

УДК 616.248-053.2: 616.233-002.2-08

О.К. Колоскова, О.О. Шахова, С.І. Тарнавська, Н.О. Шевченко

Динамічні показники активності запалення дихальних шляхів у підлітків, хворих на бронхіальну астму

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.2(82):102-105; doi 10.15574/SP.2017.82.102

Мета: оцінити показники активності запалення дихальних шляхів у підлітків, хворих на бронхіальну астму (БА), у післянападному періоді для оптимізації індивідуалізованої лікувально-профілактичної тактики.

Матеріали і методи. У післянападному періоді обстежено 42 дитини підліткового віку, що хворіють на БА. Активність запалення дихальних шляхів вивчали за конденсатом видихуваного повітря; комплекс досліджень якого включав визначення загального білка, вмісту метаболітів монооксиду нітрогена, протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену.

Результати та висновки. Встановлено, що в підлітків у післянападному періоді БА визначаються маркери запалення бронхів зі згасанням таких співдружних до запалення процесів, як витік із судин білка, активність протеолізу та фібринолізу без суттєвого взаємозв'язку між даними процесами, що може призвести до підвищення неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів як відображення місцевої запальної реакції дихальних шляхів.

Ключові слова: бронхіальна астма, підлітки, конденсат видихуваного повітря, запалення бронхів.

Dynamic indicators of the airway inflammation activity in teenagers with bronchial asthma

O.K. Koloskova, O.O. Shahova, S.I. Tarnavska, N.O. Shevchenko

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Objective: to evaluate the activity indices of airway inflammation in adolescents with bronchial asthma (BA) in post exacerbation period to optimize individualized treatment and prevention tactics.

Material and methods. In total 42 adolescents with BA in post exacerbation period were examined. Activity airway inflammation was studied on the grounds of the exhaled breath condensate content, which included the determination of total protein, metabolites of nitrogen monoxide, proteolytic activity by lysis azoalbumin, azokasein and azocollagen.

Results and conclusions. The markers of bronchi inflammation in adolescents in post exacerbation period of BA was found, as well as the fading of such interconnected with inflammation processes as leakage of protein from vessels, proteolysis and fibrinolysis activity without a significant relationship between these processes. These changes can lead to increased nonspecific bronchial hypersensitivity to the direct and indirect incentives as a reflection of the local inflammatory response of respiratory tract.

Key words: asthma, adolescents, exhaled breath condensate, inflammation of bronchi.

Динамические показатели активности воспаления дыхательных путей у подростков при бронхиальной астме

Е.К. Колоскова, О.А. Шахова, С.И. Тарнавская, Н.А. Шевченко

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Цель: оценить показатели активности воспаления дыхательных путей у подростков, больных бронхиальной астмой (БА), в послеприступном периоде для оптимизации индивидуализированной лечебно-профилактической тактики.

Материалы и методы. В послеприступном периоде обследованы 42 ребенка с БА. Активность воспаления дыхательных путей изучали по конденсату выдыхаемого воздуха, комплекс исследований которого включал определение общего белка, содержания метаболитов монооксида азота, протеолитической активности по лизису азоальбумина, азоказеина и азоколагена.

Результаты и выводы. Отмечено, что у подростков в послеприступном периоде БА определяются маркеры воспаления бронхов, со снижением содружественных к воспалению процессов, таких как утечка из сосудов белка, активность протеолиза и фибринолиза, без существенной взаимосвязи между данными процессами, что может привести к повышению неспецифической гипервосприимчивости бронхов к прямым и непрямим стимулам, отображающими локальную воспалительную реакцию дыхательных путей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, конденсат выдыхаемого воздуха, воспаление бронхов.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) характеризується хронічним запальним процесом у дихальних шляхах (ДШ), повторними епізодами варіабельної обструкції бронхів та гіперсприйнятливості, що часто призводить до незворотних структурних змін. Бронхіальна астма не зводиться лише до простої концепції хронічного запалення дихальних шляхів, проте є гетерогенним захворюванням, лікування якого за шаблоном малоефективне [1,5]. Запалення бронхів, їх гіперсприйнятливості та структурні

зміни (ремоделювання) — це суперфеномени, в основі яких лежать ще не вивчені механізми, що становить перспективи подальших досліджень у даному напрямку. Однією з таких перспективних концепцій патогенезу БА слід вважати уявлення про роль епітеліально-мезенхімальної трофічної одиниці у розвитку запалення дихальних шляхів, ремоделювання бронхів і підвищення їх сприйнятливості до патогенних стимулів навколишнього середовища. Згідно з даною концепцією, структурні

та функціональні дефекти епітелію нижніх дихальних шляхів визначають патогенну відповідь на інгаляційні стимули у вигляді посиленого сигналу між епітелієм та підлеглими структурами. Це створює умови для сенсibiliзації, виникнення різних варіантів запалення зі схильністю до персистенції і загострень, а також ремоделювання бронхів зі зниженням їх вентиляційної функції та резистентністю до лікування у дорослішому віці [2,7].

