

БИОМАРКЕРЫ ЗАПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ ЗА АЛЬТЕРНАТИВНОГО ПОЧАТКУ ХВОРОБИ

О.К. Колоскова¹, Т.М. Білоус¹, О.П. Коротун¹, Ф.В. Герман², В.В. Білоус³, С.І. Селиверстов³

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² КНП Міська поліклініка №5, м. Чернівці, Україна

³ Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – вивчити показники активності запального процесу в дихальних шляхах при бронхіальній астмі в дітей залежно від різного початку захворювання.

Матеріали і методи. Для вивчення особливостей перебігу та контрольованості бронхіальної астми (БА) в дітей, залежно від альтернативного початку захворювання, на базі ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» 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, у яких БА дебютувала після перенесеної позаликарняної пневмонії, а третьою (III) клінічну групу сформували з 19 дітей, у яких БА верифікована після стаціонарного лікування з приводу астматичного статусу.

Результати. Виявлено, що рецидивний обструктивний бронхіт у дебюті БА асоціюється з еозинофільним характером запального процесу, накопиченням у мукосині мокротиння ММР-9 як маркера бронхіального ремоделінгу, а пневмонічний процес у дебюті бронхіальної астми супроводжувався гіпергранулоцитарним характером запального процесу. В основі фенотипу астми, яка дебютувала з клінічної картини астматичного статусу, лежить нейтрофільний характер запального процесу з активацією киснезалежного метаболізму цих гранулоцитів мокротиння, що зумовлює зростання у 2,2 раза концентрації ендотеліального фактора росту судин у надосадовій рідині мокротиння.

Висновки. Наведені дані засвідчують про дискретний характер типу й виразності запального процесу дихальних шляхів у динаміці спостереження у дітей клінічних груп порівняння, що дає змогу припустити наявність окремих фенотипових розбіжностей, зумовлених альтернативним характером дебюту захворювання, який, у свою чергу, визначався різними тригерами. Такі девіації запального процесу вказують на те, що пацієнти, хворі на бронхіальну астму, вимагають персоналізованого підходу до диференційованого діагностичного моніторингу та адресного протизапального лікування з урахуванням особливостей дебюту захворювання.

Ключові слова:

діти, маркери мокротиння, бронхіальна астма, дебют.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №1 (75). С.53-60.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.8

E-mail:

koloskov.ek@gmail.com

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ ПРИ АЛЬТЕРНАТИВНОМ НАЧАЛЕ БОЛЕЗНИ

Е.К. Колоскова, Т.М. Білоус, Е.П. Коротун, Ф.В. Герман, В.В. Білоус, С.І. Селиверстов

Цель работы – изучить показатели активности воспалительного процесса в дыхательных путях при бронхиальной астме у детей в зависимости от различного начала заболевания.

Материалы и методы. Для изучения особенностей течения и контролируемости бронхиальной астмы (БА) у детей в зависимости от альтернативного начала заболевания, на базе ОКНП «Черновицкая областная детская клиническая больница» методом «опыт-контроль» в параллельных группах с использованием простой случайной выборки комплексно обследовано 319 детей. У 257 детей (I клиническая группа) бронхиальная астма развилась на фоне хронического обструктивного бронхита, в состав II клинической группы вошли 43 ребенка, у которых БА дебютировала после перенесенной внебольничной пневмонии, а третьою (III) клиническую группу сформировали из 19 детей, у которых БА верифицирована после стационарного лечения по поводу астматического статуса.

Результаты. Виявлено, что рецидивирующий обструктивный бронхит в дебюте БА ассоциируется с эозинофильным характером воспалительного процесса, накоплением в мукосине мокроты ММР-9 как маркера бронхиального ремоделінгу, а пневмонический процесс в дебюте бронхиальной астмы

Ключевые слова:

дети, маркеры мокроты, бронхиальная астма, дебют.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №1 (75). С.53-60.

