

РОЛЬ ЕОЗИНОФІЛ-ОПОСЕРЕДКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ФОРМУВАННІ РЕМОДЕЛІНГУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ШКОЛЯРІВ

Т.О. Дубецька, О.К. Колоскова, Г.А. Білик

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: бронхіальна астма, школярі, ремоделінг дихальних шляхів, VEGF, MMP-9, еозинофіли.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 15-22.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.3

E-mail:

pediatry_inf@bsmu.edu.ua,
koloskova.olena@bsmu.edu.ua,
bilyk.galyana@bsmu.edu.ua

Резюме. Бронхіальна астма (БА) являється хронічним захворюванням, що проявляється комплексом симптомів, які зумовлені запальними змінами в бронхах та спричиняють їх гіперреактивність. Переважно еозинофільне запалення дихальних шляхів у подальшому може сприяти структурній перебудові бронхів (ремоделінгу). Наразі серед дослідників не існує однієї думки щодо причин формування ремоделінгу дихальних шляхів та його клінічного значення. Разом із тим, описані випадки формування ремоделінгу дихальних шляхів у дітей ще до встановлення остаточного діагнозу бронхіальної астми.

Мета роботи - дослідити особливості запальних змін дихальних шляхів, враховуючи маркери ремоделінгу, що визначаються безпосередньо у мокротинні хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку та оптимізувати менеджмент даного захворювання.

Матеріал і методи. Для вивчення особливостей формування ремоделінгу дихальних шляхів на базі Обласного комунального неприбуткового підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» комплексно обстежено 75 дітей, хворих на персистувальну бронхіальну астму. Дітей розподілено на дві клінічні групи залежно від рівня в надосадовій рідині мокротиння вазоендотеліального фактору росту (VEGF) та матричної металопротеїнази 9 (MMP-9). До першої (I) групи увійшли 37 школярів, у яких концентрація VEGF перевищувала 80,0 нг/мл, а MMP-9 було більше за 5,2 нг/мл. Другу (II) групу порівняння сформували 38 дітей, в яких перебіг БА не супроводжувався накопиченням у супернатанті мокротиння маркерів ремоделінгу дихальних шляхів вище вказаної розподільчої точки.

Результати дослідження. Встановлено особливості формування ремоделінгу дихальних шляхів на підставі накопичення у мукоспіні мокротиння таких його маркерів, як VEGF > 80,0 нг/мл, MMP-9 > 5,2 нг/мл. Показано, що ремоделінг бронхів асоціюється із зменшенням частки хворих із легким персистуванням астми, втратою контролю над її симптомами, переважанням обтяженості сімейного алергологічного анамнезу за обома батьківськими родоводами, негативним впливом тютюнопаління матері. Найбільш чутливим маркером у верифікації ремоделінгу бронхів виявився маргінально високий вміст загального IgE (>750 МО/мл) у сироватці крові (чутливість тесту - 95,8% (95%ДІ 89,7-98,8), який доцільно поєднувати в діагностичному алгоритмі з більш специфічними тестами для оптимізації верифікації ремоделінгу дихальних шляхів та розробки персоналізованих лікувальних тактик.

Висновок. Формування ремоделінгу бронхів при бронхіальній астмі у школярів асоціюється з еозинофільним характером запалення бронхів, супроводжується підвищенням рівня еозинофілії крові (>10%) та мокротиння (у середньому 10,5±1,0%) зі зростанням активності мієлопероксидази та ознаками дегрануляції ацидофільних гранулоцитів мокротиння, а також маргінально високою концентрацією загального IgE (>750 МО/мл) у сироватці крові у 95,8% хворих.

РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛ-ЗАВИСИМОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ РЕМОДЕЛИНГА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ШКОЛЬНИКОВ

Т.О. Дубецкая, О.К. Колоскова, Г.А. Билык

Оригінальні дослідження

Ключевые слова:

бронхиальная астма, школьники, ремоделинг дыхательных путей, VEGF, MMP-9, эозинофилы.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 15-22.

Резюме. Цель – исследовать особенности воспалительных изменений дыхательных путей, учитывая маркеры ремоделинга, определяемые непосредственно в мокроте больных бронхиальной астмой детей школьного возраста и оптимизировать менеджмент данного заболевания.

