

ОПТИМІЗАЦІЯ ВІЯВЛЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ РАНЬОГО ПОЧАТКУ У ДІТЕЙ

О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, Г.А. Білик

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:

бронхіальна астма, діти, еозинофільні гранулоцити крові, фенотип раннього початку, НСТ-тест.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №4 (66). С.46-52.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.187

E-mail: koloskov.ek@gmail.com

Бронхіальна астма (БА) є найбільш частою хронічною патологією у дітей, а несвоєчасна верифікація діагнозу в подальшому визначає несприятливий прогноз її перебігу з формуванням тяжких форм захворювання та ранню інвалідизацію хворих.

Мета роботи - встановити показники клініко-епідеміологічного ризику наявності фенотипу раннього початку у хворих із візінг-синдромом на підставі гістохімічних результатів тесту еозинофільних гранулоцитів крові з метою покращення індивідуалізованих рекомендацій по лікуванню БА у дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Обстежено 50 дітей різного віку, хворих на персистувальну БА. За віком дебюту захворювання сформовано дві клінічні групи спостереження, зокрема першу клінічну групу (I) сформували з 25 дітей із фенотипом раннього початку (до 3 років) БА, а другу (II) групу спостереження - з 25 дітей із фенотипом БА пізнього дебюту (з 6 років та пізніше). Проводили комплексне клініко-параклінічне обстеження дітей, що передбачало оцінку анамнестичних показників, алергологічного анамнезу, активності киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів периферійної крові.

Результати. У дітей I групи відзначено тенденцію до зниження результатів стимульованого НСТ-тесту даних гранулоцитів, що, ймовірно, засвідчило про виснаження їх киснезалежної функціональної активності внаслідок активного залучення до запальної відповіді організму. Зокрема, у пацієнтів I групи мінімальне та максимальне значення стимульованого НСТ-тесту за цитохімічними коефіцієнтами становили відповідно 0,06 ум.од. та 0,72 ум.од., а в осіб групи порівняння відповідно - 0,08 ум.од. і 0,8 ум.од. При цьому частка дітей із значенням стимульованого НСТ-тесту еозинофілів периферичної крові, які не перевищували 0,08 ум.од. за цитохімічним показником, зареєстровані у 12,2%, пацієнтів із фенотипом раннього початку БА та у 4,5% хворих на БА пізнього початку ($P < 0,05$).

Висновки. Для фенотипу раннього початку БА характерні (1) народження від третіх та наступних за паритетом пологів; (2) більша тригерна роль неспецифічних чинників, зокрема ГРВІ; (3) тяжчий перебіг хвороби та гірша контрольованість симптомів захворювання; (4) значно більша потреба в полегшувальних швидкодіючих засобах. За наявності ознак виснаження процесів киснезалежної мікробіцидності еозинофільних гранулоцитів шанси наявності астма-фенотипу раннього початку зростають утричі, що дає змогу призначити базисну протизапальну терапію дітям із візінг-синдромом.

Ключовые слова:

бронхиальная астма, дети, эозинофильные гранулоциты крови, фенотип раннего начала, НСТ-тест.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №4 (66). С.46-52.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОБНАРУЖЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ РАННЕГО НАЧАЛА У ДЕТЕЙ

Е.К. Колоскова, Т.М. Білоус, Г.А. Білик

Бронхиальная астма (БА) является наиболее частой хронической патологией у детей, а несвоевременная верификация диагноза в дальнейшем определяет неблагоприятный прогноз ее течения с формированием тяжелых форм заболевания и раннюю инвалидизацию больных.

Цель работы - установить показатели клинико-эпидемиологического риска наличия фенотипа раннего начала у больных с визинг-синдромом на основании гистохимических результатов теста эозинофилов крови с целью улучшения индивидуализированных рекомендаций по лечению БА у детей раннего возраста.

Материалы и методы. Обследовано 50 детей разного возраста, больных персистирующей БА. По дебюту заболевания сформированы две клинические группы наблюдения, в частности, первую клиническую группу (I) составили 25 детей с фенотипом раннего начала (до 3 лет) БА, а вторую (II) группу наблюдения сформировали 25 детей с фенотипом БА позднего дебюта (в 6 лет и позже). Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование детей, которое предусматривало оценку анамнестических показателей, алергологического анамнеза, активности кислородозависимого метаболизма эозинофилов периферической крови.