сопровождался гипергранулоцитарным характером воспалительного процесса. В основе фенотипа астмы, которая дебютировала с клинической картины астматического статуса, лежит нейтрофильный характер воспалительного процесса с активацией кислородзависимого метаболизма этих гранулоцитов мокроты, что обусловило возрастание в 2,2 раза концентрации эндотелиального фактора роста сосудов в надосадочной жидкости мокроты.

Выводы. Приведенные данные свидетельствуют о дискретном характере типа и выраженности воспалительного процесса дыхательных путей в динамике наблюдения у детей клинических групп сравнения, позволяет предположить наличие отдельных фенотипических различий, обусловленных альтернативным характером дебюта заболевания, который, в свою очередь, определялся различными триггерами. Такие девиации воспалительного процесса указывают на то, что пациенты, больные бронхиальной астмой, требуют персонализированного подхода к дифференцированному диагностическому мониторингу и адресного противовоспалительного лечения с учетом особенностей дебюта заболевания.

Key words:

bronchial asthma, children, debut, sputum markers.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, №1 (75). P.53-60.

BIOMARKERS OF INFLAMMATION AT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH ALTERNATIVE DEBUT OF THE DISEASE

O.K. Koloskova, T.M. Bilous, O.P. Korotun, V.V. Bilous, F.V. Herman, S.I. Seliverstov

Objectives - to analyze the activity of the inflammatory process in the airways of children with bronchial asthma depending on different onset of the disease.

Material and methods. Keeping to the principles of bioethics a comprehensive retrospective examination of 319 children suffering from BA was performed. In 257 children (clinical group I) bronchial asthma developed against a background of chronic obstructive bronchitis. The second clinical group included 43 children, in whom asthma debuted after community-acquired pneumonia. The third (III) clinical group consisted of 19 children in whom asthma was first verified after inpatient treatment for asthmatic status.

Results. According to the severity of bronchial asthma, it was found that the representatives of the III clinical group, compared with other patients, significantly more often had a severe course of the disease. For patients of the I clinical group in the debut it is characterized by increased eosinophils and decreased neutrophil counts in sputum, for patients of group II - increased eosinophils and epitheliocytes, but a decrease in lymphocytes, and for children of clinical group III - low eosinophils sputum with a simultaneous increase in neutrophils. In particular, a statistically significant increase in the content of VEGF, a decrease in the content of cationic proteins, MMP-9, and interleukins-6, and -13 in the sputum indicates the predominance of neoangiogenesis in children of clinical group III. Instead, in the representatives of the II clinical group the remodeling processes were mainly caused by the inflammatory process with the release of intracellular eosinophilic cationic proteins.

Conclusion. These data indicate the discrete nature of the type and severity of the inflammatory process of the respiratory tract in the dynamics of observation in children of clinical comparison groups, which suggests the presence of certain phenotypic differences due to the alternative onset of the disease, which in its turn was determined by different triggers. Such deviations of the inflammatory process indicate that patients with asthma require a personalized approach to differentiated diagnostic monitoring and targeted anti-inflammatory treatment, taking into account the peculiarities of the onset of the disease.

Вступ

Повсякчас перед лікарем постає питання призначення необхідних обстежень та тактики лікування хворих дитячого віку, при цьому дотримуючись принципів безпеки і максимальної неінвазивності для дитини. Упродовж останніх років активно розвиваються діагностичні неінвазивні процедури, зокрема, зважаючи на потребу вивчення характеристик запального процесу респіраторної системи, такі біомаркери є досить привабливим підходом до можливості визначення типу чи

характеру запалення органів дихання. Цими біомаркерами, як правило, виступають об'єктивно вимірювані показники фізіологічних чи патологічних процесів, які є достатньо чутливими, відтворюваними та здійсненними у дитячому віці [1-2].

