

УДК 616.248-053.2-036.1-07-085.25.017

О.К. Колоскова, Г.А. Білик, У.І. Марусик, С.І. Тарнавська

Клінічні особливості персистування бронхіальної астми в дітей за альтернативного вмісту маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 25-31. doi 10.15574/SP.2022.128.25

For citation: Koloskova OK, Biluk HA, Marusyk UI, Tarnavska SI. (2022). Clinical features of bronchial asthma persistence in children with alternative content of respiratory tract remodeling markers. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 25-31. doi 10.15574/SP.2022.128.25.

Дослідження бронхіального ремоделінгу та ролі процесів ангіогенезу в ньому наразі є актуальними для виявлення фенотипових особливостей перебігу бронхіальної астми в дітей і потребують подальшого вивчення для розроблення профілактичних та лікувальних заходів.

Мета — для оптимізації лікувально-профілактичних заходів при персистувальній бронхіальній астмі (пБА) у дітей визначити клінічно-анамнестичні особливості її фенотипу з урахуванням накопичення в дихальних шляхах медіаторів неангіогенезу (фактора росту ендотелію судин — VEGF, матрична металопротеїназа-9 — MMP-9) як маркерів ремоделінгу бронхів.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 116 дітей, хворих на пБА, віком від 6 до 17 років (середній вік — $11,6 \pm 0,29$ року), з тривалою захворювання $4,9 \pm 0,38$ року. Сформовано три клінічні групи: I група — 37 дітей, хворих на пБА, із показниками VEGF $> 80,0$ нг/мл та MMP-9 $> 5,2$ нг/мл у надосадовій рідині мокротиння; II група — 41 дитина з перевищенням одного з наведених маркерів; контрольна група — 38 пацієнтів зі значеннями даних біомаркерів, нижчими за медіанні (VEGF $< 80,0$ нг/мл і MMP-9 $< 5,2$ нг/мл). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були порівнюваними.

Результати. Показано, що неконтрольована пБА (сума балів > 20) упродовж чотирирічного спостереження найчастіше спостерігалася в дітей I і II груп, а вказівки на недостатній контроль пБА засвідчили вірогідний ризик розвитку структурних змін бронхів: відношення шансів (ВШ) — 2,23 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,2–4,1), відносний ризик (ВР) — 1,5 (95% ДІ: 1,0–2,2), абсолютний ризик (АР) — 22%. Тяжкий перебіг пБА також асоціювався з ризиком формування ремоделінгу бронхів із накопиченням в їхньому просвіті медіаторів ангіогенезу: ВШ — 2,2 (95% ДІ: 1,1–4,52), ВР — 1,42 (95% ДІ: 1,0–2,5), АР — 19%.

Накопичення маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах при БА в пацієнтів I і II груп асоціювалося з переважно еозинофільним фенотипом захворювання. Водночас у хворих із низьким вмістом маркерів ремоделінгу бронхів у мокротинні (контрольна група) були кращі шанси досягнення повного контролю над симптомами пБА порівняно з дітьми з високим (загальний абсолютний ризик — 19,0%, загальний відносний ризик — 45,1%, мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату, — 2,2) і середнім (загальний абсолютний ризик — 10,2%, загальний відносний ризик — 30,6%, мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату, — 3,2) вмістом у мокротинні факторів ангіогенезу.

Висновки. У пацієнтів, хворих на пБА, накопичення у просвіті дихальних шляхів маркерів ремоделінгу бронхів асоціювалося з тяжким неконтрольованим перебігом астми та гіршими шансами досягнення контролю над захворюванням.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ремоделінг бронхів.

Clinical features of bronchial asthma persistence in children with alternative content of respiratory tract remodeling markers

O.K. Koloskova, H.A. Biluk, U.I. Marusyk, S.I. Tarnavska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The research of bronchial remodeling and the role of angiogenesis processes in it are currently relevant for the study of the phenotypic features of the course of bronchial asthma in children and require further study in order to develop preventive and therapeutic measures.

Purpose — to optimize treatment and prevention measures for persistent bronchial asthma (pBA) in children, to determine the clinical and anamnestic features of its phenotype, taking into account the accumulation of mediators of neoangiogenesis (vascular endothelial growth factor — VEGF, matrix metalloproteinase-9 — MMP-9) in the respiratory tract as markers of bronchial remodeling.

