

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 616.248:616.24-006-071-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.3.53.2024.19

Т. О. Крючко, Д. О. Климко

Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ У ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Резюме.

Діагностика легеневого фіброзу представляється надзвичайно актуальною проблемою, особливо в педіатричній практиці. Дані наукової літератури свідчать, що у педіатричних пацієнтів легеневий фіброз може бути ускладненням бронхіальної астми. Серед педіатричних пацієнтів на сьогоднішній день відмічається тенденція до постійного росту алергічних захворювань, зокрема бронхіальної астми. Не менш важливим аспектом являється поглиблене вивчення предикторів бронхіальної астми, до яких можна віднести дітей з глибокою недоношеністю в анамнезі. У свою чергу, недоношеність та мала вага при народженні є факторами ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії. Численні клінічні дослідження неконтрольованого перебігу бронхіальної астми підтверджують необхідність вивчення впливу додаткових несприятливих чинників зовнішнього середовища, до яких можна віднести паління електронних систем. Незважаючи на те, що останніми роками проблема діагностики легеневого фіброзу у пацієнтів дорослої популяції набуває все більшої актуальності, залишається багато питань щодо доцільності вивчення даної проблеми у педіатричних пацієнтів.

Ключові слова: діти; бронхіальна астма; легеневий фіброз; недоношені діти, вейт, мікроРНК.

В останні роки інтерес наукової спільноти все частіше зосереджений на проблемі дослідження фіброзу у пацієнтів дорослої популяції. У той же час, на сьогоднішній день відсутні літературні джерела, з яких можна отримати інформацію про стан даного питання у педіатричних пацієнтів. Поширеність легеневого фіброзу у дорослих осіб у світі коливається і становить до 17,4 % на 100 000 в середньому. [1] Патогенетична ланка легеневого фіброзу представлена структурою під назвою позаклітинного матриксу, що механічно підтримує архітектоніку легень у стані балансу між синтезом і деградацією. Позаклітинний матрикс характеризується широким спектром білків і глікопротеїнів, включаючи структурні білки (колаген та еластин), адгезивні білки (фібронектин і тенасцин) і глікозаміноглікани/протеоглікани. Колагенові волокна, що складаються з колагену типів I, II, III, V та IX, є найпоширенішими компонентами позаклітинного матриксу у легенях забезпечуючи податливість легень та еластичність. Адгезивні білки позаклітинного матриксу, такі як фібронектин і тенасцин, є лігандами рецепторів клітинної адгезії, тоді як глікозаміноглікани та протеоглікани є основними структурними компонентами позаклітинного матриксу, утворюючи строму майже всіх типів тканин. [2,3] У фізіологічних умовах білки забезпечують структурну та механічну підтримку легеневої тканини, утворюючи основу для нормальної активності клітин, такої як адгезія, міграція та проліферація. Однак, за патологічних умов вони перетворюються на один із факторів, що призводять до ініціації та прогресування фіброзу у легеневій тканині. Цей висновок підтверджується декількома експериментами, де позаклітинний матрикс легень, отриманий від пацієнтів з легеневим фіброзом, призвів до диференціювання нормальних фіброblastів у міофіброblastи, навіть без клітинних компонентів і цитокінів [4,5] Крім того, було показано, що підвищений синтез компонентів позаклітинного матриксу, активований міофіброblastами, може призводити до зниження еластичності,

що стимулює експресію механочутливого ефекторного білка для посиленого відкладення компонентів матриксу і подальшого зниження еластичності легень, утворюючи один із фіброзних циклів. Підвищене відкладення білків позаклітинного матриксу є однією з ознак незворотніх змін у легеневій тканині, що в даному випадку може найбільш часто призводити до розвитку легеневого фіброзу у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями легень, такими як: хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма. У педіатричній практиці на сьогоднішній день надзвичайно актуальною являється проблема постійного росту алергічних захворювань, зокрема бронхіальної астми. Поширеність на бронхіальну астму у світі серед дитячого населення коливається в межах від 10 до 15 %. [6] Тенденція до зростання даної патології обумовлена впливом різних етіологічних чинників, які можуть бути пусковим механізмом до виникнення захворювання в ранньому віці та ускладнення перебігу в підлітковому віці.