Однією з відносно неінвазивних процедур дослідження клітин і медіаторів нижніх дихальних шляхів є метод забору та аналізу індукованого мокротиння. Забір мокротиння у такому випадку проводиться після інгаляцій небулізованого гіпертонічного сольового розчину з поступовим

Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 1 (71)

збільшенням його концентрації до досягнення ефекту і забору певної необхідної кількості біоматеріалу [3-4]. Склад і кількість клітин у мокротинні дає змогу виявляти різні форми запалення дихальних шляхів: еозинофільне, нейтрофільне, змішане, пауцигранулоцитарне тощо [5]. Еозинофілія мокротиння зазвичай виступає маркером виразності алергічного запального процесу при бронхіальній астмі, причому у таких пацієнтів, як правило, вища ефективність базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС) [6], а наприкінці такого курсу терапії зазвичай відбувається зменшення рівня бронхіальної гіперреактивності та еозинофілії мокротиння [7]. У цих же хворих, окрім того, повсякчас виявляється підвищена кількість епітеліоцитів у мокротинні та концентрація еозинофільного катіонного білка в надосадовій рідині мокротиння [8-9]. Іншим поширеним варіантом запалення бронхів виступає нейтрофілія мокротиння, що нерідко супроводжується зменшеною кількістю макрофагів у мокротинні та підвищеним рівнем інтерлейкіну-8, а такі діти гірше піддаються стандартній базисній терапії ІГКС [10]. Разом із тим, деякі автори запропонували концепцію «розбіжних фенотипів» астми на основі клітинних фенотипів моніторингу мокротиння, тобто класифікувати хворих на астму як полі- чи пауцигранулоцитарні фенотипи та із переважним клітинним складом мокротиння [11].

Виходячи з вищевказаного, ми вважали актуальним та перспективним вивчити маркери мокротиння у дітей із альтернативним початком бронхіальної астми та перевірити гіпотезу щодо виявлення певних особливостей вмісту біомаркерів характеру запального процесу у дітей із хронічним (хронічний обструктивний бронхіт) чи раптовим початком (астма-статус, пневмонія) бронхіальної астми.

Мета роботи

Вивчити біомаркери мокротиння для визначення типу й активності запального процесу в дихальних шляхах при бронхіальній астмі 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 з 19 дітей, у яких БА вперше 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 (БА) ґрунтувалися на протоколі та адаптованій клінічній настанові, затверджених Міністерством охорони здоров'я України 08.10.2013 р. № 868 та рекомендацій міжнародних узгоджувальних настанов (GINA [12] і наступних їх версій). Комплексне лабораторне та інструментальне обстеження хворих здійснювали у нападному і позанападному періодах. Тривалість захворювання у дітей, які страждають на бронхіальну астму, на початку моніторингового спостереження в середньому становила $4,6 \pm 0,24$ року.

Астматичний статус як якісно новий стан, що супроводжує тривалий і резистентний перебіг тяжкого нападу БА, наявний за останньою редакцією GINA (тяжкий напад із можливістю летального наслідку), проте з урахуванням лонгітудинального характеру нашого спостереження III група обстежених пацієнтів умовно позначатиметься як група дітей із дебютом захворювання у вигляді «астма-статусу».

Для одержання мокротиння проводили процедуру індукції її відходження шляхом інгаляції серійних гіпертонічних розчинів натрію хлориду за методикою Ravord I.D. і Pizzichini M.M. [13]. На еозинофільний тип запалення вказувала наявність у мокротинні 3,0 % і більше еозинофільних лейкоцитів. Нееозинофільний характер запалення бронхів діагностували за відносного вмісту у цитограмі клітинного осаду менше 3 % еозинофілів чи за їх абсолютної відсутності. Для дослідження цитологічного складу мокротиння застосовували відповідні протоколи [14-15]. Активність киснезалежного метаболізму нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів у периферичній крові оцінювали гістохімічним методом за даними спонтанного і стимульованого тестів із фарбуванням нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за методом Park H.V. et al. Результати тесту оцінювали за відсотковим вмістом фармазан-позитивних клітин (у %) та гістохімічним індексом.

