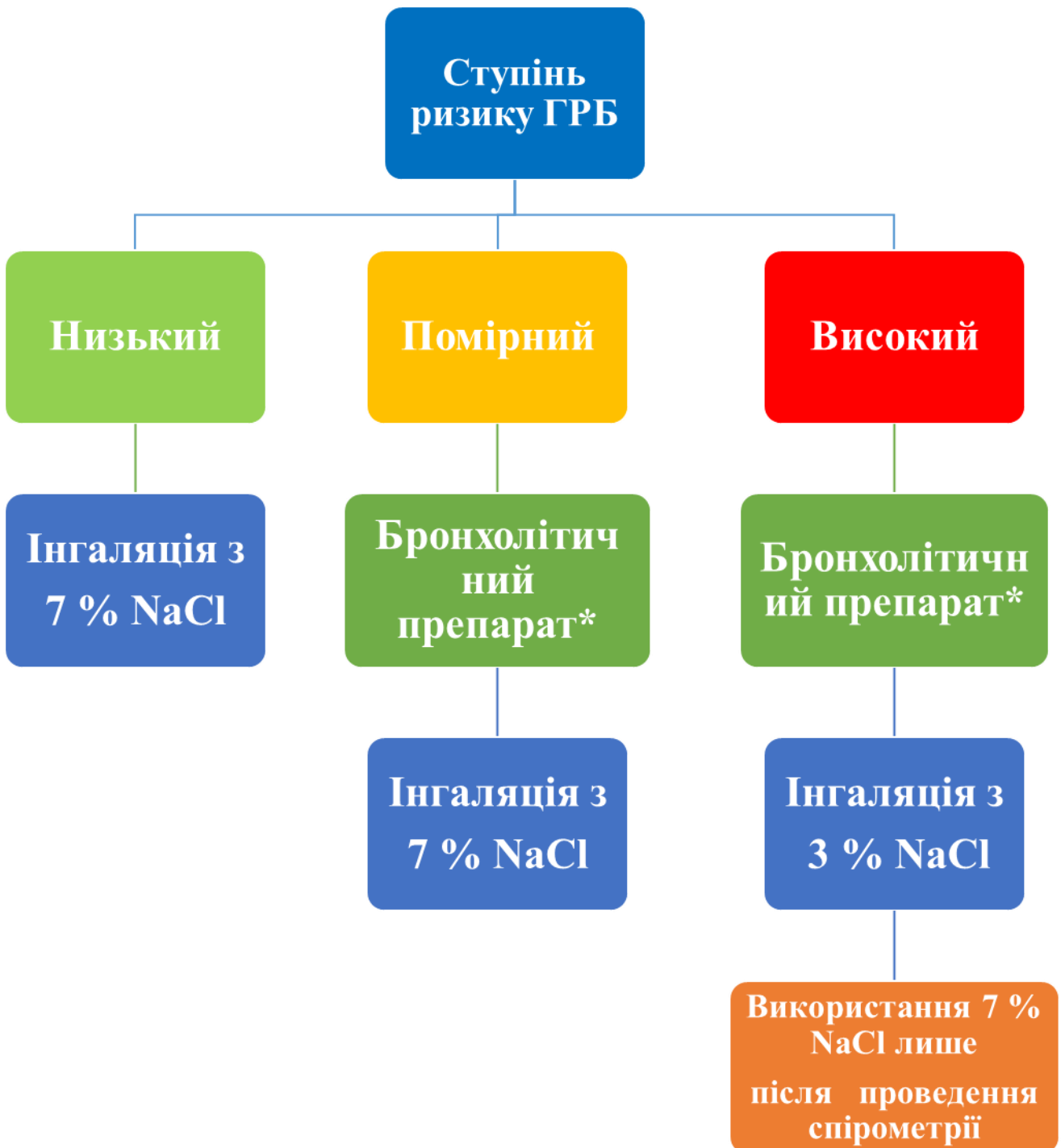
Фактор	Точка відсікання	ПК
Вік установлення діагнозу МВ	≤ 10 місяців	4
Дві «тяжкі» мутації гену CFTR	так	3
Кількість загострень захворювання на рік	> 2	4
Сухий нападаподібний кашель у періоді ремісії	так	5
Бронхоектази за даними КТ ОГК	так	2
Наявність гнійного мокротиння при загостренні	так	3
Хронічна синьогнійна інфекція	так	3
АБЛА	так	16
3 % NaCl – поява сухих свистячих хрипів в легенях	так	12
3 % NaCl – першіння у горлі	так	10
7 % NaCl – значне посилення вологого кашлю	так	5
7 % NaCl – поява сухих свистячих хрипів в	так	14

легенях		
7 % NaCl – першіння у горлі	так	5
3 % NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 7 % і більше	16
7 % NaCl – зниження ОФВ1 від початкового рівня	на 10 % і більше	16
3% NaCl – NO	>6	3
7 % NaCl – NO	>8	8
3 % NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 6 % і більше	9
7 % NaCl – зниження МОШ25 від початкового рівня	на 17 % і більше	15