Патоморфологічні зміни в легенях при бронхіальній астмі можна розділити на дві групи: зміни в бронхіальному епітелії та гладкій мускулатурі, виразні ознаки загострення астми та субепітеліальний фіброз. Наявність патологічних змін може спричинити до виникнення бронхіальної обструкції, яка є оборотною на ранніх стадіях захворювання та незворотною на пізніх. [7,8] Під час розвитку бронхіальної астми спостерігається гіперплазія та метаплазія келихоподібних та епітеліальних клітин бронхіального епітелію, що призводить до гіперпродукції слизу, потовщення дихальних шляхів та бронхіальної обструкції. Крім того, при тяжких загостреннях бронхіальної астми великі та малі дихальні шляхи часто закупорюються слизовими пробками з домішкою запальних клітин (переважно еозинофілів у разі алергічної астми). Додатковим фактором, що призводить до утворення слизових пробок, є дисфункція війкових клітин внаслідок запалення дихальних шляхів, що характеризується зниженням частоти їх коливань, а також дискінезією

та дезорієнтацією війок.[9] Спазм гладкої мускулатури бронхів – бронхоконстрикція – ще один фактор, що призводить до обструкції дихальних шляхів. У фізіологічних умовах гладка мускулатура бронхів забезпечує механічну стабільність дихальних шляхів без хряща. Проте гіперреактивність дихальних шляхів при бронхіальній астмі знижує поріг чутливості гладкої мускулатури після спазму та оборотної обструкції дихальних шляхів. [10] Накопичення гладком'язових клітин внаслідок їх гіпертрофії та гіперплазії є ще одним компонентом патоморфологічних змін бронхіальної астми, що призводить до потовщення дихальних шляхів. Крім того вважається, що клітини гладких м'язів можуть підтримувати ремоделювання дихальних шляхів через секрецію прозапальних медіаторів, білків матриксу та клітинної адгезії та інших стимулюючих молекул, впливаючи на подальшу міграцію та активність запальних клітин. Прогресування необоротного звуження дихальних шляхів і пов'язане з цим посилення гіперреактивності дихальних шляхів є основними факторами тяжкої бронхіальної астми. Не дивлячись на суттєві досягнення в розумінні етіології, патогенезу та клініки бронхіальної астми, залишається частка пацієнтів, у яких захворювання може характеризуватися тяжким перебігом та поганим контролем. Численні клінічні дослідження неконтрольованого перебігу бронхіальної астми підтверджують необхідність аналізу чинників, що впливають на формування тяжких форм. Актуальним завданням в даний час залишається не тільки контроль за перебігом захворювання, але й визначення факторів ризику розвитку та прогресування бронхіальної астми у педіатричних пацієнтів.

За останні роки з'являється все більше наукових робіт, які пов'язують виникнення алергологічної патології, зокрема бронхіальної астми у дітей, які мали глибоку недоношеність в анамнезі. Згідно результатів проведеного метааналізу, захворюваність на бронхіальну астму була в 1,43-1,73 % рази вищою серед недоношених, у порівнянні з доношеними немовлятами. [11] Недоношеність та мала вага при народженні являється фактором ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД). Розвиток даного захворювання пов'язують з високою концентрацією токсичного кисню та використання штучної вентиляції легень (ШВЛ), які безпосередньо впливають на незрілі легені. [12] Роботи науковців відмічають, що застосування ШВЛ недоношених дитині тривалістю більше 10-14 днів супроводжується підвищенням ризику розвитку БЛД. Найчастіше показанням для призначення додаткового кисню являється дихальна недостатність, яка виникає внаслідок вродженої пневмонії, респіраторного дистрес-синдрому (РДС). Діти з найвищим ризиком виникнення БЛД народжуються при терміні гестації менше 28 тижнів, оскільки саме в цей період починаються процеси альвеоляризації дистальних легеневиx мішечків і формування альвеолярної капілярної сітки. Незрілий розвиток легень при даному захворюванні характеризується наявністю інтерстиційних змін з порушенням колагенутворення на фоні недорозвинення артеріол та капілярів, що в подальшому загрожує розвитком фіброзу. [13, 14] Крім того, площа поверхневих альвеол зменшується, що пов'язано з дисморфологічно зміненим легеневим мікроциркуляторним руслом, а та-