Визначення біомаркерів у супернатанті мокротиння здійснювали: VEGF (фактор росту ендотелію судин) – тристадійним «сендвіч»-варіантом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл (реактиви «VEGF-ВекторБест» А-8784, РФ); MMP-9 (матриксна металопротеїназа-9) – методом «сендвіч» ELISA (реактиви «Affymetrix eBioscience» BMS2016/2/BMS2016/2TEN (Bender MedSystems, GmbH, Австрія); ECP (еозинофільний катіонний білок) – методом ELISA (реактиви «Aviscera Bioscience, INC» SK00128-01, США); Інтерлейкін-6 – тристадійним «сендвіч»-варіантом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл (реактиви «VEGF-ВекторБест» А-8768, РФ); Інтерлейкін-13 – методом «сендвіч» ELISA (реактиви «Affymetrix eBioscience» BMS231/3/BMS231/3TEN (Bender MedSystems, GmbH, Австрія); Гамма-інтерферон – тристадійним «сендвіч»-варіантом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл (реактиви «VEGF-ВекторБест» А-8752, РФ).

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. Під час проведення популяційного аналізу оцінювали атрибутивний (АР) і відносний ризик (ВР), а також співвідношення шансів (СШ) з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику та відношення шансів (95% ДІ).

Дослідження проводили з урахуванням 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, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до 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 засідання

№ 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 та їх обговорення

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 ($p_{I,II:III} < 0,05$), а змішана форма – відповідно у 44,0%, 67,4% і 42,1 % дітей ($p_{I,II:III} < 0,05$). Водночас 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.

За ступенем тяжкості перебігу бронхіальної астми виявлено, що у представників III клінічної групи, порівняно з іншими хворими, вірогідно частіше траплявся тяжкий перебіг захворювання, 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.

Для оцінки характеру запалення бронхів проведений цитоморфологічний аналіз клітинного складу індукованого мокротиння у дітей груп порівняння (табл. 1).

Таблиця 1

Клітинний склад мокротиння хворих на бронхіальну астму в динаміці спостереження ($P \pm m$)

Групи хворих	Клітинний склад, %				
	еозинофіли	нейтрофіли	лімфоцити	макрофаги	епітеліоцити
Референтні значення	0,8 ± 0,06	56,0 ± 2,96	4,8 ± 0,89	38,3 ± 3,95	19,7 ± 5,44
у дебюті спостереження					
I група	7,5 ± 1,14	53,4 ± 2,12	8,7 ± 0,90	23,9 ± 1,85	35,0 ± 1,99
II група	8,2 ± 1,18	60,9 ± 4,27	6,7 ± 1,55	22,8 ± 3,02	41,5 ± 5,16
III група	3,1 ± 1,25	68,2 ± 5,66	9,1 ± 3,30	17,1 ± 2,92	35,9 ± 2,31
Pt	I,II:III < 0,05	I:III < 0,05	> 0,05	I:III < 0,05	> 0,05
наприкінці спостереження					
I група	10,1 ± 2,62	55,3 ± 4,08	8,2 ± 1,58	18,4 ± 3,13	27,3 ± 3,55
II група	9,0 ± 3,44	58,9 ± 8,69	4,5 ± 1,72	10,5 ± 2,54	27,8 ± 6,07
III група	2,0 ± 0,89	51,8 ± 7,11	4,2 ± 1,69	6,8 ± 1,08	22,4 ± 10,53
Pt	I,II:III < 0,05	> 0,05	> 0,05	I:III < 0,05	> 0,05

Примітка: Pt – критерій Стьюдента.

Таким чином, для пацієнтів I клінічної групи в дебюті характерний підвищений вміст еозинофілів і зменшення вмісту нейтрофільних лейкоцитів у мокротинні, для хворих II групи – підвищення вмісту еозинофілів та епітеліоцитів, але зменшення

лімфоцитів, а для дітей III клінічної групи – низький вміст еозинофілів і макрофагів у мокротинні з одночасним підвищенням нейтрофілів.

