

ІНФЛАТОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗА РІЗНОГО СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

О. К. Колоскова, Л. В. Колубакіна, Є. П. Ортеменка, В. С. Хільчевська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – для оптимізації персоналізованої протизапальної терапії хворих із бронхіальною астмою (БА) дослідити клінічне значення вмісту еозинофільного катіонного протеїну у мокротинні та його діагностичну роль у менеджменті захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 66 дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму, які отримували протизапальну базисну терапію впродовж не менше трьох останніх місяців та потребували корекції лікування. За допомогою процедури індукції відходження мокротиння усім хворим у позанападному періоді здійснювали забір мокротиння. У мокротинні визначали кількісний та якісний цитологічний склад осаду, у надосадовій рідкій фракції, отриманій після центрифугування, визначали вміст еозинофільного катіонного білка (ЕСР) за допомогою ELISA-методу та концентрацію ендотеліального фактору росту судин (VEGF) ІФА-методом. У загальній когорті обстежених пацієнтів середній вміст ЕСР становив $2,28 \pm 2,2$ нг/мл (мінімальне значення 0, максимальне – 9,2 нг/мл). Залежно від вмісту ЕСР у мокротинні дітей розподілили на 2 клінічні групи: I група (основна) – 29 дітей із вмістом у мокротинні ЕСР більше середньогрупового значення, а решта 47 хворих увійшла до II групи (ЕСР < 2 нг/мл). За основними клінічними характеристиками (вік, стать, місце проживання, тривалість захворювання) групи були зіставлені. Усім хворим проводили біохімічне дослідження конденсату видихуваного повітря (КВП), що передбачало визначення вмісту загального білка, активності каталази, концентрації метаболітів монооксиду нітрогену та маркерів протеолітичної активності. Одержані результати дослідження аналізували з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення, а оцінку діагностичної цінності тестів проводили з позиції клінічної епідеміології з урахуванням їх чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ), а також атрибутивного (АР) і відносного (ВР) ризиків та відношення шансів (ВШ) реалізації події з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ).

Результати. У роботі показано, що у групах порівняння збігалися клінічні показники контролю БА ($18,3 \pm 1,5$ проти $18,6 \pm 1,3$ бала, $P > 0,05$), клітинного складу мокротиння, зокрема за кількістю еозинофільних гранулоцитів ($9,24 \pm 2,3$ проти $9,28 \pm 2,2\%$, $P > 0,05$). При цьому вміст у мокротинні VEGF, який відображає стан процесів ремоделювання бронхів, в 1,25 рази був недостовірно вищим у представників I групи ($145,43 \pm 19,71$) нг/мл порівняно з хворими II групи ($115,93 \pm 15,7$) нг/мл ($P > 0,05$). У КВП вміст метаболітів монооксиду нітрогену виявився децю вищим у хворих II групи: $44,4 \pm 5,74$ мкмоль/л порівняно з представникам I групи $55,8 \pm 9,8$ мкмоль/л ($P > 0,05$). Водночас у хворих I клінічної групи в КВП відзначалася тенденція до підвищення активності каталази ($68,4 \pm 22,6$ мкмоль /хв x мг білка відносно $49,6 \pm 10,3$ мкмоль /хв x мг білка в II групі порівняння; $P > 0,05$) та протеолітичної активності азоколу. На противагу цьому у II групі запальний процес обумовлювався лізисом низькомолекулярних білків.

Висновки. У дітей, хворих на бронхіальну астму, посилена дезгрануляція еозинофілів мокротиння (за вмістом ЕСР) асоціює з виразнішим запальним процесом у бронхах, про що засвідчують підвищена інтенсивність окисної модифікації білків (ВШ=3,6) і протеолітичної активності за лізисом крупномолекулярних протеїнів; вища активність каталази; зростання вмісту VEGF як маркера ремоделювання бронхів, а також зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря.

Ключові слова:

бронхіальна астма, діти, конденсат видихуваного повітря, тип та активність запалення.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №1 (79). С. 21-26.

