Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

УДК 616.248-053.2:616.233-072/.076

О.К. Колоскова[1], С.І. Тарнавська[1], Х.П. Буринюк–Глов'як[1], О.О. Шахова[1], М.О. Питлик–Ященко[2]

Клініко-інструментальні, цитологічні та інфламатометричні маркери ремоделінгу дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму дітей

[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2]ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 72-79. doi 10.15574/SP.2023.133.72

For citation: Koloskova OK, Tarnavska SI, Buryniuk-Hloviak KP, Shakhova OO, Pytlyk-Yashchenko MO. (2023). Clinical-instrumental, cytological and inflammatory markers of airway remodeling in children with bronchial asthma. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 72-79. doi 10.15574/SP.2023.133.72.

Мета — дослідити клініко-інструментальні, цитологічні та інфламатометричні характеристики захворювання у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням вмісту в мокротинні маркера ремоделінгу матричної металопротеїнази-9 (ММР-9) для оптимізації своєчасного виявлення структурної перебудови бронхів.

Матеріали та методи. В умовах пульмоалергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом випадкової вибірки обстежена когорта з 99 хворих на БА. Всім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження з визначенням цитологічного складу мокротиння, визначення гіперреактивності бронхів та їхньої гіперчутливості в пробі з серійним розведенням гістаміну, дослідження концентрації метаболітів монооксиду нітрогену в периферичній крові та конденсаті легеневого експірату.

Сформовано дві клінічні групи. До складу I групи увійшло 55 пацієнтів, у яких вміст ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння не досягав рівня 5,4 нг/мл, а II групу сформували 44 хворі із вмістом ММР-9 ⩾5,4 нг/мл. За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставними.

Результати. Встановлено, що в дітей з підвищеним вмістом ММР-9 у мокротинні удвічі вищим є ризик клінічно більш тяжкого перебігу загострення захворювання (відносний ризик — 1,4, співвідношення шансів — 2,0) зі збереженням цієї тенденції впродовж 5 діб стаціонарного лікування. Показано, що у хворих II групи концентрація FeNO більше 22,0 мкмоль/л трапляється удвічі частіше, ніж у I клінічній групі ($p\varphi<0,05$), що відображує асоціацію процесів алергічного запалення дихальних шляхів та їхнього ремоделінгу. Результати бронхопровокаційної проби з гістаміном свідчать про статистично вірогідно нижчі рівні провокаційної дози та провокаційної концентрації гістаміну, що відповідає значній гіперсприйнятливості бронхів, шанси якої зростають на тлі накопичення ММР-9 в мокротинні: у 27,7 раза для порогової концентрації гістаміну, яка викликала зменшення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) на 20% від вихідного ($ПК_{20}Г$) ($ОФВ_1$) <3,7мг/мл та у 48,8 раза для порогової дози гістаміну ($ПД_{20}Г$) ($ОФВ_1$) <0,8 мг.

Висновки. Підвищення вмісту ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння асоціювало з тяжчим перебігом загострень бронхіальної астми в дітей, підвищенням вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в крові та легеневому експіраті, виразнішими ознаками гіперсприйнятливості бронхів.

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, гіперреактивність бронхів, матрична металопротеїназа-9.

Clinical-instrumental, cytological and inflammatory markers of airway remodeling in children with bronchial asthma

O.K. Koloskova[1], S.I. Tarnavska[1], K.P. Buryniuk–Hloviak[1], O.O. Shakhova[1], M.O. Pytlyk–Yashchenko[2]
[1]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]RMCE «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

Purpose — to investigate the clinical-instrumental, cytological and inflammatory characteristics of the disease in children with bronchial asthma, taking into account the content of the remodeling marker matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the sputum to optimize the timely detection of structural remodeling of the bronchi.

Materials and methods. A cohort of 99 children with BA was examined by the method of random sampling in the conditions of the Pulmonary Allergology Department of the RMCE CRCCH.

All children underwent a complex clinical and paraclinical examination with the determination of the cytological composition of sputum, the determination of bronchial hyperreactivity and their hypersensitivity in a sample with serial dilution of histamine, the study of the concentration of metabolites of nitrogen monoxide in peripheral blood and condensate of pulmonary expiratory air.

