

Abstract

O. K. Koloskova¹,
T. M. Bilous¹,
N. O. Shevchenko¹,
V. V. Bilous²,

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;

²Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND COURSE IN CHILDREN WITH AN ALTERNATIVE ONSET OF THE DISEASE

Introduction. Despite the large number of studies on the diagnosis and treatment of asthma and the constant updating of recommendations for the provision of medical care to patients with asthma, this disease still has a significant impact on the quality of life of patients and their families and significant economic losses. However, the peculiarities of bronchial asthma and the diagnosis of certain phenotypes of the disease in children, depending on biomarkers of inflammatory activity in the airways, require greater use of non-invasive diagnostic procedures and optimization of individualized treatment depending on the nature and intensity of inflammation in the respiratory tract.

Materials and methods. To study the peculiarities and control of bronchial asthma in children, depending on the alternative onset of the disease, on the basis of Regional Children's Clinical Hospital method "experiment-control" in parallel groups using a simple random of 319 children. In 257 children (clinical group I) bronchial asthma developed on the background of chronic obstructive bronchitis, clinical group II included 43 children in whom asthma debuted after community-acquired pneumonia, and the third (third) clinical group consisted of 19 children in whom asthma was verified after inpatient treatment for asthmatic status.

Discussion. It was shown that the representatives of the III clinical group, compared with other patients, more often had the phenotype of early asthma and severe disease, and the ratio of the chances of severe asthma in the future for these children compared with the cohort of group I was 6.8. It was found that among the children of the III clinical group according to all questionnaires, the patients with partially controlled and uncontrolled asthma prevailed, comorbid pathology in the form of allergic rhinitis and atopic dermatitis occurred more often, and allergic rhinitis was more severe than other cohorts of patients. According to the results of non-invasive studies, it was noted that the most active inflammatory process occurred in patients of groups II and III, which indicates the possibility of using these biomarkers to monitor the content of the inflammatory process in the respiratory tract.

Keywords: children, non-invasive diagnosis, bronchial asthma.

Corresponding author: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua

Резюме

О. К. Колоскова¹,
Т. М. Білоус¹,
Н. О. Шевченко¹,
В. В. Білоус²,

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна;

²Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна

ОСОБЛИВОСТІ УТРИМАННЯ КОНТРОЛЮ ТА ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗА АЛЬТЕРНАТИВНОГО ДЕБЮТУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Актуальність. Незважаючи на значну кількість досліджень щодо діагностики та лікування БА й постійне оновлення рекомендацій щодо надання медичної допомоги пацієнтам із астмою, все ж ця хвороба приводить до суттєвого впливу на якість життя пацієнтів і їх родин та значних економічних втрат. Разом із тим, особливості перебігу бронхіальної астми та діагностики окремих фенотипів захворювання у дітей, залежно від біомаркерів активності запального процесу в дихальних шляхах, вкрай потребують ширшого застосування неінвазивних діагностичних процедур й оптимізації індивідуалізованих лікувальних заходів залежно від визначених характеру та інтенсивності запалення в дихальних шляхах.

Матеріали і методи дослідження. Для вивчення особливостей перебігу та контрольованості бронхіальної астми в дітей, залежно від альтернативного початку захворювання, на базі КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці методом «дослід-контроль» у паралельних групах із використанням простої випадкової вибірки комплексно обстежено 319 дітей. У 257 дітей (I клінічна група) бронхіальна астма розвинулася на тлі хронічного обструктивного бронхіту, до складу II клінічної групи увійшли 43 дитини, в яких БА дебютувала після перенесеної позалікарняної пневмонії, а третю (III) клінічну групу сформували 19 дітей, в яких БА верифікована після стаціонарного лікування з приводу астматичного статусу.

Результати дослідження. Показано, що у представників III клінічної групи, порівняно з іншими хворими, вірогідно частіше траплявся фенотип астми раннього початку та тяжкий перебіг захворювання, при цьому співвідношення шансів тяжкого перебігу БА в подальшому для цих дітей порівняно з когортою I групи становило 6,8. Виявлено, що у дітей III клінічної групи за усіма опитувальниками переважали хворі з частково-контрольованою та неконтрольованою астмою, частіше траплялася коморбідна патологія у вигляді алергічного риніту й атопічного дерматиту, а алергічний риніт перебігав важче за інші когорти пацієнтів. За результатами неінвазивних досліджень відмічено, що найактивніший запальний процес траплявся у хворих II та III груп, що свідчить про можливість використання вказаних біомаркерів для моніторингу утримання запального процесу в дихальних шляхах.