DOI:10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.05

E-mail: koloskov.ek@gmail.com

INFLAMATOMETRIC FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA WITH DIFFERENT ACTIVITY DEGREE OF EOSINOPHILIC AIRWAY INFLAMMATION

O. K. Koloskova, L. V. Kolubakina, Ye. P. Ortemenka, V. S. Kchilchevska

The aim of the study – to investigate the clinical significance of eosinophilic cationic protein concentration in sputum and its diagnostic role in the disease management for optimization of the personalized anti-inflammatory therapy of patients with bronchial asthma.

Key words:

bronchial asthma, children, exhaled breath condensate, type and activity of inflammation.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 1 (79). P. 21-26.

Materials and methods. There have been examined 66 school-aged children with persistent bronchial asthma who had been under anti-inflammatory control therapy for at least the last three months, but still needed treatment correction. Sputum has been collected in all patients during post-attack period of disease by the method of sputum induction using an inhalation of hypertonic solutions (3%, 5%, 7%) of sodium chloride. Quantitative and qualitative cytological composition of the sputum precipitate has been determined, in the supernatant liquid fraction, obtained after sputum centrifugation, the concentrations of eosinophilic cationic protein (ECP) and endothelial vascular growth factor (VEGF) have been studied by ELISA method. In the general cohort of examined patients, the average ECP concentration was 2.28 ± 2.2 ng/ml (minimum value 0, maximum – 9.2 ng/ml). Depending on the ECP content in the sputum, children have been divided into 2 clinical groups: The first (I) clinical group was formed by 29 children with a content of ECP in the sputum greater than the average cohort value, and the second (II) clinical group included remaining 47 patients with the level of $ECP < 2$ ng/ml). According to the main clinical characteristics (age, gender, place of residence, duration of the disease) the clinical groups have been comparable. All patients underwent a biochemical study of exhaled breath condensate (EBC), which involved the content determination of total protein, catalase activity; concentrations of nitrogen monoxide metabolites and markers of proteolytic activity. The results of the study were analyzed by parametric and non-parametric calculation methods, and estimation of the tests' diagnostic value were carried out from the position of clinical epidemiology taking into account their sensitivity (Se) and specificity (Sp), as well as attributive (AR) and relative (RR) risks, and the odd ratio (OR) of the event, taking into consideration their 95% confidence intervals (95% CI).

Results. The analysis of the obtained data has showed that in the comparison groups the clinical level of asthma control (18.3 ± 1.5 vs. 18.6 ± 1.3 points, $P > 0.05$), and sputum cell composition (in particular by the number of eosinophilic granulocytes: 9.24 ± 2.3 vs. $9.28 \pm 2.2\%$, $P > 0.05$) did not differ much. In addition to that, VEGF concentration in sputum, which reflects the bronchial remodeling processes, was 1.25 times higher in representatives of the I group (145.43 ± 19.71 pg/ml) compared with patients of the II group (115.93 ± 15.7 pg/ml; $P > 0.05$). In EBC, the content of nitrogen monoxide metabolites was higher in patients of the II group: 44.4 ± 5.74 μ mol/l in comparison with representatives of I group (55.8 ± 9.8 μ mol/l; $P > 0.05$). At the same time, in patients of clinical I group in EBC higher proteolytic activity of azocol, as well as a higher catalase activity was noted (68.4 ± 22.6 μ mol/min x mg of protein compared to 49.6 ± 10.3 μ mol/min x mg of protein in the II group of comparison; $P > 0.05$). In contrast, in the II group, the inflammatory process has been associated with the lysis of low molecular weight proteins.

Conclusion. In children with bronchial asthma, increased degranulation of sputum eosinophils (according to the ECP concentration) is associated with a more pronounced airway inflammation, as evidenced by the increased intensity of oxidative modification of proteins (OR=3,6) and proteolytic activity of high molecular weight proteins; together with high catalase activity and elevated concentration of such marker of bronchial remodeling as VEGF, along with decreased content of nitrogen monoxide metabolites in the exhaled breath condensate.

Вступ

Бронхіальна астма, попри значний прогрес у розумінні патофізіологічних механізмів і впровадженні в практику чітких стандартів лікування та контролю за його ефективністю, залишається значною медико-соціальною проблемою [1,5]. Неухильне зростання її розповсюдженості, особливо у дитячому віці, відсутність позитивної динаміки у зменшенні рівня інвалідності та летальності [4], підкреслюють недостатню ефективність менеджменту цієї недуги. У 80% випадків захворювання формується в дитячому віці [1,7], тому є найбільш поширеною хронічною патологією цього вікового періоду.

