

ОБГРУНТУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОЇ ЦИТОПРОТЕКЦІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

О. К. Колоскова^{*A,D,E,F}, С. І. Тарнавська^{B,C}

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Мета роботи. Покращити результати лікувально-профілактичних заходів при бронхіальній астмі (БА) у дітей шляхом доповнення комплексу базисної терапії інгаляційним введенням препарату ектоїну («Ектобріс»).

Матеріал та методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 78 дітей шкільного віку, хворих на БА. Сформовано 2 клінічні групи. I групу сформували 47 дітей (середній вік — $12,2 \pm 0,5$) роки, частка хлопчиків — 78,7 %, які отримували стандартне базисне лікування з приводу БА. До складу II групи увійшов 31 хворий на БА (середній вік — $11,7 \pm 0,6$) роки ($p > 0,05$), частка хлопчиків — 67,7 % ($p > 0,05$), до складу базисної терапії якого додавали інгаляційний препарат «Ектобріс» (по 2,5 мл в контейнерах для небулізації 2 рази/день впродовж 10 днів). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставні.

Результати. Нами встановлено, що у хворих на астму дітей, які в комплексному базисному лікуванні отримували інгаляції «Ектобрісу», відбулося збільшення середнього балу за опитувальником АСТ, що свідчило про покращення контролю захворювання (зростання абсолютного ризику (ЗАР) — 53,8 %, зростання відносного ризику (ЗВР) — 69,9 % (95%ДІ: 59,9-78,7) при мінімальній кількості хворих (МКХ) — 1,4 (95%ДІ: 0,04-6,5). Нами також показано, що використання 10-денного курсу інгаляцій супроводжувалося зменшенням запальної десквамації епітелію (за даними назоцитограми), а зростання шансів досягнення мінімальної кількості злущених епітеліоцитів (< 5 %) у назальному епітелії характеризувалося: ЗАР — 32,0 %, ЗВР — 52,4 % (95%ДІ: 42,2-62,5), МКХ — 1,9 (95%ДІ: 0,1-7,2) а також дозволило зменшити показники неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до дії непрямих бронхоспазмогенних чинників.

Висновки. Додавання до стандартної базисної протизапальної терапії БА інгаляцій «Ектобрісу» дозволило покращити контроль над захворюванням, зменшити показники неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до фізичного навантаження.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ектоїн.

Вступ. Бронхіальна астма впродовж останніх десятиліть набула ознак однієї з найбільш розповсюджених форм хронічної патології дитячого віку [14]. Попри масштабні та поглиблені та скоординовані дослідження, не лише окремі, але й численні аспекти даної патології, залишаються невирішеними як з практичної, так і з наукової точки зору. До таких достеменно нерозв'язаних епіфеноменів астми відносять, зокрема, невід'ємний її атрибут як гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

Гіперсприйнятливості дихальних шляхів (ГСДШ) — це стан, котрий характеризується підвищеною їх реакцією на різноманітні стимули, які призводять до обструкції бронхів при потужності впливу, що не викликає подібної реакції у більшості здорових осіб [8, 13]. Умовно виділяють специфічну (до алергенів) та неспецифічну (до різних хімічних, фізичних та фармакологічних подразників) гіперсприйнятливості. Гіперсприйнятливості бронхів є настільки характерною для хворих на БА, що входить до визначення даного захворювання.

Проте наразі має місце певна нечіткість уявлень стосовно даного феномену, яка знаходить своє відображення у різноманітних термінах. Так, поряд з найбільш часто живим терміном «гіперсприйнятливості дихальних

шляхів» (ГСДШ) та його синонімом «гіперсприйнятливості бронхів» (ГСБ), доволі часто використовуються також інші терміни, зокрема, «гіперчутливість», «гіперреактивність», «гіпервідповідь» дихальних шляхів (бронхів). Хоча під «чутливістю» у суворому розумінні слова розуміють порогову дозу речовини, котра знижує питому бронхіальну прохідність на 20 %, а під «реактивністю» — кут нахилу кривої «доза-ефект», численні автори все ж використовують ці терміни як синоніми «гіперсприйнятливості».

Для вивчення ГСДШ у дитячому віці використовуються бронхопровокаційні тести з інгаляціями різних подразників, котрі поділяють на прямі (гістамін, метахолін) і непрямі (неізотонічні аерозолі, фізичне навантаження, холодне та сухе повітря, ізокапічна гіпервентиляція, аденозин, брадикінін). Прямі стимули викликають безпосередній спазм бронхіальних м'язів (гістамін, метахолін), а непрямі стимули (фізичне навантаження, холодне повітря, гіпертонічні розчини, аденозин) опосередковано викликають бронхоспазм шляхом активації опасистих клітин та епітелію судин, виділення медіаторів запалення і вмикання нейрогенних механізмів [20].