Two clinical groups were formed. The Group I included 55 patients in whom the content of MMP-9 in the sputum supernatant did not reach the level of 5.4 ng/ml, and the II group was formed by 44 patients with MMP-9 content ⩾5.4 ng/ml. The main clinical characteristics of the observation groups were comparable.

Results. It was established that the risk of a clinically more severe exacerbation of the disease is twice as high in children with an increased content of MMP-9 in the sputum (relative risk — 1.4, odds ratio — 2.0) with the preservation of this trend during 5 days of inpatient treatment. The work also shows that in patients with an increased content of MMP-9 in sputum, the concentration of FeNO more than 22.0 μmol/l occurs twice as often as in the first clinical group ($p\varphi<0.05$). This finding reflects the association of the processes of allergic inflammation of the respiratory tract and their remodeling. The results of the $PC_{20}H$ bronchoprovocation test indicate statistically significantly lower levels of the provocation dose and provocation concentration of histamine, which corresponds to significant bronchial hypersensitivity, the chances of which increase against the background of the accumulation of MMP-9 in sputum: 27.7 times for $PC_{20}H$ (FEV_1) <3.7mg/ml and 48.8 times for $PD_{20}H$ (FEV_1) <0.8mg.

Conclusions. An increase in the content of MMP-9 in the supernatant fluid of sputum was associated with a more severe course of exacerbations of bronchial asthma in children, an increase in the content of metabolites of nitrogen monoxide in the blood and lung expiratory air, more pronounced signs of bronchial hypersensitivity.

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 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, remodeling, bronchial hyperreactivity, metalloproteinase-9.

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Вступ

Бронхіальна астма — це поширене хронічне запальне захворювання, за персистування якого значну роль відіграє ремоделінг бронхів (РБ) [16,19], в основі якого лежать посилення проліферації гладеньких м'язів дихальних шляхів, підвищення секреції протеїну позаклітинного матриксу та зростання кількості міофібробластів у стінці бронхів [20]. Показано, що формування проліферативного/секреторного фенотипу, скорочувальної дисфункції дихальних шляхів у сприйнятливих осіб приводять до розвитку РБ [7]. Ремоделінг дихальних шляхів може бути наслідком хронічного запалення бронхів і є характерним насамперед для хронічної тяжкої астми із прогресуючим зниженням функції легень. Відбуваються зміни поверхневого епітелію, ретикулярної базальної мембрани, гладкої мускулатури бронхів, кровоносних судин і слизових залоз, у результаті потовщується порівняно до норми стінка дихальних шляхів у хворих на астму, зокрема, у пацієнтів із летальною астмою — на 50–300%, а із тяжкою астмою — на 10–100% [27]. Дослідження повідомляють про наявність РБ у дебюті астми ще до клінічних проявів захворювання [18], зокрема, навіть у ранньому дитинстві до формування запального процесу. Більше того, показано, що протизапальні лікарські засоби, які зазвичай застосовуються для лікування астми, мають незначний або не мають успіху в обмеженні РБ [5]. В основі персистування бронхіальної астми лежать три взаємопов'язані механізми: запалення, ремоделінг і гіперреактивність дихальних шляхів [11], проте погляди дослідників на взаємозв'язки між ними та їхню асоціацію з клінічними особливостями захворювання почасти суперечливі. Незважаючи на те, що між запаленням дихальних шляхів та їхнім ремоделінгом існують зв'язки, вони стосуються різних систем, мають власний комплекс патогенезу і впливають один на одного та на розвиток астми. Коротко- і довготривале скорочення мускулатури бронхів змінює механічні властивості стінки дихальних шляхів, що приводить до РБ та модулює запальні сигнальні каскади в м'язових та інших типах клітин (епітелій, фібробласти, імунні клітини та судинна система) [6]. Так, мігруючі до легень еозинофіли вивільняють трансформуючий фактор росту, активні форми кисню, нейротоксин, пероксидазу, еозинофільний катіонний білок та інші біологічно активні медіатори запалення, що зумовлюють ремоделінг через руйнування клітин [12].

Наразі актуальним завданням є пошук надійних маркерів РБ у дитячій пульмонології, оскільки «золотий» стандарт — біопсія стінки бронха — є обмеженим у педіатрії через його інвазивність [13]. До неінвазивних маркерів належить концентрація матричної металопротеїнази-9 (ММР-9) у надосадовій рідині мокротиння [4]. У дітей показано зв'язок бронхіальної астми з підвищенням концентрації ММР-9 у сироватці крові [10], проте дослідження в надосадовій рідині мокротиння проводилися переважно в дорослих хворих.