Materials and methods. A comprehensive examination of 116 children with pBA aged from 6 to 17 years (average age 11.6 ± 0.29 years) and disease duration of 4.9 ± 0.38 years was conducted. Three clinical groups were formed: the Group 1 was formed by 37 children with pBA with VEGF > 80.0 ng/ml and MMP-9 > 5.2 ng/ml in the sputum supernatant; the Group 2 included 41 children with an excess of one of these markers; and the control group consisted of 38 patients with values of these biomarkers below the median (VEGF < 80.0 ng/ml and MMP-9 < 5.2 ng/ml). The main clinical characteristics of the observation groups were comparable.

Results. The article shows that uncontrolled pBA (sum of points > 20) during the 4-year follow-up occurred most often in children of the Group 1 and the Group 2, and indications of insufficient control of asthma indicated a probable risk of developing structural changes in the bronchi: OR — 2.23 (95% CI: 1.2–4.1), RR — 1.5 (95% CI: 1.0–2.2) and RR — 22%. The severe course of pBA was also associated with the risk of bronchial remodeling with the accumulation of angiogenesis mediators in their lumen as follows: OR — 2.2 (95% CI: 1.1–4.52), RR — 1.42 (95% CI: 1.0–2.5) and AR — 19%.

Accumulation of remodeling markers in airways in patients with asthma in the Group 1 and the Group 2 is associated with a predominantly eosinophilic phenotype of the disease. At the same time, patients with a low content of markers of bronchial remodeling in sputum (control group) have better chances of achieving complete control over the symptoms of pBA compared to children with a high content (total absolute risk — 19.0%, total relative risk — 45.1%, the minimum number of patients who need to be treated to obtain a positive result — 2.2) and average

(total absolute risk — 10.2%, total relative risk — 30.6%, the minimum number of patients who need to be treated to obtain a positive result — 3.2) content of angiogenesis factors in sputum.

Conclusions. In patients with pBA, the accumulation of markers of bronchial remodeling in the lumen of the airways was associated with a severe uncontrolled course of asthma and worse chances of achieving disease control.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: bronchial asthma, children, bronchial remodeling.

Вступ

Бронхіальна астма залишається найпоширенішим хронічним запальним захворюванням у дитячій популяції, а у світі невинне зростання рівня її поширеності характеризується подвоєнням чисельності хворих упродовж кожних наступних 10 років [6]. Це гетерогенне захворювання, для якого характерними є хронічне алергічне запалення, спричинена ним гіперреактивність дихальних шляхів з епізодами оберненої бронхіальної обструкції, що супроводжується зростанням опору повітряному потоку. За тривалого перебігу ці взаємопов'язані патологічні процеси здатні сприяти розвитку структурних перебудов у стінках повітроносних шляхів, які зумовлюють необоротне обмеження руху повітря та описані терміном «ремоделінг». Водночас наразі немає доказів того, що засоби базисного контролюваного лікування бронхіальної астми, які насамперед мають протизапальні ефекти, здатні уповільнити або усунути поступове прогресування бронхіального ремоделінгу [9]. Ремоделінг при цьому захворюванні тісно пов'язаний із хронічним запальним процесом, індукується внаслідок продукції ряду прозапальних цитокінів, повсякчас індукується впливом низки епігенетичних факторів [1], а його морфологічною основою виступають загибель епітеліоцитів, субепітеліальний фіброз, гіпертрофія і гіперплазія непосмугованих м'язових волокон і бронхіальних залоз, а також неоангіогенез [2].

В основі ангіогенезу при бронхіальній астмі лежать процеси судинного новоутворення (неоангіогенез), регенерації та зростання кількості судин, що мають більший діаметр і характеризуються переважанням проникності, що, своєю чергою, призводять до гіперексудації і набряку стінки дихальних шляхів, а також до подальшого збільшення опору проходженню повітря. Відмічено, що в дихальних шляхах накопичуються медіатори запалення і ремоделінгу, а тяжкість бронхіальної астми асоціюється

з неоангіогенезом [15], що відображується експресією таких його маркерів, як фактор росту ендотелію судин (VEGF) [12], матрична металопротеїназа (ММР) [20], ангіопоединзалежний фактор тощо [13,14].