Результаты. У детей I группы отмечено тенденцию к снижению результатов НСТ-теста данных гранулоцитов, что, вероятно, свидетельствовало об истощении их кислородозависимой функциональной активности вследствие активного привлечения к воспалительному ответу организма. Так, у пациентов I группы минимальное и максимальное значение стимулированного НСТ-теста по цитохимическим коэффициентам составляло 0,06 у.е. и 0,72 у.е. соответственно, а у лиц группы сравнения - 0,08 у.е. и 0,8 у.е. соответственно. При этом доля детей со значением стимулированного НСТ-теста эозинофилов периферической крови, не превышающее 0,08 у.е. по цитохимическим показателям, зарегистрированы у 12,2%, пациентов с фенотипом раннего начала БА и у 4,5% больных БА позднего начала ($P < 0,05$).

Выводы. Для фенотипа раннего начала БА характерны (1) рождение от третьих и последующих по паритету родов; (2) большая триггерная роль неспецифических факторов, в частности ОРВИ; (3) тяжелое течение болезни и хуже контролируемость симптомов заболевания; (4) значительно большая потребность в облегчающих быстродействующих средствах. При наличии признаков истощения процессов кислородозависимой микробицидности эозинофилов крови шансы наличия астма-фенотипа раннего начала возрастают в три раза, что позволяет назначить базисную противовоспалительную терапию детям с визинг-синдромом.

Key words:
bronchial asthma,
children,
eosinophilic
granulocytes of
blood, early
phenotype, NST
test.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.17,
№4 (66). P.46-52.

OPTIMIZATION OF DETECTION OF BRONCHIAL ASTHMA OF EARLY BEGINNING IN CHILDREN

O.K. Koloskova, T.M. Bilous, G.A. Bilyk

Bronchial asthma (BA) is the most frequent chronic pathology in children, and untimely verification of a diagnosis in children in the future determines an unfavorable prognosis of its course with the formation of severe forms of the disease and early disability of patients.

Objective - to establish the indicators of the clinical and epidemiological risk of early onset phenotype in patients with a wheezing syndrome based on the histochemical results of the test of eosinophilic granulocytes in order to improve individualized recommendations for the treatment of asthma in young children.

Materials and methods. 50 children with persistent BA of different age were examined. Two clinical observation groups were formed by the age of the debut of the disease. In particular, the first clinical group (I) consisted of 25 children with an early onset phenotype (up to 3 years), and in the second (II) observation group were 25 children with late-debut phenotype of BA (in 6 years and later). Conducted a comprehensive clinical and paraclinical examination of children, which included anamnestic indicators, allergic anamnesis, activity of the oxygen-dependent metabolism of eosinophilic granulocytes of peripheral blood.

Results. In I group children, the tendency towards a decrease in the results of the stimulated NBT- test of granulocyte data was observed, which probably indicated an exhaustion of their oxygen-dependent functional activity as a result of active involvement in the inflammatory response of the organism. Thus, in patients of Group I, the minimum and maximum values of the stimulated NBT-test for cytochemical factors were respectively 0.06 conventional units (CU) and 0.72 CU, in the comparison group - 0.08 CU, and 0.8 CU respectively. At the same time, the proportion of children with the value of stimulated NBT-test of eosinophils of peripheral blood, which did not exceed 0.08 CU were registered in 12.2% patients with early onset phenotypes and 4.5% in patients with late-onset asthma ($P < 0,05$).

Conclusions. The following characteristics of phenotype of early onset BA are (1) birth from the third and subsequent parities of births; (2) greater trigger role of non-specific factors, in particular, ARI; (3) less severe illness and worse control of disease symptoms; (4) high demand for facilitating fast-acting drugs. In the presence of signs of exhaustion of processes of oxygen dependent microbicide eosinophilic granulocytes, the chances of having an early-onset asthma-phenotype increase in triple, which allows the appointment of basic anti-inflammatory therapy for children with a wheezing syndrome.