Мета роботи — у хворих на бронхіальну астму дітей дослідити клініко-інструментальні, цитологічні та інфламатометричні характеристики захворювання з урахуванням вмісту в мокротинні маркера ремоделінгу ММР-9 для оптимізації своєчасного виявлення структурної перебудови бронхів.

Матеріали та методи дослідження

В умовах пульмоалергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» упродовж 2020–2021 рр. методом випадкової вибірки обстежено когорту з 99 хворих на бронхіальну астму дітей, яких за умови інформованої згоди батьків залучено до дослідження. Окрім планового комплексного обстеження, передбаченого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», у позанападному періоді визначено вміст ММР-9 у супернатанті індукованого мокротиння для визначення активності процесів РБ. За результатами обстеження, середній вміст ММР-9 у загальній когорті пацієнтів становив 5,4±0,2 нг/мл, і залежно від цієї величини дітей поділено на дві клінічні групи порівняння.

До складу I групи увійшло 55 пацієнтів, у яких вміст ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння становив <5,4 нг/мл, а II групу сформували 44 хворі з вмістом ММР-9 ⩾5,4 нг/мл. Загальну характеристику хворих наведено в таблиці 1.

За наведеними даними, групи були зіставними за основними клінічними характеристиками, у тому числі не було розбіжностей за такими ва-

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 1

Загальна характеристика груп спостереження

Група	Середній вік, роки	Частка хлопчиків, %	Мешканці міста, %	Середня тривалість захворювання, роки
I група (n=55; ММР-9 <5,4 нг/мл)	11,6±0,4	67,3	49,1	4,3±0,6
II група (n=44; ММР-9 ⩾5,4 нг/мл)	12,1±0,5	63,6	31,8	5,2±0,6
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

гомими клінічними показниками, як тривалість захворювання, вік дебюту астми і тяжкість її перебігу.

Розподіл віку дебюту бронхіальної астми в пацієнтів груп порівняння наведено в таблиці 2.

Отже, за найбільш значущими клінічними показниками, які могли вплинути на результати дослідження, статистичних розбіжностей у клінічних групах порівняння не виявлено.

Комплекс параклінічних методів обстеження, окрім загальноклінічних, передбачав оцінку цитологічного складу мокротиння, визначення гіперреактивності бронхів та їхньої гіперчутливості в пробі із серійним розведенням гістаміну, дослідження концентрації метаболітів монооксиду нітрогену в периферичній крові (NO) та конденсаті легеневого експірату (FeNO).

Надаючи перевагу неінвазивним діагностичним прийомам, зосереджено увагу на визначенні окремих запальних маркерів у легеневому експіраті, зокрема FeNO. Легеневий експірат отримано за допомогою запатентованого пристрою, виходячи з рекомендацій [22], у яких визначено вміст NO за Н.Л. Ємченко в модифікації А.І. Гоженка. Пацієнтам у позанападному періоді захворювання проведено цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції з використанням серійних розведень гіпертонічних розчинів (3%, 5%, 7%) натрію хлориду згідно із запропонованим I. Pin протоколом у модифікації I.D. Pavord та M.M. Pizzichini [21].

Дослідження вмісту ММР-9 в супернатанті мокротиння виконано методом «сендвіч»-ELISA (реактиви «Affymetrix eBioscience» BMS 2016/2/ BMS2016/2TEN («Bender MedSystems», «GmbH», Австрія).

Спірографічне дослідження проведено в позанападному періоді з дотриманням усіх вимог, а лабільність бронхів визначено шляхом оцінки їхніх реакцій на дозований біг та інгаляцію 200 мкг сальбутамолу з обчисленням індексу бронхоспазму, індексу бронходилатації та сумарного показника лабільності бронхів. Дослідження неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих бронхоспазмогенних чинників проведено за допомогою інгаляційного спірометричного тесту із серійними розведеннями гістаміну з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження [8]. Вирахувано порогову концентрацію ($ПК_{20}Г$) і порогову дозу ($ПД_{20}Г$) гістаміну, яка викликала зменшення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) на 20% від вихідного. Показники $ПК_{20}Г$ та $ПД_{20}Г$ застосовано для визначення гіперчутливості дихальних шляхів з урахуванням того, що чим вищою є гіперчутливість бронхів, тим меншими є ці показники. Гіперреактивність бронхів відображає «дозозалежна крива», зокрема, крутизна нахилу кривої «потік-об'єм» під час інгаляційної проби з гістаміном [14].