Оцінка ступеню ризику ГРБ на ГРХН

Модель	Ступінь ризику при сумарному балі ПК		
	низький ($p \leq 0,25$)	помірний ($p \leq 0,5$)	Високий ($p > 0,5$)
Модель 1	0 - 9	10 - 16	≥ 17
Модель 2	0 - 6	7 - 10	≥ 11
Модель 3	0 - 22	23 - 29	≥ 30
Модель 4	0 - 7	8 - 11	≥ 12
Модель 5	0 - 35	36 - 37	≥ 38

Алгоритм підбору інгаляційної терапії ГРХН для дітей з МВ



*дітям до 4-років рекомендовано призначати тільки комбіновані препарати (іпратропію бромід з фенотеролом гідробромідом), дітям старшого віку – в залежності від клінічної ефективності (бета-агоністи короткої або тривалої дії, комбіновані засоби).

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз.

2. Автор впровадження: Ільченко С.І., професор кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 Фіалковська А.А., доцент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Чергинець В.І., професор, Скрябіна К.В., асистент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 «Дніпровського державного медичного університету», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9

3. Джерела інформації: «Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію у педіатричній практиці». Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Чергинець В.І., Скрябіна К.В. Нововведення Реєстр. № 101/8/22. ПЕРЕЛІК наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8) с124-125.

4. Де та коли впроваджено - КНЦ «Міська дитяча клінічна лікарня №6» ДМР, педіатричне відділення зі спеціалізованими ліжками листопад 2022 - січень 2023 р.

5. Результат впровадження: Гіперреактивність бронхів зафіксована у 32 % пацієнтів з муковісцидозом.

6. Ефективність впровадження: Впровадження даної методики дозволяє своєчасно прогнозувати ймовірність непереносимості гіпертонічних розчинів хлориду натрію при інгаляційному використанні та проводити превентивну бронхолітичну терапію у дітей з муковісцидозом в межах установленого протоколу лікування захворювання.

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Зав. педіатричного відділення спеціалізованої допомоги №2 КМП «МДКЛ№6» ДМР

Світлана ІВАНУСЬ

Дата 31.01.23

Підпис





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз
2. **Автор впровадження:** Ільченко С.І., професор кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 Фіалковська А.А., доцент кафедри кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Чергинець В.І., професор, Скрябіна К.В., асистент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 «Дніпровського державного медичного університету», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:** «Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію у педіатричній практиці». Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Чергинець В.І., Скрябіна К.В. Нововведення Реєстр. № 101/8/22. ПЕРЕЛІК наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8) с124-125.
4. **Де та коли впроваджено** КНП «ІФ ОДКЛ ІФ ОР»
(найменування лікувально-профілактичного закладу) листопад 2022 - січень 2023 р.
5. **Результат впровадження:** Гіперреактивність бронхів зафіксована у 30 % пацієнтів з муковісцидозом.
6. **Ефективність впровадження:** Впровадження персоніфікованого підходу до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз, що входить до протоколу лікування захворювання, дозволяє своєчасно прогнозувати ймовірність непереносимості цих розчинів, діагностиці гіперреактивності бронхів та проводити раціональну профілактику бронхоспазму у дітей під час лікування. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Зав. пульмонологічного відділення

Дата 31.01.2023

Підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Державної установи“Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної
академії медичних наук України”,
д-р мед. наук, професор

Микола ОПАНАСЕНКО

« 23 » 01 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз
2. **Автор впровадження:** Ільченко С.І., професор кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Фіалковська А.А., доцент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Чергинець В.І., професор, Скрябіна К.В., асистент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 «Дніпровського державного медичного університету», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:** «Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію у педіатричній практиці». Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Чергинець В.І., Скрябіна К.В. Нововведення Реєстр. № 101/8/22. ПЕРЕЛІК наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8) с124-125.
4. **Де та коли впроваджено** НІФП НАМНУ, відділення дитячої пульмонології та алергології (найменування лікувально-профілактичного закладу) за період листопад 2022 - січень 2023 р.
5. **Результат впровадження:** Гіперреактивність бронхів діагностовано у 28 % пацієнтів з муковісцидозом.
6. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу персоніфікованого підходу до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз, що входить до протоколу лікування захворювання, дозволяє своєчасно прогнозувати ймовірність непереносимості цих розчинів, проводити раціональну профілактику бронхоспазму у дітей під час лікування.
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням дитячої пульмонології та алергології Промська - Наталія ПРОМСЬКАДата 23.01.2023р



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор структурного підрозділу КНП
«Криворізька міська лікарня №16» КМР
В.В.Мельниченко

