

УДК 616.248.036-087:612.017.1

ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ТА АДАПТАЦІЙНИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В ПРОГНОЗУВАННІ ЇЇ НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО ПЕРЕБІГУ

Ю. І. Фещенко, І. Ф. Ільїнська, Л. М. Курик, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф'єва

ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Мета дослідження: удосконалення прогнозування неконтрольованої бронхіальної астми (БА) на підставі вивчення ролі імунологічних механізмів дезадаптації у зниженні контролю цієї хвороби. Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 144 хворих на БА: 22 з контрольованою БА, 63 з частково контрольованою та 59 з неконтрольованим перебігом хвороби. Визначали лейкограму, проточною цитофлюориметрією вивчали популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів, поглинальну здатність гранулоцитів та моноцитів крові, продукцію ними активних форм кисню, рівні спонтанного, активаційного та індукованого дексаметазоном апоптозу лімфоцитів. Досліджували рівні імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG, IgE), циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові. Визначали наявність та напрямок зрушень цих показників та їх частоту у хворих з різною контрольованістю БА. Результати дослідження. До патологічних були віднесені імунологічні зміни, які призводять до виникнення, підтримання та прогресування алергічного запалення при БА, а до адаптаційних — ті імунологічні зміни, які його стримують, зменшують активність запальних процесів. Було розроблено критерії цих змін та вивчено їх частоту у хворих з різною контрольованістю БА. Запропонована бальна оцінка ризику розвитку неконтрольованої БА за даними загальної імунограми при сумі до 7 балів, визначається низький ризик, при сумі балів від 8 до 12 визначається помірний ризик, і при отриманні 13 балів та вище визначається високий ризик втрати контролю хвороби. Вивчено частоту низького, помірного та високого ризику його втрати у хворих з різною контрольованістю БА. Встановлено, що низький ризик втрати контролю над БА мала третина хворих з контрольованою БА, помірний — кожен другий, а високий — лише 13,6 % пацієнтів. Висновки. Визначено критерії диференціювання адаптаційних та патологічних імунологічних механізмів при БА. Вивчена частота цих змін у хворих з контрольованою, частково контрольованою та неконтрольованою БА та доведено її зростання у пацієнтів з незадовільним контролем хвороби. До патологічних реакцій при БА відносяться лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, гранулоцитоз, нейтрофіліоз та моноцитоз, які визначають фенотип та ендотип хвороби. Зниження вмісту пан-Т-клітин, Т-хелперів, імуnoreгуляторного індексу, проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген, підвищений вміст цитотоксичних Т-клітин належать до адаптаційних реакцій Т-системи імунітету. Протилежна спрямованість змін цих показників притаманна імунопатологічним механізмам. Виразна інгібіція дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА (75 % та вище) та індукція дексаметазоном активаційного апоптозу лімфоцитів притаманні стероїдочутливим хворим на БА і відносяться до механізмів адаптації. Відсутність змін цих показників свідчать про вірогідну стероїдорезистентність. Бальна оцінка ризику втрати контролю над хворобою дозволяє своєчасно обстежити хворих на наявність резистентності до глюкокортикостероїдів та в разі необхідності провести корекцію терапії, що підвищує ефективність лікування хворих та сприяє покращенню якості їхнього життя.

Ключові слова: бронхіальна астма, контрольованість, прогнозування, критерії диференціювання адаптивних та імунопатологічних механізмів, оцінка ризику втрати контролю над хворобою.

Ю. І. Фещенко,
академік НАМН України, професор,
директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10,
e-mail: admin@ifp.kiev.ua
Астма та Алергія, 2020, № 4, С. 13–24.

Вступ

В світі нараховується близько 235 млн. хворих на бронхіальну астму (БА), і за прогнозами фахівців до 2025 р. їх кількість може сягнути 400 млн. [1]. Бронхіальна астма — хронічне генетично детерміноване захворювання, гетерогенне за своєю природою і варіабельне за перебігом. Метою лікування хворих на цю недугу є досягнення її контролю. Проте попри нові досягнення в терапії цієї хвороби, бажаний рівень контролю БА залишається невисоким, неконтрольований її перебіг мають 45,0 % пацієнтів [6, 17]. Неконтрольована БА залишається однією з найгостріших медико-соціальних проблем охорони здоров'я в усьому світі, що пов'язано зі значною інвалідизацією, частими важкими загостреннями, які потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії та/або у профільних відділеннях стаціонарів, високим ризиком смерті хворих, а також значними економічними витратами державних (близько 80,0 % усіх затрат, призначених на лікування БА в цілому) і приватних коштів [1, 14].

Відомо, що в основі патогенезу БА лежать імунологічні механізми [3, 14, 15, 17]. Саме вони відповідають за ініціацію, розвиток та персистенцію алергічного запалення у дихальних шляхах, а їх різноманіття та виразність формують різні варіанти перебігу хвороби — її фенотип/ендотип, тяжкість, контрольованість, частоту загострень тощо. Тому з'ясування наявності та характеру імунологічних розладів у хворих на БА, особливостей імунорегуляції та функціонування залучених у ці процеси клітин адаптивного імунітету й неспецифічної резистентності, гуморальних факторів, а також диференціювання патологічних та адаптивних імунологічних механізмів мають важливе значення для прогнозування неконтрольованого перебігу БА, що дає можливість своєчасно провести корекцію терапії у кожного конкретного хворого.

Метою цієї роботи було удосконалення прогнозування неконтрольованості перебігу БА на підставі вивчення ролі імунологічних механізмів дезадаптації у зниженні контролю цієї хвороби.

Для цього визначались критерії та частота адаптаційних та патологічних дезадаптаційних імунологічних реакцій із оцінкою ризику втрати контролю над БА за даними імунологічного обстеження пацієнтів з різною її контрольованістю.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження проводились на базі відділення пульмонології та відділення бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз, клініко-біохімічної лабораторії та лабораторії клінічної імунології Державної установи «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Об'єктом дослідження були хворі на БА з різною її контрольованістю. Для оцінки контрольованості та тяжкості БА користувалися критеріями, які засновані на міжнародних рекомендаціях (GINA,

2014–2018) та наведені в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» [17, 18, 19]. В дослідження включали осіб лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень. Критерії включення у дослідження: чоловіки та жінки у віці від 18 до 75 років; наявність БА (з контрольованим, частково контрольованим та неконтрольованим її перебігом); можливість та бажання пацієнта брати участь у цих дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди з підписом пацієнта. До критеріїв виключення пацієнтів віднесені: наявність у хворого інших тяжких захворювань (туберкульозу, СНІДу, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності та ін.), які суттєво впливають на його стан, клінічні та імунологічні показники, вагітність, а також прохання пацієнта про його відсторонення від дослідження.

Всього було обстежено 144 хворих на БА в фазі ремісії. У групу хворих з контрольованою БА було включено 22 особи, у тому числі 2 (9,1 %) чоловіків та 20 жінок (90,9 %). Більшість хворих цієї групи були працездатного віку: шестеро (27,2 %) у віці 30 років та молодше, восьмеро (36,4 %) віком 30–50 років і ще 8 пацієнтів (36,4 %) — 51–70 років. Середній вік цих хворих складав $(45,2 \pm 3,6)$ років. У групі з контрольованою БА її легкий перебіг було визначено у 12 (54,5 %) пацієнтів, а у решти 10 хворих (45,5 %) була встановлена середня тяжкість хвороби.