Вступ

Проблема бронхіальної астми (БА) є однією з найбільш актуальних у сучасній педіатрії та дитячій алергології. Це зумовлено значним зростанням її розповсюдженості, збільшенням частоти захворювання,

більш тяжким його перебігом, "омолодженням" астми, почастищенням летальних випадків під час астматичного нападу [1]. Причому БА є найбільш частою хронічною патологією в дітей [2, 3], а несвоєчасна верифікація діагнозу в дітей у подальшому визначає несприятливий

прогноз її перебігу з формуванням тяжких форм захворювання та ранню інвалідизацію хворих. Відсутність достатнього ефекту стандартних схем базисної терапії дає підставу розглядати бронхіальну астму не як окрему нозологію, а як групу астматичних захворювань або фенотипів [4], зокрема за віком дебюту (астма раннього та пізнього початку), що зумовило наукові пошуки, які стосуються виявлення окремих фенотипів та субфенотипів БА [5], та, відповідно, більш широкого застосування індивідуалізованого підходу до діагностики, лікування та профілактики захворювання [6].

БА в дітей формується в усіх вікових періодах, однак її дебют частіше трапляється у ранньому віці і у 50-80 % випадків - у дітей віком до 5 років (фенотип раннього початку БА). Проте на практиці складність діагностики захворювання, особливо у дітей раннього віку, зумовлена відсутністю надійних та чітко визначених предикторів, мультифакторністю даної патології та клініко-параклінічними особливостями її перебігу у даній віковій групі хворих. Саме даний віковий період є найскладнішим щодо верифікації діагнозу БА. З одного боку, розвитку бронхіальної обструкції сприяють анатомо-фізіологічні особливості респіраторного тракту, серед яких найбільш важливими є вузькість дихальних шляхів, перевага вазосекреторного компонента у розвитку запального процесу; з іншого - наявність низки патологічних станів та захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції, кашлем, свистячим диханням у дітей раннього віку [7].

Мета роботи

Для покращення індивідуалізованих рекомендацій стосовно лікування бронхіальної астми у дітей раннього віку встановити показники клініко-епідеміологічного ризику наявності фенотипу раннього початку у хворих із візінг-синдромом на підставі гістохімічних результатів тесту еозинофільних гранулоцитів крові у тесті з нітросинім тетразолієм.

Матеріал і методи дослідження

Для досягнення мети роботи методом простої випадкової вибірки сформована когорта із 50 дітей різного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму. За віком дебюту захворювання сформовано дві клінічні групи спостереження, зокрема першу клінічну групу (I) утворили з 25 дітей із фенотипом раннього початку (до 3 років) бронхіальної астми, а другу (II) групу спостереження - з 25 дітей із фенотипом БА пізнього дебюту (6 років та пізніше) [8]. За основними клінічними ознаками групи порівняння вірогідно не відрізнялися (табл. 1).

За ступенем тяжкості захворювання у I групі легкий перебіг не спостерігався у жодної дитини, середньотяжкий мав місце у 6 дітей (24,0±17,4%), і тяжка астма - у 19 хворих (76,0±9,7%). У представників групи порівняння легкий перебіг відзначено в одній дитині, відповідно середньо-тяжкий перебіг і тяжка астма реєструвалися у 7 (28,0±16,9%, P>0,05) і 17 (68,0±11,6%, P>0,05) хворих відповідно.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика груп спостереження за основними клінічними ознаками

Клінічні ознаки		Клінічні групи		P
		I, n=25	II, n=25	
середній вік, років (M±m)		11,36±3,4	12,78±3,3	НВ
місце проживання, кількість (%), P±m)	місто	8(32±16,4%)	11(44±14,9%)	НВ
	село	17 (68±11,3)	14(56±13,2%)	НВ
стать, кількість (%), P±m)	хлопчики	18 (72±10,5%)	20 (80±8,9%)	НВ
	дівчатка	7 (28±16,9%)	5 (20,0±17,8%)	НВ

Примітка: НВ- немає відмінностей

Комплексне клініко-параклінічне обстеження дітей передбачало оцінку активності киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів периферійної крові, яку проводили гістохімічним методом за даними спонтанного і стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за методом ParkB.H. et al. у модифікації Клімова В.В. та співав. [9]. Результати тесту оцінювали за цитохімічним коефіцієнтом (ЦХК), який обчислювали за формулою AstaldiG., VergaL. [10], а також із урахуванням вмісту у пробі формазан-позитивних клітин (%). Індекс стимуляції обчислювали як відношення результатів стимульованого тесту до спонтанного, а резерв киснезалежної мікробіцидності вказаних лейкоцитів - як різницю цих показників. Для здійснення НСТ-тесту використані реактиви фірми "Диа-М" (РФ).