кож характеризується наявністю ознак запалення у дихальних шляхах, що призводить до збільшення кількості нейтрофілів та прозапальних цитокінів. Особливості вивільнення цитокінів і реакції незрілих легень на дію шкідливих чинників визначаються відмінностями між предикторами генів, зокрема *SNP*, *FGFR-4*, *SP-B* та ін. у немовлят з малою масою тіла, що виявляють генетичну схильність у подальшому до розвитку БЛД. Зміни на рівні дрібних та великих альвеолярних перетинок, а також недостатня кількість і змінена структура легеневиx капілярів, може призводити до легеневої гіпертензії.

На даний час патогенез БЛД все ще повною мірою не досліджений. Порушення функції легень, які характерні для середнього та тяжкого ступеню у немовлят з БЛД, можуть бути підґрунтям для розвитку бронхіальної астми у подальшому. Крім того, і БЛД, і бронхіальна астма мають схожі респіраторні симптоми, такі як гіперреактивність бронхів, запалення і обмеження повітряного потоку.

Патогенетичний перебіг БЛД характеризується переважанням нейтрофілів і макрофагів, що є типовим для Th 1 – опосередкованої відповіді, а для бронхіальної астми запалення супроводжується активацією тучних клітин та еозинофілів, що характерно для Th2-опосередкованих реакцій. [15] Таким чином, діти з глибокою недоношеністю в анамнезі знаходяться у зоні ризику по розвитку таких серйозних захворювань бронхолегеневої системи, як БЛД і бронхіальна астма та потребують динамічного спостереження і персоналізованого комплексу профілактичних заходів.

Складним завданням педіатричної практики залишається контроль над перебігом бронхіальної астми у дітей. Неконтрольований перебіг захворювання, як правило, обумовлений не лише дією алергенів, а й додатковими факторами забруднення повітря, у першу чергу через пасивне та активне паління. На сьогоднішній день серед підлітків набуває популярності використання електронних систем другого покоління – під назвою «вейп». Попит користування вейпом різко зріс за останнє десятиліття. Спочатку продаж електронних систем мав на меті зменшити паління для залежних осіб дорослої статі, але «безпечна альтернатива» продукту та велика різноманітність ароматизованих смаків привернула увагу підлітків. Електронна система – це пристрій, що має акумулятор з картриджем. Нагрівальний елемент розташований усередині такої сигарети, яка перетворює рідину на пару, яку вдихає курець. Рідина картриджу містить у своєму складі пропіленгліколь і рослинний гліцерин у ролі розчинника, а також нікотин і ароматизатори. Пропіленгліколь може підлягати термічній дегідратації й утворювати такі продукти як ацетальдегід, формальдегід, пропіленоксид, ацетол, аліловий спирт, гліоксаль та метилгліоксаль. Більшість рідин, що входять до складу картриджів, ароматизовані. [16]

У науковій літературі з'являється все більше робіт, які описують токсичний вплив сполук діацетолу і бензальдегіду на легеневу тканину. Важливою складовою рідини картриджу є ароматизатори (тютюнові, фруктові, квіткові), оскільки вони роблять куріння вейпів більш привабливим. Остання характеристика, поряд із доступністю купівлі цих пристроїв та існуванням ексклюзивних моделей ручної роботи, приваблює підлітків, викликає їх інтерес до цих виробів і спонукає до купівлі і вживання.