Ключові слова: діти, неінвазивна діагностика, бронхіальна астма.

Автор, відповідальний за листування: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є одним із найбільш частих хронічних захворювань органів дихання у дитячому та дорослому віці, причому її частота зростає з віком пацієнтів, як і частота їх інвалідизації. Так, поширеність БА у світі коливається в межах від 1 до 18 %, а серед дитячого населення – від 5 до 10 % [1–2]. Незважаючи на значну кількість досліджень щодо діагностики та лікуван-

ня БА й постійне оновлення рекомендацій щодо надання медичної допомоги пацієнтам із астмою, все ж ця хвороба приводить до суттєвого впливу на якість життя пацієнтів і їх родин та значних економічних втрат [3]. Слід відмітити, що в останніх рекомендаціях Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma – GINA) вказано, що при бронхіальній астмі можливий розвиток ремоделінгу бронхів із подаль-

шим формуванням хронічного захворювання у дорослому житті, висока зворотність обструкції є незалежним фактором ризику загострень БА у дітей і дорослих, відкореговано схеми лікування для хворих різного віку і за різної тяжкості перебігу хвороби [4]. Водночас залишилася низка невирішених питань у вигляді діагностики окремих фенотипів бронхіальної астми, критеріїв тривалості призначення і подальшого визначення ефективності протизапальної терапії, маркерів моніторингу активності запального процесу в дихальних шляхах для зменшення не лише виразності клінічних симптомів, але й зниження інтенсивності запалення бронхів. Таким чином, існує низка достеменно невирішених питань при захворюваннях органів дихання у дітей, які потребують поглиблення розуміння патофізіологічних процесів запального процесу, ширшого застосування неінвазивних діагностичних процедур й оптимізації індивідуалізованих лікувальних заходів залежно від визначених характеру та інтенсивності запалення в дихальних шляхах.

Мета роботи: вивчити особливості перебігу та контрольованості бронхіальної астми в дітей, залежно від альтернативного початку захворювання.

Матеріали і методи дослідження. На базі КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці методом «дослід-контроль» у паралельних групах із використанням простої випадкової вибірки комплексно обстежено 319 дітей. У 257 дітей (I клінічна група) бронхіальна астма розвинулася на тлі хронічного обструктивного бронхіту (середній вік $11,7 \pm 0,23$ року, частка хлопчиків 71,6 %, частка сільських мешканців 55,6 %). До складу II клінічної групи увійшли 43 дитини (середній вік $9,9 \pm 0,55$ року, частка хлопчиків 50,5 %, частка сільських мешканців 72,1 %), в яких БА дебютувала після перенесеної позалікарняної пневмонії. Третю (III) клінічну групу сформували 19 дітей, в яких БА верифікована після стаціонарного лікування з приводу астматичного статусу (середній вік $7,7 \pm 0,9$ року, частка хлопчиків і мешканців сільської місцевості – 52,6 %).

Діагностика та лікування бронхіальної астми ґрунтувалися на протоколі та адаптованій клінічній настанові, затверджених Міністерством охорони здоров'я України 08.10.2013 р. № 868 та рекомендацій міжнародних узгоджувальних настанов (GINA і наступних їх версій). Комплексне лабораторне та інструментальне обстеження хворих здійснювали у нападному і позанападному

періодах. Тривалість захворювання у дітей, що страждають на бронхіальну астму, на початку моніторингового спостереження в середньому становила $4,6 \pm 0,24$ року.

Оцінка контролю БА здійснювалася з урахуванням АСТ-тесту (Asthma Control Test) для дітей до 11 років та 12 років і старше [5]. Загальна сума балів, що перевищувала 20, – свідчила про повний контроль, від 16 до 19 балів – про частковий контроль, 15 і менше балів – про відсутність контролю над захворюванням. Для оцінки контрольованості перебігу БА використовували опитувальник Глобальної ініціативи з контролю та запобігання БА (GINA-2009) у бальній модифікації (зменшення бальної оцінки свідчило про покращання контролю, контрольованим перебіг вважали при сумі балів менше 6). Для оцінки контролю БА також використовували клінічно-інструментальну оціночну шкалу (КІО-шкалу), згідно якої 10 і менше балів дозволяли ідентифікувати контрольовану БА, 11–16 балів – частково контрольований перебіг, та більше 17 балів свідчили про неконтрольоване захворювання [6].