Група хворих з частково контрольованою БА складалася з 63 пацієнтів: 20 (31,7 %) чоловіків та 43 (68,3 %) жінок. Серед них десятеро (15,9 %) були віком 30 років та молодші, 24 (38,1 %) пацієнти — 31–50 років, 28 (44,4 %) хворих мали вік від 51 року до 70 років, й тільки 1 особа з цієї групи була старша за 70 років. Середній вік хворих у цій групі складав $(47,6 \pm 1,7)$ років. У групі з частково контрольованою БА її легкий перебіг було визначено у 10 (15,9 %) пацієнтів, БА середньої тяжкості — у 47 (74,6 %) хворих та у 6-ти (9,3 %) випадках хвороба мала тяжкий перебіг. До групи з неконтрольованою БА було включено 59 хворих: 15 чоловіків (25,4 %) та 44 жінки (74,6 %). Серед них п'ятеро (8,5 %) були віком 30 років та молодші, 21 хворий (35,5 %) віком 31–50 років, 28 (47,5 %) хворих мали вік від 51 до 70 років, й п'ятеро осіб з цієї групи були старші за 70 років. Середній вік хворих у цій групі складав $(51,4 \pm 1,9)$ років. Легкий перебіг неконтрольованої БА було визначено у 6 (10,2 %) хворих, у 26 (44,1 %) відзначалася БА середньої тяжкості, тяжку неконтрольовану БА було діагностовано у 27 (45,8 %) пацієнтів. Контрольну групу склали 36 волонтерів без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології (донорів крові), серед яких було 23 (63,9 %) чоловіків та 13 (36,1 %) жінок віком від 19 до 57 років, їх середній вік складав $(45,7 \pm 2,5)$ років. Для оцінки контрольованості та тяжкості БА користувалися критеріями, які засновані на міжнародних рекомендаціях (GINA, 2014, 2018) [1, 18, 19, 20], та наведені в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціа-

лізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» [6]: за даними опитувальників АСТ та ACQ-5, показниками функції зовнішнього дихання (об'єм форсованого видиху за 1 сек. (ОФВ₁)), частотою загострень БА та госпіталізацій з цього приводу за попередній рік, потребою в β_2 -агоністах короткої дії, обсягом терапії, що проводилася, тощо [6].

Усім хворим проводили оцінку функції зовнішнього дихання з дослідженням швидкісних показників за петлею «потік-об'єм» у динаміці, провокаційних тестів з гістаміном, фізичним навантаженням, бронхоконстрикторного тесту (непрямого тесту з манітолом чи прямого тесту з метахоліном), тест-терапію (тест-«удар») глюкокортикостероїдам (ГКС), а за необхідності — рентгенографію легень та ін. Результати цих обстежень також використовували для визначення тяжкості БА [5, 10, 11].

При імунологічному обстеженні хворих визначали лейкограму: загальну кількість лейкоцитів крові з підрахуванням вмісту лімфоцитів (Лф), моноцитів (Мц) та гранулоцитів (Гр), у т.ч. нейтрофілів (Нф) та еозинофілів у периферійній крові (ПК), оцінювали функціональний стан Т- і В-систем імунітету, природних кілерів та циркулюючих моноцитів і гранулоцитів. Оцінювали спонтанний та активаційний апоптоз Лф. Виявлення стероїдорезистентності *in vitro* здійснювали за зниженням або відсутністю інгібіції дексаметазоном індукованої фітогемаглютиніном (ФГА) проліферації Лф та індукції дексаметазоном активаційного апоптозу цих клітин¹.

Відносний вміст Т-лімфоцитів, їх основних субпопуляцій та В-лімфоцитів визначали на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur (Канада) шляхом фенотипування лімфоцитів моноклональними антитілами (BECKMAN COULTER, США) до поверхневих мембранних диференціувальних антигенів (CD): CD3⁺19⁻ (пан Т-клітини), CD4⁺8⁻ (Т-хелпери/індуктори), CD4⁺8⁺ (цитотоксичні Т-лімфоцити), CD3⁺16⁺ (натуральні кілери), CD3⁺19⁺ (В-клітини) [7, 8]. Для виявлення дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій Т-клітин розраховували імунорегуляторний індекс (IPI) — співвідношення кількості CD4⁺8⁻ Лф та CD4⁺8⁺ Лф. Для обчислення абсолютного вмісту в ПК окремих популяцій Лф користувалися показниками лейкограми, визначеними на гематологічному аналізаторі ABX-miscros 60 (Франція). Проліферативну активність Лф та вплив на неї дексаметазону оцінювали в культурах цільної крові в реакції бластної трансформації цих клітин (РБТЛ) з морфологічним обліком результатів [8, 9]. Функціонування В-клітин характеризували за рівнями імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, та Е у ПК, який визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Київ, Україна). Рівні середньо-молекулярних циркулюючих імунних

комплексів (ЦІК) оцінювали у тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Київ, Україна) і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США) згідно інструкції до набору. Функціонування фагоцитуючих клітин ПК (М та Гр) характеризували за їх здатністю до поглинання тест-об'єктів, мічених флюорохромами, та рівнями продукції активних форм кисню, які оцінювали методом проточної цитофлюориметрії [8]. Визначення апоптозу Лф проводили шляхом інкубації аліквот цільної гепаринізованої крові у поживному середовищі RPMI 1640 з L-глутаміном, NEPER (Gibco™) і гентаміцином (KRKA, Словенія), без будь-яких додаткових речовин для визначення спонтанного апоптозу Лф, у присутності ФГА (12,5 мг/мл) для визначення активаційного апоптозу Лф та у присутності ФГА та дексаметазону (0,4 мкг/мл) для визначення апоптозу Лф, індукованого ГКС. Для цього інкубацію 100 мкл гепаринізованої цільної крові проводили в 5,0 мл повного поживного середовища (середовище 199 з сироваткою крупної рогатої худоби та антибіотиками) протягом 5 діб при 37° С: без додавання будь-яких стимуляторів проліферації (спонтанна проліферація), у присутності стандартного Т-клітинного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА) у дозі 40 мкг/мл та у присутності ФГА з дексаметазоном (ДМ) у дозі 0,4 мкг/мл. По завершенні інкубації видаляли надсадкову рідину, осаді обробляли оцтовою кислотою (5 мл 10 % розчину), центрифугували 5 хвилин при 1500 об/хв., переносили їх на предметні скельця, фіксували метанолом та проводили фарбування за Романовським-Гімза. В кожному препараті підраховували по 300 Лф, у т.ч. з бластною морфологією та розраховували відсоток останніх [10, 18]. Для виявлення стероїдної резистентності / стероїдної чутливості Лф розраховували індекс інгібіції / індукції дексаметазоном активаційного апоптозу цих клітин за формулою, і при значенні індексу інгібіції активаційного апоптозу Лф 1,0 та менше визначали стероїдорезистентність, а при значенні індексу індукції активаційного апоптозу Лф понад 1,0 визначали чутливість цих клітин до ГКС [11].

Результати досліджень зберігалися на паперовому та електронному носіях. Математична обробка отриманих даних проводилася за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках із нормальним розподілом використовувався двосторонній t-критерій Ст'юдента (для залежних та незалежних вибірок). При аналізі індивідуальних змін досліджуваних показників було застосовано метод альтернативного варіювання [12].

Результати та їх обговорення

До патологічних були віднесені такі імунологічні зміни, які призводять до виникнення, підтримання

¹ Автори висловлюють щире подяку співробітникам лабораторії клінічної імунології за надані ними дані.