За результатами досліджень, поширеність електронних сигарет в Україні серед 13-15-ти річних хлопців складає 22 %, а дівчат – 14 %. [17] У підлітків, які користувалися вейпами, у мокротинні були виявлені високі рівні нейтрофілів, включаючи мієлопероксидазу, нейтрофільну еластазу та протеїназу-3. При порушенні регуляції легеневої протеази можуть руйнувати базальні мембрани та призводити до розвитку в подальшому хронічного обструктивного захворювання легень. Підлітки, які регулярно використовують вейп, мають вищий показник впливу нікотинних парів на дихальні шляхи та відмічали наявність симптомів кашлю, хрипів та задишки порівняно з підлітками, які не використовували вейп. [18,19] Отже, вищезазначені зміни можуть бути небезпечними як для здорових дітей, так і для дітей з бронхолегеневими захворюваннями, особливо для пацієнтів з бронхіальною астмою. Тому дослідження впливу електронного паління, як фактору ризику прогресування бронхіальної астми у дітей, є актуальним напрямом педіатричної пульмонології.

Діагностика легеневого фіброзу у дорослих пацієнтів базується на детальному зборі скарг та анамнезу, фізикальному огляді, оцінці клінічних симптомів, а також, інструментальних методах дослідження і біопсії. Проблема діагностики легеневого фіброзу серед пацієнтів педіатричного профілю стала предметом для впровадження додаткових неінвазивних методів дослідження. Перспективним напрямком для підтвердження легеневого фіброзу являються сучасні високоінформативні методи молекулярно-генетичного дослідження, а саме біомаркери мікроРНК.

МікроРНК – клас некодуєчих молекул РНК довжиною у 21-23 нуклеотиди, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні за рахунок зв'язування 5'-нетрансльованої області (UTR) з 3'UTR цільовою ділянкою кінця шпильки. [20,21] На сьогоднішній день, відомо понад 2500 видів мікроРНК, і цей перелік постійно зростає через експресійні зміни, які виникають при різних патологічних станах в організмі. Проведені дослідження дозволили встановити, що мікроРНК-29 (miR-29b) виконують ключову роль у регуляції фіброзу не тільки легень, але і різних органів зокрема, печінки та нирок. [22,23] MiR-29b опосередковують критичні гомеостатичні функції, оскільки знижені рівні цієї мікроРНК часто визначаються при багатьох респіраторних розладах, включаючи легневий фіброз, легеневу гіпертензію та рак легенів. MiR-29b привернули увагу в контексті фіброзу через вплив на геномний матеріал через гени, що кодують протеїни позаклітинного матриксу, такі як колагени, фібронектин та еластин. Рівні miR-29b знижуються в мезенхімальних клітинах/фібробластах будучи основними ефекторами, які опосередковують цю патологію. [24]. Численні дослідження вказують на аномалії не тільки легневих фібробластів, але й альвеолярних епітеліальних клітин, імунних клітин і навіть ендотеліальних клітин при даному ускладненні. Таким чином, біомаркери мікро-РНК мають важливу діагностичну цінність для раннього виявлення легеневого фіброзу, а враховуючи малоінвазивність даної методики вона може бути перспективним для педіатричних пацієнтів. Незважаючи на те, що багато клітинних і молекулярних процесів, що лежать в основі легеневого фіброзу вже досліджені залишається надзвичайно актуальним пошук нових достовір-

них маркерів ранньої діагностики з метою своєчасного попередження прогресування цього процесу. [25]