Значення бронхіального ремоделінгу та роль процесів ангіогенезу в ньому наразі ще вивчається для розроблення профілактичних і лікувальних заходів. З огляду на це, накопичення окремих медіаторів ангіогенезу може відображувати процеси ремоделінгу дихальних шляхів при БА, на клінічних і параклінічних особливостях її перебігу з формуванням окремих фенотипів захворювання, але такі дослідження в популяції педіатричних хворих ми не знайшли.

Мета дослідження — для оптимізації лікувально-профілактичних заходів при персистувальній бронхіальній астмі (пБА) у дітей визначити клінічно-анамнестичні особливості її фенотипу з урахуванням накопичення в дихальних шляхах медіаторів неоангіогенезу (VEGF, ММР-9) як маркерів ремоделінгу бронхів.

Матеріали та методи дослідження

До обстеження залучено 116 дітей, хворих на пБА, віком від 6 до 17 років (середній вік — $11,6 \pm 0,29$ року), із тривалістю захворювання $4,9 \pm 0,38$ року. Частка хлопчиків становила 64,7%, дівчаток — 35,3%. Обстеження проведено в умовах пульмоалергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча лікарня», до якого пацієнтів спрямовували на планове обстеження в позанападковому періоді. Діагноз пБА верифіковано на підставі актуальних вітчизняних і міжнародних настанов, а комплексне обстеження передбачало визначення в надосадовій рідині мокротиння маркерів ангіогенезу VEGF і ММР-9.

У надосадовій рідині мокротиння, отриманого при спонтанному відкашлюванні або шляхом стимуляції інгаляціями серійно розведеного хлориду натрію, визначено вміст VEGF (середній рівень — $122,3 \pm 9,72$ нг/мл, медіана — 80,0 нг/мл) та ММР-9 ($5,37 \pm 0,43$ нг/мл,

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння

Показник	I група (n=37)	II група (n=41)	Контрольна група (n=38)	Pt, Pф
Середній вік, роки	12,0±0,4	11,5±0,54	11,2±0,52	>0,05
Хлопчики %	67,6	61,0	67,8	>0,05
Дівчатка, %	32,4	39,0	32,2	>0,05
Мешканці села, %	67,6	61,0	44,7	<0,05 _{1:к}
Тривалість захворювання, роки	5,8±0,68	4,4±0,68	4,4±0,63	>0,05
Тяжкість перебігу пБА, %:				
— легка	24,3	39,0	42,0	>0,05
— середньотяжка	62,2	41,5	34,3	>0,05
— тяжка	13,5	19,5	23,7	>0,05
Атопічна форма БА, %	67,6	56,1	63,2	>0,05

медіана значень — 5,2 нг/мл). Медіанні значення вмісту даних медіаторів ангіогенезу використано як групоформувальні ознаки таким чином, що хворі з перевищенням обох таких рівнів (n=37) сформували I клінічну групу, до складу II групи увійшли діти (n=41) з перевищенням одного з наведених маркерів, а контрольну групу становили пацієнти зі значеннями цих біомаркерів, нижчими за медіанні (n=38).

Дизайн роботи передбачав проведення порівняльного ретроспективного аналізу основних клінічних характеристик перебігу пБА у групах з альтернативним вмістом у мокротинні окремих медіаторів ремоделінгу бронхів у динаміці розвитку хвороби — від дебюту до моменту актуального обстеження.

У таблиці 1 наведено загальну характеристику клінічних груп порівняння на момент актуального обстеження.

Отже, за основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставними. Вірогідно менша частка представників контрольної групи, які мешкали в сільських поселеннях, не впливала на отримані результати та їхню інтерпретацію.

Вміст у надосадовій рідині мокротиння медіаторів ангіогенезу визначено так:

1. VEGF — тристадійним «сандвіч»-методом твердофазного імуоферментного аналізу, використовуючи стандартні моно- і поліклональні антитіла («VEGF-ВекторБест» А-8784, РФ).