Оскільки фармакологічні провокаційні проби з гістаміном та метахоліном є більш стандартизованими, ніж непрямі інгаляційні тести, вони частіше використовуються для клініч-

них і епідеміологічних досліджень, оскільки володіють більшою чутливістю, а проба з фізичним навантаженням — більшою специфічністю. Зазвичай для цих досліджень використовують концентрації (дозы) вказаних фармакологічних подразників, які знижують $ОФВ_1$ до 20 % від вихідної ($РС_{20H}$, PD_{20H}). Так, проведене у попередні роки на нашій кафедрі дослідження, до якого було залучено 111 хворих на БА дітей, середній вік — 12,4 роки (95% ДІ 11,9-13,0), середня тривалість захворювання — 6,3 роки (95% ДІ 5,6-7,0)) показало, що при розподілі за тяжкістю персистування астми у хворих (легка-середньотяжка-тяжка) на рівні 17,1 % — 45,9 % — 37,0 % відповідно, високий ступінь ГСДШ до гістаміну (менше 0,5 мг/мл) виявлений у (47,7 ± 4,8) % дітей, помірна гіперчутливість (0,5-2,0 мг/мл) — у (28,0 ± 4,3) % хворих, а відносно низька (більше 2,0 мг/мл) — у (24,3 ± 4,2) % спостережень. При цьому низька лабільність бронхів (менше 15 %) у провокаційній пробі з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією салбутамолу відзначена у (36,0 ± 4,6) % дітей, помірна (15-29 %) — у (41,4 ± 4,7) % випадків, а висока (більше 30 %) — у (22,6 ± 4,0) % спостережень [1].

Попри те, що ГСДШ зазвичай асоціює з їх хронічним запаленням та атопією, взаємозв'язок даних характерних епіфеноменів БА починають осмислювати лише останнім часом. Хронічне алергічне запалення підвищує сприйнятливості та реактивності дихальних шляхів, що проявляється повторюваними епізодами хрипів, утруднення дихання, кашлю та стисненням у грудній клітці. Запалення супроводжується набряком слизової, призводить до посиленого ангиогенезу з розширенням судин і застійними явищами, а також гіпертрофії та гіперплазії гладкої мускулатури, потовщенню ретикулярної базальної мембрани, що сприяє потовщенню бронхіальної стінки, обмеженню повітряного потоку, тобто розвитку ремоделінгу. Запалення характеризується змінами респіраторного епітелію [5] асоціюється із дисфункцією рецепторів епідермального фактору росту (EGFR), порушуючи їх регуляторну функцію і підтримання нормальних процесів реепітелізації [4]. Не дивлячись на невирішеність питання про взаємодію алергічного запалення та ГСДШ у розвитку БА, отримані дані дають можливість не тільки використати більш диференційований підхід до проведення протизапального лікування осіб з астмою, але й дозволяють розробляти нові напрямки в їх терапії. При оцінці ефективності протизапального лікування БА слід брати до уваги, що інгаляційні глюкокортикостероїди, мабуть, здатні дозозалежно зменшувати лише ту складову ГСДШ, котра зумовлена хронічним запаленням бронхів; а захист епітелію від впливу алергенів та інших чинників, які виступають тригерами нападів [9], на сьогодні видається перспективним напрямком у лікуванні та профілактиці загострень захворювання.

Екстремоліт ектоїн є одним із таких перспективних, альтернативних, нефармакологічних варіантів лікування пацієнтів з алергічними захворюваннями респіраторної

системи. Ектоїн — це осмоліт з низькою молекулярною масою, який утворюється екстремофільними бактеріями і захищає біологічні молекули від зовнішніх впливів, таких як екстремальна температура, тиск, концентрація солі та ультрафіолетове випромінювання. Він захищає макромолекули, призводить до стабілізації нативної форми білків та збільшення текучості ліпідних мембран [10], що призводить до підвищення стійкості мембранного бар'єру до різних стресових факторів. Ектоїн є сумісною розчиною речовиною, яка має властивості захисту мембрани та зменшення запалення. Згідно сучасних даних, він представляє альтернативний варіант немедикаментозного лікування алергопатології. Так, клінічну ефективність ектоїну дослідники підтвердили у лікуванні алергічного риніту [22], оскільки ектоїн викликав клінічно значуще покращення симптомів алергічного риносинуситу порівняно до плацебо. Пастилки Ектоїн® у багатоцентровому, проспективному, рандомізованому, контрольованому дослідженні продемонстрували ефективність в усунненні алергічних орофарингеальних симптомів при алергічному риніті та визнані безпечним і ефективним нефармакологічним варіантом його лікування [15].

Виходячи з цього, представлялося доцільним вивчити ефективність і безпечність препарату, що містить ектоїн (перший в Україні респіраторний цитопротектор «Ектобріс») у лікуванні хворих на БА дітей шкільного віку.