та прогресування алергічного запалення при БА, а до адаптаційних — ті імунологічні зміни, які його стримують, зменшують активність запальних процесів (рис. 1). Критерії диференціювання патологічних імунологічних реакцій та їх частота у хворих з різною контрольною БА наведені у табл. 1. Як свідчать представлені дані, лейкоцитоз, який виникає при запальному процесі, було встановлено у третини хворих з контрольною БА, у 25,4 % з частково контрольною та у 18,6 % пацієнтів з неконтрольною астмою.

Лімфоцитоз, який свідчить про хронізацію запалення, мав місце однаково часто у хворих на БА незалежно від її контрольності: — практично у кожного 3-го. Гранулоцитоз спостерігався при контрольованій БА у 11,1 % пацієнтів, при частково контрольованій БА у 27,0 % ($p < 0,05$) та у 18,6 % хворих при неконтрольованій. Еозинофілію, яка є ознакою еозинофільної алергічної БА, було встановлено у 44,4 %, 57,1 % та 61,0 % осіб з контрольною, частково контрольною та неконтрольною БА, відповідно. Нейтрофіліоз, який притаманний нейтрофільному та змішаному фенотипам БА, а також при бактеріальному загостренні хвороби, мав

місце у групі пацієнтів з контрольною БА лише у поодиноких випадках, у 41,3 % хворих з частково контрольованим її перебігом ($p < 0,05$) й у 18,6 % хворих з неконтрольованою БА ($p < 0,05$). Така ж була і частота збільшення вмісту МЦ у крові обстежених пацієнтів: при контрольованій БА: моноцитоз був зафіксований тільки у двох випадках (11,1 %) контрольованої БА, у 57,4 % пацієнтів з її частковим контролем ($p < 0,05$) та у 25,4 % хворих з неконтрольованим перебігом хвороби ($p < 0,05$).

Зростання вмісту пан-Т-клітин було виявлене однаково часто у всіх трьох групах. Збільшення вмісту Т-хелперів мало місце тільки у пацієнтів з незадовільним контролем хвороби (у 20,6 % та 16,9 % при частково контрольованій та неконтрольованій БА, відповідно). Зниження вмісту цитотоксичних Т-клітин було знайдене при частково контрольованій і неконтрольованій БА у 28,6 % та у 45,8 %, відповідно ($p < 0,05$). Зростання ІРІ було зафіксоване при контрольованій та частково контрольованій БА у 11,1 % та 12,7 % випадків, відповідно, а при неконтрольованій — у двічі частіше: у 25,4 % хворих ($p < 0,05$). Посилення проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА відбувалося у незначній кількості пацієнтів усіх трьох груп.

Таблиця 1. Критерії диференціювання патологічних імунологічних реакцій при бронхіальній астмі та частота їх визначення у хворих з різною контрольною хвороби

Показники та напрямки їх змін	Референтні значення	Хворі на бронхіальну астму					
		Контрольовану (n = 22)		Частково контрольовану (n = 63)		Неконтрольовану (n = 59)	
		n ¹	% ± m	n ¹	% ± m	n ¹	% ± m
Лейкоцитоз	≥ 10,0 (10 ⁹ /л)	7	33,3 ± 10,0	16	25,4 ± 5,5	11	18,6 ± 4,2
Лімфоцитоз	≥ 4,0 (10 ⁹ /л)	7	33,3 ± 10,0	20	31,7 ± 5,9	15	25,4 ± 6,4
Еозинофілія	≥ 0,20 (10 ⁹ /л)	10	44,4 ± 10,6	36	57,1 ± 6,2	36	61,0 ± 6,5
Гранулоцитоз	≥ 6,00 (10 ⁹ /л)	2	11,1 ± 6,7	17	27,0 ± 5,6	11	18,6 ± 4,2
Нейтрофіліоз	≥ 4,65 (10 ⁹ /л)	2	11,1 ± 6,7	26	41,3 ± 6,2 [#]	11	18,6 ± 4,2 [*]
Моноцитоз	≥ 0,80 (10 ⁹ /л)	2	11,1 ± 6,7	36	57,1 ± 6,2 [#]	15	25,4 ± 6,5 ^{**}
↑ пан-Т-клітин	≥ 1,90 (10 ⁹ /л)	5	22,2 ± 8,9	13	20,6 ± 5,1	16	27,1 ± 4,2
↑ Т-хелперів	≥ 1,30 (10 ⁹ /л)	0	0,0	13	20,6 ± 5,1	10	16,9 ± 6,5
↓ R цитотоксичних Т-Лф	≤ 0,90 (10 ⁹ /л)	0	0,0	18	28,6 ± 5,7 [#]	27	45,8 ± 5,8 ^{**}
↑ імунорегуляторного індексу	≥ 2,5 (у.о.)	2	11,1 ± 6,7	8	12,7 ± 4,2	15	25,4 ± 5,7 [#]
↑ РБТЛ з ФГА	≥ 0,70 (%)	2	11,1 ± 6,7	11	17,5 ± 4,8	7	11,9 ± 4,2
↑ РБТЛ з дексаметазоном (індекс інгібіції)	≥ 0,75 (у.о.)	4	18,2 ± 8,2	17	27,0 ± 5,6	18	30,4 ± 5,8
В-клітин	≥ 0,40 (10 ⁹ /л)	20	88,9 ± 6,7	43	68,3 ± 5,9	35	59,3 ± 6,4 [#]
↑ рівнів Ig E	≥ 121,0 (МО/мл)	7	33,3 ± 10,0	8	12,7 ± 4,2 [#]	32	54,8 ± 5,8 ^{**}
↓ рівнів Ig A	≤ 1,0 (г/л)	5	22,2 ± 8,9	11	17,5 ± 4,8	7	11,9 ± 4,2
↑ рівнів середньо-молекулярних ЦІК	≥ 66,0 (у.о.)	5	22,2 ± 8,9	11	17,5 ± 4,8	8	13,6 ± 4,3
↓ НК-клітин	≤ 0,20 (10 ⁹ /л)	17	88,9 ± 6,7	4	6,3 ± 3,1 [#]	28	47,5 ± 6,5 ^{**}
↓ поглинальної здатності гранулоцитів	≤ 2,08 (10 ⁹ /л)	22	100,0	33	52,4 ± 6,3 [#]	43	72,9 ± 5,8 [*]
↓ поглинальної здатності моноцитів	≤ 0,14 (10 ⁹ /л)	17	77,8 ± 8,9	48	76,2 ± 5,4	49	83,1 ± 4,9
↑ продукції активних форм кисню гранулоцитами (у.о.)	≥ 27,1 (у.о.)	17	77,8 ± 8,9	56	88,9 ± 4,0	31	52,5 ± 6,5 ^{**}
↑ продукції активних форм кисню моноцитами	≥ 20,3 (у.о.)	16	86,4 ± 7,3	42	66,7 ± 6,1	31	52,5 ± 6,5 [*]

Примітки: [#] — достовірність різниці показника у порівнянні з показником групи хворих на контрольовану БА статистично підтверджено ($p < 0,05$);
 2. ^{*} — достовірність різниці показника у порівнянні з показником групи хворих на частково контрольовану БА статистично підтверджено ($p < 0,05$);
 3. ↑, ↓ — зростання, зменшення показника.