Одержані результати дослідження аналізувалися за

допомогою комп'ютерних пакетів "STATISTICA" StatSoftInc. та ExcelXP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Достовірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості "P", "Pφ" (методом кутового перетворення Фішера) та РТМФ (точним методом Фішера).

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% ДІ).

Усі дослідження проводили після отримання інфор-

маційної згоди батьків з дотриманням принципів біоетики та основних положень GCPICH, наказу МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом [11].

Результати та їх обговорення

Під час вивчення впливу характеру вигодовування на першому році життя на час маніфестації клінічних проявів БА суттєвих відмінностей не відзначено. Наприклад, у I клінічній групі на грудному вигодовуванні до 6 місяців знаходилися 32% пацієнтів, а на штучному - 16% хворих. Серед школярів II клінічної групи на грудному та штучному вигодовуванні знаходилося відповідно 36,0% дітей ($P > 0,05$) та 12% пацієнтів ($P > 0,05$). Решта пацієнтів обох груп спостереження були на змішаному вигодовуванні.

Враховуючи, що інфекційні захворювання раннього дитячого віку в ряді випадків виявляють як ініціуючий, так і протекторний ефект стосовно розвитку БА [12], проаналізовано вплив інфекційних захворювань дитячого віку на час формування перших клінічних проявів БА. Отримані дані не дали підстави вважати, що відсутність у ранньому дитячому віці інфекційних хвороб сприяла ранньому дебюту клінічних проявів БА. Зокрема, у I клінічній групі частка таких дітей, які не мали дитячих інфекцій в анамнезі (інфекційний індекс=0), становила 56%, а у групі порівняння - 44% випадків ($P > 0,05$) відповідно. Водночас частіша захворюваність інфекційними хворобами сприяла розвитку БА в більш старшому віці, тобто часті інфекції сприяли реалізації БА пізнього дебюту. Зокрема, інфекційний індекс 2 та більше виявлено лише у кожного п'ятого (20,0%) пацієнта I групи та у кожного третього (28,0%; $P > 0,05$) хворого групи порівняння.

Отримані показники не узгоджуються із так званою "гігієнічною" теорією розвитку БА [13]. Так, згідно з цією теорією, діти, які народжені від других та наступних за паритетом пологів, мають підвищений ризик гострих респіраторних захворювань майже від народження, що, у свою чергу, вважається протекторним фактором щодо розвитку БА. Проте серед хворих із раннім (до 3-х років) дебютом БА майже половина (44%) дітей була народжена від 2-ї та подальшими вагітностями, а в групі порівняння частка таких хворих становила лише третину (29,2%). Водночас у групі дітей із раннім початком БА кожний п'ятий (20%) пацієнт народжений від третіх та наступних за паритетом пологів порівняно із 4% ($P < 0,05$) таких пацієнтів у II групі спостереження. Отримані результати, на нашу думку, підкреслювали припущення щодо провокаційної ролі гострих респіраторних захворювань у розвитку БА раннього дебюту.

Вважається, що народження дитини у сезон цвітіння рослин сприяє розвитку пізнього дебюту бронхіальної астми [14], проте отримані нами дані не підтвердили це спостереження. Зокрема, у період цвітіння рослин, тобто у березні-жовтні, народилася приблизно половина пацієнтів обох груп порівняння.

Оцінка індивідуального алергологічного анамнезу у школярів із різними фенотипами БА залежно від часу

захворювання показала, що у дітей обох клінічних груп порівняння ознаки atopічного дерматиту та алергічного риніту реєструвалися майже з однаковою частотою, що відповідно становило 52% та 60% ($P > 0,05$).

Оцінюючи обтяженість сімейного анамнезу atopічними захворюваннями за даними генеалогічного індексу (ГІ), ми не встановили вірогідних відмінностей у групах спостереження. Зокрема, показник ГІ в середньому становив $0,14 \pm 0,01$ ум.од. у I групі спостереження та $0,17 \pm 0,012$ ум.од. у II клінічній групі ($P > 0,05$).