2. MMP-9 — методом «сандвіч-ELISA» («Affymetrix eBioscience» BMS 2016/2/BMS2016/2TEN («Bender MedSystems», GmbH, Австрія).

Для об'єктивізації визначення контролю над симптомами пБА бальну оцінку здійснено за допомогою клінічно-інструментальної оціночної шкали (КІОш) [3], згідно з якою, 10 і нижче балів відображували контрольовану бронхіаль-

ну астму, 11–16 балів — частково контрольовану, а понад 17 балів — неконтрольовану бронхіальну астму.

Процедуру індукції відходження мокротиння здійснено шляхом інгаляції серійних гіпертонічних розчинів натрію хлориду за стандартною методикою (I.D. Pavord, M.M. Pizzichini та співавт., 1997). На еозинофільний фенотип запалення бронхіального дерева вказувала наявність у мокротинні 3% і більше еозинофільних лейкоцитів.

Результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica 6.0» і «Excel» із використанням клініко-епідеміологічного аналізу з визначенням абсолютного (AP) і відносного (BP) ризиків, відношенням шансів (ВШ) з їх 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). За допомогою прийомів параметричної і непараметричної статистики вірогідні відмінності між абсолютними числами визначено за критерієм Стюдента (Pt), відносними показниками — за критерієм Фішера (Pф).

Обстеження проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення.

Розглядаючи контакт дітей, хворих на БА, із тютюнокурінням батьків у зіставленні із вмістом факторів ремоделінгу в мокротинні хворих, показано підвищені шанси розвитку структурних перебудов стінки бронхіального дерева за наявності тютюнокуріння батька: ВШ ремоделінгу бронхів — 2,26 (95% ДІ: 1,3–4,0), BP — 1,5 (95% ДІ: 1,1–2,1), AP — 20%, або тютю-



Рис. Частота госпіталізації (випадки/рік) в анамнезі хворих клінічних груп порівняння

нокуріння матері: ВШ — 2,4 (95% ДІ: 1,17–5,04) при АР — 20% та ВР — 1,5 (95% ДІ: 1,0–2,7).

Ретроспективний аналіз клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми упродовж чотирьох років анамнезу не дав змоги виявити статистично значущі розбіжності за частотою госпіталізації хворих, спричиненої тяжким загостренням пБА, однак існує чітка тенденція до частішого стаціонарного лікування хворих I групи та найменшої потреби в госпіталізації представників контрольної групи (рис.).

Для ретроспективної динамічної оцінки ефективності контролюваної терапії БА в представників груп порівняння використано КЮш, яка разом із клінічними даними передбачає оцінку спірограми, зокрема відхилення (%) форсованого об'єму видиху на 1-й секунді та пікової об'ємної швидкості видиху від нормальних значень. Показано, що неконтрольована пБА (сума балів >20) на 1-му році захворювання відмічалася в 38,2% дітей I групи, 45,0% хворих II групи та у 39,3% представників контрольної групи ($P > 0,05$). За даними спостереження, наприкінці 4-го року захворювання частота неконтрольованого персистування БА в групах хворих становила відповідно 42,6%, 57,1% і 25,0% спостережень ($P < 0,05$ I,II,III). Отже, за 4 роки у I та II групах частка хворих із незадовільним рівнем контролю пБА зросла на 4,4% і 12,1% відповідно, натомість у кон-

трольний групі контроль поліпшився в 14,3% випадків. Водночас слід зазначити, що вказівки на недостатній контроль БА свідчили про вірогідний ризик розвитку структурних змін бронхів: ВШ — 2,23 (95% ДІ: 1,2–4,1), ВР — 1,5 (95% ДІ: 1,0–2,2) та АР — 22%.

За результатами обстеження в дебюті пБА, тяжка її форма відмічалася в 13,5% хворих I групи та у 23,7% випадках у контрольній групі ($P < 0,05$), а при актуальному обстеженні достовірно переважала частка тяжкої астми в I групі дітей (26,8%) проти 14,2% спостережень у контрольній групі ($P < 0,05$). Тяжкий перебіг пБА асоціювався з ризиком формування ремоделінгу бронхів із накопиченням в їхньому просвіті медіаторів ангіогенезу таким чином: ВШ — 2,2 (95% ДІ: 1,1–4,52), ВР — 1,42 (95% ДІ: 1,0–2,5) та АР — 19%.