Не менш важливу роль відіграють у діагностиці легеневого фіброзу імунологічні методи дослідження, а саме, маркер активності фібробластів – трансформуючий фактор росту бета. Трансформуючий фактор росту β (TGF- β) – представник великої родини поліпептидів, що модулюють кілька біологічних процесів, включаючи проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин у внутрішніх органах. Суперсімейство TGF β налічує понад 30 членів, включаючи ізоформи TGF β , антимюллерів гормон і кісткові морфогенні білки. [26,27] Вони є важливими регуляторами розвитку запалення, пошкодження та відновлення, але їх роль значною мірою залежить від контексту їх експресії та інших паралельних клітинних процесів. TGF β 1 приймає участь у розправленні легень під час розвитку, у той же час як надмірна експресія зупиняє морфогенез легень. TGF- β секретується у латентній формі, його перехід із латентної форми в активну фазу є одним із основних механізмів, що регулює його активність під час легеневого фіброзу. TGF- β через Smad-залежну передачу сигналів стимулює синтез компонентів ендоплазматичного ретикулу, пригнічує їх деградацію матриксними металопротеїназами та регулює диференціювання фібробластів у міофібробласти. [28] У людей ізоформи TGF β продовжують експресуватися в здорових легенях у дорослому віці. TGF β був описаний в епітелії дихальних шляхів людини, альвеолярних макрофагах і гладком'язових клітинах дихальних шляхів. Повідомлялося, що при різних легневих захворюваннях передача сигналу TGF β посилюється в епітелії дихальних шляхів, фібробластах, макрофагах і гладком'язових клітинах. TGF- β впливає на макрофаги, які є одними з найважливіших регуляторів фіброзної відповіді, секретуючи цитокіни, фактори росту та білки, що регулюють ендоплазматичний ретикулум. Лімфоцити також є однією з мішеней TGF- β під час розвитку фіброзу та впливають на їх проліферацію, активацію та функціонування. TGF β приймає участь у процесі відновлення легеневої тканини (особливо клітин альвеолярного типу II), які пошкоджуються при тривалому фіброзі. Сигнальний шлях TGF- β активується при розвитку фіброзу в будь-якій тканині організму, незалежно від його локалізації та етіології. Активація TGF- β призводить до вивільнення з ендоплазматичного ретикулу різних типів клітин, а саме макрофагів, тромбоцитів і Т-клітин.

Цитокін TGF β 1 відіграє складну та багатofакторну роль у патогенезі бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Дані захворювання характеризуються обструкцією дихальних шляхів, запаленням і ремоделюванням. Рівні TGF β 1 були підвищені в рідині бронхоальвеолярного лаважу, отриманому у пацієнтів з бронхіальною астмою, а також, у дихальних шляхах і альвеолярному епітелії пацієнтів з ХОЗЛ. Більш високий рівень ізоформи TGF β 1, пов'язаний зі ступенем тяжкості бронхіальної астми. TGF β 1 викликає патологічні ефекти при цих захворюваннях, сприяючи гіперплазії келихоподібних клітин, субепітеліальному фіброзу, пошкодженню епітелію та гіпертрофії гладких м'язів дихальних шляхів.

На підставі проведеного літературного огляду можна зробити висновок, що діагностика легеневого

фіброзу залишається надзвичайно актуальною проблемою, особливо у практиці педіатрів, враховуючи необхідність пошуку неінвазивних високоінформативних маркерів. Захворювання, які призводять до формування легеневого фіброзу, зустрічаються все частіше в педіатричній популяції, зокрема приріст пацієнтів з бронхіальною астмою за останні три роки у світі збільшився у 2,5 рази, що доводить необхідність аналізу предикторів даної алергопатології.

Немовлята, які народилися менше 31 тижня гестації, мали у 3,2-6,2 раз вищий ризик розвитку бронхіальної астми у майбутньому; у 32-36 тижнів гестації цей ризик був в 1,5-2,5 раз більший, ніж у доношених немовлят. [29] Недоношеність та мала вага при народженні є факторами ризику розвитку у подальшому БЛД.

Література.