Отже, отримані результати засвідчують про те, що у пацієнтів із пневмонією у періоді дебюту БА

місцевий запальний процес бронхів характеризувався гіпергранулоцитарним запальним фенотипом із найбільш виразними десквамативними процесами респіраторного епітелію. Для пацієнтів, у яких астма дебютувала із астматичного статусу, характерним було переважання нейтрофільного варіанта запалення з лімфоцитарною інфільтрацією і зниженням пулу макрофагів, що вказувало на порушення захисної функції цих клітин [16]. Виходячи з отриманих даних, можна стверджувати, що маркери клітинного складу мокротиння хворих на БА можуть використовуватися з діагностичною та прогностичною метою; у першому випадку – для виключення супутнього перебігу пневмонії, у другому – для верифікації глибоких запальних процесів у дихальних шляхах із формуванням їх ремоделінгу.

У процесі динамічного спостереження виявлено, що в результаті проведеного базисного протизапального лікування відбулися вірогідні зміни у клітинному складі мокротиння хворих клінічних груп порівняння. Зокрема, досягнуто виразного зменшення десквамативно-запальних процесів у респіраторній системі, про що засвідчило зменшення відсоткової частки епітеліоцитів у мукоспінні хворих I групи в 1,3 раза, хворих II групи – в 1,5 раза та у дітей з дебютом астми з астматичного статусу – в 1,6 раза. Це супроводжувалося зниженням активності макрофагів, виразність якого була найвищою у представників II клінічної групи (зменшення у 2,2

раза) та хворих III групи порівняння (зменшення у 2,5 раза) і зниженням вмісту лімфоцитів відповідно в 1,5 та 2,2 раза.

Слід відзначити, що принципових змін у характері запального процесу бронхів не відбулося, і він залишався переважно еозинофільним у дітей I і II груп порівняння та нейтрофільним при статистично достовірному зменшенні вмісту цих клітин у мокротинні ($p=0,05$) у дітей III клінічної групи. Встановлені особливості, з одного боку, відображують ефективність проведеного лікування, а з іншого – відбивають фенотипові особливості характеру запального процесу у бронхах у дітей із альтернативним дебютом БА.

Активніша стимуляція нейтрофільних лейкоцитів у хворих III клінічної групи підтверджувалася й результатами НСТ-тесту нейтрофілів мокротиння у дітей груп порівняння (табл. 2). Як впливає з наведених даних, основною особливістю місцевого запального процесу бронхів у пацієнтів із дебютом БА у вигляді астматичного статусу було зниження вмісту формазан-позитивних клітин у спонтанному та стимульованому варіантах НСТ-тесту з активацією киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів мокротиння з достовірно вищими показниками індексу стимуляції і резерву їх мікробіцидності, що в подальшому може бути використане в якості неінвазивного прогностичного маркеру тяжкості персистенції БА.

Таблиця 2

Показники НСТ-тесту нейтрофілів мокротиння у дітей груп порівняння (у % формазан-позитивних клітин) ($M \pm m$)

Клінічні групи	НСТ-тест нейтрофілів		Індекс стимуляції нейтрофілів	Резерв нейтрофілів
	спонтанний	стимульований		
I група	16,7 ± 1,12	18,4 ± 1,22	1,1 ± 0,11	2,0 ± 0,74
II група	18,2 ± 2,40	20,1 ± 2,97	1,2 ± 0,09	2,4 ± 1,45
III група	11,0 ± 2,00	17,5 ± 3,50	1,6 ± 0,01	6,5 ± 1,50
Pt	I,II:III < 0,05	> 0,05	I,II:III < 0,05	I,II:III < 0,05

Примітка: Pt – критерій Стьюдента.

Згідно з даними літератури процес персистенції алергічного запалення в бронхах супроводжується їх морфологічними змінами у вигляді ремоделінгу та формуванням нечутливості до бронхорозширювальних препаратів [297]. Виходячи з цього, представлялося доцільним вивчити біомаркери ремоделінгу дихальних шляхів у мокротинні хворих, що дозволило б оптимізувати оцінку ефективності лікування та прогноз перебігу БА за різного її дебюту у пацієнтів клінічних груп порівняння.