У таблиці 2 наведено порівняльний клітинний склад мокротиння в представників клінічних груп у дебюті захворювання (показник зверху) і при актуальному обстеженні (показник знизу).

За наведеними даними таблиці 2, накопичення маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах при БА асоціюється з переважно еозинофільним фенотипом захворювання, з поступовим зменшенням пулу макрофагів, які забезпечують захист респіраторного епітелію, та посиленням злушення епітеліоцитів. У представників контрольної групи динаміка клітинного складу мокротиння відображує ефективність базисної протизапальної терапії. Ці закономірності додатково підкреслюють важливість контролю за накопиченням маркерів ремоделінгу бронхів у мокротинні хворих для персоніфікації та оптимізації базисного лікування.

Попри відсутність при первинному обстеженні міжгрупових статистично вірогідних розбіжностей за показниками відносного вмісту еозинофільних гранулоцитів у мокротинні дітей, все ж частка хворих з еозинофільним

Таблиця 2
Клітинний склад мокротиння хворих груп порівняння в динаміці перебігу захворювання ($P \pm m$)

Група хворих	Клітинний склад (%) на 1 і 4-му роках захворювання				
	еозинофіли	нейтрофіли	лімфоцити	макрофаги	епітеліоцити
I	7,7±1,99 10,5±1,03	55,4±3,12 48,2±3,11	6,5±1,02 9,1±3,59	30,5±3,32 18,8±8,43	41,9±3,29 35,0±6,3
II	9,3±2,19 7,4±1,85	54,4±3,18 67,4±4,67	6,4±1,01 5,0±2,85	28,4±3,32 20,2±4,2	43,2±3,24 31,1±7,2
Контрольна	6,5±1,47 1,6±0,75	59,8±3,5 59,6±3,58	7,3±1,42 5,0±1,99	27,3±3,36 33,9±4,92	42,1±2,88 26,6±8,95
Pt	>0,05 I,II<0,05	>0,05 I,II<0,05	>0,05 >0,05	>0,05 I,III<0,05	>0,05 >0,05

Таблиця 3

Показники ефективності базисного лікування хворих залежно від вмісту маркерів ремоделінгу бронхів (за КІОш)

Стан контролю	Група порівняння	Зниження ризику		МКХ*
		абсолютного	відносного (95% ДІ)	
Досягнення повного контролю (КІОш < 10 балів)	I: контрольна	4,0	8,7 (3,94–16,06)	11,5
	II: контрольна	8,6	18,7 (11,54–27,71)	5,36
Втрати контролю (КІОш > 17 балів)	контрольна: I	19,0	45,1 (35,14–55,43)	2,21
	контрольна: II	10,2	30,6 (21,78–40,67)	3,26

Примітка: *МКХ — мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату.

фенотипом астми (вміст еозинофілів $\geq 3\%$) переважала у II групі (58,5%), у I клінічній групі такі результати відмічалися в 48,7% дітей, а в контрольній групі — у 47,4% спостережень, $P > 0,05$.

Виходячи з цього, можна було припустити кращу ефективність у дітей II групи базисної протизапальної терапії, основою якої є застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів, спрямованих на усунення алергічного запального процесу. У таблиці 3 наведено клініко-епідеміологічний аналіз ефективності базисної терапії в дітей клінічних груп порівняння.

Отже, у хворих із низьким вмістом маркерів ремоделінгу бронхів у мокротинні (контрольна група) відмічаються кращі шанси досягнення повного контролю над симптомами пБА порівняно з дітьми з високим і середнім вмістом у мокротинні факторів ангіогенезу. Водночас у представників I і II клінічних груп відносно групи контролю існує значний ризик неефективності контролюваної терапії, причому таке неуспішне лікування визначається в кожній другій-третьій дитині.