Материал и методы. Для изучения особенностей формирования ремоделинга дыхательных путей на базе Областного коммунального некоммерческого предприятия «Черновицкая областная детская клиническая больница» комплексно обследовано 75 детей, больных персистирующей бронхиальной астмой. Дети были разделены на две клинические группы в зависимости от уровня в надосадочной жидкости мокроты вазоэндотелиального фактора роста (VEGF) и матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9). В первую (I) группу вошли 37 школьников, у которых концентрация VEGF превышала 80,0 нг / мл, а MMP-9 было больше 5,2 нг / мл. Вторую (II) группу сравнения сформировали 38 детей, у которых течение БА не сопровождалось накоплением в супернатанте мокроты маркеров ремоделинга дыхательных путей выше указанной распределительной точки.

Результаты исследования. Установлены особенности формирования ремоделинга дыхательных путей на основании накопления в мукоцинии мокроты таких его маркеров как VEGF > 80,0 нг / мл, MMP-9 > 5,2 нг / мл. Показано, что ремоделинг бронхов ассоциируется с уменьшением доли больных с легкой персистирующей астмой, потерей контроля над ее симптомами, преобладанием отягощенности семейного аллергологического анамнеза по обоим родительским родословным, негативным влиянием курения матери. Наиболее чувствительным маркером в верификации ремоделинга бронхов оказался маргинально высокое содержание общего IgE (> 750 МЕ / мл) в сыворотке крови (чувствительность теста - 95,8% (95% ДИ 89,7-98,8), который целесообразно сочетать в диагностическом алгоритме с более специфическими тестами для оптимизации верификации ремоделинга дыхательных путей и разработки персонализированных лечебных тактик.

Вывод. Формирование ремоделинга бронхов при бронхиальной астме у школьников ассоциируется с эозинофильным характером воспаления бронхов, который сопровождается повышением уровня эозинофилии крови (> 10%) и мокроты (в среднем $10,5 \pm 1,0\%$) с ростом активности миелопероксидазы и признаками дегрануляции ацидофильных гранулоцитов мокроты, а также маргинально высокой концентрацией общего IgE (> 750 МЕ / мл) в сыворотке крови в 95,8% больных.

THE ROLE OF EOSINOPHIL-MEDIATED INFLAMMATION IN THE FORMATION OF RESPIRATORY REMODELING IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF SCHOOL AGE CHILDREN

T.O. Dubetska, O.K., Koloskova, G.A. Bilyk

Key words: bronchial asthma, school age children, airway remodeling, VEGF, MMP-9, eosinophils.

Bukovinian Medical Herald. 2021. V. 25, № 4 (100). P. 15-22.

Resume. Objective. To investigate the features of inflammatory changes in the airways, taking into account remodeling markers, determined directly in the sputum of school age children with bronchial asthma, and to optimize the management of this disease.

Material and methods. To study the features of the formation of airway remodeling 75 children with persistent bronchial asthma were comprehensively examined on the basis of the Regional Communal Non-Commercial Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital". The children were divided into 2 clinical groups depending on the level of vasoendothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in the sputum supernatant. The first (I) group included 37 schoolchildren whose VEGF concentration exceeded 80.0 ng / ml, and MMP-9 was more than 5.2 ng / ml. The second (II) comparison group was formed by 38 children in whom BA was not accompanied by accumulation of airway remodeling markers in the sputum supernatant above the indicated distribution point.

Research results. The features of the formation of airway remodeling based on the accumulation of sputum markers such as VEGF > 80.0 ng / ml, MMP-9 > 5.2 ng / ml

were established. It was shown that bronchial remodeling is associated with a decrease in the group of patients with mild persistent asthma, loss of control over its symptoms, prevalence of family allergic history burdens according to both parental pedigrees and the negative effect of maternity smoking. The most sensitive marker in the verification of bronchial remodeling turned out to be a high marginal content of total IgE (> 750 IU/ml) in blood serum (test sensitivity - 95.8% (95% CI 89.7-98.8), which is advisable to combine in the diagnostic algorithm with more specific tests to optimize airway remodeling verification and develop personalized treatment strategies.