Мета роботи: покращити результати лікувально-профілактичних заходів при бронхіальній астмі у дітей шляхом доповнення комплексу базисної терапії інгаляційним введенням препарату ектоїну («Ектобріс»).

Матеріал і методи дослідження. В умовах ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» проведено комплексне обстеження в міжприступному періоді 78 дітей шкільного віку, хворих на БА. Методом випадкової вибірки дітей розподілила на дві клінічні групи порівняння. Першу (I) групу сформувавши 47 дітей, які отримували стандартне базисне лікування з приводу БА. До складу II групи увійшов 31 хворий на БА, до складу базисної терапії якого додавали інгаляційний препарат «Ектобріс» (по 2,5 мл в контейнерах для небулізації 2 рази/день впродовж 10 днів). Для оцінки ефективності запропонованого лікування оцінювали динаміку клінічних змін з оцінкою тяжкості персистування та контрольованості симптомів з використанням опитувальника АСТ (Asthma Control Test) для дітей до 11 років та 12 років і старше [17]. Загальна сума балів, що перевищувала 20, свідчила про повний контроль, від 16 до 19 балів — про частковий контроль, 15 і менше балів — про відсутність контролю над захворюванням.

Для визначення гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних стимулів застосовувалася проба з фізичним навантаженням (дозований біг) із наступною інгаляцією бронходилататорів (200 мкг салбутамолу) [23]. При цьому лабільність дихальних шляхів за даними форсованого видиху на першій секунді ($ОФВ_1$) оцінювали

за допомогою «показника лабільності бронхів» (ПЛБ), що є сумою величин індексу бронхоспазму (ІБС, %) та індексу бронходиляції (ІБД, %).

Для дослідження характеру та виразності пізньої фази алергічного запалення дихальних шляхів вивчали склад риноцитограми [11] на підставі цитологічного аналізу [6] з фарбуванням назального мазка-відбитка гематоксиліном і еозином. Виходили з того, що еозинофільна інфільтрація слизової та/або накопичення цих ефекторних гранулоцитів у дихальних шляхах вважається корисним біомаркером алергічної астми [7, 19]. Цитологічне дослідження відбитку слизової верхніх дихальних шляхів обрано через наявність певного обмеження щодо використання з цією метою мокротиння через технічні труднощі з його отриманням, особливо у поза приступному періоді [24].

Діагноз і тяжкість персистенції астми у дітей груп порівняння визначали згідно сучасних критеріїв і настанов [2], а одним із критеріїв залучення у дослідження була тривалість захворювання, що перевищувала 2 роки.

Загальна характеристика хворих, які увійшли до груп порівняння, наведена у таблиці 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих

Групи	Середній вік, роки	Частка хлопчиків, %	Частка хворих на БА, %	Частка хворих на БА+АР, %
I група	12,2 ± 0,5	78,7	42,6	57,4
II група	11,7 ± 0,6	67,7	35,5	64,5
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка: p — критерій Ст'юдента; БА — бронхіальна астма; АР — алергічний риніт.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Statistica 8,0 StatSoft Inc. Отримані результати дослідження аналізували методом біостатистики та клінічної епідеміології з використанням при нормальному розподілі параметричного аналізу, а в малих вибірках — непараметричних методів обчислення. Кількісні ознаки наведені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє арифметичне \pm середньоквадратичне відхилення). Ефективність запропонованого лікування визначали за зростанням показників абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР) позитивної події, а також мінімальною кількістю хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ).

Дослідження проведене з дотриманням вимог нормативно-правової бази з біоетики: Женевської та Гельсінської декларацій (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1994, 2000, 2008), Міжнародного Кодексу медичної етики, Міжнародного Керівництва СІОМС (1993 р.). На участь дитини у дослідженні отримували інформовану згоду батьків або опікунів.

Результати та обговорення. При проведенні на початку дослідження порівняльного аналізу щодо особливостей персистенції астми у дітей груп порівняння нами не встановлено значущих розбіжностей. На рис. 1

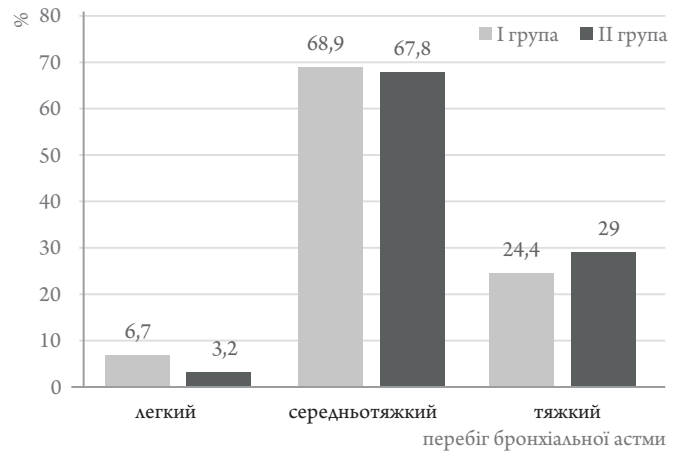


Рис. 1. Розподіл тяжкості персистувального перебігу бронхіальної астми у дітей груп порівняння.