Бронхіальна астма залишається найпоширенішим хронічним захворюванням у дитячому віці з тенденцією до невинного зростання в популяції. Базисна протизапальна терапія здебільшого дає змогу контролювати симптоми захворювання та уникати тяжких загострень. Водночас випадки недосягнення повного контролю над проявами астми свідчать про певну неефективність стандартних підходів до лікування, проте підкреслюють необхідність індивідуалізації рекомендацій [19], зокрема, з позицій фенотипової неоднорідності [7]. Останнім часом все більше дослідників висловлюють думку щодо врахування не лише фенотипової характеристики астми, але й особливостей її ендотипу в кожному окремому випадку [11], оскільки патогенетичні закономірності формування і перебігу цієї хронічної патології визначаються саме її ендотипом.

З цієї позиції, виявлення схильності та верифікація бронхіального ремоделінгу при астмі видаються підставою для встановлення окремого ендотипу захворювання з притаманними фенотиповими характеристиками [16], проте навіть на цей час клінічні наслідки потовщення стінки дихальних шляхів, зміни співвідношення її структурних елементів недостатньо вивчені, а в дитячому віці обмежені інвазивністю таких досліджень [8]. Важливою перешкодою для вивчення ремоделінгу дихальних шляхів як основного напрямку дослідження астми є відсутність надійних неінвазивних біомаркерів [4].

У багатьох роботах підкреслюється патофізіологічна роль еозинофільного запалення в розвитку ремоделінгу бронхів. Зокрема, еозинофіли здатні мігрувати до легень, приліпати до структурних елементів дихальних шляхів і вивільняти такі агресивні прозапальні фактори, як трансформувальний фактор росту, активні форми кисню, еозинофільний нейротоксин, пероксидазу, еозинофільний катіонний білок та інші біологічно активні медіатори, які приводять до запалення і загибелі оточуючих клітин [10]. У результаті цього в сприйнятливих осіб запалення дихальних шляхів призводить до формування проліферативного/секреторного фенотипу, скорочувальної дисфункції та ремоделінгу повітряноносних шляхів [5]. І хоча запальний процес, пов'язаний з атопією, вважають основою розвитку ремоделінгу бронхів при БА, все ж такі епігенетичні фактори, як контакт із тютюновим димом, та вірусні патогени здатні сприяти формуванню аналогічного гістологічного фенотипу астми [18]. Важливо враховувати, що процеси ремоделінгу, скоріше за все, генетично обумовлені, оскільки окремими дослідниками показано розвиток цієї перебудови стінки бронхів уже на ранніх стадіях астми, навіть ще до дебюту розгорнутих клінічних проявів, що пов'язано з еозинофільним запаленням [17] і механічним

навантаженням, викликані бронхоконстрикцією [21].

У нашому дослідженні проведено порівняльний аналіз клінічних характеристик пБА у 116 дітей шкільного віку з альтернативними показниками накопичення маркерів ремоделінгу бронхів у просвіті дихальних шляхів (VEGF і MMP-9) у динаміці чотирирічного спостереження за хворими від дебюту захворювання.

Попри збіг клінічних груп порівняння за основними клінічними характеристиками, слід зауважити, що в мешканців сільських поселень найменша частка хворих мала концентрацію в мокротинні VEGF і MMP-9, нижчу за середньогрупове медіанне значення, що, можливо, відображувало гірший рівень контролю симптомів пБА за відносної віддаленості до спеціалізованої медичної допомоги. Водночас розподіл за частотою різних за тяжкістю персистування форм БА в клінічних групах збігався, а це пояснювали тим, що тяжкість захворювання визначається на підставі виключно клінічних даних, які зумовлюють обсяг базисної терапії, і не залежить від інших характеристик патології, зокрема, ремоделінгу дихальних шляхів.

Аналіз природного перебігу БА в дітей клінічних груп порівняння дає змогу припустити, що при збігу вихідних даних (частоти госпіталіза-

ції, тяжкості астми на рівня контролю її симптомів) у хворих із накопиченням у дихальних шляхах маркерів ангиогенезу, які асоціюються з ремоделінгом бронхів, порівняно з дітьми контрольної групи ефективність базисної протизапальної терапії видається гіршою. Показано, що терапія за допомогою інгаляційних глюкокортикостероїдів не має належного впливу на еозинофільний варіант запалення бронхів, що, скоріше за все, залежить від генетичних факторів схильності до ремоделінгу, такий несприятливий фактор зовнішнього середовища, як контакт із тютюновим димом, достовірно підвищує ризик і зумовлює реалізацію такої схильності.