Одержані результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та «Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Діагностичну цінність тестів визначено з урахуванням їхньої чутливості, специфічності, а також посттестової вірогідності в разі позитивного (+) і від'ємного (-) результатів тесту.

Ризик реалізації події оцінено з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків і відношення шансів події

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів груп порівняння залежно від віку дебюту бронхіальної астми

Група	Дебют захворювання, %		
	до 3 років	від 3 до 6 років	від 6 років
I група (n=55)	27,3	20	52,7
II група (n=44)	31,8	22,7	45,5
p_φ	>0,05	>0,05	>0,05

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

(ВШ) із визначення їхніх довірчих інтервалів (95% ДІ).

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

Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, матричні металопротеази є ключовими медіаторами РБ при астмі, а ММР-9 вивчається щодо її впливу на патогенез і тяжкість захворювання.

Оцінювання тяжкості перебігу захворювання дало змогу встановити, що інтермітуючий перебіг, персистувальний легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг бронхіальної астми відмічався у 16,4%, 25,5%, 32,7% і 25,4% пацієнтів I групи. Водночас у дітей II групи ці показники спостерігалися відповідно у 18,2% (p_φ>0,05), 15,9% (p_φ>0,05), 34,0% (p_φ>0,05) та 31,9% дітей (p_φ>0,05).

З урахуванням того, що в наведеному дослідженні хворі діти надходили до стаціонарного відділення з приводу загострення бронхіальної астми, нами оцінено тяжкість перебігу загострення із застосуванням бальної таблиці за Л.О. Безруковим та співавт. [3] залежно від вмісту в мокротинні даного маркера РБ. На рисунку 1 наведено бальну оцінку тяжкості загострення астми в групах порівняння упродовж тижня стаціонарного лікування.

За наведеними даними, у 1-й день стаціонарного лікування оцінка тяжкості нападу була статистично вірогідно вищою в дітей II клінічної групи, причому впродовж 5 днів швидкодопоміжного лікування зберігалася стала тенденція до виразнішої тяжкості перебігу загострення у хворих із відносно вищим умістом ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння. Це збігається з даними літератури щодо асоціації вмісту ММР-9 у мокротинні із тяжкістю бронхіальної астми в дорослих пацієнтів та з максимально високими концентраціями цього маркера РБ у хворих на фатальну астму [25]. Отже, можна припустити, що концентрація ММР-9 у мокротинні асоціює з виразнішою тяжкістю

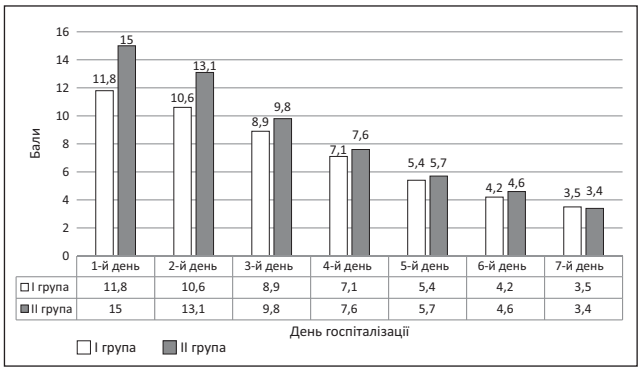

Рис. 1. Динамічна оцінка тяжкості загострення бронхіальної астми в пацієнтів груп порівняння впродовж першого тижня госпіталізації (у балах)

загострення бронхіальної астми. Зокрема, показано, що в дітей II групи вдвічі підвищувався ризик оцінки тяжкості понад 17 балів на момент госпіталізації до стаціонару: АР — 17,0%, ВР — 1,4 (95% ДІ: 0,8–2,9), ВШ — 2,0 (95% ДІ: 1,0–4,7). Отже, незважаючи на відсутність міжгрупових розбіжностей за бальною оцінкою клінічної виразності загострення астми, все ж на тлі підвищеного вмісту ММР-9 у мокротинні спостерігається його відносно тяжчий перебіг.