1. Mustafin RN. Molecular genetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektzii*. 2022;26(3):308-18. DOI: <https://doi.org/10.18699/vjgb-22-37>
2. Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Pulmonary Fibrosis as a Result of Acute Lung Inflammation: Molecular Mechanisms, Relevant In Vivo Models, Prognostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 8];23(23):14959. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/14959> DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232314959>
3. Gu S, Liang J, Zhang J, Liu Z, Miao Y, Wei Y, et al. Baricitinib Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice by Inhibiting TGF- β 1 Signaling Pathway. *Molecules* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 7];28(5):2195. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/5/2195> DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28052195>
4. Hariri LP, Flashner BM, Kanarek DJ, O'Donnell WJ, Soskis A, Ziehr DR, et al. E-Cigarette Use, Small Airway Fibrosis, and Constrictive Bronchiolitis. *NEJM Evid* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 1];1(6):10.1056/evidoa2100051. Available from: https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/evidoa2100051?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: <https://doi.org/10.1056/evidoa2100051>
5. Yu D, Xiang Y, Gou T, Tong R, Xu C, Chen L, et al. New therapeutic approaches against pulmonary fibrosis. *Bioorg Chem* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 1];138:106592. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045-2068\(23\)00253-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045-2068(23)00253-5) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106592>
6. van de Griendt EJ, Tuut MK, de Groot H, Brand PLP. Applicability of evidence from previous systematic reviews on immunotherapy in current practice of childhood asthma treatment: a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 1];7(12):e016326. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/12/e016326.long> DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016326>
7. Onubogu U, West B. The Pattern of Comorbidities of Childhood Asthma as Seen in the Rivers State University Teaching Hospital, Nigeria. *Open J Respir Dis* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 3];11:1-18. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=107325> DOI: <https://doi.org/10.4236/ojrd.2021.111001>
8. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(1): S11-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.21557>
9. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr Res*. 2021;90(1):45-51. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01231-6>
10. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, Bedbrook A, Akdis CA, Canonica GW, et al. ARIA-EAACI carepath ways for allergen immune therapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 9];11(4): e12014. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ct2.12014> DOI: <https://doi.org/10.1002/ct2.12014>
11. Sun T, Yu HY, Yang M, Song YF, Fu JH. Risk of asthma in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2023;19(6):549-56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00701-1>
12. Pierro M, Van Mechelen K, van Westering-Kroon E, Villamor-Martínez E, Villamor E. Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology. *J Pers Med*. 2022;12(5):687. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12050687>
13. Gonçalves Eda S, Mezzacappa-Filho F, Severino SD, Ribeiro MÂ, Marson FA, Morcilo AM, et al. Association between clinical variables related to asthma in schoolchildren born with very low birth weight with and without bronchopulmonary dysplasia. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(3):271-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.12.005>
14. Shin JE, Jang H, Han JH, Park J, Kim SY, Kim YH, et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and early respiratory morbidity in children with respiratory distress syndrome: a case-control study using nationwide data. *Sci Rep* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 8];12(1):7578. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11657-z> DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11657-z>
15. Um-Bergström P, Hallberg J, Pourbazargan M, Berggren-Broström E, Ferrara G, Eriksson MJ, et al. Pulmonary outcomes in adults with a history of Bronchopulmonary Dysplasia differ from patients with asthma. *Respir Res* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 9];20(1):102. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1075-1> DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1075-1>
16. Thorpe AE, Donovan C, Kim RY, Vindin H. Third-Hand Exposure to E-Cigarette Vapour Induces Pulmonary Effects in Mice. *Toxics* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 19];11(9):749. Available from: <https://www.mdpi.com/2305-6304/11/9/749> DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11090749>
17. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Майже кожен п'ятий підліток «парить» е-сигарети – дані дослідження ВООЗ [Internet]. 2019 [цитовано 2024 Чер 8]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/mayzhe-kozhen-pyatiy-pidlitok-parit-e-sigareti-dani-doslidzhennya-vooz>