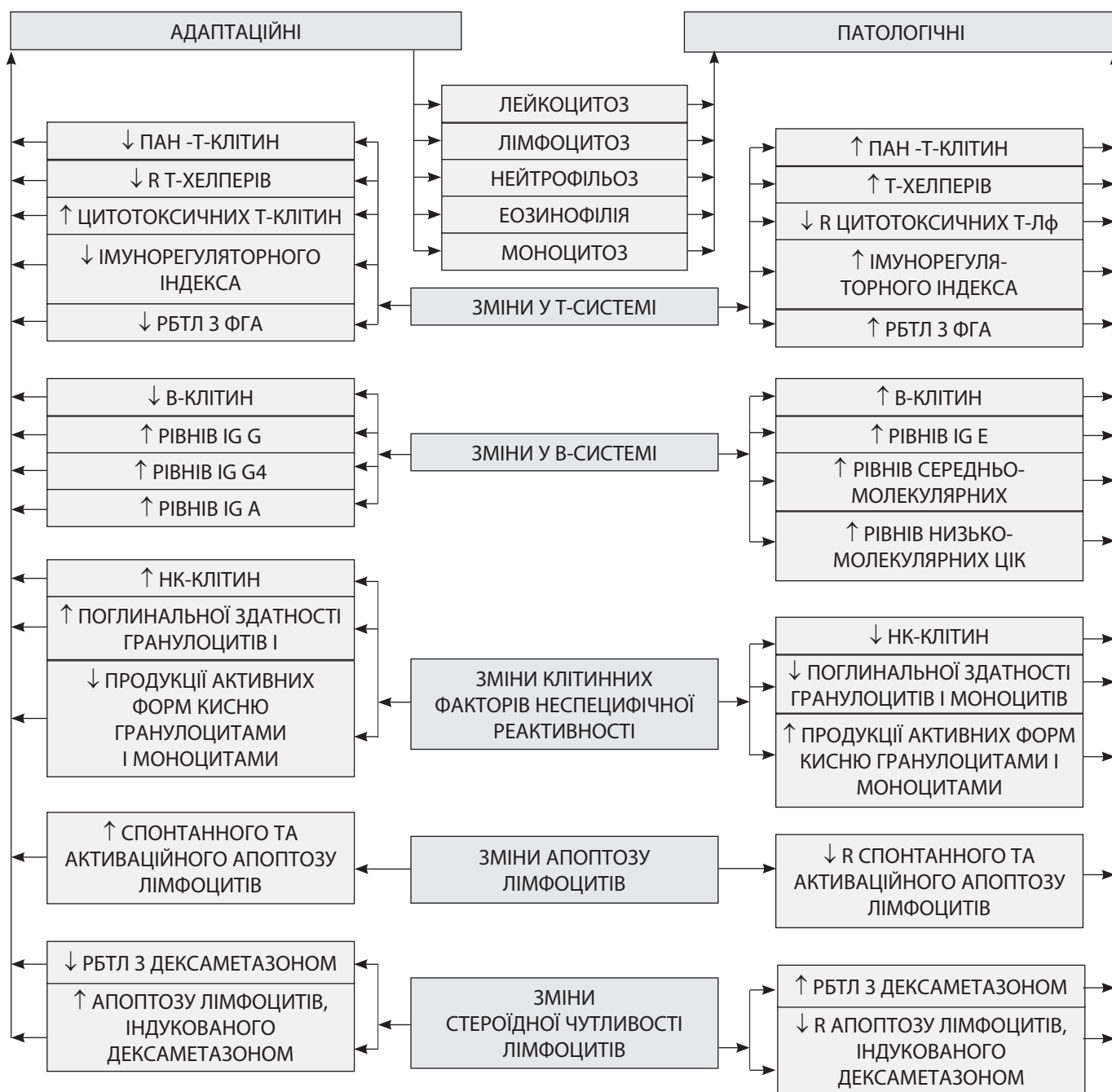
Збільшення вмісту В-клітин спостерігалось у переважної більшості хворих усіх трьох груп, частіше – при контрольованій БА (у 88,9 %), при частково контрольованій — у 68,3 % випадків та у 59,3 % хворих з неконтрольованою БА ($p < 0,05$). Максимальна частота високих рівнів IgE виявлялась у пацієнтів з неконтрольованим перебігом хвороби — у 54,8 %, мінімальна (12,7 %; $p < 0,05$) — у хворих з частково контрольованою БА. Останнє також ймовірно було обумовлено більшою поширеністю у цій групі нейтрофільної та змішаної БА ($p < 0,05$). Низькі рівні IgA

у сироватці крові було встановлено у кожного 5-го хворого з контрольованим перебігом хвороби (20,5 %), у 17,5 % пацієнтів з частково контрольованою та у 13,6 % випадків неконтрольованої БА. Підвищення рівнів середньомолекулярних ЦІК відбувалося у 22,2 % пацієнтів з контрольованою БА, у 17,5 % — з частково контрольованою та у 13,6 % хворих з неконтрольованою БА.

Зменшення вмісту НК-клітин було встановлено у 88,9 % хворих з повним контролем БА, тільки у 6,5 % пацієнтів з частковим її контролем ($p < 0,05$) та

ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРИ БА

ЗМІНИ ЛЕЙКОГРАМИ



Примітки: ↑, ↓ — зниження, підвищення; R — референтні рівні.

Рис. 1. Імунологічні механізми при бронхіальній астмі.

Таблиця 2. Патологічні та адаптаційні зміни апоптозу лімфоцитів, їх критерії та частота у хворих на контрольовану та неконтрольовану бронхіальну астму

Показники та напрямок їх змін	Референтні значення	Хворі на бронхіальну астму			
		Контрольовану (n = 22)		Неконтрольовану (n = 32)	
		n ¹	% ± m	n ¹	% ± m
Патологічні					
↓ Спонтанного апоптозу Лф	≥ 9,0 (%)	0	0,0	8	25,0 ± 7,7 [#]
↓ Активційного апоптозу Лф	≥ 8,1 (%)	2	9,1 ± 6,1	6	18,8 ± 6,9
↓ Індукованого дексаметазоном апоптозу Лф	≥ 10,8 (%)	4	18,2 ± 8,2	6	18,8 ± 6,9
Адаптаційні					
↑ Спонтанного апоптозу Лф	≥ 25,4 (%)	18	81,8 ± 8,2	10	31,3 ± 8,2 [#]
↑ Активційного апоптозу Лф	≥ 23,9 (%)	20	90,9 ± 6,1	20	62,5 ± 8,6 [#]
↑ Індукованого дексаметазоном апоптозу Лф	≥ 31,5 (%)	12	54,5 ± 10,6	10	31,3 ± 8,2

Примітки: [#] — достовірність різниці показника у порівнянні з показником групи хворих на контрольовану БА статистично підтверджено (p < 0,05);
 ↑, ↓ — зростання, зменшення показника.

у 47,5 % пацієнтів з його відсутністю (p < 0,05). Послаблення поглинальної здатності Гр було зафіксовано в усіх пацієнтів з контрольованою БА, у 52,4 % (p < 0,05) хворих з частково контрольованою та у 72,9 % випадків неконтрольованої БА (p < 0,05). Послаблення поглинальної здатності Мц було встановлено також у більшості хворих на БА в усіх 3-х групах пацієнтів: у 77,8 %, 76,2 % і 83,1 %, відповідно. Посилення продукції Гр активних форм кисню, яке характерне для активного запалення, було виявлене у 77,8 % та 88,9 % хворих на контрольовану та частково контрольовану БА та тільки у 52,5 % пацієнтів з неконтрольованим перебігом хвороби (p < 0,05).

Частота посилення продукції Мц активних форм кисню в обстежених групах була майже такою ж — відповідно 86,4 %, 66,7 % та 52,5 % (p < 0,05).