Conclusion. *The formation of bronchial remodeling in bronchial asthma in school age children is associated with the eosinophilic nature of bronchial inflammation, which is accompanied by an increase in the level of blood eosinophilia (> 10%) and sputum (on average $10.5 \pm 1.0\%$) with an increase in myeloperoxidase activity and signs of degranulation of acidophilic granulocytes in sputum, as well as a high marginal concentration of total IgE (> 750 IU/ml) in blood serum in 95.8% of patients.*

Вступ. Бронхіальна астма (БА) проявляється симптомокомплексом, який зумовлений запальними змінами у дихальних шляхах, що спричиняють їх гіперреактивність [1]. Остання, у свою чергу, маніфестує підвищенням лабільності бронхів та схильністю до розвитку бронхоконстрикції у відповідь на вплив тригерних чинників.

Основними патогномонічними особливостями БА є переважно еозинофільне запалення дихальних шляхів, що спричиняє розвиток структурної перебудови (ремоделінгу), який полягає у незворотній втраті функції легень і персистує з дитинства до дорослого віку. Дані патологічні відхилення виникають непрогнозовано швидко у дошкільному віці, остаточно формуються у дітей шкільного віку та зберігаються всупереч клінічному полегшенню і асимптоматичному перебігу.

У ході хронічного алергічного запалення такі його компоненти, як гіперкринія келихоподібних клітин респіраторного епітелію, потовщення субепітеліального шару, деструктуризація колагену, а також надмірна васкуляризація слизової дихальних шляхів зі збільшенням маси та об'єму непосмугованих м'язів, зумовлюють структурну перебудову дихальних шляхів, яка отримала назву «ремоделінг» [2,3]. Дослідження, проведені *in vitro* на моделях звужених дихальних шляхів, дозволили продемонструвати розвиток гіперплазії келихоподібних клітин, вироблення колагену з фібробластів, продукцію медіаторів, що сприяють скороченню гладких м'язів дихальних шляхів, а також їх проліферацію [4, 5, 6, 7].

На сьогодні не повністю зрозумілим залишається клінічне значення процесів ремоделінгу дихальних шляхів (РДШ) та причини його формування, що переважно пояснюють наявністю хронічного запального процесу в бронхах. Разом із тим, описане формування РДШ у дітей, які страждають на персистувальний візінг, ще до офіційної постановки діагнозу бронхіальної астми [8]. Отримані результати, які підкреслюють пускову роль у формуванні РДШ деформації епітелію дихальних шляхів за відсутності додаткового їх запалення [9,

10]. Інші автори припускають багатофакторність процесу ремоделінгу і вважають, що існують певні його особливості, які або пов'язані із запаленням, або існують незалежно від останнього [11]. Зокрема, на секційному біоматеріалі доведено, що пауцигранулоцитарний запальний фенотип БА супроводжується формуванням ремоделінгу переважно за рахунок збільшення товщини непосмугованих м'язів та шарів ретикулярної базальної мембрани бронхів, при гіпергранулоцитарному астма-фенотипі додатково трапляється потовщення стінок дихальних шляхів та збільшення опору потоку повітря через скорочення непосмугованих м'язів та накопичення слизу.

З огляду на однакову важливість запалення та ремоделювання в патогенезі астми, існує значна диспропорція в дослідженнях, проведених для вивчення внеску кожного з них. Виходячи з цього, питання причинно-наслідкового зв'язку маркерів РДШ із запаленням залишається невизначеним. Логічним було би припустити, що хронічний алергічний запальний процес бронхів, мабуть, є необхідним, але недостатнім стимулом для їх ремоделінгу, проте заходи базисної протизапальної терапії, спрямовані на зменшення частоти загострень астми, могли б частково вирішити проблему формування ремоделінгу бронхів.

Мета дослідження. Для оптимізації менеджменту бронхіальної астми у дітей шкільного віку дослідити особливості запальних змін дихальних шляхів із урахуванням маркерів ремоделінгу, визначених безпосередньо у бронхіальному дереві хворих.

Матеріал і методи. Комплексне обстеження 75 хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку проведене із дотриманням принципів біоетики на базі пульмо-алергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці). Діагноз верифікували, виходячи із сучасних клінічних настанов, викладених у послідовних версіях GINA [12] та згідно з наказом МОЗ України №868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі

Оригінальні дослідження

стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» від 08.10.2013 року [13].