наведений розподіл тяжкості перебігу астми у дітей клінічних груп порівняння, визначеної на початку дослідження.

По завершенні курсу лікування через 3 місяці періоду клінічного благополуччя у групах порівняння за допомогою опитувальника АСТ для дітей до 12 років та старше 12 років оцінювали стан контролю захворювання, результати якого порівняно з вихідними даними наведені на рис. 2.

Згідно наведених даних, у II групі хворих на астму дітей, які в комплексному базисному лікуванні отримували інгаляції «Ектобрісу», відбулося збільшення середнього балу за опитувальником АСТ, що свідчило про покращення контролю захворювання. Так, шанси утримати контроль захворювання з оцінкою за АСТ ≥ 19 балів у дітей віком до 12 років порівняно до однолітків I групи становили: зростання абсолютного ризику (ЗАР) — 53,8 %, зростання відносного ризику (ЗВР) — 69,9 % (95%ДІ: 59,9-78,7) при мінімальній кількості хворих (МКХ) — 1,4 (95%ДІ: 0,04-6,5). Збільшення шансів даної події у представників II групи віком старше 12 років

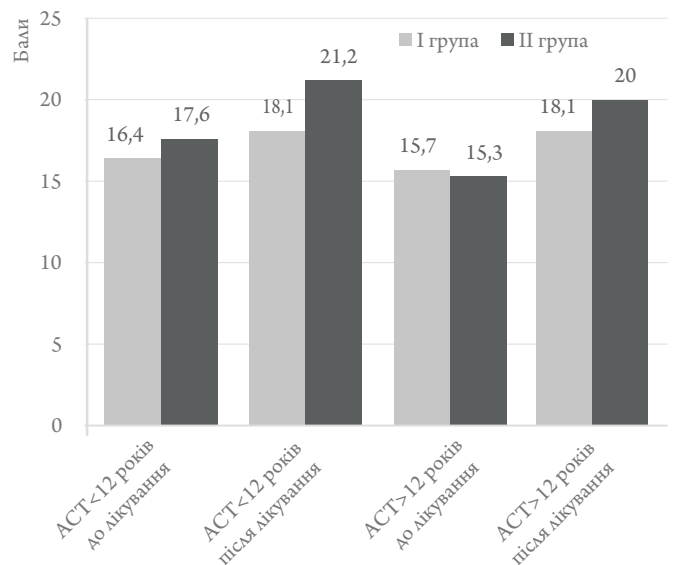


Рис. 2. Оцінка контрольованості бронхіальної астми за АСТ-опитувальником у пацієнтів груп порівняння в динаміці лікування.

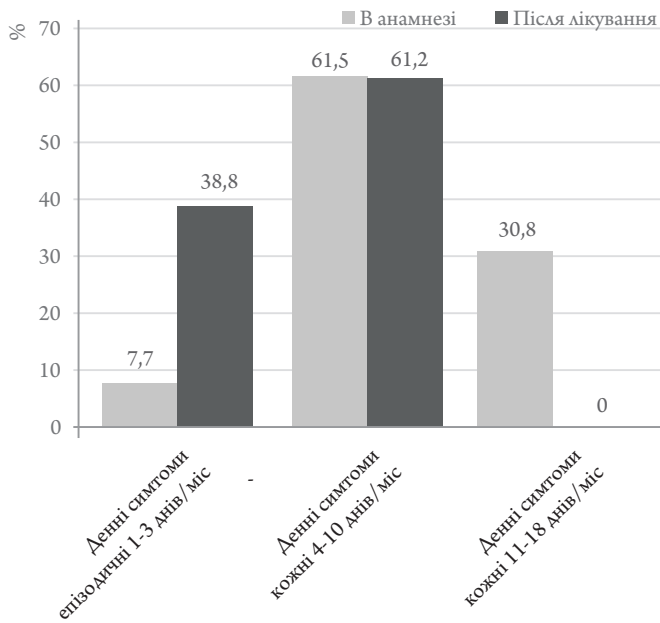


Рис. 3. Вплив «Ектобрису» на частоту денних симптомів астми у дітей віком до 12 років порівняно до анамнестичних даних.

відносно однолітків I групи становили: ЗАР — 66,6 %, ЗВР — 83,2 % (95%ДІ: 74,4-90,0) при МКХ — 1,2 (95%ДІ: 0,03-5,9). Таким чином, практично у кожного хворого на тлі прийому «Ектобрису» досягалося покращення контролю над симптомами астми. Так, на рис. 3 наведений порівняльний розподіл за частотою денних симптомів БА у дітей II груп до та після проведеного курсу базисного лікування з додаванням «Ектобрису».