Спираючись на дані літератури щодо можливих маркерів таких необоротних змін бронхів [17-18], нами вивчено вміст у надосадовій рідині мокротиння обстежених дітей ендотеліального фактора росту судин (VEGF), еозинофільного катіонного білка

(ECP), катіонних білків еозинофілів, матричної металопротеїнази (ММР-9) та інтерлейкінів-6, -13 (табл. 3). Як впливає з представлених даних, у дітей з альтернативним характером дебюту БА можна припустити наявність багатоваріантного характеру ремоделінгу дихальних шляхів у хворих клінічних груп порівняння. Зокрема, статистично значуще збільшення вмісту VEGF, зниження вмісту катіонних білків, ММР-9 і вивчених інтерлейкінів у мокротинні засвідчують про переважання неоангіогенезу у дітей III клінічної групи. Натомість у представників II клінічної групи ремоделінг переважно обумовлювався запальним процесом із вивільненням внутрішньоклітинних еозинофільних катіонних білків.

Біомаркери мокротиння у дітей груп порівняння (M ± m)

Клінічні групи	VEGF, пг/мл	ЕСР, нг/мл	ММР-9, нг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-13, пг/мл
I група	123,9 ± 10,69	2,2 ± 0,29	5,7 ± 0,47	8,1 ± 0,74	29,4 ± 4,39
II група	110,4 ± 6,49	2,4 ± 0,56	4,5 ± 1,20	9,0 ± 2,42	40,3 ± 11,05
III група	174,5 ± 25,50	0,6 ± 0,06	1,8 ± 0,70	4,4 ± 0,60	3,3 ± 0,25
Pt	I,II:III < 0,05	I,II:III < 0,05	I,II:III < 0,05	I,II:III < 0,05	I,II:III < 0,05

Примітка: Pt – критерій Стьюдента.

Водночас у хворих, у яких БА дебютувала в результаті повторних епізодів обструктивного бронхіту, ремоделінг дихальних шляхів зумовлювався структурними перебудовами епітеліально-мезенхімальної одиниці з накопиченням матриксної металопротеїнази-9 у мокротинні. Отже, виявлені зміни можуть вказувати на наявність фенотипової неоднорідності хронічного запального процесу в дихальних шляхах дітей з альтернативним дебютом БА, що, у свою чергу, обґрунтовує доцільність розробки персоналізованого підходу до базисного протизапального лікування.

У роботі показано, що співвідношення шансів ризику ремоделінгу бронхів при вмісті VEGF у мукоспінні понад 170 пг/мл у дітей III клінічної групи відносно пацієнтів I групи становило 2,2, відносний ризик 1,0 при відношенні правдоподібності 1,4. При цьому співвідношення шансів утримання інтенсивного запального процесу в дихальних шляхах із подальшим їх ремоделінгом у хворих II клінічної групи відносно пацієнтів I групи при вмісті катіонних білків більше 2,0 пг/мл та вмісті інтерлейкіну-6 більше 9,0 пг/мл сягало 3,8 (95% ДІ: 1,02-13,80), відносний ризик 1,4, атрибутивний ризик 25,6%. Виявлено, що й уміст такого біомаркера як γ -інтерферон, хоч і невірогідно, але теж відрізнявся у надосадовій рідині мокротиння дітей, хворих на БА. Зокрема, у пацієнтів III клінічної групи його концентрація була значно вищою ($52,5 \pm 3,25$ нг/мл) порівняно з представниками I ($32,1 \pm 4,23$ нг/мл) і II груп ($30,4 \pm 7,56$ нг/мл), $p > 0,05$.

Висновки

1. Наведені дані засвідчують про дискретний характер типу й виразності запального процесу дихальних шляхів у динаміці спостереження у дітей клінічних груп порівняння, що дає можливість припустити наявність окремих фенотипових розбіжностей, зумовлених альтернативним характером дебюту захворювання, який, у свою чергу, визначався різними тригерами.