Попри відсутність вірогідних відмінностей за обтяженістю генеалогічного анамнезу atopічними захворюваннями, у пацієнтів із пізнім початком БА відзначався більший відсоток найближчих родичів, що хворіли на БА та/чи інші atopічні захворювання. Зокрема, ГІ за atopією $\geq 0,3$ ум. од. не зареєстрований у жодного пацієнта I клінічної групи, а в II групі порівняння зареєстрований у 16% хворих ($P < 0,05$).

Слід відзначити, що у хворих обох груп не виявлено випадків обтяженості сімейного анамнезу atopічними захворюваннями майже у половини пацієнтів: в 44% пацієнтів I клінічної групи та в 48% спостережень в II групі порівняння, що непрямо підтверджувало вплив факторів оточуючого середовища на розвиток БА у дітей [13, 3], навіть без обтяженої спадковості. Майже з однаковою частотою трапляється обтяженість сімейного анамнезу за материнським або батьківським родоводами. Наприклад, обтяженість алергологічного анамнезу за материнським родоводом зареєстрована у 28% випадків, а за родоводом батька - у 24% спостережень серед хворих із астма-фенотипом пізнього початку, а в I клінічній групі відповідно у 20% ($P > 0,05$) та 20% ($P > 0,05$). Проте у хворих із пізнім початком БА втричі частіше (12%) спостерігалася обтяженість алергологічного анамнезу за обома родоводами відносно I групи спостереження (4%).

Незважаючи на те, що в групах порівняння не виявлено вірогідної різниці за ступенем тяжкості БА, у дітей із раннім дебютом захворювання дещо частіше реєструвалася тяжка астма (76,0% випадків) відносно II групи порівняння (68,0% спостережень).

При цьому за основними клінічними показниками тяжкості БА (кількість денних та нічних симптомів захворювання, частота використання швидкодіючих β_2 -агоністів) фенотип раннього дебюту астми у дітей перебігав тяжче. Так, денні симптоми хвороби турбували пацієнтів > 1 разу на тиждень майже у половини (47,4%) обстежених у I клінічній групі та лише в 10% ($P < 0,01$) випадків у II групі порівняння. При цьому нічні симптоми захворювання частіші ніж 1 раз на 2 тижні, що засвідчує про середньо-тяжкий перебіг і часткову контрольованість астми, зареєстровано в 68,4% пацієнтів із раннім початком БА та в 40% ($P < 0,05$) хворих із пізнім дебютом хвороби. Водночас щотижневі нічні симптоми (від 1 разу на тиждень, до щоденних), що асоціюються з тяжким неконтрольованим перебігом БА, реєструвалися у третини дітей (31,6%) I клінічної групи та лише в 15,0% ($P > 0,05$) осіб II групи спостереження.

На тяжчий перебіг фенотипу БА із раннім дебютом

вказувала і частота застосування швидкодіючих бронходилататорів, а саме, пацієнти I групи застосовували більше 4 доз на день інгаляційного β 2-агоністу швидкодії (сальбутамолу) у 26,3% випадків, а хворі II груп порівняння - лише у 5% спостережень ($P < 0,05$).

Проте обмеження фізичної активності середнього ступеня тяжкості відзначали 40,0% пацієнтів із БА пізнього початку та лише чверть (26,3%) дітей із раннім дебютом захворювання ($P > 0,05$). Водночас значне обмеження фізичної активності відзначила третина (31,5%) пацієнтів I групи спостереження та лише 15,0% хворих II клінічної групи ($P > 0,05$). Такі дещо суперечливі дані, скоріше за все, пов'язані із суб'єктивною самооцінкою свого стану хворими дітьми та можливим перебільшенням значущості симптомів.

Частоту загострень 2-3 рази за останній рік відзначали 10,5% представників I клінічної групи та третина (35,0%; $P < 0,05$) пацієнтів II групи порівняння. Можливо, це пов'язано з тим, що діти із раннім початком БА мають навички щодо визначення перших ознак погіршення стану та вчасному купіруванні симптомів в амбулаторних умовах. Тоді як хворі із пізнім початком БА, за умови нетривалого терміну хвороби, не мають достатнього досвіду стосовно оцінки перших передвісників нападу та не вміють самостійно їх корегувати.