Для оцінки тяжкості симптомів алергічного риніту використовували Шкалу тяжкості симптомів алергічного риніту (Total Nasal Symptom Score – TNSS), яка включала закладеність носа, чхання, свербіж носа, ринорею, утруднення сну, використовуючи чотирибальну шкалу (0–3 бали), де 0 означає відсутність симптомів; 1 – легкі симптоми, які легко переносяться; 2 – симптоми, що турбують, але терпимі; 3 – важкі симптоми, які важко переносяться і заважають повсякденній діяльності. TNSS розраховується шляхом додавання оцінки для кожного із симптомів до загальної кількості 15.

Забір конденсату легеневого експірату (КЛЕ) проводили за допомогою власноруч спроектованого і запатентованого пристрою (патент №141077 UA МПК А61В 5/08. Пристрій для збирання легеневого експірату / Білоус Т. М., Колоскова О. К., Безруков Л. О.; власник Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет». – № 201908035; заявл. 12.07.2019; опубл. 25.03.2020, Бюл. №6), виходячи з рекомендацій [7]. Упродовж 10–15 хвилин вільного дихання зазвичай отримували 1,5–2,0 мл КЛЕ, де визначали наступні біохімічні показники: вміст загального білку (г/л) за методом Lowry О.Н. (1951); вміст альдегід- і кетоніоїдних 2,4-динітрофенілгідрозонів основного та нейтрального характеру за методом Мещишена І. Ф. (1998); проте-

олітичну активність за лізісом альбуміну, азоказеїну та азоколагену за Веремеєнко К. Н. та співавт.; вміст метаболітів монооксиду нітрогену за Ємченко Н. Л. (1994) у модифікації Гоженка А. І. (2002); концентрацію церулоплазміну (ЦП).

У сироватці крові та надосадовій рідині мокротиння для уточнення активності й характеру запального процесу й порівняння з показниками КЛЕ визначали концентрацію церулоплазміну.

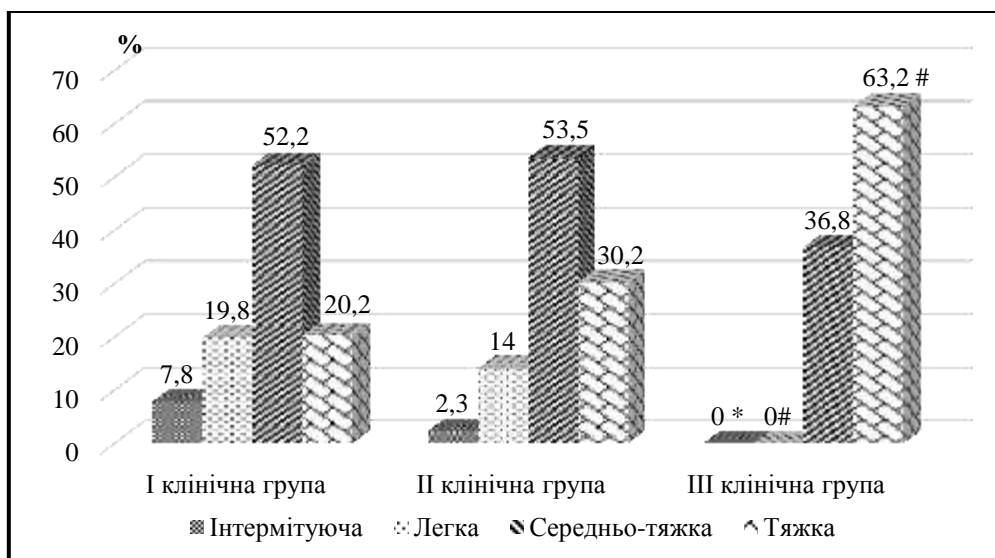
Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології. При нормальному розподілі та великих вибірках використовували параметричні методи аналізу, а в малих вибірках – непараметричні. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Statistica 8,0 StatSoft Inc. Діагностичну цінність тестів визначали з відношенням правдоподібності, точності тесту, площі під ROC-кривою (area under Receiver Operating Characteristic curve – AUC ROC). При проведенні популяційного аналізу оцінювали атрибутивний (AP) і відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (СП) з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику та відношення шансів (95 % ДІ).

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523 [8], із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській допові-

ді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи, не здатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта поінформованої згоди затверджені етичною комісією з біоетики ОДКЛ м. Чернівці (протокол № 15 від 20.10.2015 р.) та етичною комісією БДМУ (протокол № 24 від 18.06.2015 р., протокол №3 від 21.11.2019 р.).