2. Виявлено, що рецидивний обструктивний бронхіт у дебюті БА асоціюється з еозинофільним характером запального процесу, накопиченням у мукоспінні мокротиння ММР-9 як маркера бронхіального ремоделінгу, а пневмонічний процес у дебюті бронхіальної астми супроводжувався гіпергранулоцитарним характером запального

процесу. В основі фенотипу астми, яка дебютувала з клінічної картини астматичного статусу, лежить нейтрофільний характер запального процесу з активацією киснезалежного метаболізму цих гранулоцитів мокротиння, що зумовлює зростання у 2,2 раза концентрації ендотеліального фактора росту судин у надосадовій рідині мокротиння.

3. Такі девіації запального процесу вказують на те, що пацієнти, хворі на бронхіальну астму, вимагають персоналізованого підходу до диференційованого діагностичного моніторингу та адресного протизапального лікування з урахуванням особливостей дебюту захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у вивченні ефективності лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, при оптимізації базисної протизапальної терапії залежно від альтернативного її початку.

Список літератури:

- Herbig J, Beauchamp J. Towards standardization in the analysis of breath gas volatiles. J Breath Res [Internet]. 2014[cited 2021 Apr 10];8(3):037101. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7155/8/3/037101/pdf> doi: 10.1088/1752-7155/8/3/037101
- Tenero L, Zaffanello M, Piazza M, Piacentini G. Measuring Airway Inflammation in Asthmatic Children. Front Pediatr [Internet]. 2018[cited 2021 Mar 31];6:196. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043865/pdf/fped-06-00196.pdf> doi: 10.3389/fped.2018.00196
- Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. Eur Respir J. 2000;16(5):1008-15.
- Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(12):1597-601. doi: 10.1164/rccm.2201081
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. Respirology. 2006;11(1):54-61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):218-24. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 1 (71)

- eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715–21. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5
8. Cai Y, Carty K, Henry RL, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J*. 1998;11(4):848–53. doi: 10.1183/09031936.98.11040848
 9. Piacentini GL, Vicentini L, Mazzi P, Chilosi M, Martinati L, Boner AL. Mite-antigen avoidance can reduce bronchial epithelial shedding in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):561–7. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00260.x
 10. Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):769–74. doi: 10.1164/ajrcm.161.3.9809071
 11. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011;38:567–74. doi: 10.1183/09031936.00170110
 12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2018[cited 2021 Apr 10]. 160 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
 13. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*. 1997;52(6):498–501. doi: 10.1136/thx.52.6.498
 14. Saraiva-Romanholo BM, Barnabé V, Carvalho ALI, Martins MA, Saldiva PHN, Nunes MPT. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. *Chest*. 2003;124(3):1060–6. doi: 10.1378/chest.124.3.1060
 15. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child*. 1972;47(256):882–9. doi: 10.1136/adc.47.256.882
 16. Ортеменка ЄП. Характер запалення дихальних шляхів за фенотипу тяжкої бронхіальної астми в дітей шкільного віку. *Здоров'я ребенка*. 2015;2:9–12.
 17. Jang S, Park JW, Cha HR, Jung SY, Lee JE, Jung SS, et al. Silver nanoparticles modify VEGF signaling pathway and mucus hypersecretion in allergic airway inflammation. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1329–43. doi: 10.2147/ijn.s27159
 18. Abdel-Rahman AMO, El-Sahrigy SAF, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *Chest*. 2006;129(2):266–71. doi: 10.1378/chest.129.2.266
 4. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1597–601. doi: 10.1164/rccm.2201081
 5. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54–61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
 6. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218–24. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC
 7. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715–21. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5
 8. Cai Y, Carty K, Henry RL, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J*. 1998;11(4):848–53. doi: 10.1183/09031936.98.11040848
 9. Piacentini GL, Vicentini L, Mazzi P, Chilosi M, Martinati L, Boner AL. Mite-antigen avoidance can reduce bronchial epithelial shedding in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):561–7. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00260.x
 10. Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):769–74. doi: 10.1164/ajrcm.161.3.9809071
 11. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011;38:567–74. doi: 10.1183/09031936.00170110
 12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2018[cited 2021 Apr 10]. 160 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
 13. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*. 1997;52(6):498–501. doi: 10.1136/thx.52.6.498
 14. Saraiva-Romanholo BM, Barnabé V, Carvalho ALI, Martins MA, Saldiva PHN, Nunes MPT. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. *Chest*. 2003;124(3):1060–6. doi: 10.1378/chest.124.3.1060
 15. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child*. 1972;47(256):882–9. doi: 10.1136/adc.47.256.882
 16. Ортеменка YeP. Kharakter zapalennia dykhal'nykh shliakhiv za fenotypu tiazhkoï bronkhial'noi astmy v ditei shkil'noho viku [Nature of airway inflammation by phenotype of severe bronchial asthma in school-age children]. *Child's health*. 2015;2:9–12. (in Ukrainian)
 17. Jang S, Park JW, Cha HR, Jung SY, Lee JE, Jung SS, et al. Silver nanoparticles modify VEGF signaling pathway and mucus hypersecretion in allergic airway inflammation. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1329–43. doi: 10.2147/ijn.s27159
 18. Abdel-Rahman AMO, El-Sahrigy SAF, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *Chest*. 2006;129(2):266–71. doi: 10.1378/chest.129.2.266