Комплекс обстежень, окрім загальноклінічних досліджень, передбачав оцінку клітинного складу індукованого серійними інгаляціями розчинів NaCl мокротиння та в надосадовій рідині (мукоспіні), якого вивчали маркери ремоделювання дихальних шляхів, зокрема ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) та матричну металопротеїназу-9 (ММР-9). З огляду на отриманий середній рівень концентрації даних маркерів РДШ у надосадовій рідині мокротиння, який становив для VEGF - 80,0 нг/мл, а для ММР-9 - 5,2 нг/мл, представлялося доцільним розподілити обстежених хворих на дві клінічні групи порівняння. Так, до складу першої (I) групи увійшли 37 школярів, в яких у надосадовій рідині мокротиння концентрація VEGF і ММР-9 перевищувала зазначені рівні маркерів РДШ, а другу (II) групу порівняння сформували 38 їх однолітків, в яких перебіг БА не супроводжувався накопченням у супернатанті мокротиння маркерів РДШ вище вказаної розподільчої точки. За основними клінічними показниками групи порівняння були зіставлювані.

Зокрема, середній вік хворих I та II клінічних груп становив $12,2 \pm 0,5$ та $11,2 \pm 0,5$ року ($P > 0,05$) відповідно, частка хлопчиків – 67,6% та 67,8% ($P > 0,05$), частка дівчат – 32,4% та 32,2% ($P > 0,05$). Збігалася і тривалість захворювання на БА, оскільки у хворих I групи вона проходила упродовж, у середньому, $5,8 \pm 0,7$ року, а в групі порівняння – $4,4 \pm 0,6$ року ($P > 0,05$). У ранньому віці БА дебютувала у I групі у $40,5 \pm 8,1\%$ випадків, а у представників II групи – у $42,1 \pm 8,0\%$ спостережень ($P > 0,05$), що, в цілому, підкреслювало відсутність впливу чинника часу на формування РДШ у хворих на БА дітей.

З метою визначення рівня контрольованості симптомів БА у дітей клінічних груп порівняння застосовували клінічно-інструментальну оціночну шкалу, запропоновану L.-P. Boulet (2002), за якою сума ≤ 10 балів відображувала достатній контроль, сума від 11 до 16 балів – частковий та більше 16 балів – недостатній контроль [14].

У сироватці крові хворих за допомогою імуноферментного методу досліджували один із маркерів атопії – вміст загального імуноглобуліну E (IgE, МО/мл), використовуючи реактиви виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна).

Концентрацію VEGF (фактору росту ендотелію судин) у мукоспіні мокротиння хворих досліджували за допомогою тристадійного варіанта «сендвіч» імуноферментного аналізу в імунологічній лабораторії обласної дитячої лікарні з використанням реактивів виробництва «Вектор-Бест» (РФ). Уміст ММР-9 (матричної металопротеїнази) методом ELISA (реактиви «Affymetrix eBioscience» BMS 2016/2/BMS2016/2TEN (Bender MedSystems, GmbH, Австрія) у тій же лабораторії.

Клітинний склад мокротиння досліджували в лабораторії кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб шляхом мікроскопування за відповідним протоколом, забарвлюючи підготовлені мазки за методом Романовського-Гімзи та використанням трипанового синього [15]. В еозинофільних гранулоцитах мокротиння визначали внутрішньоклітинний вміст катіонних білків за методикою В.Е. Пігаревського, а також активність мієлопероксидази – за методом Грексхема-Кнолля [16]. Результати цих гістохімічних реакцій представляли з урахуванням цитохімічного коефіцієнта.

Для статистичної обробки результатів у малих вибірках використовували пакети програм Statistica 6,0 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, шляхом застосування параметричних і непараметричних методів обчислення, зокрема використовували метод кутового перетворення Фішера (Рф), критерій Стьюдента (Р), а також метод непараметричної кореляції за Спірменом (r). Популяційний аналіз передбачав обчислення маркерів ризику у вигляді показника відношення шансів (OR), відносного ризику (RR) та їх 95% довірчих інтервалів (95%ДІ), а також атрибутивного ризику (AR). Діагностична цінність тестів у виявленні ремоделювання бронхів оцінювалася за допомогою показників чутливості, специфічності, точності та їх 95% ДІ, а також з огляду на зростання посттестової вірогідності при позитивній відповіді та зменшенні при від'ємній відповіді, наведених у %.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед анамнестичних факторів привертало увагу статистично значуще переважання серед хворих I клінічної групи випадків, коли успадкування атопічної реактивності відбувалося за обома батьківськими родоводами. Так, якщо обтяжений атопічними захворюваннями родовід обох батьків траплявся у 13,5% представників I групи, то у II групі такі випадки реєструвалися лише у 2,6% спостережень ($P < 0,05$).