Патологічні зміни апоптозу Лф, як одного з головних механізмів елімінації клітин алергічного запалення [13, 19], їх критерії та частота у хворих на контрольовану та неконтрольовану БА представлені у табл. 2. Отримані дані демонструють зниження спонтанного апоптозу Лф у 25,0 % хворих на неконтрольовану БА та відсутність змін в жодного пацієнта з контрольованим перебігом хвороби (p < 0,05). Послаблення активаційного та індукованого дексаметазоном апоптозу Лф було

Таблиця 3. Критерії диференціювання адаптаційних імунологічних реакцій при бронхіальній астмі та частота їх визначення у хворих з різною контрольованістю хвороби

Показники та напрямки їх змін	Референтні значення	Хворі на бронхіальну астму					
		Контрольовану (n = 22)		частково контрольовану (n = 63)		Неконтрольовану (n = 59)	
		n ¹	% ± m	n ¹	% ± m	n ¹	% ± m
↓ пан-Т-клітин	≤ 1,00 (10 ⁹ /л)	10	44,4 ± 10,6	23	36,5 ± 6,1	20	33,9 ± 6,0
↓ R Т-хелперів	≤ 0,40 (10 ⁹ /л)	0	0,0	8	12,7 ± 4,2	2	3,4 ± 2,3
↑ цитотоксичних Т-Лф	≥ 0,40 (10 ⁹ /л)	0	0,0	18	28,6 ± 5,7	27	45,8 ± 6,3 [*]
↓ імунорегуляторного індексу	≤ 1,5 (у.о.)	10	44,4 ± 10,6	35	55,6 ± 6,3	22	37,3 ± 6,1
↓ РБТЛ з ФГА	≤ 57 (%)	7	33,3 ± 10,0	26	41,3 ± 6,2	15	25,4 ± 5,7
↓ РБТЛ з дексаметазоном (індекс інгібіції)	≤ 1,00 (у.о.)	15	68,2 ± 9,9	32	50,8 ± 6,3	11	18,6 ± 4,9 [*]
↓ В-клітин	≥ 0,10 (10 ⁹ /л)	0	0,0	2	3,2 ± 2,2	3	5,1 ± 2,9
↑ рівнів IgA	≥ 5,0 (г/л)	0	0,0	2	3,2 ± 2,2	16	27,1 ± 5,8 [#]
↑ НК-клітин	≥ 0,50 (10 ⁹ /л)	0	0,0	30	47,6 ± 6,3	0	0,0
↑ поглинальної здатності гранулоцитів	≥ 2,94 (10 ⁹ /л)	0	0,0	14	22,2 ± 5,2 [#]	4	6,8 ± 3,3 [*]
↑ поглинальної здатності моноцитів	≥ 0,24 (10 ⁹ /л)	2	11,1 ± 6,7	3	4,8 ± 2,7	1	1,7 ± 1,7
↓ продукції активних форм кисню гранулоцитами	≤ 13,5 (у.о.)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
↓ продукції активних форм кисню моноцитами	≤ 16,6 (у.о.)	0	0,0	16	25,4 ± 5,5 [#]	7	11,9 ± 4,2 [#]

Примітки: [#] — достовірність різниці показника у порівнянні з показником групи хворих на контрольовану БА статистично підтверджено (p < 0,05);
^{*} — достовірність різниці показника у порівнянні з показником групи хворих на частково-контрольовану БА статистично підтверджено (p ≤ 0,05);
 ↑, ↓ — зростання, зменшення показника.

Таблиця 4. Частота низького, помірного та високого ризику втрати контролю у хворих з різною контрольованістю БА

Групи обстежених	Ризик					
	низький		помірний		високий	
	n ¹	% ± m	n ¹	% ± m	n ¹	% ± m
Хворі на контрольовану БА (n = 22)	7	31,6 ± 10,7	12	54,5 ± 10,6	3	13,6 ± 7,3
Хворі на частково-контрольовану БА (n = 63)	12	19,1 ± 4,9	28	44,4 ± 6,5	23	36,5 ± 6,3 [#]
Хворі на неконтрольовану БА (n = 59)	7	11,9 ± 4,2 [#]	28	47,5 ± 6,5	24	30,7 ± 6,41 [#]

Примітка. [#] — достовірність різниці показника у порівнянні з показником групи хворих на контрольовану БА статистично підтверджено (p < 0,05).

встановлено у незначній кількості хворих обох груп.

Зниження апоптозу Лф, індукованого дексаметазоном, відбувалося у однакової кількості хворих з контрольованим та неконтрольованим перебігом БА (18,2 % та 18,8 %, відповідно). Стероїдорезистентність за результатами тесту РБТЛ з дексаметазоном виявлялася у 4-х (18,2 %) пацієнтів з контрольованою БА, у 27,0 % пацієнтів з частковим контролем БА та у 30,4 % пацієнтів з неконтрольованим її перебігом (p < 0,05). За результатами визначення індексу інгібіції дексаметазоном активаційного апоптозу Лф стероїдорезистентність при контрольованій БА була встановлена у 8 (36,4 %) хворих та у 18 (56,2 %) пацієнтів з неконтрольованим перебігом хвороби.

До адаптаційних імунологічних реакцій відносяться (на підставі наявності їх у групи здорових): зменшення вмісту пан-Т-клітин, знижений або референтний вміст Т-хелперів, зменшення імунорегуляторного індексу та проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА, а також зростання вмісту цитотоксичних Т-клітин (рис. 1).

Адаптаційний підйом рівнів IgA мав місце у 27,1 % хворих з контрольованим перебігом хвороби, у поодиноких випадках при частковому її контролі (p < 0,05), і в жодного пацієнта з неконтрольованою БА.

При аналізі частоти цих адаптаційних імунологічних змін достовірно відмінності між групами були виявлені у частоті зростання вмісту цитотоксичних Т-клітин: вони мали місце у 28,6 % пацієнтів з частково контрольованою БА (p < 0,05) та у 45,8 % (p < 0,05) пацієнтів з неконтрольованим її перебігом, тоді як у групі хворих з контрольованою БА цих змін зафіксовано не було (табл. 3). Найменша частота зниження імунорегуляторного індексу спостерігалася у пацієнтів з неконтрольованою БА (37,3 % (p < 0,05), у 44,4 % хворих при контрольованій БА й у 55,6 % пацієнтів з частково контрольованим її перебігом.

Пригнічення проліферативної відповіді Лф на ФГА відбувалося у третини хворих на контрольовану БА, у 41,3 % з частковим контролем хвороби та у кожного четвертого пацієнта з неконтрольованою БА (p < 0,05).

Збільшення вмісту НК-клітин було зафіксовано майже у половини хворих з частково контрольованою БА і в жодного пацієнта з контрольованим та

неконтрольованим її перебігом (p < 0,05). Посилення поглинальної здатності Гц було виявлено у 22,2 % хворих з частково контрольованою БА й у 6,8 % пацієнтів з неконтрольованим її перебігом (p < 0,05), а при контрольованій БА таких змін зафіксовано не було. Послаблення продукції активних форм кисню Гц в жодній групі обстежених хворих виявлено не було. Послаблення продукції активних форм кисню Мц мало місце у кожного четвертого пацієнта з частково контрольованою БА та у 11,9 % з її неконтрольованим перебігом (p < 0,05), тоді як у хворих з гарним контролем хвороби цих змін визначено не було. Частота адаптаційного посилення спонтанного апоптозу Лф у хворих на неконтрольовану БА виявилася у 2,6 разів меншою (p < 0,05), ніж у пацієнтів з контрольованим перебігом хвороби (табл. 2), активаційного — у 1,5 рази (p < 0,05), частота посилення індукованого дексаметазоном апоптозу Лф при неконтрольованій БА теж була меншою — у 1,7 рази (p < 0,05). Стероїдочутливість, яку було встановлено за індексом інгібіції дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА, мала місце при контрольованій та частково контрольованій БА у 68,2 % та 50,8 % хворих, відповідно, і тільки у 18,6 % пацієнтів з неконтрольованим її перебігом (p < 0,05). За результатами визначення індексу індукції дексаметазоном активаційного апоптозу Лф стероїдочутливість при контрольованій БА була встановлена у 8 (36,4 %) хворих та у 18 (56,2 %) пацієнтів з неконтрольованим перебігом хвороби (p < 0,05).