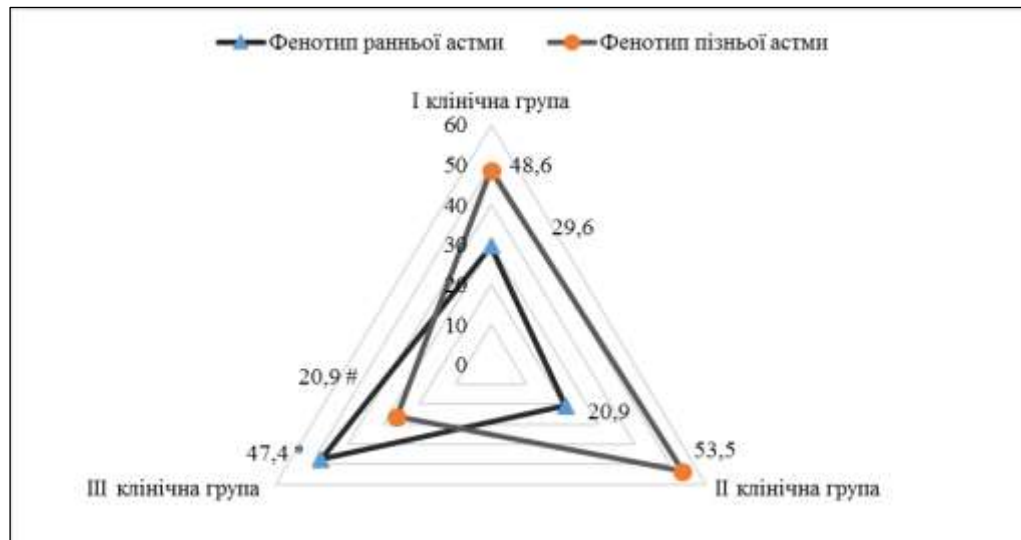
Результати дослідження. У роботі показано, що алергічна форма БА траплялася у 56,0 % хворих I групи, у 32,6 % випадків II групи та у 57,9 % хворих III клінічної групи ($p_{I,III} < 0,05$), а неалергічна форма – відповідно у 44,0 %, 67,4 % і 42,1 % дітей ($p_{I,III} < 0,05$).

За ступенем тяжкості перебігу бронхіальної астми виявлено, що у представників III клінічної групи, порівняно з іншими хворими, вірогідно частіше траплявся тяжкий перебіг захворювання (рис. 1), при цьому співвідношення шансів тяжкого перебігу БА в подальшому для цих дітей порівняно з когортою I групи становило 6,8 (95 % ДІ: 3,59–12,81), відносний ризик 2,4, атрибутивний ризик 44,2 % при відношенні правдоподібності 3,1 та посттестовій вірогідності позитивного результату 75,8 %. Отже, астма-статус у дебюті захворювання на БА асоціює з відсутністю у дітей легкого персистування й інтермітуючої форми та у 6,8 раза підвищує шанси тяжкого перебігу захворювання у подальшому.



Примітка. * $p_{I,III} < 0,05$, # $p_{I,III} < 0,05$

Рисунок 1 – Розподіл пацієнтів груп порівняння за ступенем тяжкості перебігу бронхіальної астми



Примітка. * $p < 0,05$ за умови I:III, # $p < 0,05$ за умови I, II : III

Рисунок 2 – Розподіл пацієнтів груп порівняння за дебютом астми, %

Разом із тим, початок захворювання у дітей до 3-річного віку (фенотип астми раннього початку) вірогідно частіше траплявся у пацієнтів III групи, а після 6-ти років (фенотип астми пізнього початку) – у хворих I та II клінічних груп (рис. 2).