Встановлено, що за умови обтяженості атопічними захворюваннями сімейного анамнезу за обома батьківськими родоводами у хворих на БА школярів зростає ризик формування РДШ із накопченням високої концентрації її маркерів у мокротинні: відношення шансів – 5,9 (95%ДІ 1,5-22,8), відносний ризик - 1,8 (95%ДІ 0,5-6,5) і атрибутивний ризик – 0,37.

При порівняльному аналізі частоти пасивного тютюнопаління в групах хворих на БА дітей, сформованих за принципом підвищення вмісту в мокротинні факторів РДШ, нами підтверджено гіпотезу, що саме материнське паління найбільш згубно впливає на функцію бронхів їх дітей, що зазначалося в роботах інших дослідників [17]. Так, у I групі частота паління матерів хворих дітей становила 27,0% випадків, а у II групі порівняння – у 13,2% спостережень ($P < 0,05$).

Слід зауважити на тому, що пасивне тютюноаління дитини внаслідок куріння матері вірогідно підвищувало шанси розвитку РДШ із відповідним накопиченням маркерів у бронхах хворих на БА школярів. Зокрема, шанси незворотної структурної перебудови бронхів у хворих за умови тютюноаління матері виявилися наступними: відношення шансів – 2,4 (95%ДІ 1,17-5,04), атрибутивний ризик – 0,2, відносний ризик – 1,5 (95%ДІ 0,8-2,7).

При цьому вдвічі частіше легкий перебіг БА визначався у представників II групи, оскільки у I групі легка астма діагностована у 24,3% дітей, а у II – у 42,0% випадків ($P < 0,05$).

Показники контролю над симптомами БА також виявилися вірогідно гіршими у хворих із високим вмістом маркерів РДШ у мокротинні, оскільки за оцінкою з використанням клінічно-інструментальної оціночної шкали середньогрупова оцінка у таких дітей становила 17,9 бала, а у II групі – лише 12,4 бала ($P < 0,05$). Установлений слабкий вірогідний кореляційний зв'язок між концентрацією в мукоспінні мокротиння маркерів РДШ із результатами оцінки контролю БА за клінічно-інструментальною шкалою ($r=0,24$, $P=0,024$) додатково підкреслював негативний вплив ремоделінгу на досягнення та утримання симптомів астми під контролем препаратів базисного лікування.

Нами вивчено діагностичні можливості наведених анамнестичних та клінічних результатів обстеження як тестів по верифікації процесів РДШ, що представляється важливим, з практичної точки зору, за відсутності можливості дослідження мокротиння через високу вартість, необхідність у кадровому та матеріально-технічному забезпеченні. Показано, що тютюноаління матері, як клінічний тест, володіє доволі високою специфічністю (86,8%: 95%ДІ 78,5-92,8)%, за позитивного результату тесту посттестова вірогідність наявності РДШ зростає на 17,2%, а точність тесту становить 56,9% (95%ДІ 49,7-69,4)%, що дозволяє оптимізувати клінічний алгоритм верифікації РДШ, з одного боку, а з іншого, - активніше здійснювати профілактику даного процесу шляхом санітарно-просвітницької роботи в родині хворих на БА дітей. Такий анамнестичний показник, як обтяженість atopічними захворюваннями обох батьківських родів у сімейному алергологічному анамнезі, у даному відношенні характеризується такими показниками діагностичної цінності: специфічність тесту – 94,7% (95%ДІ 73,3-97,6%), а при його позитивному результаті посттестова вірогідність наявності РДШ зростає на 33,9%.

Проведений порівняльний аналіз результатів розгорнутої гемограми периферичної крові не дозволив виявити принципових розбіжностей за середніми показниками абсолютного вмісту еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, а також за відсотковим вмістом окремих популяцій у лейкоцитарній формулі. Разом із тим показано, що у

хворих із підвищеним вмістом у мокротинні маркерів РДШ частіше рееструвалася гіпереозінофілія крові (>10% еозінофілів). Так, у кожного третього представника I клінічної групи (35,1%) відсотковий вміст ацидофільних гранулоцитів у гемограмі перевищував 10%, а у II групі таких випадків було менше (28,9%; $P > 0,05$). Діагностична роль еозінофілії крові >10% як доступного параклінічного тесту, який дозволяє покращити верифікацію ремоделінгу бронхів, виявилася доволі скромною: специфічність 71,1% (95% ДІ 61,1-79,8). Проте при зазначеному відносному вмісті в периферичній крові субпопуляції еозінофільних гранулоцитів у хворих на БА школярів незначно зростає ризик формування РДШ за даними вмісту її маркерів у мокротинні: відношення шансів – 1,7 (95%ДІ 0,3-3,0), відносний ризик – 1,3 (95%ДІ 0,9-1,9) і атрибутивний ризик – 0,13.