Про це засвідчив і той факт, що діти з пізнім дебютом захворювання протягом останнього року госпіталізувалися 2-3 рази в 35,0% випадків, що збігалось із частотою загострень в них. Водночас діти з раннім захво-

руванням отримували стаціонарне лікування в середньому кожні 2 місяці (6 та більше разів на рік) втричі частіше (15,8% спостережень) відносно II групи порівняння (5,0% випадків), що вкотре підкреслювало тяжчий перебіг астми із фенотипом раннього дебюту.

Зважаючи на безпосередню роль у реалізації патологічних процесів при БА таких ефекторних клітин запалення, як еозинофільні та нейтрофільні гранулоцити, вважаємо важливим вивчити їх функціональну здатність на підставі даних літератури стосовно того, що "дзеркалом" киснезалежного метаболізму сегментоядерних лейкоцитів є показники тесту з нітросинімтетразолом (НСТ-тест) [9]. Ми вважали доцільним застосувати цей тест для вивчення функціональної активності еозинофільних гранулоцитів крові (як ключових ефекторних клітин при алергічному запаленні) за різних фенотипів БА залежно від дебюту захворювання, оскільки, відповідно до окремих досліджень [15], вважають, що в основі розвитку БА раннього початку лежить atopічна реактивність організму, а серед багатьох клітин алергічного запалення суттєву роль відіграють саме еозинофільні гранулоцити. Результати вивчення киснезалежної мікробіцидності останніх у тесті з нітросинімтетразолом спонтанному та стимульованому варіантах у дітей груп порівняння наведені у табл. 2.

Хоча статистично вірогідної різниці за середніми показниками НСТ-тесту еозинофілів крові між групами порівняння виявити не вдалось, у дітей I групи відзначено тенденцію до зниження результатів стимульованого НСТ-тесту вказаних гранулоцитів, що, ймовірно, засвідчило про виснаження їх киснезалежної функ-

Таблиця 2

Показники НСТ-тесту еозинофільних гранулоцитів крові дітей, хворих на бронхіальну астму раннього та пізнього початку ($M \pm m$)

Клінічні групи	Показники НСТ-тесту еозинофілів крові			
	Спонтанного		Стимульованого	
	% формазан-позитивних клітин	ЦХК, ум. од.	% формазан-позитивних клітин	ЦХК, ум. од.
I	19,27 \pm 10,1	0,22 \pm 0,14	18,7 \pm 11,2	0,2 \pm 0,13
II	18,1 \pm 11,1	0,25 \pm 0,17	19,1 \pm 9,9	0,24 \pm 0,16
P: I: II	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

ціональної активності внаслідок активного залучення до запальної відповіді організму. Таке припущення непрямо підтверджувалося нижчими маргінальними значеннями показників НСТ-тесту ацидофільних гранулоцитів крові у хворих на БА раннього початку. Так, у пацієнтів I групи мінімальне та максимальне значення стимульованого НСТ-тесту за цитохімічними коефіцієнтами становили відповідно 0,06 ум.од. та 0,72 ум.од., а в осіб групи порівняння відповідно - 0,08 ум.од. і 0,8 ум.од. При цьому частка дітей із значенням стимульованого НСТ-тесту еозинофілів периферичної крові, які не перевищували 0,08 ум.од. за цитохімічним показником, зареєстровані у 12,2%, пацієнтів із фенотипом раннього початку БА та у 4,5% хворих на БА пізнього початку ($P < 0,05$).

При цьому як тест щодо верифікації фенотипу БА раннього початку результати стимульованого НСТ-тесту

еозинофілів крові, які не перевищували 0,08 ум.од., характеризувалися такими показниками діагностичної цінності: ЧТ=12,2% (95%ДІ 6,5-20,3); СТ=95,5% (95%ДІ 89,4-98,6); ПЦПР=73,1% (95%ДІ 6,2-91,3); ПЦНР = 52,1% (95%ДІ 44,6-59,5). Маркери правдоподібності тесту (Odd'sratio) для позитивного результату становили 2,7, а для негативного - 0,9, а посттестова ймовірність за позитивного результату зростала на 23,1%, проте за негативного - зменшувалася лише на 2,1%. За наведених вище результатів стимульованого НСТ-тесту еозинофільних гранулоцитів крові шанси наявності фенотипу астми раннього початку вірогідно зростали: СШ=3,0 (95%ДІ 1,0-9,0); ВР=1,5 (95%ДІ 0,5-4,3) при АР=25%.