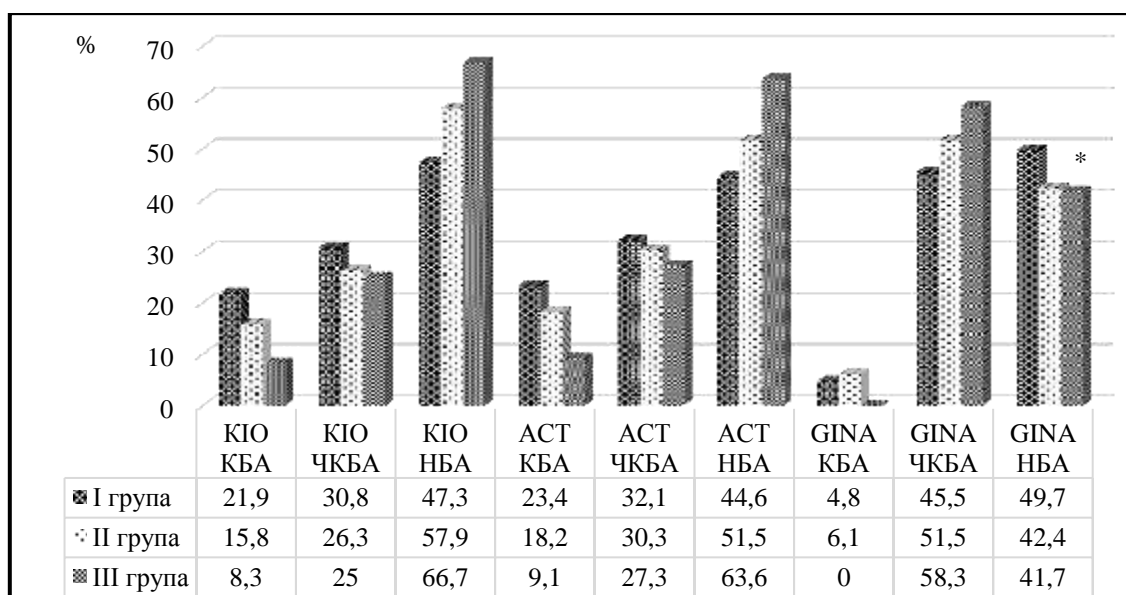
Аналіз сімейного алергологічного анамнезу у дітей груп порівняння дозволив встановити вищу схильність до atopічних захворювань у пацієнтів I клінічної групи за обома батьківськими родоводами (7,8 % проти жодного випадку в II і III клінічній групах, $p_{I,III} < 0,05$). Проте за особливостями гіперчутливості дитини до певних видів алергенів (побутова, харчова, медикаментозна, тощо) при анамнестичному дослідженні вірогідних відмінностей у групах порівняння не виявлено. Разом із тим, прояви ексудативно-катарального діатезу, під клінічною маскою якого повсякчас перебігає atopічний дерматит, траплялися найчастіше у III клінічній групі (52,6 % проти 36,9 у I групі та 23,3 % у II групі, $p_{I,III} < 0,05$).

У пацієнтів III клінічної групи дещо частіше траплялася й коморбідна патологія у вигляді алергійного риніту й atopічного дерматиту – 15,8 % проти 6,6 % у I групі та у 2,3 % хворих II групи ($p > 0,05$). Водночас, частка дітей із коморбідним перебігом БА та алергійного риніту практично не відрізнялася і сягала в I клінічній групі 45,1 %, у II групі – 48,8 % і в III групі – 47,4 %. Поряд із цим, середня кількість балів за шкалою тяжкості симптомів алергійного риніту

TNSS (Total Nasal Symptom Score) у I клінічній групі становила $3,1 \pm 0,19$ балів, у II клінічній групі – $3,2 \pm 0,48$ балів і в III групі – $4,3 \pm 0,64$ балів ($p > 0,05$). При цьому частка хворих кількістю балів 5 і більше за шкалою TNSS у I клінічній групі сягала 34,4 %, у II клінічній групі – 34,9 %, у III групі – 52,6 % ($p > 0,05$).

За результатами самооцінки контролю БА за стандартизованими опитувальниками GINA і АСТ, а також із використанням клінічно-інструментальної оціночної шкали встановлено, що рівень контролю над захворюванням в усіх групах був недостатнім, а за розподілом дітей клінічних груп у III клінічній групі відносно інших пацієнтів за усіма опитувальниками переважали хворі з частково-контрольованою та неконтрольованою БА (рис. 3).

Виходячи з цього, для оцінки активності запального процесу в дихальних шляхах при бронхіальній астмі у дітей клінічних груп порівняння вивчені показники конденсату легеневого експірату. У табл. 1 наведені показники вмісту загального білку та продуктів окислювальної модифікації у конденсаті легеневого експірату дітей клінічних груп порівняння. Як впливає з наведених даних, у хворих II клінічної групи траплялися посилені процеси окислювальної модифікації протеїнів, що свідчило про виразніший запальний процес у респіраторній системі даних пацієнтів, мабуть, за рахунок рецидивуючих запалень легеневої паренхіми на тлі загострень бронхіальної астми.