Водночас, у хворих із низьким вмістом маркерів РДШ у мокротинні вірогідно вищими виявилися середні показники абсолютного вмісту нейтрофілів у периферичній крові (абсолютне нейтрофільне число), що становило 3,48 Г/л проти 3,02 Г/л у представників I групи ($P < 0,05$).

На наш погляд, виявлені відмінності вказували на переважну роль еозінофіл-опосередкованого хронічного запального процесу та ролі саме ацидофільних гранулоцитів у формуванні ремоделінгу бронхів, що узгоджується з висновками інших авторів [18].

Дослідження середнього вмісту в сироватці крові загального IgE як маркера atopії показало значне зростання концентрації даного імунoglobуліну у дітей I групи (732,5±19,9 МО/мл) та II групи (673,0±97,6 МО/мл, $P > 0,05$). Але реестрація значень загального IgE >750 МО/мл у I групі відповідала 95,8% випадків на противагу дітям II групи, в яких частота виявлення даного маркера не перевищувала 42,9% спостережень групи ($P < 0,05$). Наведена концентрація сироваткового загального IgE асоціювалася із значним вірогідним зростанням шансів формування РДШ у хворих на БА школярів. Показник відношення шансів даної події при вказаній розподільчій точці становив 30,4 (95%ДІ 10,6-89,1), відносний ризик сягав 10,1 (95%ДІ 8,0-12,7), при атрибутивному ризику - 0,62.

Показано в роботі, що сироватковий вміст загального IgE >750 МО/мл як тест по верифікації наявності РДШ у хворих дітей володіє оптимальною чутливістю, а отже, у поєднанні з більш специфічними тестами (наприклад, клінічними) дозволяє значно спростити та оптимізувати діагностичний процес. Так, чутливість тесту в даному відношенні становить 95,8% (95%ДІ 89,7-98,8), а специфічність – лише 57,1% (95%ДІ 46,8-67,0). За отримання від'ємного результату тесту ймовірність формування РДШ зменшувалася на 43,1%, а при позитивному результаті зростала на 19,1%.

Оригінальні дослідження

Оцінка розподілу частоти реєстрації підвищеного відсоткового вмісту еозинофільних гранулоцитів у периферичній крові узгоджувалася із результатами вивчення клітинного складу мокротиння хворих і

підкреслювала еозинофільно-опосередкований запальний процес бронхів у пацієнтів із підвищеним вмістом маркерів, які відображають процес їх ремоделінгу (табл. 1).

Таблиця 1

Особливості клітинного складу мокротиння у пацієнтів із альтернативним вмістом маркерів ремоделінгу (P±m)

Групи хворих	Клітинний склад, %				
	еозинофіли	нейтрофіли	лімфоцити	макрофаги	епітеліоцити
I група	10,5±1,0	48,2±3,11	9,1±3,59	18,8±8,43	31,1±7,2
II група	1,6±0,75	59,6±3,58	5,0±1,99	33,9±4,92	35,0±6,3
P	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Таким чином, можна припустити, що підтвердження взаємозв'язку формування ремоделінгу бронхів, як результату персистування еозинофільно-опосередкованого запального процесу, отримані нами не лише в периферичній крові, але і безпосередньо в органі-мішені. При цьому, особливості внутрішньоклітинної активності еозинофільної мієлопероксидази, визначеної в ацидофільних гранулоцитах мокротиння хворих, також узгоджувалися з даним припущенням. Так, активність мієлопероксидази (за даними інтегрального цитохімічного коефіцієнта, ЦХК) в еозинофілах мокротиння хворих із високим вмістом маркерів РДШ становила 0,42±0,01 у.о., а в представників II групи – 0,23±0,03 у.о. (Pφ<0,05).