Отже, можна вважати доведеним, що у групах хворих з неконтрольованою та частково контрольованою БА має місце зменшення частоти адаптаційних імунологічних змін та збільшення частоти виявлення імунопатологічних змін у порівнянні з групою пацієнтів з контрольованим перебігом хвороби. З огляду на наявність різної кількості імунопатологічних реакцій у кожного конкретного хворого нами була запропонована бальна оцінка ризику втрати контролю над БА за даними загальної імунограми. Вона полягає у тому, що кожному показнику, який притаманний імунопатологічним змінам при БА — факторам ризику, привласнюється 1 бал, потім підраховується їх сума і при отриманні суми балів до 7 балів, визначається низький ризик, при сумі балів від 8 до 12 визначається помірний ризик, і при отриманні 13 балів та вище визначається високий ризик

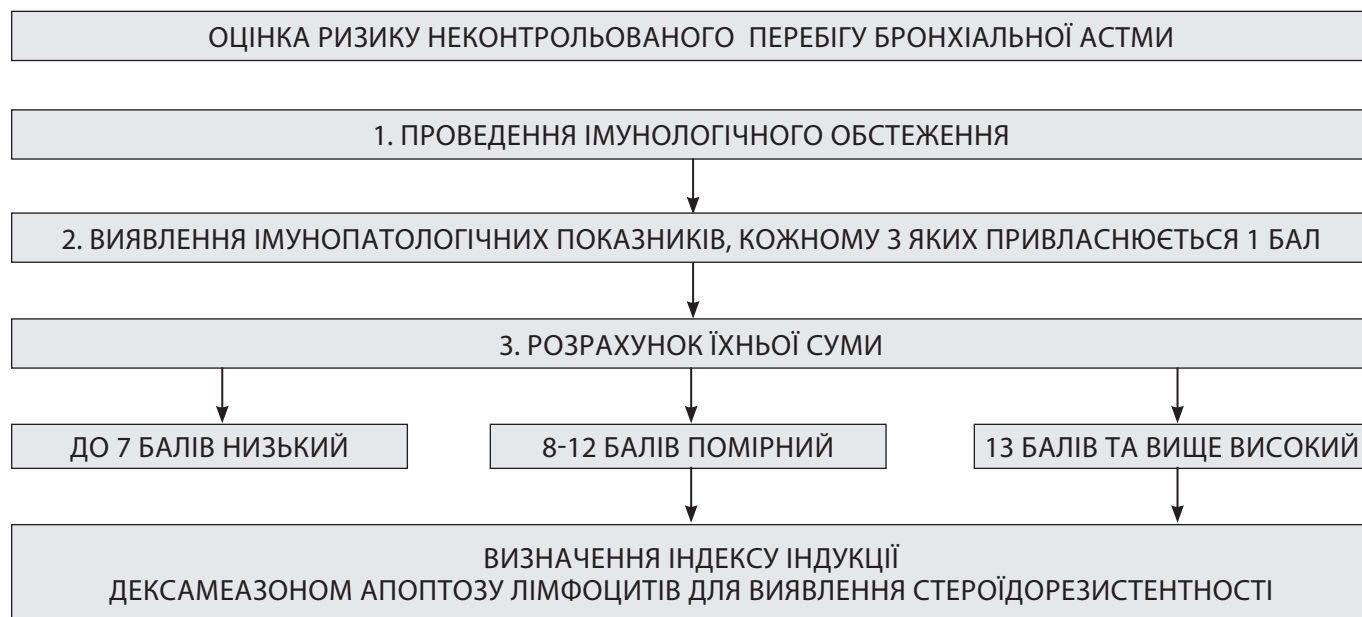


Рис. 2. Бальна оцінка ризику втрати контролю над бронхіальною астмою.

втрати контролю. Частота низького, помірного та високого ризику у хворих з різною контрольованістю БА наведені у табл. 4. Так, низький ризик втрати контролю мала третина хворих при повному контролі хвороби, помірний — кожен другий, а високий — лише 13,6 % пацієнтів. Серед хворих з частково контрольованою та неконтрольованою БА зафіксовано зменшення осіб з низьким ризиком втрати контролю над хворобою та збільшення відсотку пацієнтів з високим ризиком, тоді як частота визначення помірного ризику неконтрольованої БА у хворих усіх трьох груп була практично однаковою (рис. 2).

Використання бальної оцінки ризику втрати контролю над хворобою дозволяє своєчасно обстежити хворих на наявність резистентності до ГКС та, в разі необхідності, провести корекцію терапії, що сприятиме підвищенню ефективності лікування хворих та покращанню якості їхнього життя.

Висновки

Встановлено, що до патологічних реакцій при БА відносяться лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, гранулоцитоз, нейтрофіліоз та моноцитоз, які визначають фенотип та ендотип хвороби. Зниження вмісту пан-Т-клітин, Т-хелперів, імунорегуляторного індексу, проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген, підвищений вміст цитотоксичних Т-клітин належать до адаптаційних реакцій Т-системи імунітету. Протилежна спрямо-

ваність змін цих показників притаманна імунопатологічним механізмам. Частота дезадапційних змін імунограми достовірно зростає у хворих із незадовільним контролем хвороби.

Зменшення вмісту В-клітин, зростання рівнів IgA і IgG4, вмісту НК-клітин, поглинальної здатності Гц і Мц, зниження продукції ними активних форм кисню визначають механізми адаптації В-системи імунітету та клітинних факторів природної резистентності. Протилежна спрямованість змін цих показників, а також високі рівні IgE і ЦІК властиві імунопатологічним механізмам при БА.

Посилення спонтанного та активаційного апоптозу Лф при БА, які сприяють елімінації ефektorів алергічного запалення, відносяться до механізмів адаптації, а його відсутність чи пригнічення належать до імунопатологічних реакцій. Виразна інгібіція дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА (75 % та вище) та індукція дексаметазоном активаційного апоптозу Лф притаманні стероїдочутливим хворим на БА і відносяться до механізмів адаптації. Відсутність змін цих показників свідчить про вірогідну стероїдореzистентність.

Бальна оцінка ризику втрати контролю над хворобою дозволяє своєчасно обстежити хворих на наявність резистентності до ГКС та, в разі необхідності, провести корекцію терапії, що сприятиме підвищенню ефективності лікування хворих та покращанню якості їхнього життя.

Роботу виконано за кошти держбюджету України.