Примітка. * $p_{I:III} < 0,05$, КІО – клінічно-інструментальна оціночна шкала, АСТ – Asthma Control Test, GINA – опитувальник Глобальної ініціативи з бронхіальної астми, КБА – контрольована бронхіальна астма, ЧКБА – частково-контрольована бронхіальна астма, НБА – неконтрольована бронхіальна астма

Рисунок 3 – Розподіл пацієнтів груп порівняння за рівнем контролю БА, %

Водночас на підставі результатів вивчення процесів окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті легеневого експірату можна зробити висновок, що вміст продуктів окислювальної модифікації протеїнів значно підвищує ризик наявності пневмонічного процесу: при вмісті АКДНФГ основного характеру більше 90,0 ммоль/г білку зі співвідношенням шансів 5,8 (95 % ДІ: 1,59–21,20), відносним ризиком

1,1, відношенням правдоподібності 1,3 при точності 28,4 % і площі над кривою AUC ROC 0,3, а при вмісті АКДНФГ нейтрального характеру більше 9,0 ммоль/г білку – зі співвідношенням шансів 5,3 (95 % ДІ: 1,45–18,81), відносним ризиком події 1,3, атрибутивним ризиком 23,4 %, відношенням правдоподібності 1,5 при точності 45,5 % і площі над кривою AUC ROC 0,3.

Таблиця 1 – Показники окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті легеневого експірату дітей (M ± m)

Клінічні групи	Загальний білок, г/л	АКДНФГ основного характеру, E370 ммоль/г білку	АКДНФГ нейтрального характеру, E430 ммоль/г білку
I група	3,9 ± 0,14	51,4 ± 2,76	5,7 ± 0,25
II група	3,9 ± 0,34	71,3 ± 4,37	7,7 ± 1,64
III група	3,4 ± 0,29	49,3 ± 1,68	5,3 ± 1,51
Pt	> 0,05	II:I,III < 0,05	> 0,05

*Примітка. Pt – критерій Стьюдента, АКДНФГ – 2,4-альдегід- та кетопохідні динітрофенілгідрозонів

Отже, у дітей II клінічної групи відзначено вірогідне збільшення продуктів окислювальної модифікації протеїнів, що можна пояснити активнішим запальним процесом при ураженні легеневої паренхіми [9]. Водночас, співвідношення шансів утримання інтенсивного запального процесу в дихальних шляхах у хворих II клінічної групи відносно пацієнтів I групи при

вмісті продуктів окислювальної модифікації протеїнів основного характеру більше 70 ммоль/г білку було на рівні 2,4 (95 % ДІ: 0,72–8,23), відносний ризик 1,1, відношення правдоподібності 1,3.

Схожа тенденція до інтенсивнішого запального процесу в пацієнтів II клінічної групи відносно інших когорт хворих виявлялася й за

показниками протеолітичної активності конденсату легеневого експірату дітей груп спостереження (табл. 2). Отримані результати дають підстави вважати, що у дітей II клінічної групи порівняно з хворими I групи відмічена вища протеолітична активність конденсату легеневого експірату за лізисом азоальбуміну та азоказеїну, що свідчить про активну модифікацію протеїнів і наявність інтенсивного

окисного стресу. При цьому співвідношення шансів утримання інтенсивного запального процесу в дихальних шляхах у хворих II клінічної групи відносно пацієнтів I групи за наявності протеолітичної активності за лізисом азоказеїну більше 1,32 мл/год сягало 1,9 (95 % ДІ: 0,55–6,62), відносний ризик 1,1, відношення правдоподібності 1,4 при точності 60,0 % і площі над кривою AUC ROC 0,5.

Таблиця 2 – Показники протеолітичної активності у конденсаті легеневого експірату дітей груп порівняння

Клінічні групи	Протеолітична активність, мл/год		
	за лізисом азоальбуміну	за лізисом азоказеїну	за лізисом азоколу
I група	1,42 ± 0,04	1,31 ± 0,04	0,22 ± 0,01
II група	1,55 ± 0,07	1,39 ± 0,09	0,18 ± 0,01
III група	1,48 ± 0,09	1,16 ± 0,08	0,24 ± 0,05
Pt	> 0,05	II:III < 0,05	II:III < 0,05