Актуальним наразі є питання більш індивідуалізованого підходу до лікування та профілактики захворювання, із розширенням меж існуючої його клініко-інструментальної класифікації [6,11].

З цієї позиції урахування індивідуальних клініко-анамнестичних даних, характеру запалення бронхіального дерева, показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів, імунологічного профілю, функцій клітин, які беруть участь в алергічному запаленні, тощо, які у комплексі визначають гетерогенність бронхіальної астми [13], може вважатися перспективним щодо вдосконалення індивідуальних лікувально-профілактичних заходів, що представляють актуальну задачу наукової та практичної педіатрії та алергології. Оскільки бронхіальна астма (БА) представляє хронічний запальний процес дихальних шляхів, то запальні клітини у ньому відіграють центральну роль [8], визначаючи клінічну виразність захворювання, особливості його патогенезу, та, відповідно, визначають шляхи оптимізації та полегшення персистування бронхіальної гіперреактивності. Зазвичай клітинний

склад запального інфільтрату дихальних шляхів характеризується збільшенням числа активованих еозинофілів, нейтрофілів, тучних клітин, моноцитів [3]. Не викликають сумніву кореляційні зв'язки між наявністю активованих еозинофілів, гістологічними змінами та розвитком гіперреактивності дихальних шляхів [12]. Після накопичення у шок-органі алергічного запалення ці клітини продукують цілу низку медіаторів запалення (наприклад, фактор активації тромбоцитів, лейкотрієни, простагландини, гістамін, цитокіни, хемокіни і катіонні білки), які посилюють запальну реакцію дихальних шляхів, підтримують їх гіперсприйнятливості до специфічних і неспецифічних стимулів, викликають пошкодження тканин, їх дисфункцію та органічну перебудову (ремоделювання) [2].

Одним з чотирьох основних протеїнів, що містяться у гранулах еозинофілів, є еозинофільний катіонний білок, визнаний одним із маркерів еозинофільно-опосередкованого запального процесу при БА. Це одноланцюговий, цинк-уміщуючий протеїн із молекулярною масою в межах від 16 до 22 кДа, який містить цитотоксичний потенціал щодо створення пор у клітинних мембранах, зокрема бактерій, паразитів, вірусів і водночас епітелію дихальних шляхів. Цей протеїн стимулює секрецію слизу залозами дихальних шляхів і вивільнення гістаміну базофілами та тучними клітинами *in vitro*. Тригерами вивільнення еозинофілами катіонного протеїну є імуноглобулін G та інтерлейкін-5. Важливо, що в експерименті не доведена можливість терапевтичних доз глюкокортикостероїдів пригнічувати викид еозинофільного катіонного білка [9].

Мета дослідження

Для вдосконалення лікувально-профілактичних заходів при бронхіальній астмі у дітей дослідити

клінічне значення вмісту еозинофільного катіонного протеїну у мокротинні та його діагностичну роль у менеджменті захворювання.

Матеріал та методи

В умовах пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) м. Чернівці обстежено 76 дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму (БА), які отримували інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) як протизапальну базисну терапію впродовж не менше трьох останніх місяців та потребували корекції обсягу профілактичного лікування. Усім хворим у позанападному періоді здійснювали забір мокротиння для подальшого аналізу, причому за відсутності спонтанного відкашлювання здійснювали процедуру індукції відходження мокротиння шляхом інгаляції серійних гіпертонічних розчинів натрію хлориду.

У мокротинні визначали кількісний та якісний цитологічний склад осаду, а у надосадовій рідкій фракції, отриманій після центрифугування, за допомогою ELISA-методу визначали вміст еозинофільного катіонного білка (human eosinophil cationic protein – ECP) (виробник реактивів – Avisa Bioscience, Inc, USA) та ІФА-методу – концентрацію ендотеліального фактору росту судин (VEGF) (реагенти «ІФА-Бест», виробництва «Вектор-Бест, РФ»).