DIFFERENTIATION OF PATHOLOGICAL AND ADAPTIVE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN BRONCHIAL ASTHMA AND THEIR IMPORTANCE IN PREDICTING ITS UNCONTROLLED COURSE

Y. I. Feschenko, I. F. Ilinskaya, L. M. Kurik, Yu. A. Matvienko,
L. V. Arefieva

Yanovsky Institute of Phthisiology and Pulmonology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim of this study was enhancement of uncontrolled bronchial asthma (BA) prognosis which was based on the study of the role of immunological mechanisms maladjustment in reduction of control of this disease. *Materials and research methods.* A total of 144 BA patients were examined: 22 with controlled BA, 63 with partially controlled BA, and 59 with uncontrolled course of the disease. The leukogram was determined, the content of lymphocytes population and subpopulation, absorption capacity of blood granulocytes and monocytes, their production of reactive oxygen species, levels of spontaneous, activated and dexamethasone-induced lymphocytes apoptosis were detected by flow cytometry, the levels of immunoglobulins of the main classes (IgA, IgM, IgG, IgE), circulating immune complexes in the blood serum were estimated. The presence and direction of deviations of these parameters and their frequency were determined in patients with different controllability of BA. *Research results.* Immunological changes that lead to the emergence, maintenance and progression of allergic inflammation in asthma were pathological, and adaptive those immunological changes that restrain it, reduce the activity of inflammatory processes. Criteria for these changes were developed and their frequency in patients with different asthma controllability was studied. The proposed score on the risk assessment of uncontrolled BA according to the general immunogram at up to 7 points, low risk is determined, at a score of 8 to 12 is moderate risk, at 13 points and above is high risk of loss of disease control. The frequency of low, moderate and high risk in patients with different controllability of asthma has been studied. It was found that one third of patients with controlled asthma had a low risk of losing control of asthma, moderate every second, and only 13.6 % of patients had a high risk. *Conclusions.* Criteria for differentiation of adaptive and pathological immunological mechanisms in BA are determined. The frequency of these changes in patients with controlled, partially controlled and uncontrolled asthma was studied and its growth was proved in patients with unsatisfactory disease control. Pathological reactions in BA include leukocytosis, lymphocytosis, eosinophilia, granulocytosis, neutrophilia and monocytosis, which determine the phenotype and endotype of the disease. Decreased content of pan-T cells, T-helpers, immunoregulatory index, proliferative response of T-lymphocytes to mitogen, increased content of cytotoxic T-cells are adaptive reactions of the T-immune system. The opposite direction of changes in these indicators is inherent in immunopathological mechanisms. Expressive inhibition by dexamethasone of the proliferative response of T cells to phytohemagglutinin (75 % and above) and induction by dexamethasone of activating apoptosis are inherent in steroid-sensitive patients with BA and belong to the mechanisms of adaptation. The absence of changes in these indicators indicates a probable steroid resistance. Scoring the risk of losing control of the disease allows timely examination of patients for resistance to corticosteroids and, if necessary, adjust the therapy, increases the effectiveness of treatment of patients and improves their quality of life.

Key words: bronchial asthma, controllability, prognosis, criteria for differentiation of adaptive and immunopathological mechanisms, risk assessment of loss of disease control.

Y. I. Feschenko,
Academician of NAMS of Ukraine, professor
Director of SO «Yanovskii National Institute of phthisiology and pulmonology
NAMS of Ukraine»
M. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03038,
e-mail: admin@ifp.kiev.ua
E-mail: elena_bororova@ukr.net
Asthma and Allergy, 2020, 4, P. 13–24.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И АДАПТАЦИОННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЕЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ

Ю. И. Феценко, И. Ф. Ильинская, Л. М. Курик, Ю. А. Матвиенко,
Л. В. Арефьева

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

Резюме. Цель исследования: совершенствование прогнозирования неконтролируемой бронхиальной астмы (БА) на основании изучения роли иммунологических механизмов дезадаптации в снижении контроля этой болезни. **Материалы и методы исследования.** Было обследовано 144 больных БА: 22 с контролируемой БА, 63 с частично контролируемой и 59 с неконтролируемым течением болезни. Определяли лейкограмму, методом проточной цитофлюориметрии изучали популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов путем их фенотипирования моноклональными антителами против дифференцировочных антигенов (CD-макеров), поглотительную способность гранулоцитов и моноцитов крови, продукцию ими активных форм кислорода, уровни спонтанного, активационного и индуцированного дексаметазоном апоптоза лимфоцитов. Исследовали уровни иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG, IgE), среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Определяли наличие и направление сдвигов этих показателей и их частоту у больных с различной контролируемостью БА. **Результаты исследования.** К патологическим были отнесены иммунологические изменения, которые приводят к возникновению, поддержанию и прогрессированию аллергического воспаления при БА, а к адапционным — те иммунологические изменения, которые его сдерживают, уменьшают активность воспалительных процессов. Были разработаны критерии этих изменений и изучена их частота у больных с различной контролируемостью БА. Предложенная балльная оценка риска развития неконтролируемой БА по данной общей иммунограмме при сумме до 7 баллов — определяется как низкий риск, при сумме баллов от 8 до 12 — как умеренный риск, при получении 13 баллов и выше определяется высокий риск потери контроля болезни. Изучена частота низкого, умеренного и высокого риска у больных с различной контролируемостью БА. Установлено, что низкий риск потери контроля над БА имела треть больных с контролируемой БА, умеренный — каждый второй, а высокий — лишь 13,6 % пациентов. **Выводы.** Определены критерии дифференцировки адапционных и патологических иммунологических механизмов при БА. Изучена частота этих изменений у больных с контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА и доказан ее рост у пациентов с неудовлетворительным контролем болезни. К патологическим реакциям при БА относятся лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, гранулоцитоз, нейтрофилез и моноцитоз, которые определяют фенотип и эндотип болезни. Снижение содержания пан-Т-клеток, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на митоген, повышенное содержание цитотоксических Т-клеток относятся к адапционным реакциям Т-системы иммунитета. Противоположная направленность изменений этих показателей присуща иммунопатологическим механизмам. Выразительное ингибирование дексаметазоном пролиферативного ответа Т-клеток на ФГА (75 % и выше) и индукция дексаметазоном активационного апоптоза лимфоцитов присущи стероидочувствительным больным БА и относятся к механизмам адаптации. Отсутствие изменений этих показателей свидетельствует о вероятной стероидорезистентности. Балльная оценка риска потери контроля над болезнью позволяет своевременно обследовать больных на наличие резистентности к глюкокортикостероидам и в случае необходимости провести коррекцию терапии, повышает эффективность лечения больных и способствует улучшению качества их жизни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контролируемость, прогнозирование, критерии дифференцировки адаптивных и иммунопатологических механизмов, оценка риска потери контроля над болезнью.

Ю. И. Феценко
академик НАМН Украины, профессор,
директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,
ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038,
e-mail: admin@ifp.kiev.ua
Астма и Аллергия, 2020, № 4, С. 13–24.