Визначення внутрішньоклітинного вмісту катіонних білків в еозинофілах мокротиння, як одного з маркерів запального процесу, дозволило припустити, що еозинофіли мокротиння активовані в ході запального процесу, що супроводжується їх дегрануляцією з одночасним зменшенням внутрішньоклітинного запасу даних потужних запальних медіаторів. Так, в еозинофілах мокротиння хворих I групи ЦХК внутрішньоклітинного вмісту катіонних білків у середньому становив 0,25±0,02 у.о., а у II групі був вірогідно вищим – 0,46±0,03 у.о. (Pφ<0,05).

Таким чином, проведено дослідження дозволяє підтвердити роль еозинофільно-опосередкованого характеру запального процесу в дихальних шляхах хворих на БА дітей шкільного віку з альтернативною концентрацією маркерів РДШ у мокротинні, а також підвищити ефективність верифікації даного процесу за допомогою доступних діагностичних процедур, що доцільно використовувати при складанні плану персоналізованої терапевтичної тактики базисного протизапального лікування дітей.

Висновки

1. Серед хворих на бронхіальну астму школярів за підвищеної концентрації маркерів ремоделінгу бронхів у мокротинні (VEGF>80,0 нг/мл, MMP-9>5,2 нг/мл) частка легкого перебігу захворювання є вірогідно меншою (24,3% випадків, Pφ<0,05), а втрата контролю симптомів вірогідно корелює з

накопиченням маркерів ремоделінгу шкалою (r=0,24, P=0,024).

2. Клініко-епідеміологічний ризик формування ремоделінгу дихальних шляхів зростає у дітей, сімейний алергологічний анамнез яких обтяжений за обома родоводами (відношення шансів - 5,9), та за умови контакту з тютюновим димом, якщо мати хворої на астму дитини має дану шкідливу звичку (відношення шансів – 2,4).

3. Формування ремоделінгу бронхів при бронхіальній астмі у школярів асоціюється з еозинофільним характером запалення бронхів, супроводжується підвищенням рівня еозинофілії крові (>10%) та мокротиння, (у середньому 10,5±1,0%), зі зростанням активності мієлопероксидази та ознаками дегрануляції ацидофільних гранулоцитів мокротиння, а також маргінально високою концентрацією загального IgE (>750 МО/мл) у сироватці крові у 95,8% хворих.

4. Для персоналізації лікувальної тактики шляхом верифікації процесу ремоделінгу бронхів при персистувальній бронхіальній астмі у школярів доцільно використовувати комплекс діагностичних процедур, поєднуючи чутливі тести (концентрація загального IgE у сироватці крові >750 МО/мл) із специфічними (наприклад, клінічними).

Перспективи подальших досліджень.

Актуальним є продовження вивчення процесу ремоделінгу дихальних шляхів у дітей, пошук нових методів його верифікації з метою покращення менеджменту пацієнтів на ранньому етапі його формування.

Конфлікт інтересів у авторів відсутній.

Список літератури

1. Grainge C, Park JA. Inflammatory insights into airway remodelling in asthma. *Respirology*. 2018 Dec;23(12):1084-85. DOI: 10.1111/resp.13390.
2. Barbatto A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174(9):975-81. DOI: 10.1164/rccm.200602-1890C.
3. Lan B, Mitchel JA, O'Sullivan MJ, Park CY, Kim JH, Cole WC, et al. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction. *Am J*

Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018;315(5):645-52. DOI: 10.1152/ajplung.00261.2018.

4. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, et al. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature*. 2004 May 6;429(6987):83-6. DOI: 10.1038/nature02543.

5. Park JA, Tschumperlin DJ. Chronic intermittent mechanical stress increases MUC5AC protein expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(4):459-66. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0195OC.

6. Grainge C, Dennison P, Lau L, Davies D, Howarth P. Asthmatic and normal respiratory epithelial cells respond differently to mechanical apical stress. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 15;190(4):477-80. DOI: 10.1164/rccm.201401-0107LE.

7. Mitchel JA, Antoniak S, Lee JH, Kim SH, McGill M, Kasahara DI, et al. IL-13 Augments Compressive Stress-Induced Tissue Factor Expression in Human Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(4):524-31. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0252OC.

8. Pohunek P, Warner JO, Turzíkóvá J, Kudrman J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue remodelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Feb;16(1):43-51. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00239.

9. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2006-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1014350.

10. Elliot JG, Noble PB, Mauad T, Bai TR, Abramson MJ, McKay KO, et al. Inflammation-dependent and independent airway remodelling in asthma. *Respirology*. 2018 Dec;23(12):1138-45. DOI: 10.1111/resp.13360.