Середній вміст ECP становив $2,28 \pm 2,2$ нг/мл (мінімальне значення 0, максимальне – $9,2$ нг/мл). Залежно від вмісту ECP у мокротинні дітей розподіляли на 2 клінічні групи. Першу (основну) сформували з 29 хворих із вмістом у мокротинні ECP більше середньогрупового значення, а решта хворих увійшли до II групи (порівняння), оскільки концентрація ECP у їх мокротинні не перевищувала $2,3$ нг/мл. За основними клінічними характеристиками групи були зіставлювані (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (P±m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Хлопчики%	Міські мешканці %	Середній вік, роки	Тривалість хвороби, роки
I група	29	64,3±7,4	50,0±7,7	11,7±0,6	4,5±0,6
II група	47	63,4±7,5	41,5±7,7	12,0±0,5	5,9±0,7
P					>0,05

Проводили біохімічне дослідження конденсату видихуваного повітря, що передбачало визначення вмісту загального білка за методом Lowry O.H., активності каталази за Королюк М.А. та співавт., концентрації метаболітів монооксиду нітрогену за Ємченком Н.Л., маркерів протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену за Веремеєнком К.Н. та співавт. [10].

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення, а оцінку діагностичної цінності тестів проводили з позиції клінічної епідеміології з урахуванням їх чутливості (ЧТ) та специфічності Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

(СТ), а також атрибутивного (АР) і відносного (ВР) ризиків та відношення шансів (ВШ) реалізації події з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ). Дослідження виконані з дотриманням правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.) та відповідними наказами МОЗ України, а протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом ОДКЛ.

Результати та їх обговорення

У роботі показано, що у групах порівняння збігалися клінічні показники контролю БА ($18,3 \pm 1,5$ проти $18,6 \pm 1,3$ бала, $P > 0,05$), клітинного складу

мокротиння, зокрема за кількістю еозинофільних гранулоцитів ($9,24 \pm 2,3$ проти $9,28 \pm 2,2\%$, $P > 0,05$).

У загальній когорті хворих результати вивчення вмісту VEGF у надосадовій рідині мокротиння розподілилися у такий спосіб: у 26 дітей він не перевищував 60 пг/мл, у 20 хворих був у межах 60-119 пг/мл, а у решти школярів сягав 120 пг/мл і вище. При цьому вміст у мокротинні VEGF, який

відображає стан процесів ремоделювання бронхів, в 1,25 раза був недостовірно вищим у представників I групи ($145,43 \pm 19,71$) пг/мл порівняно з хворими II групи ($115,93 \pm 15,7$) пг/мл ($P > 0,05$).

У табл. 2 наведені показники окиснювальної модифікації білків і активність каталази у конденсаті видихуваного повітря.

Таблиця 2

Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у конденсаті видихуваного повітря дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	К-сть дітей	Продукти окислювальної модифікації білків		Вміст загального білку, г/л	Активність каталази, мкмоль/хв х мг білку
		основного характеру, Е 430 ммоль / г білку	нейтрального характеру, Е 370 ммоль / г білку		
I група	19	$75,4 \pm 18,8$	$8,2 \pm 2,6$	$4,13 \pm 0,78$	$68,4 \pm 22,6$
II група	31	$62,1 \pm 12,5$	$6,5 \pm 1,2$	$3,71 \pm 0,4$	$49,6 \pm 10,3$
P		$> 0,05$			

Примітка: P – критерій вірогідності відмінностей за Ст'юдентом.

Попри відсутність статистично вірогідних відмінностей у середніх показниках виразності запального процесу в бронхах, вони асоціювали із активністю дегрануляції еозинофілів мокротиння, яку відображав вміст ЕСР у надосадовій рідині. Зокрема, вміст ЕСР більше 2,0 нг/мл як тест, що відображав посилену пероксидацію протеїнів дихальних шляхів, характеризувався такими показниками діагностичної цінності: чутливість (ЧТ) – 78,3 (95% ДІ 56,3-92,5)%, специфічність (СТ) – 50,0 (95% ДІ 28,2-71,8)%, передбачувана цінність позитивного результату (ПЦПР) – 62,1 (95% ДІ 42,3-79,3)% та негативного тесту (ПЦНР) – 68,8 (95% ДІ 41,3-89,0)%. При цьому посттестова вірогідність при позитивному результаті тесту зростала на 11,02%, а при від'ємному результаті

знижувалася на 20,0%. При такому показнику вмісту ЕСР у мокротинні зростає клінічно-епідеміологічний ризик виразної окисної модифікації білків: відношення шансів – 3,6 (95% ДІ 1,0-13,2), відносний ризик – 2,0995% ДІ 1,3-3,2), атрибутивний ризик – 0,31.