References

1. Herbig J, Beauchamp J. Towards standardization in the analysis of breath gas volatiles. *J Breath Res* [Internet]. 2014[cited 2021 Apr 10];8(3):037101. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7155/8/3/037101/pdf> doi: 10.1088/1752-7155/8/3/037101
2. Tenero L, Zaffanello M, Piazza M, Piacentini G. Measuring Airway Inflammation in Asthmatic Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2021 Mar 31];6:196. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043865/pdf/fped-06-00196.pdf> doi: 10.3389/fped.2018.00196
3. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000;16(5):1008–15.

Відомості про авторів:

Колоскова О.К. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Білоус Т.М. – д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Коротун О.П. – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Герман Ф.В. – лікар вищої категорії КНП Міська поліклініка №5, м. Чернівці, Україна.

Білоус В.В. – асистент кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна.

Селіверстов С.І. – асистент кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Колоскова Е.К. – д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Билоус Т.М. – д.мед.н., доцент, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Коротун Е.П. – к.мед.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Герман Ф.В. – врач высшей категории КНП Городская поликлиника №5, г. Черновцы, Украина.

Билоус В.В. – ассистент кафедры физической реабилитации, эрготерапии и домедицинской помощи Черновицкого национального университета им. Ю. Федьковича, г. Черновцы, Украина. .

Селиверстов С.И. – ассистент кафедры физической реабилитации, эрготерапии и домедицинской помощи Черновицкого национального университета им. Ю. Федьковича, г. Черновцы, Украина.

Authors information:

Koloskova Olena – MD, Ph.D., MSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Children Infectious Disease, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Bilous Tetiana – MD, Ph.D., MSc, Ass. Prof. at the Department of Pediatrics and Children Infectious Disease, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Korotun Olena – MD, Ph.D., Ass. Prof. at the Department of Pediatrics and Children Infectious Disease, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Herman Fedir – MD, CE City Polyclinic №5, Chernivtsi, Ukraine.

Bilous Volodymyr – MD, Ph.D., Ass. at the Department of Physical Rehabilitation, Ergotherapie and Pre-medical Care, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

Seliverstov Sergij – MD, Ph.D., Ass. at the Department of Physical Rehabilitation, Ergotherapie and Pre-medical Care, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2021 р.

Рецензент – проф. Сокольник С.В.

© О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, О.П. Коротун, Ф.В. Герман, В.В. Білоус, С.І. Селіверстов, 2021