Беручи до уваги дані літератури щодо асоціації між маркером РБ — ММР-9 і маркером хронічного запалення бронхів — вмістом FeNO у хворих дітей [15], проведено порівняльний аналіз особливостей концентрації метаболітів NO у сироватці крові та FeNO хворих залежно від рівня ММР-9 у мокротинні. Отримані дані щодо клінічно важчого перебігу загострення у хворих II клінічної групи частково підтверджувалися особливостями вмісту метаболітів монооксиду нітрогену у біосередовищах дітей клінічних груп порівняння (табл. 3).

За наведеними даними, встановлено лише тенденцію до накопичення метаболітів NO у біологічних рідинах хворих із відносно підвищеною концентрацією ММР-9 у мокротинні, проте статистично достовірних відмінностей не виявлено. Водночас показано, що частка дітей, у яких вміст NO в крові становив >22,0 мкмоль/л, серед пацієнтів I групи сягала 18,8% випадків, а у II групі — 37,5% спостережень (p_φ<0,05); у II клінічній групі FeNO >50 мкмоль/л відмічався у 57,2% випадків, а у I клінічній групі — у 30,0% спостережень (p_φ<0,05). Такі особливості розподілу маргінальних показників вмі-

Таблиця 3

Показники вмісту монооксиду нітрогену в біосередовищах клінічних груп порівняння

Клінічна група	Вміст NO у сироватці крові, мкмоль/л	FeNO, мкмоль/л
I група	18,5±0,9	43,8±3,1
II група	22,0±2,6	49,5±9,1
p	>0,05	>0,05

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 4

Клініко-епідеміологічний ризик виразнішого запального процесу на тлі ремоделінгу бронхів у пацієнтів II клінічної групи порівняно з хворими I клінічної групи

Показник	Показник ризику		
	АР, %	ВР (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
NO в крові >22,0 мкмоль/л	23,1	1,5 (1,0–2,5)	2,6 (1,4–4,9)
FeNO >50 мкмоль/л	27,6	1,7 (1,2–2,4)	3,1 (1,7–5,6)

Таблиця 5

Цитологічний склад мокротиння в пацієнтів груп порівняння

Група	Цитологічний склад мокротиння,%				
	еозинофіли	нейтрофіли	макрофаги	лімфоцити	епітелій
I група	2,4	64,1	18,5	4,8	10,2
II група	13,0	39,2	18,8	5,2	23,8
p_φ	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

сту NO, імовірно, відображували певну асоціацію процесів алергічного запалення дихальних шляхів та РБ. Розглядаючи накопичення метаболітів монооксиду нітрогену в біосередовищах хворих як ознаку активного запального процесу [23], нами показано його асоціацію з процесом РБ, маркером якого виступає концентрація ММР-9 у мокротинні, що узгоджується з результатами інших досліджень, проведених у дорослих хворих [2]. Отже, у пацієнтів II клінічної групи визначено показники клініко-епідеміологічного ризику виразнішого запального процесу в дихальних шляхах порівняно з хворими I клінічної групи (табл. 4).

Отже, у хворих із відносно підвищеною концентрацією в мокротинні ММР-9 утричі вищими є шанси виразнішого запального процесу з накопиченням продуктів NO в сироватці та легеневому експіраті. При цьому накопичення в мокротинні ММР-9 ⩾5,4 нг/мл володіє достатньою специфічністю щодо наявності виразнішого запального процесу дихальних шляхів (на підставі вмісту NO в крові >22,0 мкмоль/л): чутливість тесту — 37,5%, специфічність — 81,2%, посттестова ймовірність (+) — 66,61%, посттестова ймовірність (-) — 43,49%. Для запалення, яке відображає FeNO >50 мкмоль/л, наведена вище концентрація ММР-9 (⩾5,4 нг/мл) у мокротинні характеризувалася посттестовою ймовірністю (+) 65,60% і посттестовою ймовірністю (-) 37,94%.