Отже, зниження результатів стимульованого НСТ-тесту еозинофільних гранулоцитів крові, можливо, пов'язане з їх тривалою алергенною стимуляцією при реалізації алергічного запалення, яке притаманне бронхі-

альній астмі раннього початку та призводить до виснаження киснезалежного метаболізму головних прозапальних клітин алергічного запалення. Водночас виразніше виснаження киснезалежної функціональної здатності еозинофільних гранулоцитів крові у осіб І клінічної групи, на нашу думку, вказує на патогенетичну значущість еозинофілів у реалізації запальної відповіді за БА раннього початку. Це непрямо підтверджувалося наявністю у хворих І клінічної групи вірогідного позитивного кореляційного зв'язку ($r=0,99$, $p<0,05$) між показниками стимульованого та спонтанного НСТ-тесту еозинофілів крові.

Резерв киснезалежного метаболізму еозинофілів визначали як різницю між показниками стимульованого та спонтанного НСТ-тесту еозинофілів крові за ЦХК. Негативний резерв оксидазної мікробіцидності еозинофільних клітин виявлений у майже половини ($45,1 \pm 3,3\%$) хворих І групи спостереження, тоді як у дітей групи порівняння негативний резерв визначився лише у третини пацієнтів ($32,3 \pm 3,8\%$; $p=0,05$).

Отримані показники засвідчують про наявність порушення киснезалежної активності еозинофільних гранулоцитів крові у дітей, хворих на бронхіальну астму раннього початку. При цьому, за наявності негативного резерву еозинофільних лейкоцитів крові, АР наявності фенотипу БА раннього початку у обстежених становив $14,0\%$, $BP=1,7$ (95% ДІ $1,0-3,1$), а $CS=1,3$ (95% ДІ $1,0-1,8$).

Отже, зниження активності процесів оксидазної мікробіцидності еозинофільних гранулоцитів крові (за даними НСТ-тесту) та негативний резерв інтегрального цитохімічного показника можуть бути використані для верифікації фенотипу БА раннього початку в дитячому віці з метою своєчасного застосування базисного протизапального лікування.

Висновки

Отже, аналіз отриманих даних показав, що, попри відсутність вірогідних відмінностей у клінічних проявах у пацієнтів із раннім та пізнім дебютом захворювання, для фенотипу раннього початку БА характерні (1) народження від третіх та подальших за паритетом пологів; (2) більша тригерна роль неспецифічних чинників, зокрема ГРВІ; (3) тяжчий перебіг хвороби та гірша контрольованість симптомів захворювання; (4) значно більша потреба в полегшувальних швидкодіючих засобах. За наявності ознак виснаження процесів киснезалежної мікробіцидності еозинофільних гранулоцитів крові (зниження показників стимульованого НСТ-тесту менше $0,08$ ум.од та наявність від'ємного резерву) шанси наявності астма-фенотипу раннього початку зростають утричі, що дає підставу шляхом своєчасної верифікації даного фенотипу БА, призначити базисну протизапальну терапію дітям із візінг-синдромом.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення кореляції киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові у спонтанному і стимульованому варіантах тесту з іншими лабораторними та інструментальними методами дослідження БА для оптимізації виявлення фенотипу БА раннього початку. Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

чатку.