У конденсаті видихуваного повітря вміст метаболітів монооксиду нітрогену (ММОН) виявив тенденцію до підвищення у хворих II групи: $44,4 \pm 5,74$ мкмоль/л порівняно з представникам I групи $55,8 \pm 9,8$ мкмоль/л ($P > 0,05$), хоч діагностичної цінності цей тест не виявляв. Водночас показники протеолітичної активності КВП підтвердили тенденцію до посилення у хворих із підвищеним вмістом ЕСР (табл. 3).

Таблиця 3

Протеолітична активність (у мл/год) КВП в обстежених дітей ($M \pm m$)

Клінічні групи	К-сть дітей	ПЛА за лізісом азоальбуміну	ПЛА за лізісом азоказеїну	ПЛА за лізісом азоколу
I група	19	$2,0 \pm 0,43$	$1,5 \pm 0,15$	$0,28 \pm 0,11$
II група	30	$1,5 \pm 0,06$	$1,3 \pm 0,07$	$0,2 \pm 0,02$
P		$> 0,05$		

Примітка: P – критерій вірогідності відмінностей за Ст'юдентом;

ПЛА – протеолітична активність.

Отже, попри відсутність статистично значущих розбіжностей у вивчених показниках протеолітичної активності, слід зазначити, що виявлена тенденція співпадала з групоформувальною ознакою, закономірностями в окисній модифікації білків та підвищеній активності каталази, а також зменшеному вмісту ММОН, що у сукупності підкреслювало вагомість еозинофільного запального процесу у дихальних шляхах обстежених хворих.

Кореляційний аналіз також підтвердив виявлені закономірності та дав змогу встановити окремі відмінності в інфламометричних показниках дітей груп порівняння. Наприклад, у групі хворих із підвищеним вмістом ЕСР (I група) активність запалення визначалася переважно пероксидацією

білків ($r = 0,87$, $P < 0,05$), а також зниженням вмісту ММОН у КВП на тлі посилення лізису азоколу ($r = -0,98$, $P < 0,05$). На противагу цьому у II групі запальний процес обумовлювався лізісом низькомолекулярних білків ($r = 0,63$, $P < 0,05$).

Висновки

Отже, у дітей, хворих на бронхіальну астму, посилена дегрануляція еозинофілів мокротиння (за вмістом ЕСР) асоціює з виразнішим запальним процесом у бронхах, про що засвідчує тенденція до підвищення інтенсивності окисної модифікації білків ($VШ = 3,6$) і протеолітичної активності за лізісом крупномолекулярних протеїнів, активності каталази, зростання вмісту VEGF як маркера

ремоделювання бронхів, а також зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену у КВП. Проте слід зауважити, що на рівні контролю бронхіальної астми та змін у клітинному складі мокротиння вказані інфламатометричні закономірності не відбивалися.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення оптимізації персоналізованої протизапальної терапії дітей із бронхіальною астмою.