Під впливом комплексної базисної терапії з додаванням «Ектобрису» серед дітей II групи віком менше 12 років у 5 разів зросла частка випадків винятково епізодичних денних симптомів, натомість, часті денні симптоми по завершенню курсу базисної терапії не реєструвалися взагалі. Аналогічні позитивні зміни відбулися і серед

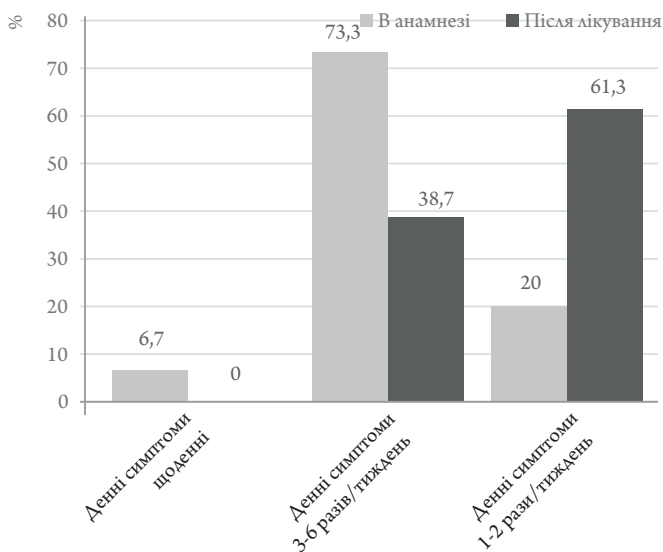


Рис. 4. Вплив Ектобрису на частоту денних симптомів астми у дітей віком старше 12 років порівняно до анамнестичних даних.

школярів віком старше 12 років на тлі додавання «Ектобрису» до комплексу базисної терапії (рис. 4).

Представлені клінічні дані свідчать про те, що під впливом базисного лікування із додаванням інгаляцій «Ектобрису» серед хворих віком старше 12 років у 3 рази зросла частка реєстрації винятково епізодичних денних симптомів БА, а щоденні симптоми у даних хворих по завершенню курсу лікування не реєструвалися взагалі.

З метою вивчення особливостей впливу інгаляцій «Ектобрису» в комплексному базисному лікуванні дітей шкільного віку, хворих на БА, зокрема, із окремим її фенотипами (еозинофільний, нееозинофільний/нейтрофільний) [3], нами проведено цитологічне дослідження мазка-відбитка зі слизової носа (риноцитограма, назоцитограма) на початку і по завершенню курсу лікування дітей II групи (рис. 5). Даний метод дослідження виявився доволі інформативним [18] та дозволив дійти висновку, що під впливом запропонованого комплексного лікування із додаванням інгаляцій «Ектобрису» відносний вміст нейтрофілів у назальному секреті досягнув нормальних показників та зменшився відносний вміст еозинофілів. У дослідження останніх років уміст назальних еозинофілів 20 % визнається дискримінаційної точкою та найбільш надійним біологічним маркером атопії, який дозволяє прогнозувати відповідь на стероїдну терапію з 94 % чутливістю та 77 % специфічністю [21]. З огляду на дані досліджень, які свідчать про гіршу відповідь на стероїдну терапію пацієнтів із неатопічним фенотипом запалення слизової оболонки дихальних шляхів, зумовленим інфільтрацією нейтрофілами [16], отримані результати представляються особливо цінними стосовно перспектив використання інгаляцій «Ектобрису» в лікуванні дітей із нееозинофільним/нейтрофільним фенотипом БА [25].

Вивчено вплив доповнення базисної терапії інгаляціями «Ектобрису» на десквамацію епітелію слизових оболонок дихальних шляхів. Показано, що використання 10-денного курсу інгаляцій супроводжувалося змен-

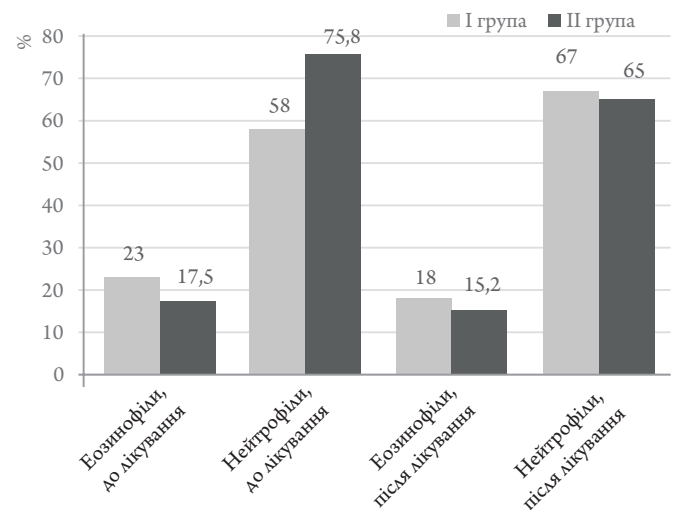


Рис. 5. Вміст гранулоцитів у слизовій носі (назоцитограма) в динаміці лікування.