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

натомість у пацієнтів III клінічної групи визначено вищу протеолітичну активність за лізисом азоколу в конденсаті легеневого експірату, що підтверджує ризик ремоделінгу бронхів саме у цієї когорти хворих. Отже, показники протеолітичної активності конденсату легеневого експірату за лізисом азоколу можна розглядати як один із неінвазивних маркерів, які відображують процеси конформації протеїнів і ремоделінгу дихальних шляхів у процесі хронічного алергічного запалення. Так, співвідношення шансів ризику ремоделінгу бронхів при протеолітичній активності за лізисом азоколу в конденсаті легеневого експірату більше 0,24 мл/год у дітей III клінічної групи відносно пацієнтів I групи становило 22,3 (95 ДІ: 4,42–112,1) при відношенні правдоподібності 7,6 і посттестовій ймовірності позитивного результату 88,4 %. Таким чином, за допомогою визначення продуктів окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті легеневого експірату, а також, на підставі оцінки протеолітичної активності, покращуються діагностичні можливості щодо виявлення супутньої інфекційно-запальної патології альвеолярної тканини у дітей із загостренням БА, а також оптимізується прогноз щодо формування ремоделінгу бронхів.

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті легеневого експірату як маркера запального процесу був непоказовим для діагностики певного фенотипу бронхіальної астми, і, напевне, підтверджував наявність запалення в дихальних

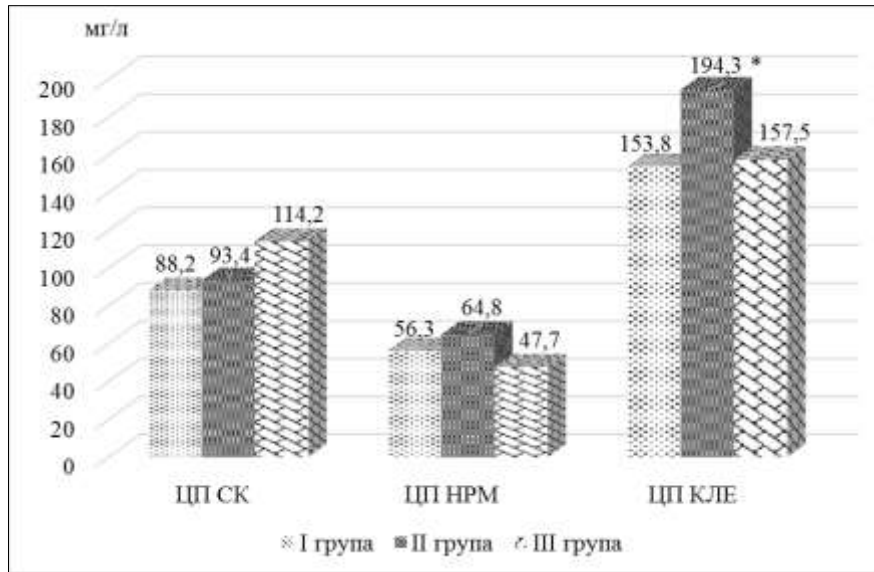
шляхах у всіх дітей за наявності бронхіальної астми (42,4 мкмоль/л у дітей I групи, 39,9 мкмоль/л у пацієнтів II групи та 35,1 мкмоль/л у представників III групи, $p > 0,05$). Орієнтуючись на референтні значення вмісту цих продуктів ($27,3 \pm 3,14$ мкмоль/л) у КЛЕ (Воротняк Т.М., 2009), слід зазначити, що в усіх дітей відбувалося накопичення продуктів алергічного запалення у хворих незалежно від характеру дебюту хвороби.

Для вивчення активності запального процесу, та, можливо, виявлення певних механізмів утримання запального процесу в дихальних шляхах, оцінено вміст церулоплазміну як маркера гострого запалення в сироватці крові, надосадовій рідині мокротиння та конденсаті легеневого експірату обстежених дітей (рис. 4).

Отримані дані продемонстрували різноспрямований характер змін умісту церулоплазміну в біосередовищах обстежених дітей, який лише підкреслив можливі патогенетичні відмінності у запальному процесі при БА з альтернативним дебютом захворювання. Так, у хворих II клінічної групи відмічено статистично значущий ризик високих значень церулоплазміну в сироватці крові $\geq 95,0$ мг/л відносно хворих I групи, що асоціювало з виразнішими запальними змінами: СШ = 2,4 (95 % ДІ: 0,91–6,39), відносний ризик 1,1 (95 % ДІ: 0,65–1,93), атрибутивний ризик 9,9 %. Ще вищим виявився ризик даної події при співставленні результатів вивчення концентрації

церулоплазміну в сироватці крові дітей з астма-статусом в дебюті БА відносно дітей I клінічної групи: співвідношення шансів 4,1 (95 % ДІ: 1,01–

16,53), відносний ризик 1,1 (95 % ДІ: 0,43–2,88), атрибутивний ризик 9,3 %.