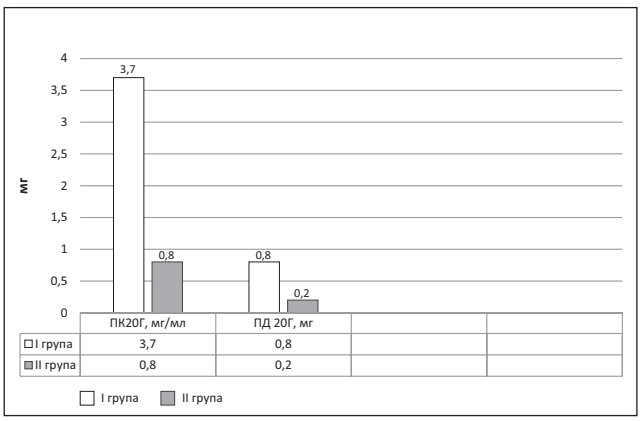

Рис. 2. Показники чутливості бронхів до гістаміну в дітей клінічних груп порівняння

Враховуючи провідну роль еозинофілів як основних ефекторних клітин алергічного запалення при бронхіальній астмі [9], проведено порівняльну оцінку цитологічного складу мокротиння у хворих залежно від вмісту ММР-9 у мокротинні (табл. 5).

Таким чином, у дітей, хворих на бронхіальну астму із високим вмістом маркера ремоделінгу ММР-9 (⩾5,4 нг/мл), у просвіті дихальних шляхів мав місце виразніший еозинофіл-опосередкований запальний процес, що узгоджується з даними літератури [26]. Частка дітей із перевищенням 3% еозинофілів у мокротинні серед представників I групи становила 33,3%, а у хворих II групи — 50,0%. Показники ризику наявності понад 3% еозинофілів у мокротинні пацієнтів II групи відносно представників I групи: АР — 17,0%, ВР — 1,4 (95% ДІ: 1,0–1,9), ВШ — 2,0 (95% ДІ: 1,1–3,5). Водночас за абсолютним і відносним вмістом ацидофільних гранулоцитів у периферичній крові статистично значущих відмінностей в групах порівняння не встановлено. Так, у представників I групи відносний вміст еозинофілів крові дорівнював 6,8±0,7%, абсолютне еозинофільне число — 439,6±49,9 клі-

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 6

Клініко-епідеміологічний ризик гіперреактивності бронхів на тлі ремоделінгу бронхів у пацієнтів II клінічної групи порівняно з хворими I клінічної групи

Показник	Показник ризику		
	АР, %	ВР (95% ДІ)	СШ (95% ДІ)
$ПК_{20}Г$ ($ОФВ_1$) <3,7 мг/мл	64,4	8,1 (6,1–10,6)	27,7 (11,4–67,4)
$ПД_{20}Г$ ($ОФВ_1$) <0,8 мг	72,8	10,2 (7,0–14,8)	48,8 (19,5–121,8)

тин/мм^3, водночас у пацієнтів II клінічної групи — 7,1±0,7% (p>0,05) і 443,3±57,3 клітин/мм^3 (p>0,05), відповідно.

Важливо, що одночасно в цих хворих спостерігалося накопичення в сироватці крові та легеневому експіраті метаболітів монооксиду нітрогену, що відображає асоціацію еозинофільного запалення із РБ. Це підтверджує провідну роль ацидофільних гранулоцитів у персистуванні алергічного запалення, яке, своєю чергою, сприяє формуванню гіперсприйнятливості бронхів до впливу зовнішніх чинників, зокрема, алергенів.

Разом із тим існують контраверсійні погляди і дослідження [17], які констатують, що визначені популяції запальних клітин у мокротинні є нестабільними, а індуковане виділення мокротиння недостатньо точне, щоб застосовувати його в рутинному моніторингу дитячої астми. Окрім того, існує лише слабка кореляція між біомаркерами тяжкості астми: спірометричними даними, гіперреактивністю дихальних шляхів, FeNO, складом індукованого мокротиння. З огляду на ключову роль гіперреактивності бронхів у формуванні астми, у дітей в стані клінічного благополуччя проведено інгаляційну бронхопровокаційну пробу із серійним розведенням гістаміну ($РС_{20}Н$) для визначення взаємозв'язків із РБ в обстежених дітей.

На рисунку 2 наведено результати бронхопровокаційних проб з гістаміном у вигляді провокаційної дози ($ПД_{20}Г$) та провокаційної концентрації ($ПК_{20}Г$) гістаміну, які призводять до зниження $ОФВ_1$ на 20%.

За наведеними даними, існує статистично вірогідно вища гіперреактивність бронхів у відповідь на провокацію серійно розведеним гістаміном у дітей із відносно високим вмістом у мокротинні маркера РБ (ММР-9 ⩾5,4 нг/мл).