шенням запальної десквамації епітелію (за даними назоцитограми), а зростання шансів досягнення мінімальної кількості злущених епітеліоцитів (< 5 %) у назальному епітелії) характеризувалося: ЗАР — 32,0 %, ЗВР — 52,4 % (95%ДІ: 42,2-62,5), МКХ — 1,9 (95%ДІ: 0,1-7,2). Отже, одержані дані дозволяють констатувати, що запропоноване лікування у кожного другого хворого дозволило значно зменшити виразність десквамації епітеліоцитів, зумовленої хронічним алергічним запаленням.

Важливим представлявся аналіз змін у показниках ГСАШ до бронхопровокаційної проби з дозованим фізичним навантаженням і наступною інгаляцією 200 мкг сальбутамолу (табл. 2).

Таблиця 2. Показники лабільності бронхів у відповідь на фізичне навантаження в динаміці лікування із використанням «Ектобрису»

Динаміка показників	Індекс бронхоспазму, (різниця ОФВ ₁),%	Індекс бронходилатції, (різниця ОФВ ₁),%
Обстеження в анамнезі	9,0	20,5
Обстеження після курсу «Ектобрису»	6,5	16,2
p	< 0,05	< 0,05

Примітка: p — критерій Ст'юдента; ОФВ₁ — об'єм форсованого видиху на 1 секунді.

Як видно з наведених даних, додавання до стандартної базисної протизапальної терапії БА інгаляцій «Ектобрису» дозволило зменшити показники неспецифічної ГСАШ до непрямого бронхоспазмозогенного чинника — фізичного навантаження, та, в цілому, лабільність бронхів, високі показники якої, за даними досліджень,

асоціюють з тяжким персистуванням астми у дітей [12].

Насамкінець, слід зазначити високу прихильність до лікування, відсутність побічних ефектів та гарну оцінку батьками і дітьми додавання інгаляцій «Ектобрису» до стандартної базисної терапії астми.

Висновки

1. Доповнення стандартного базисного протизапального лікування препаратом ектоїну — «Ектобрисом» демонструє кращі результати в оптимізації контролю дитячої астми за наступними критеріями: у дітей віком до 12 років — ЗАР — 53,8 %, ЗВР — 69,9 %, МКХ — 1,4, а у хворих віком старше 12 років ЗАР — 66,6 %, ЗВР — 83,2 %, МКХ — 1,2.
2. Під впливом комплексного лікування із доповненням інгаляціями «Ектобрису» відбувається збільшення частки дітей у віці до 12 років з епізодичними денними симптомами астми у 5 разів та у 3 рази у дітей у віці старше 12 років, а щоденних симптомів астми у всіх обстежених не відзначається взагалі.
3. У дітей, які в складі базисної терапії астми отримували інгаляції «Ектобрису», нормалізується вміст нейтрофілів та зменшується кількість назальних еозинофілів у мазку-відбитку зі слизової носа, а також зростають шанси запалення слизової з десквамацією епітеліоцитів: ЗАР — 32,0 %, ЗВР — 52,4 %, МКХ — 1,9. (95%ДІ: 0,1-7,2).
4. Інгаляції «Ектобрису» в складі базисної протизапальної терапії добре переносяться, не викликають побічних ефектів та супроводжуються статистично достовірним зменшенням неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до фізичного навантаження, а також показників їх лабільності.

JUSTIFICATION OF RESPIRATORY CYTOPROTECTION IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

O. K. Koloskova, S. I. Tarnavska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. The aim of the study. To improve the results of treatment and prevention measures for bronchial asthma (BA) in children by supplementing the complex of basic therapy with the inhalation of the drug ectoin ("Ectobris").

Material and methods. A comprehensive clinical and paraclinical examination of 78 school-aged children with BA was conducted. 2 clinical groups were formed. The first group was formed by 47 children (average age — (12.2 ± 0.5) years, the share of boys — 78.7 %), who received standard basic treatment for BA. The II group included 31 patients with BA (average age — (11.7 ± 0.6) years, p > 0.05, the proportion of boys — 67.7 % (p > 0.05)), whose basic therapy included the inhalation drug "Ectobris" (2.5 ml in containers for nebulization 2 times/day for 10 days). The main clinical characteristics of the observation groups were comparable.