ЛІТЕРАТУРА

- Ярилин АА, и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных. Мед иммунология. 2000;2(1):7–16.
- Бронхиальная астма в свете современных рекомендаций: по материалам конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2019;15(30). URL : https://umedp.ru/articles/bronkhialnaya_astma_v_svete_sovremennykh_rekomendatsiy_po_materialam_kongressa_chelovek_i_lekarstvo_.html (дата звернення: 05.08.2020).
- Вплив дексаметазону на проліферативну активність лімфоцитів периферійної крові у хворих на бронхіальну астму з різним перебігом хвороби (15 листопада 2018). URL : <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2018/ilyinskaya2018.pdf>. (дата звернення: 05.08.2020)
- Войткова ВВ. Изучение апоптоза методом проточной цитофлуориметрии. Вестник ВСНЦ СО РАМН. 2010;76(6):220–225. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/izuchenie-apoptoza-metodom-protochnoy-tsitofluorimetrii-obzor-literatury> (дата звернення 28.10.2020).
- Смоляникова МВ, и др. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей. Медицинская иммунология. 2017;19(4):453–460. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460.
- Григорьева МП, Копелян ИИ. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека. Бюл эксперим биол и мед. 1972;74(8):119–122.
- Клемент РФ, Лаврушник АА, Тер-Погосян ПА, и др. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.:1986. 79 с.
- Литвинец ЛЯ, Литвинец-Голутяк УЕ, Чопяк ВВ. Оценка иммунологических нарушений в генезе бронхиальной астмы разной степени контролируемости у детей. Мир Медицины и Биологии. 2018;2(64):57–61. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-57-61.
- Нурдина МС, Купаев ВИ. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы. Вестник современной клинической медицины. 2017;10(3):35–38.
- Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі”. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма». Київ: МОЗ України; 2013. 54 с.
- Пинегин БВ, и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов. М.: Государственный научный центр РФ; 2001. 53 с.
- Ільїнська ІФ, Фещенко ЮІ, Курик ЛМ, Ареш'єва ЛВ, Матвієнко ЮО. Порушення індукції дексаметазоном активаційного апоптозу лімфоцитів у хворих на бронхіальну астму та його значення в прогнозуванні її перебігу. URL : <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2020/ilyinskaya2020.pdf>. (дата звернення 28.10.2020).
- Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН; 2000. 320 с.
- Lee LK, et al. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. Journal of Asthma. 2018;55(2):208–219. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1316394>.
- Kunc P, et al. Biomarkers of Bronchial Asthma. Physiol Res. 2020;69(1):S29–S34. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934398>.
- Kasibhatla S, et al. Detection of Phosphatidylserine Externalization During Apoptosis. Cold Spring Harb Protoc. 2006. doi:10.1101/pdb.prot4494.
- Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2014. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217> (дата звернення 04.04.2017).
- Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2018. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217> (дата звернення: 08.09.2019).
- 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL : <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. (дата звернення: 08.07.2018).
- Frederick J. Severe Asthma Still Under-recognized and Uncontrolled, According to New European Study. Lung Disease New. 2017;131(5):484–491.
- Kansen HM, et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. Journal of Asthma and Allergy. 2020;13:67–75. <https://doi.org/10.2147/JAA.S231907>.

REFERENCES

- Yarilin AA, i dr. Apoptoz, rol v patologii i znachimostyego otsenki pri kliniko-immunologicheskomo obsledovanii bolnykh (Apoptosis, its role in pathology and the significance of its assessment in clinical and immunological examination of patients). Med immunologiya. 2000;2(1):7–16.
- Bronkhial'naya astma v svete sovremennykh rekomendatsiy: po materialam kongressa «Chelovek i lekarstvo» i III Sammita pul'monologov (Bronchial asthma in the light of modern recommendations: based on the materials of the congress “Man and Medicine” and the III Summit of Pulmonologists). Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya. 2019;15:30. URL : https://umedp.ru/articles/bronkhialnaya_astma_v_svete_sovremennykh_rekomendatsiy_po_materialam_kongressa_chelovek_i_lekarstvo_.html (last accessed: 05.08.2020).
- Vplyv deksametazonu na proliferativnu aktivnist limfotsytiv peryferiynoyi krovi u khvorykh na bronkhialnu astmu z ryznym perebihom khvoroby (The effect of dexamethasone on the proliferative activity of peripheral blood lymphocytes in patients with bronchial asthma with different disease) (15 lystopada 2018). URL : <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2018/ilyinskaya2018.pdf>. (last accessed: 05.08.2020).
- Voytkova VV. Izuchenie apoptoza metodom protochnoy tsitofluorimetrii (The study of apoptosis by flow cytometry). Bulletin of the VSNS SB RAMS. 2010;76(6):220–225. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/izuchenie-apoptoza-metodom-protochnoy-tsitofluorimetrii-obzor-literatury> (last accessed 28.10.2020).
- Smolnikova MV, et al. Immunologicheskie markeryi nekontroliruemogo techeniya atopicheskoy bronhialnoy astmyi u detey (Immunological markers of uncontrolled course of atopic asthma in children). Meditsinskaya immunologiya. 2017;19(4):453–460. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460.
- Grigoreva MP, Kopelyan II. Razrabotka mikromodifikatsii kultivirovaniya kletok krovi cheloveka (Development of micromodification of human blood cell cultivation). Byul. eksperim. biol. i med. 1972;74(8):119–122.
- Klement RF, Lavrushnik AA, Ter-Pogoyan PA, i dr. Instruktziya po primeneniyu formul i tablits dolzhnykh velichin osnovnykh spirograficheskikh pokazateley (Instructions for the use of formulas and tables of proper values of the main spiographic indicators). L.:1986. 79 s.
- Litvinets LYa, Litvinets-Golutyak UE, Chopyak VV. Otsenka immunologicheskikh narusheniy v geneze bronhialnoy astmyi raznoy stepeni kontrolirovannosti u detey (Evaluation of immunological disorders in the genesis of bronchial asthma of varying degrees of control in children). Mir Meditsiny i Biologii. 2018;2(64):57–61. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-57-61.
- Nurdina MS, Kupayev VI. Vzaimosvyaz urovnya IL-17, IL-10 so stepenyu kontrolya bronhialnoy astma (Relationship between the level of IL-17, IL-10 with the degree of control of bronchial asthma). Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2017;10(3):35–38.
- Nakaz MOZ Ukraini vid 08.10.2013 № 868 “Pro zatverdjeniya ta vprovadjennya mediko-tehnologicheskikh dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomogi pri bronhialniy astmi”. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) medichnoi dopomogi «Bronhialna astma» (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 № 868 “On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in Bronchial Asthma”. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) medical care “Bronchial asthma”). Kiiv: MOZ Ukraini. 2013;54.
- Pinegin BV, et al. Primenenie protochnoy tsitometrii dlya otsenki funktsionalnoy aktivnosti immunnnoy sistemyi cheloveka: posobie dlya vrachev-laborantov (The use of flow cytometry to assess the functional activity of the human immune system: a manual for laboratory doctors). M.: Gosudarstvenniy nauchniy tsentr RF. 2001;53.
- Ilyins'ka IF, Feshchenko YUI, Kuryk LM, Arefyeva LV, Matviyenko YUO. Porusheniya induktsiyi deksametazonom aktivatsiynoho apoptozu limfotsytiv u khvorykh na bronkhial'nu astmu ta yoho znachennya v prohnouzuvanni yiyi perebihu (Violation of dexamethasone induction of lymphocyte activation apoptosis in patients with bronchial asthma and its importance in predicting its course). URL : <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2020/ilyinskaya2020.pdf>. (last accessed 28.10.2020).
- Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metodyi v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem Excel (Statistical methods in biomedical research using Excel). K.: MORION. 2000;320.
- Lee LK, et al. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. Journal of Asthma. 2018;55(2):208–219. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1316394>.
- Kunc P, et al. Biomarkers of Bronchial Asthma. Physiol Res. 2020;69(1):S29–S34. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934398>.
- Kasibhatla S, et al. Detection of Phosphatidylserine Externalization During Apoptosis. Cold Spring Harb Protoc. 2006. doi:10.1101/pdb.prot4494.
- Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2014. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217> (last accessed 04.04.2017).
- Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2018. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217> (last accessed: 08.09.2019).

19. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL : <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. (last accessed: 08.07.2018).
20. Frederick J. Severe Asthma Still Under-recognized and Uncontrolled, According to New European Study. *Lung Disease New*. 2017;131(5):484–491.
21. Kansen HM, et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. *Journal of Asthma and Allergy*. 2020;13:67–75. <https://doi.org/10.2147/JAA.S231907>.

Надійшла до редакції: 01.10.2020 р.

Прийнято до друку: 11.11.2020 р.

Ю. І. Феценко

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-8933-8811>

И. Ф. Ильинская

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0001-8300-1567>

Л. М. Курик

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0001-7873-8951>

Ю. О. Матвієнко

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-8539-8999>

Л. В. Арефьева

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-8171-0738>