Примітка. * $p_{II,III} < 0,05$

Рисунок 4 – Вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові (СК), надосадовій рідині мокротиння (НРМ) та конденсаті легеневого експірату (КЛЕ) у дітей груп порівняння

Отже, концентрація церулоплазміну в сироватці крові відображала вищий ризик активного запального процесу в бронхах у дітей II і III клінічних груп порівняння. У цьому відношенні підтвердженням активного запального процесу у дітей, в яких астма дебютувала з клінічної картини пневмонії, виявилися результати неінвазивних досліджень, проведених у надосадовій рідині мокротиння і в конденсаті легеневого експірату. Так, показники клініко-епідеміологічного ризику цієї події у хворих II

клінічної групи відносно III групи у надосадовій рідині мокротиння за вмістом церулоплазміну більше 35 мг/л становили: СШ = 15,0 (95 % ДІ: 1,65–135,82), відносний ризик 10,3 (95 % ДІ: 2,58–41,26), атрибутивний ризик 84,7 %, а в конденсаті легеневого експірату за вмістом церулоплазміну більше 160 мг/л: співвідношення шансів 7,0 (95 % ДІ: 0,50–97,76), відносний ризик 1,8 (95 % ДІ: 0,31–10,02), атрибутивний ризик 37,5 % при точності 50,0 % і площі над кривою AUC ROC 0,5.

Висновки

1. На підставі проведеного комплексного обстеження у хворих на бронхіальну астму дітей встановлені певні особливості, які дозволяють припустити наявність окремих фенотипових розбіжностей, зумовлених альтернативним характером дебюту захворювання, що можна застосовувати для прогнозування та моніторингу контролю астми у цих когортах пацієнтів.

2. Для пацієнтів із початком бронхіальної астми у вигляді хронічного обструктивного бронхіту характерним є недостатній контроль астми у 49,7 % хворих і помірне підвищення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті легеневого експірату.

3. У дітей із пневмонією у дебюті бронхіальної астми перебіг захворювання супроводжується накопиченням в легеневому експіраті церулоплазміну, продуктів протеолізу та окислювальної модифікації протеїнів, недостатніми результатами відповіді на базисну протирецидивну терапію, що свідчить про утримання активного запального процесу у цієї когорти пацієнтів.

4. Фенотип астми, яка дебютує з клінічної картини астматичного статусу, характеризується у 6,8 раза вищим ризиком тяжкого перебігу з втратою контролю у 66,7 % хворих, частим неконтрольованим перебігом захворювання, виразною коморбідністю з алергійним цілорічним ринітом, високим вмістом метаболітів монооксиду нітрогену у легеневому експіраті.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні комплексу біомаркерів визначення активності запального процесу в дихальних шляхах, а також у необхідності диференціально-діагностичного підходу до виявлення наведених вище астма-фенотипів для подальшої розробки адресного протизапального лікування та моніторингу контролю симптомів захворювання.

References (список літератури)

1. Mastrorilli C, Posa D, Cipriani F, Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(8):795–803. doi: 10.1111/pai.12681
2. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske Jr RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(1):1–17. doi: 10.1002/ppul.21321
3. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2012;67(8):976–97. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2018 [cited 2020 Jan 24]. 160 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
5. Bime C, Gerald JK, Wei CY, Holbrook JT, Teague WG, Wise RA, Gerald LB. Measurement characteristics of the childhood Asthma-Control Test and a shortened, child-only version. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16075. doi: 10.1038/nppjcr.2016.75
6. Li JT, Oppenheimer J, Bernstein IL, Nicklas RA. Attainig optimal asthma control: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):3–11. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.017
7. American Thoracic Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912–30. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST
8. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the: 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 [Internet]. World Medical Association, Inc.; 2020[updated 2018 Jul 9; cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
9. Anevlaivis S, Bouros D. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010;11(3):361–74. doi: 10.1517/14656560903508770

(received 14.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 14.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів**Олена Костянтинівна Колоскова**

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (koloskov.ek@gmail.com)

Білоус Тетяна Михайлівна

Кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (bilous.tetiana@bsmu.edu.ua)

Шевченко Наталія Олександрівна

Аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (pediatry_inf@bsmu.edu.ua)

Білоус Володимир Володимирович

Викладач кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, вул. Коцюбинського, 2, Україна, 58012, (v.bilous@chnu.edu.ua)