У раніше опублікованих дослідженнях [24] підкреслено інформативність концентрації в мокротинні ММР-9 у виявленні структурних порушень респіраторного тракту внаслідок РБ, тому нами встановлено показники клініко-епідеміологічного ризику виразнішої гіперсприйнятливості бронхів до бронхопровокаційних чинників у пробі з гістаміном у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від концентрації цього маркера в надосадовій рідині мокротиння (табл. 6).

Отже, у дітей із відносно підвищеним вмістом ММР-9 у мокротинні в десятки разів вищим є ризик значної гіперреактивності бронхів до бронхопровокаційних чинників, зокрема, у пробі з гістаміном.

Так, в експериментальній роботі у 2023 р. [1] показано сумісну відповідь сенсибілізованих тварин на фармакологічне втручання у вигляді зниження гіперреактивності дихальних шляхів з одночасним зниженням їхньої інфільтрації еозинофілами і лімфоцитами та зниженням рівня прозапальних сполук у їхньому просвіті. Це, на наш погляд, підкреслює взаємозв'язок вивчених нами ключових патогенетичних ланок у розвитку і персистуванні бронхіальної астми в дітей.

Висновки

Попри відсутність статистичних відмінностей за тяжкістю персистування бронхіальної астми, у дітей з підвищеним вмістом ММР-9 у мокротинні удвічі вищий ризик клінічно тяжчого перебігу загострення захворювання зі збереженням такої тенденції впродовж 5 днів стаціонарного лікування.

У постнападному періоді у хворих із підвищеним вмістом у мокротинні ММР-9 концентрація FeNO >22,0 мкмоль/л відмічається удвічі частіше, ніж у I клінічній групі (p_φ<0,05), рівень FeNO >50 мкмоль/л визначається у 57,2% і 30,0% спостережень, відповідно (p_φ<0,05). А це відображає асоціацію процесів алергічного запалення дихальних шляхів та їхнього ремоделінгу, а також підтверджується статистично значущими показниками клініко-епідеміологічного ризику та діагностичної цінності.

Особливостями запального процесу в дітей, за даними цитологічної оцінки мокротиння, є еозинофільний запальний патерн у хворих із дещо

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

вищою концентрацією ММР-9 у мокротинні, а за нижчої концентрації даного маркера ремоделінгу в мокротинні запальний процес бронхів опосередковується переважно нейтрофілами.