Список літератури

1. Российские респираторное общество. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд. Москва: Атмосфера; 2008. 108 с.
2. Slade DJ, Kraft M. Airway Remodeling from Bench to Bedside: Current Perspectives. *Clin Chest Med.* 2006;27(1):71-85. doi: 10.1016/j.ccm.2005.11.001
3. Leung DYM, editor. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Elsevier; 2016. Chapter 5, Davis BP, Rothenberg ME. Inflammatory Effector Cells/Cell Migration; p. 41-53.
4. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child.* 2001;84(1):20-3. doi:10.1136/adc.84.1.20
5. Global Initiative for Asthma. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children Older than 5 Years)*. Global Initiative for Asthma; 2019. 36 p.
6. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(1):43-50. doi:10.1097/aci.0b013e3280118a32
7. Gupta V, Suri P. Bronchial asthma. *JK-Practitioner.* 2003;10(1):57-60.
8. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1033-9. doi:10.1016/j.jaci.2006.08.003
9. Lowhagen O, Wever AM, Lusuardi M, Moscato G, De Backer WA, Gandola L, et al. The inflammatory marker serum eosinophil cationic protein (ECP) compared with EF as a tool to decide inhaled corticosteroid dose in asthmatic patients. *Respir Med.* 2002;96(2):95-101. doi:10.1053/rmed.2001.1218
10. Магальяс ВМ, Міхсєв АО, Роговий ЮС, Щєрбїніна АВ, Турчїнець ТГ, Чїпко ТМ. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці: БДМА; 2001. 42 с.
11. Reed CE. What the 21st century does not know about asthma – yet. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):601-2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.032
12. Schwartz N, Grossman A, Levy Y, Schwarz Y. Correlation between Eosinophil Count and Methacholine Challenge Test in Asymptomatic Subjects. *J Asthma.* 2012;49(4):336-41. doi:10.3109/02770903.2012.672613
13. Wenzel SE. Phenotypes in asthma: useful guides for therapy, distinct biological processes, or both? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):579-82. doi:10.1164/rccm.2407005

References

1. Rossiyskie respiratornoe obshchestvo. *Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika» [National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention»]*. 3-e izd. Moscow: Atmosfera; 2008. 108 p. (in Russian)
2. Slade DJ, Kraft M. Airway Remodeling from Bench to Bedside: Current Perspectives. *Clin Chest Med.* 2006; 27(1):71-85. doi: 10.1016/j.ccm.2005.11.001
3. Leung DYM, editor. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Elsevier; 2016. Chapter 5, Davis BP, Rothenberg ME. Inflammatory Effector Cells/Cell Migration; p. 41-53.
4. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child.* 2001;84(1):20-3. doi:10.1136/adc.84.1.20
5. Global Initiative for Asthma. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children Older than 5 Years)*. Global Initiative for Asthma; 2019. 36 p.
6. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(1):43-50. doi:10.1097/aci.0b013e3280118a32
7. Gupta V, Suri P. Bronchial asthma. *JK-Practitioner.* 2003;10(1):57-60.
8. Lemiere C, Ern P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1033-9. doi:10.1016/j.jaci.2006.08.003
9. Lowhagen O, Wever AM, Lusuardi M, Moscato G, De Backer WA, Gandola L, et al. The inflammatory marker serum eosinophil cationic protein (ECP) compared with EF as a tool to decide inhaled corticosteroid dose in asthmatic patients. *Respir Med.* 2002;96(2):95-101. doi:10.1053/rmed.2001.1218
10. Mahalias VM, Mikheiev AO, Rohovyi YuLe, Scherbinina AV, Turchynets' TH, Chipko TM. *Suchasni metodyky eksperymental'nykh ta klinichnykh doslidzhen' tsentral'noi naukovo-doslidnoi laboratorii Bukovyns'koi derzhavnoi medychnoi akademii [Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovina State Medical Academy]*. Chernivtsi: BDMA; 2001. 42p. (in Ukrainian)
11. Reed CE. What the 21st century does not know about asthma – yet. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):601-2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.032
12. Schwartz N, Grossman A, Levy Y, Schwarz Y. Correlation between Eosinophil Count and Methacholine Challenge Test in Asymptomatic Subjects. *J Asthma.* 2012;49(4):336-41. doi:10.3109/02770903.2012.672613
13. Wenzel SE. Phenotypes in asthma: useful guides for therapy, distinct biological processes, or both? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):579-82. doi:10.1164/rccm.2407005

Інформація про авторів:

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

Колюбакіна Л.В. – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.

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

Хільчевська В.С. – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

Information about the authors:

Koloskova O.K. – D. Med Sc., Prof., Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kolubakina L. V. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ortemenka Ye.P. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kchilchevska V.S. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022 р.

Рецензент – проф. Сокольник С.В.

© О.К. Колоскова, Л.В. Колобакіна, Є.П. Ортеменка, В.С. Хільчевська