11. Global Strategy for Asthma Management prevention. 2019. 201 p.

12. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».

13. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2217-23. DOI: 10.1378/chest.122.6.2217.

14. Saraiva-Romanholo BM, Barnabé V, Carvalho AL, Martins MA, Saldiva PH, Nunes Mdo P. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. *Chest*. 2003 Sep;124(3):1060-6. DOI: 10.1378/chest.124.3.1060.

15. Пигаревский СЕ. Зернистые лейкоциты и их свойства. Москва: Медицина; 1978. 127 с.

16. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev*. 2017 Jan;21:27-33. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.08.005.

17. Saglani S, Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1796-804. DOI: 10.1183/13993003.01196-2014.

Reference

1. Grainge C, Park JA. Inflammatory insights into airway remodeling in asthma. *Respirology*. 2018 Dec;23(12):1084-85. DOI: 10.1111/resp.13390.

2. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174(9):975-81. DOI: 10.1164/rccm.200602-1890C.

1890C.

3. Lan B, Mitchel JA, O'Sullivan MJ, Park CY, Kim JH, Cole WC, et al. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;315(5):645-52. DOI: 10.1152/ajplung.00261.2018.

4. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, et al. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature*. 2004 May 6;429(6987):83-6. DOI: 10.1038/nature02543.

5. Park JA, Tschumperlin DJ. Chronic intermittent mechanical stress increases MUC5AC protein expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(4):459-66. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0195OC.

6. Grainge C, Dennison P, Lau L, Davies D, Howarth P. Asthmatic and normal respiratory epithelial cells respond differently to mechanical apical stress. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 15;190(4):477-80. DOI: 10.1164/rccm.201401-0107LE.

7. Mitchel JA, Antoniak S, Lee JH, Kim SH, McGill M, Kasahara DI, et al. IL-13 Augments Compressive Stress-Induced Tissue Factor Expression in Human Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(4):524-31. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0252OC.

8. Pohunek P, Warner JO, Turzíkóvá J, Kudrman J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue remodelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Feb;16(1):43-51. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00239.

9. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2006-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1014350.

10. Elliot JG, Noble PB, Mauad T, Bai TR, Abramson MJ, McKay KO, et al. Inflammation-dependent and independent airway remodelling in asthma. *Respirology*. 2018 Dec;23(12):1138-45. DOI: 10.1111/resp.13360.

11. Global Strategy for Asthma Management prevention. 2019. 201p.

12. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 № 868 "On approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for bronchial asthma."]. (in Ukrainian).

13. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2217-23. DOI: 10.1378/chest.122.6.2217.

14. Saraiva-Romanholo BM, Barnabé V, Carvalho AL, Martins MA, Saldiva PH, Nunes Mdo P. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. *Chest*. 2003 Sep;124(3):1060-6. DOI: 10.1378/chest.124.3.1060.

15. Пигаревский СЕ. Зернистые лейкоциты и их свойства [Granular leukocytes and their properties]. Moscow: Meditsina; 1978. 127 p. (in Russian).

16. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev*. 2017 Jan;21:27-33. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.08.005.

17. Saglani S, Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1796-804. DOI: 10.1183/13993003.01196-2014.

Відомості про авторів

Дубецька Т.О. - аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного

Оригінальні дослідження

університету, м. Чернівці, Україна, pediatry_inf@bsmu.edu.ua

Колоскова О.К. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна, koloskova.olena@bsmu.edu.ua

Білик Г.А. - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна, bilyk.galyna@bsmu.edu.ua

Сведения об авторах

Дубецкая Т.О. - аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, Черновцы, Украина, pediatry_inf@bsmu.edu.ua

Колоскова Е.К. - д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина, koloskova.olena@bsmu.edu.ua

Билык Г.А. - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина, bilyk.galyna@bsmu.edu.ua

Information about the authors

Dubetska T.O. - postgraduate student of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, pediatry_inf@bsmu.edu.ua

Koloskova O.K. - Doctor of Science, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, koloskova.olena@bsmu.edu.ua

Bilyk G.A. - PhD, Associate Professor, Associate Professor of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, bilyk.galyna@bsmu.edu.ua

Надійшла до редакції 01.11.21

Рецензент – проф. Сорокман Т.В.

© Т.О. Дубецька, О.К. Колоскова, Г.А. Білик, 2021