Результати бронхопровокаційної проби з гістаміном свідчать про статистично вірогідно нижчі рівні провокаційної дози та провокаційної концентрації гістаміну, що відповідає значній гіперсприйнятливості бронхів, шанси якої зростають на тлі накопичення ММР-9 у мокротинні: у 27,7 раза для порогової концентрації гістаміну, яка викликала зменшення $ОФВ_1$ на 20% від вихідного ($ПК_{20}Г$) (ОФВ1<3,7 мг/мл) та у 48,8 раза для порогової дози гістаміну ($ПД_{20}Г$) ($ОФВ_1$<0,8 мг).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Allam VS, Waern I, Taha S, Akula S, Wernersson S, Pejler G. (2023). Nafamostat has anti-asthmatic effects associated with suppressed pro-inflammatory gene expression, eosinophil infiltration and airway hyperreactivity. Front Immunol. 14: 1136780. doi: 10.3389/fimmu.2023.1136780.
2. Barbaro MP, Spanevello A, Palladino GP, Salerno FG, Lacedonia D, Carpagnano GE. (2014). Exhaled matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in different biological phenotypes of asthma. Eur J Intern Med. 25 (1): 92–96. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.705.
3. Bezrukov LA, Nechitajlo YuN, Cherevko SA. i dr. (1989). Diagnostika i lechenie ostryh pnevmonij i ORVI, oslozhnennyh BOS u detej rannego vozrasta. Chernovcy: 23. [Безруков ЛА, Нечитайло ЮН, Черевко СА и др. (1989). Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста. Черновцы: 23].
4. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. (2022). Serum and sputum MMP-9/TIMP-1 in winter sports athletes and swimmers: relationships with airway function. Biomarkers. 27 (2): 127–137. doi: 10.1080/1354750X.2021.2020902.
5. Bourdin A, Kleis S, Chakra M, Vachier I, Paganin F, Godard P, Chanez P. (2012). Limited short-term steroid responsiveness is associated with thickening of bronchial basement membrane in severe asthma. Chest. 141 (6): 1504–1511. doi: 10.1378/chest.11–0232.
6. 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. doi: 10.1007/s00441-019-03117-4.
7. Camoretti–Mercado B, Lockey RF. (2021). Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. J Allergy Clin Immunol. 147 (6): 1983–1995. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.035.
8. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. (2000). Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161: 09–329.
9. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. (2000). Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. Eur Respir J. 16: 1008–1015.
10. Hong Z, Lin YM, Qin X, Peng JL. (2012). Serum MMP-9 is elevated in children with asthma. Mol Med Rep. 5 (2): 462–464. doi: 10.3892/mmr.2011.656.
11. Huo R, Tian X, Chang Q, Liu D, Wang C, Bai J et al. (2021). Targeted inhibition of β-catenin alleviates airway inflammation and remodeling in asthma via modulating the profibrotic and anti-inflammatory actions of transforming growth factor-$β_1$. Ther Adv Respir Dis. 15: 175–198. doi: 10.1177/1753466620981858.
12. 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. 10 (6): 1389. doi: 10.3390/cells10061389.
13. Jeffery PK, Laitinen A, Venge P. (2000). Biopsy markers of airway inflammation and remodelling. Respir Med. 94; Suppl F. 9–15. doi: 10.1016/s0954-6111(00)90127-6.
14. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. (1994). Histamine and Methacholine inhalation tests Lund, Sweden: 51.
15. Karakoc GB, Yukselen A, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. (2012). Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 108 (5): 300–304. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.019.
16. 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. [Колоскова ОК, Білик ГА, Тарнавська СІ, Марусик УІ. (2022). Клінічні особливості персистування бронхіальної астми в дітей за альтернативного вмісту маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах. Сучасна педіатрія. Україна. 8 (128): 25–31]. doi: 10.15574/SP.2022.128.25.
17. Leung TF, Ko FW, Wong GW. (2013). Recent advances in asthma biomarker research. Ther Adv Respir Dis. 7 (5): 297–308. doi: 10.1177/1753465813496863.
18. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery PK. (2003). Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med. 167 (1): 78–82. doi: 10.1164/rccm.200205–414OC.
19. Rossi RC, Anonni R, Ferreira DS, da Silva LF, Mauad T. (2019). Structural alterations and markers of endothelial activation in pulmonary and bronchial arteries in fatal asthma. Allergy Asthma Clin Immunol. 28: 15–50. doi: 10.1186/s13223-019-0363-0.
20. Saglani S, Lloyd CM. (2015). Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. European Respiratory

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Journal. 46 (6): 1796–1804. doi: 10.1183/13993003.01196-2014.
21. Saravia–Romanholo BM, Barnabe V, Carvalho A. (2003). Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. Chest. 124: 1060–1066.
22. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW. (1993). Standartized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official position of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 6 (16): 53–83.
23. Tenero L, Zaffanello M, Piazza M, Piacentini G. (2018). Measuring Airway Inflammation in Asthmatic Children. Front Pediatr. 6 (6): 196–204. doi: 10.3389/fped.2018.00196.
24. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, Scichilone N, Bellia M, Maakel L et al. (2004). Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. Eur Respir J. 24 (6): 910–917. doi: 10.1183/09031936.04.00032603.
25. Wu SM, Li CE, Cai RP, Zhang Q, Xu YJ. (2012). Airway remodeling assessed by high-resolution computed tomography in patients with asthma: relationship to biological markers in induced sputum. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 35 (12): 892–896.
26. Xin XF, Zhao M, Li ZL, Song Y, Shi Y. (2007). Metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in induced sputum in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to airway inflammation and airflow limitation. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 30 (3): 192–196.
27. Zhang J, Dong L. (2020). Status and prospects: personalized treatment and biomarker for airway remodeling in asthma. J Thorac Dis. 12 (10): 6090–6101. doi: 10.21037/jtd-20-1024.

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. https://orcid.org/0000-0002-8878-7041.
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.
Буринюк–Глов'як Христина Петрівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. https://orcid.org/0000-0003-4253-0731.
Шахова Ольга Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. https://orcid.org/0000-0002-6420-1536.
Питлик–Ященко Марина Олександрівна — лікар-алерголог дитячий вищої категорії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А.
Стаття надійшла до редакції 29.05.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.