Results. We established that children with asthma who received Ectobris inhalations in complex basic treatment had an increase in the average score on the ACT questionnaire, which indicated an improvement in disease control (increase in absolute risk (AR) — 53.8 %, increase in relative risk (RR) — 69.9 % (95%CI: 59.9-78.7) with the minimum number of patients (MNP) — 1.4 (95%CI: 0.04-6.5). It was also shown that the use of the 10-day course of inhalations was accompanied by a decrease in inflammatory desquamation of the epithelium (according to nasocytogram data), and an increase in the chances of achieving the minimum number of desquamated epitheliocytes (< 5 %) in the nasal epithelium was characterized by: DAR — 32.0 %, DRR — 52, 4% (95%CI: 42.2-62.5), MNP — 1.9 (95%CI: 0.1-7.2) and also made it possible to reduce the indicators of nonspecific hypersensitivity of the respiratory tract to indirect bronchospasmogenic factors.

Conclusions. Adding "Ectobris" inhalations to the standard basic anti-inflammatory therapy of BA made it possible to improve control over the asthma, reduce indicators of non-specific hypersensitivity of the respiratory tract to physical exertion.

Key words: bronchial asthma, children, ectoine.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ажмі Мухамед Соф'єн БА. Гіперреактивність бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму (імунологічна характеристика, клінічне значення). Запорізький медичний журнал. 2005;5(32):107-108.
2. Наказ МОЗ України 23.12.2021 № 2856 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21> (дата звернення 01.03.2024).
3. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):429-440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.
4. Arteaga-Badillo DA, Portillo-Reyes J, Vargas-Mendoza N, Morales-González JA, Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, et al. Asthma: New Integrative Treatment Strategies for the Next Decades. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9):438. doi: 10.3390/medicina56090438.
5. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012;67(7):835-846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
6. Ciofalo A, Cavaliere C, Incorvaia C, Plath M, Ridolo E, Pucciarini F, et al. Diagnostic performance of nasal cytology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(5):2451-2455. doi: 10.1007/s00405-021-07044-5.
7. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835-1851. doi: 10.1111/all.13806.
8. Durán R. Pathophysiology of asthma: A current view. *Rev Col Neumol.* 2015;27:226-230.
9. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(Suppl 16):4-5, 9-32. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x.
10. Harishchandra RK, Sachan AK, Kerth A, Lentzen G, Neuhaus T, Galla HJ. Compatible solutes: ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1808(12):2830-2840. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.08.022.
11. Heffler E, Landi M, Caruso C, Fichera S, Gani F, Guida G, et al. Nasal cytology: Methodology with application to clinical practice and research. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(9):1092-1106. doi: 10.1111/cea.13207.
12. Garas M, Sazhyn S, Lekhkun G, Goncharuk R, Gorenko N. Indices of nonspecific bronchial reactivity in severe asthma phenotype determination in schoolchildren. *Wiad Lek.* 2018;71(8):1537-1540.
13. Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):181-192. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03172.x.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (last accessed 01.03.2024).
15. Khachouk R, Pieper-Fürst U, Acikel C, Kolot C, Bilstein A, Mösges R. Effectiveness of Ectoin lozenges on oropharyngeal allergic symptoms. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(1):e12095. doi: 10.1002/ct2.12095.
16. Kirtsreesakul V, Hararuk K, Leelapong J, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of nasal steroids on nonallergic rhinitis and the associated inflammatory cell phenotypes. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(5):343-349. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4234.
17. Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA. The Childhood Asthma Control Test: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:267-273.
18. Lozano NA, Saranz RJ, Lozano A, Bovina Martijena MDP, Ramirez M, Ponzio MF, et al. Análisis de la citología nasal en niños y adolescentes con rinitis [Analysis of nasal cytology in children and adolescents with rhinitis]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2017;74(2):126-133.
19. Murayama N, Murayama K. Nasal Discharge Eosinophils in Childhood Asthma Patients as a Predictive Factor for Persistent Asthma. *Mediators Inflamm.* 2018;18:256-268. doi: 10.1155/2018/2563978.
20. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):181-192. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03172.x.
21. Papadopoulou A, Lambidi S, Lagousi T, Syrrou M, Giannoula F, Staikou E, et al. Nasal eosinophilia as a preliminary discriminative biomarker of non-allergic rhinitis in every day clinical pediatric practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(4):1775-1784. doi: 10.1007/s00405-022-07704-0.
22. Salapatek AM, Werkhäuser N, Ismail B, Mösges R, Raskopf E, Bilstein A. Effects of ectoine containing nasal spray and eye drops on symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(1):120-126. doi: 10.1002/ct2.12006.
23. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1972;47:882-889.
24. Simpson JL, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):67. doi: 10.1186/s12890-016-0230-4.
25. Sydlík U, Gallitz I, Albrecht C, Abel J, Krutmann J, Unfried K. The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;80(1):29-35. doi: 10.1164/rccm.200812-1911OC.