Список літератури

1. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2011;1 (3):157-61. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283464c4a
2. Subbarao P, Becker A, Brook JR, Daley D, Mandhane PJ, Miller GE, et al. Epidemiology of asthma: risk factors for development. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(1):77-95. doi: 10.1586/1744666X.5.1.77
3. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ [Internet].* 2009[cited 2018 Nov 13];181(9):E181-90. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/181/9/E181.full.pdf> doi: 10.1503/cmaj.080612
4. Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child.* 2009;94(5):333-6. doi: 10.1136/adc.2008.143636
5. Stern G, de Jongste J, van der Valk R, Baraldi E, Carraro S, Thamrin C, et al. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):293-300. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.010
6. Weiss S. New approaches to personalized medicine for asthma: where are we? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):327-34. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.971
7. Лапшин ВФ, Уманец ТР. Астма-фенотипы в детском возрасте. *Здоров'я України.* 2009;4-1:12-4.
8. Green RH, Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma. *Thorax.* 2012;67(8):665-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201657
9. Климов ВВ, Котовкина ТВ. Тест восстановления нитросинего тетразолия, стимулированный пирогеналом. *Лабораторное дело.* 1982;10:48-9.
10. Astaldi G, Vega L. The glycogen content of the cells of lymphatic leukemia. *Acta Haematol.* 1957;17(3):129-35. doi: 10.1159/000205237
11. Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice. Research & Development. *Clin. Trial Operations Dept. of Clinical Documentation;* 2005. 58 p.
12. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):667-72. doi: 10.1164/rccm.200802-309OC
13. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child.* 2010;95(1):35-41. doi: 10.1136/adc.2008.153361
14. Goldberg S, Israeli E, Schwartz S, Shochat T, Izbicki G, Toker-Maimon O, et al. Asthma prevalence, family size, and birth order. *Chest.* 2007;131(6):1747-52. doi: 10.1378/chest.06-2818
15. Майданник ВГ, Сміян ОІ, редактори. Бронхіальна астма у дітей: навч. посіб. Суми: Сумський державний університет; 2017. Розділ 5. Класифікація бронхіальної астми у дітей; с. 57-66.

References

1. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2011;1 (3):157-61. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283464c4a
2. Subbarao P, Becker A, Brook JR, Daley D, Mandhane PJ, Miller GE, et al. Epidemiology of asthma: risk factors for development. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(1):77-95. doi: 10.1586/1744666X.5.1.77
3. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ [Internet].* 2009[cited 2018 Nov 13];181(9):E181-90. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/181/9/E181.full.pdf> doi: 10.1503/cmaj.080612
4. Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child.* 2009;94(5):333-6. doi: 10.1136/adc.2008.143636
5. Stern G, de Jongste J, van der Valk R, Baraldi E, Carraro S, Thamrin C, et al. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):293-300. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.010

6. Weiss S. New approaches to personalized medicine for asthma: where are we? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):327-34. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.971

7. Lapshin VF, Umanets TR. Astma-fenotipy v detskom vozraste [Asthma phenotypes in childhood]. *Zdorov'ia Ukrainy.* 2009;4-1:12-4. (in Russian).

8. Green RH, Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma. *Thorax.* 2012;67(8):665-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201657

9. Klimov VV, Kotovkina TV. Test vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya, stimulirovanny pirogenalom [Nitrogen blue tetrazolium recovery test stimulated by pyrogenal]. *Laboratornoe delo.* 1982;10:48-9. (in Russian).

10. Astaldi G, Vega L. The glycogen content of the cells of lymphatic leukemia. *Acta Haematol.* 1957;17(3):129-35. doi: 10.1159/000205237

11. Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice. Research & Development. Clin. Trial Operations Dept.

of Clinical Documentation; 2005. 58 p.

12. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):667-72. doi: 10.1164/rccm.200802-309OC

13. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child.* 2010;95(1):35-41. doi: 10.1136/adc.2008.153361

14. Goldberg S, Israeli E, Schwartz S, Shochat T, Izbicki G, Toker-Maimon O, et al. Asthma prevalence, family size, and birth order. *Chest.* 2007;131(6):1747-52. doi: 10.1378/chest.06-2818

15. Maidannyk VH, Smiian OI, redaktery. Bronkhial'na astma u ditei: navch. posib. Sumy: Sums'kyi derzhavnyi universytet; 2017. Rozdil 5, Klyasyfikatsiia bronkhial'noi astmy u ditei [Classification of bronchial asthma in children]; p. 57-66. (in Ukrainian).

Відомості про авторів:

Колоскова О.К. - д. мед. н., завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці, Україна

Білоус Т.М. - к. мед. н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці, Україна

Білик Г.А. - к. мед. н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці, Україна

Сведения об авторах:

Колоскова Е.К. - д. мед. н., заведующая кафедры педиатрии и детских инфекционных заболеваний Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Билоус Т.М. - к. мед. н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных заболеваний Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Билик Г.А. - к. мед. н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных заболеваний Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Information about the authors:

Koloskova O.K. - Head of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Bilous T.M. - Associate professor of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Bilyk G. A. - Associate professor of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 15.10.2018

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

© О.К.Колоскова, Т.М. Білоус, Г.А.Білик, 2018