Висновки

Особливості тяжкості пБА в дітей шкільного віку, досягнення або недосягнення контролю над її симптомами в динаміці спостереження, вплив контакту з тютюнокурінням батьків, ефективність стандартного базисного лікування свідчать про гірший прогноз і недостатню відповідь на стандартну терапію в комплексі лікувально-профілактичних заходів за накопичення в просвіті дихальних шляхів маркерів ремоделінгу бронхів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abramson MJ, Guo Y. (2019). Indoor Endotoxin Exposure and Ambient Air Pollutants Interact on Asthma Outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 200: 652–654.
2. Aoshiba K, Nagai A. (2004). Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 27: 35–43.
3. Boulet LP, Boulet V, Milot J. (2002). How should we quantify asthma control?: a proposal. *Chest.* 122: 2217–2223.
4. Bullone M, Lavoie JP. (2020). The equine asthma model of airway remodeling: from a veterinary to a human perspective. *Cell Tissue Res.* 380 (2): 223–236.
5. Camoretti-Mercado B, Lockett RF. (2021). Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 147 (6): 1983–1995.
6. Fang L, Sun Q, Roth M. (2020). Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. *Int J Mol Sci.* 23; 21 (3): 757–762.
7. Fouka E, Domvri K, Gkakou F, Alevizaki M, Steiropoulos P, Papakosta D, Porpodis K. (2022). Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. *Front Med (Lausanne).* 26 (9): 992565.
8. Guida G, Bagnasco D, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM, Nicola S, Brussino L, Nappi E, Paoletti G, Canonica GW, Heffler E. (2022). Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front Med (Lausanne).* 10 (9): 969243.
9. Huang Y, Qiu C. (2022). Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. *Ann Transl Med.* 10 (18): 1023.
10. Janulaityte I, Januskevicius A, Kalinauskaite-Zukauske V, Palacionyte J, Malakauskas K. (2021). Asthmatic Eosinophils Promote Contractility and Migration of Airway Smooth Muscle Cells and Pulmonary Fibroblasts in Vitro. *Cells.* 4; 10 (6): 1389.
11. Kaur R, Chupp G. (2019). Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 144 (1): 1–12.
12. Kim SH, Pei QM, Jiang P. (2019). Upregulation of MUC5AC by VEGF in human primary bronchial epithelial cells: implications for asthma. *Respir Res.* 20: 282.
13. Li Z, Yuan X, Wang B. (2020). Icaritin alleviates transforming growth factor-β1-induced epithelial-mesenchymal transition by targeting Smad and MAPK signaling pathways. *Am J Transl Res.* 12: 343–360.
14. Pağan K, Bartuzi Z. (2015). Angiogenesis in bronchial asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 28: 415–420.
15. Pan YL, Zhu YT, Li MX. (2014). Research progress of airway remodeling in bronchial asthma. *Int. J. Respir.* 23: 26–27.
16. Papakonstantinou E, Koletsis T, Zhou L, Fang L, Roth M, Karakioulaki M, Savic S, Grize L, Tamm M, Stolz D. (2021). Bronchial thermoplasty in asthma: an exploratory histopathological evaluation in distinct asthma endotypes/phenotypes. *Respir Res.* 28; 22 (1): 186–192.

17. Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D, Vliagoftis H, Domvri K. (2022). Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *J Pers Med.* 30; 12 (7): 1093.
18. Shifren A, Witt C, Chandrika C, Castro M. (2012). Mechanisms of Remodeling in Asthmatic Airways. *Journal of allergy.* 31: 604–609.
19. Tiotiu A. (2021). Applying personalized medicine to adult severe asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1; 42 (1): 8–16.
20. Wang X, Khalil RA. (2018). Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 81: 241–330.
21. Zhang J, Dong L. (2020). Status and prospects: personalized treatment and biomarker for airway remodeling in asthma. *Thorac Dis.* 12 (10): 6090–6101.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

Білик Галина Анатоліївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0003-2300-1391>.

Марусик Уляна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-4789-7367>.

Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.