18. Auschwitz E, Almeda J, Andl CD. Mechanisms of E-Cigarette Vape-Induced Epithelial Cell Damage. *Cells* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 1];12(21):2552. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/21/2552> DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12212552>
19. Tsai M, Byun MK, Shin J, Crotty Alexander LE. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. *J Physiol*. 2020;598(22):5039-62. DOI: <https://doi.org/10.1113/jp279754>
20. Wang M, Huo Z, He X, Liu F, Liang J, Wu L, et al. The Role of MiR-29 in the Mechanism of Fibrosis. *Mini Rev Med Chem*. 2023;23(19):1846-58. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557523666230328125031>
21. Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, Singh RK, Büsselberg D, Mishra AP, et al. Micro-RNA: The darkhorse of cancer. *Cell Signal* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 17];83:109995. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/130411> DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557523666230328125031>
22. Liu G, Thannickal VJ. The Lung Likes the Little Fella miR-29. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57(6):637-8. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0266ed>
23. Deng Z, He Y, Yang X, Shi H, Shi A, Lu L, et al. MicroRNA-29: A Crucial Player in Fibrotic Disease. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(3):285-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0253-9>
24. Cushing L, Kuang P, Lü J. The role of miR-29 in pulmonary fibrosis. *Biochem Cell Biol*. 2015;93(2):109-18. DOI: <https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0095>
25. Durrani-Kolarik S, Pool CA, Gray A, Heyob KM, Cismowski MJ, Pryhuber G, et al. miR-29b supplementation decreases expression of matrix proteins and improves alveolarization in mice exposed to maternal inflammation and neonatal hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2): L339-49. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00273.2016>
26. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 7];217(3): e20190103. Available from: <https://rupress.org/jem/article/217/3/e20190103/133821/Transforming-growth-factor-in-tissue-fibrosisTGF> DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
27. Poniatowski ŁA, Wojdasiewicz P, Gasik R, Szukiewicz D. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 9];2015:137823. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2015/137823> DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/137823>
28. Caja L, Dituri F, Mancarella S, Caballero-Diaz D, Moustakas A, Giannelli G, et al. TGF- β and the Tissue Microenvironment: Relevance in Fibrosis and Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [cited 2024 May 16];19(5):1294. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/5/1294> DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051294>
29. He H, Butz A, Keet CA, Minkovitz CS, Hong X, Caruso DM, et al. Preterm birth with childhood asthma: The role of degree of prematurity and asthma definitions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):520-3. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0522le>
30. Colloco JM, McGrath-Morrow SA. Electronic Cigarettes: Exposure and Use Among Pediatric Populations. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2018;31(2):71-7. DOI: <https://doi.org/10.1089/jamp.2017.1418>

DIAGNOSTIC CRITERIA AND RISK FACTORS FOR PULMONARY FIBROSIS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

T. O. Kryuchko, D. O. Klymko

**Poltava State Medical University
(Poltava, Ukraine)**

Summary.

The diagnosis of pulmonary fibrosis represents a significant and urgent concern, particularly within the context of pediatric practice. A review of the scientific literature reveals that pulmonary fibrosis can be a complication of bronchial asthma in pediatric patients. Among pediatric patients, there is currently a trend towards a steady increase in the prevalence of allergic diseases, in particular bronchial asthma. An additional crucial area of investigation is the advanced study of asthma predictors, which include children with a history of extreme prematurity. Concurrently, prematurity and low birth weight represent risk factors for the onset of bronchopulmonary dysplasia. A substantial body of evidence from clinical trials of uncontrolled asthma substantiates the necessity for further investigation into the influence of additional adverse environmental factors, including electronic smoking. Despite the growing importance of diagnosing pulmonary fibrosis in adult patients in recent years, many questions remain regarding the relevance of this issue in pediatric patients.

Key words: Children; Bronchial Asthma; Pulmonary Fibrosis; Premature Infants; Vaping; microRNA.

Контактна інформація:

Крючко Тетяна Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

e-mail: drkryuchko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

ResearcherID: W-4506-2017

Scopus Author ID: 57194855000

Климко Дарія Олександрівна – асистентка кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

e-mail: dklimko0307@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2981-5804>

Contact Information:

Tetyana Kryuchko – MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 2 of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

e-mail: drkryuchko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

ResearcherID: W-4506-2017

Scopus Author ID: 57194855000

Dariia Klymko, – assistant of Pediatrics № 2 of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

e-mail: dklimko0307@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2981-5804>



Надійшло до редакції 27.07.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.