REFERENCES

1. Ajimi Muhamed Sofen BA. Bronchial hyperreactivity in children with bronchial asthma (immunological characteristics, clinical significance). *Zaporozhye medical journal.* 2005;5(32):107-108.
2. Nakaz MOZ Ukrainy 23.12.2021 № 2856 «Pro zatverdzhennya unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoyi ta vtoryynoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Bronkhial na astma u ditey» (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.12.2021 No. 2856 «On approval of the unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care «Bronchial asthma in children»). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21> (last accessed 01.03.2024).
3. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):429-440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.
4. Arteaga-Badillo DA, Portillo-Reyes J, Vargas-Mendoza N, Morales-González JA, Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, et al. Asthma: New Integrative Treatment Strategies for the Next Decades. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9):438. doi: 10.3390/medicina56090438.
5. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012;67(7):835-846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
6. Ciofalo A, Cavaliere C, Incorvaia C, Plath M, Ridolo E, Pucciarini F, et al. Diagnostic performance of nasal cytology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(5):2451-2455. doi: 10.1007/s00405-021-07044-5.
7. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835-1851. doi: 10.1111/all.13806.
8. Durán R. Pathophysiology of asthma: A current view. *Rev Col Neumol.* 2015;27:226-230.
9. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(Suppl 16):4-5, 9-32. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x.
10. Harishchandra RK, Sachan AK, Kerth A, Lentzen G, Neuhaus T, Galla HJ. Compatible solutes: ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1808(12):2830-2840. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.08.022.
11. Heffler E, Landi M, Caruso C, Fichera S, Gani F, Guida G, et al. Nasal cytology: Methodology with application to clinical practice and research. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(9):1092-1106. doi: 10.1111/cea.13207.
12. Garas M, Sazhyn S, Lekhkun G, Goncharuk R, Gorenko N. Indices of nonspecific bronchial reactivity in severe asthma phenotype determination in schoolchildren. *Wiad Lek.* 2018;71(8):1537-1540.
13. Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):181-192. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03172.x.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (last accessed 01.03.2024).
15. Khachouk R, Pieper-Fürst U, Acikel C, Kolot C, Bilstein A, Mösges R. Effectiveness of Ectoin lozenges on oropharyngeal allergic symptoms. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(1):e12095. doi: 10.1002/ct2.12095.
16. Kirtsreesakul V, Hararuk K, Leelapong J, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of nasal steroids on nonallergic rhinitis and the associated inflammatory cell phenotypes. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(5):343-349. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4234.
17. Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA. The Childhood Asthma Control Test: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:267-273.
18. Lozano NA, Saranz RJ, Lozano A, Bovina Martijena MDP, Ramirez M, Ponzio MF, et al. Análisis de la citología nasal en niños y adolescentes con rinitis [Analysis of nasal cytology in children and adolescents with rhinitis]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2017;74(2):126-133.
19. Murayama N, Murayama K. Nasal Discharge Eosinophils in Childhood Asthma Patients as a Predictive Factor for Persistent Asthma. *Mediators Inflamm.* 2018;18:256-268. doi: 10.1155/2018/2563978.
20. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):181-192. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03172.x.
21. Papadopoulou A, Lambidi S, Lagousi T, Syrrou M, Giannoula F, Staikou E, et al. Nasal eosinophilia as a preliminary discriminative biomarker of non-allergic rhinitis in every day clinical pediatric practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(4):1775-1784. doi: 10.1007/s00405-022-07704-0.
22. Salapatek AM, Werkhäuser N, Ismail B, Mösges R, Raskopf E, Bilstein A. Effects of ectoine containing nasal spray and eye drops on symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(1):120-126. doi: 10.1002/ct2.12006.
23. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1972;47:882-889.
24. Simpson JL, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):67. doi: 10.1186/s12890-016-0230-4.
25. Sydlík U, Gallitz I, Albrecht C, Abel J, Krutmann J, Unfried K. The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;80(1):29-35. doi: 10.1164/rccm.200812-1911OC.

Цитування: Колоскова ОК, Тарнавська СІ. Обґрунтування респіраторної цитопротекції при бронхіальній астмі у дітей. Астма та алергія. 2024;2:xx-xx. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-2-xx-xx.

Cited: Koloskova OK, Tarnavska SI. Justification of respiratory cytoprotection in bronchial asthma in children. Asthma and allergy (Ukraine). 2024;2:xx-xx. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-2-xx-xx. Ukrainian.

Відомості про авторів

О. К. Колоскова*

д. мед. н., проф.,
зав. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.
м. Чернівці, вул. Руська, 207А;
koloskov.ek@gmail.com, тел. 0506553988
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>

С. І. Тарнавська

к. мед. н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету
м. Чернівці, вул. Руська, 207А;
tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua, тел. 0505643441
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>

Information about authors

O. K. Koloskova

MD PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infection Diseases of Bukovinian State Medical University.
Chernivtsi, str. Ruska, 207A

S. I. Tarnavska

PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infection Diseases of the Bukovinian State Medical University Chernivtsi, st. Ruska, 207A

Надійшла до редакції / Received: 21.02.2024 р.

Прийнято до друку/ Accepted: 22.04.2024 р.