30 » 01 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз
- 2. Автор впровадження:** Ільченко С.І., професор кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 Фіалковська А.А., доцент кафедри кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Чергинець В.І., професор, Скрябіна К.В., асистент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 «Дніпровського державного медичного університету», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
- 3. Джерела інформації:** «Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію у педіатричній практиці». Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Чергинець В.І., Скрябіна К.В. Нововведення Реєстр. № 101/8/22. ПЕРЕЛІК наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8) с124-125.
- 4. Де та коли впроваджено** КНП «Криворізька міська лікарня №16» КМР, листопад 2022 - січень 2023 р.
- 5. Результат впровадження:** Гіперреактивність бронхів зафіксована у 27 % пацієнтів з муковісцидозом.
- 6. Ефективність впровадження:** Впровадження даної методики дозволяє своєчасно прогнозувати ймовірність непереносимості гіпертонічних розчинів хлориду натрію при інгаляційному використанні та проводити превентивну бронхолітичну терапію у дітей з муковісцидозом в межах установленого протоколу лікування захворювання. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

В.О.Зав. пульмонологічного відділення

Оксана Маженик

Дата 30.01.23

Підпис *[Signature]*



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз.

2. Автор впровадження: Ільченко С.І., професор кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 Фіалковська А.А., доцент кафедри кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Чергинець В.І., професор, Скрябіна К.В., асистент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 «Дніпровського державного медичного університету», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9

3. Джерела інформації: «Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію у педіатричній практиці». Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Чергинець В.І., Скрябіна К.В. Нововведення Реєстр. № 101/8/22. ПЕРЕЛІК наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8) 2022р. с124-125.

4. Де та коли впроваджено - КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР, відділення високоспеціалізованої педіатричної допомоги, листопад 2022 - січень 2023 р.

5. Результат впровадження: Гіперреактивність бронхів зафіксована у 34 % пацієнтів з муковісцидозом.

6. Ефективність впровадження: Впровадження даної методики дозволяє своєчасно прогнозувати ймовірність непереносимості гіпертонічних розчинів хлориду натрію при інгаляційному використанні та проводити превентивну бронхолітичну терапію у дітей з муковісцидозом в межах установленого протоколу лікування захворювання.

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення високоспеціалізованої педіатричної допомоги

Ольга ЗАБУДСЬКА

Дата 30.01.23.

Підпис Зав

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 Комунального некомерційного підприємства
 «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької
 Обласної ради»
 Моравська Оксана Аркадіївна



«23» січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз
2. **Автор впровадження:** Ільченко С.І., професор кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 Фіалковська А.А., доцент кафедри кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Чергинець В.І., професор, Скрябіна К.В., асистент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 «Дніпровського державного медичного університету», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:** «Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію у педіатричній практиці». Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Чергинець В.І., Скрябіна К.В. Нововведення Реєстр. № 101/8/22. ПЕРЕЛІК наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8) с124-125.
4. **Де та коли впроваджено** - відділення педіатрії №2 КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні ВОР» жовтень 2022 - січень 2023 р.
5. **Результат впровадження:** Гіперреактивність бронхів зафіксована у 34% пацієнтів з муковісцидозом.
6. **Ефективність впровадження:** Удосконалення діагностики гіперреактивності бронхів у дітей з муковісцидозом при інгаляційному використанні гіпертонічних розчинів хлориду натрію дозволило своєчасно прогнозувати ймовірність їх непереносимості та застосовувати превентивну бронхолітичну терапію, що покращує виконання протоколу лікування захворювання.
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення педіатрії №2

Дата 23. 01. 2023



Підпис

Ходасевич О.І



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Персоніфікований підхід до інгаляційної терапії гіпертонічними розчинами хлориду натрію (NaCl) у дітей, хворих на муковісцидоз
2. **Автор впровадження:** Ільченко С.І., професор кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 Фіалковська А.А., доцент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2, Чергинець В.І., професор, Скрябіна К.В., асистент кафедри пропедевтики педіатрії та педіатрії 2 «Дніпровського державного медичного університету», 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
3. **Джерела інформації:** «Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію у педіатричній практиці». Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Чергинець В.І., Скрябіна К.В. Нововведення Реєстр. № 101/8/22. ПЕРЕЛІК наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8) с124-125.
4. **Де та коли впроваджено:** КНП «ЗОКДЛ» ЗОР
(найменування лікувально-профілактичного закладу) листопад 2022 - січень 2023 р.
5. **Результат впровадження:** Гіперреактивність бронхів зафіксована у 23 % пацієнтів з муковісцидозом.
6. **Ефективність впровадження:** Впровадження даної методики дозволяє своєчасно прогнозувати ймовірність непереносимості гіпертонічних розчинів хлориду натрію при інгаляційному використанні та проводити превентивну бронхолітичну терапію у дітей з муковісцидозом в межах установленого протоколу лікування захворювання.
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Зав. пульмонологічного відділення Тетяна ОКУЛ

Дата 26.01.2023

Підпис 