Оскільки клінічне значення показників гіперсприйнятливості бронхів у хворих на БА залишається недостатньо вивченим, а одержані результати досліджень є суперечливими, надії лікарів та дослідників покладаються на інші, неінвазивні, методи оцінки запалення дихальних шляхів. Серед таких методів на особливу увагу заслуговують дослідження клітинного складу мокротиння та вмісту метаболітів оксиду азоту у конденсаті легеневого експірату [3,5,6]. Такі методи дослідження наразі є стандартизованими, відносно доступними та дають у цілому відтворювані результати [4,9]. Попри чітке обґрунтування взаємозв'язку даних маркерів запалення у лабораторних умовах, у реальному житті, з позицій клінічної значущості, отримані дані ще далекі від «золотого стандарту». Так, підвищений вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі зазвичай вказує на еозинофільне запалення бронхів. Проте даний «інфламометр» неефективний при нееозинофільному запаленні та у хворих, які лікуються кортикостероїдами або палять. Даний тест не може використовуватися як предиктор ефективності лікування глюкокортикостероїдами, хоча відображує ефект від їх використання [8,10]. За даними літератури, використовуючи цей тест, особливо у поєднанні з показниками гіперсприйнятливості бронхів, як клінічний орієнтир у процесі лікування БА, можна досягти вищого рівня контролю при використанні менших доз глюкокортикостероїдів [1,5].

Таким чином, незважаючи на численні дослідження складу легеневого експірату, доволі часто висновки із проведених досліджень вибудовуються на підставі одноразового визначення показників активності запалення дихальних шляхів, а у випадку їх послідовної оцінки частіше не визначається взаємозв'язок між отриманими результатами в динаміці.

Актуальність даного дослідження полягає в динамічній оцінці показників активності запалення бронхів та загальної запальної відповіді організму у підлітків для покращення діаг-

ностики, прогнозу й обґрунтування індивідуалізованого лікування.

Мета дослідження: оцінити показники активності запалення дихальних шляхів у підлітків, хворих на БА, у післянападному періоді для оптимізації індивідуалізованої лікувально-профілактичної тактики.

Матеріал і методи дослідження

На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ (м. Чернівці) у післянападному періоді обстежено 42 дитини підліткового віку, що хворіють на БА. Обстеження проводилось у період, коли в дитини повністю зникали клінічні прояви обструкції бронхів та відмінялися медикаменти, котрі могли вплинути на точність діагностичних маркерів, а саме на показники активності запалення в дихальних шляхах. Обстеження проводилися багаторазово в динаміці спостереження. При цьому дослідження, проведене наприкінці спостереження за вказаною когортою дітей, у подальшому визначатиметься за рейтингом як «актуальне», а проведене у попередньому періоді — як «анамнестичне». Рейтинг «анамнестичне дослідження 1» є найбільш віддаленим у часі від актуального дослідження.

Для отримання легеневого експірату використовували спроектований та модифікований, виходячи з рекомендацій, конденсор [6–8]. Дитина у стані спокою дихала впродовж 10–15 хвилин у накінецьник конденсора і таким чином отримували 1,5–2 мл конденсату видихуваного повітря (КВП), комплекс досліджень якого включав визначення загального білка за методом О.Н. Lowry (1951), визначення вмісту метаболітів монооксиду нітрогена за Н.Л. Ємченком та співавт. (1994) у модифікації А.І. Поженка (2002), протеолітичну активність за лізісом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену за К.Н. Веремеєнком та співавт. (1988).

Результати дослідження та їх обговорення

З урахуванням маркерів загальної запальної відповіді організму, наявність яких передбачала запальні зміни в бронхах, в обстежених дітей у післянападному періоді вивчено вміст метаболітів монооксиду нітрогена (мкмоль/л) у КВП та маркери асоційованих з ним процесів, зокрема протеолізу за лізісом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу (мл/год), фібринолізу (за сумарною (СФА), неферментативною (НФА) та ферментативною (ФФА) фібринолітичною активністю (у мкг азофібрину/мл за 1 год),

Таблиця

Результати кореляційного аналізу маркерів місцевого запального процесу в динаміці спостереження (вміст метаболітів NO/вміст загального білка / каталази)

Рейтинг спостереження	Актуальний	Анамнез 1	Анамнез 2
Актуальний		0,5*/ 0,45/ 0,17	0,5/ 0,6*/-
Анамнез 1	0,5*/ 0,45/ 0,17		0,2/ 0,2/ -
Анамнез 2	0,5/ 0,6*/-	0,2/ 0,2/ -	

Примітка: * $p < 0,05$.

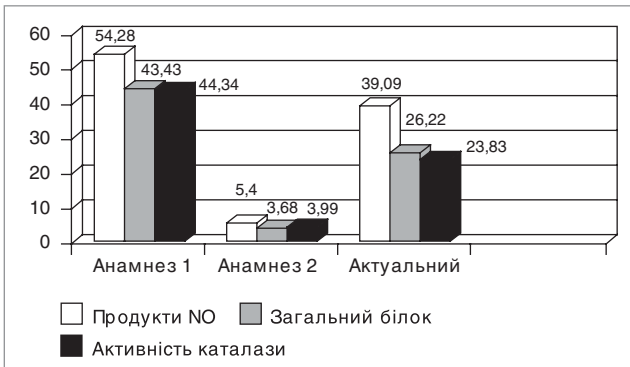
як показник пригнічення активності детоксикаційних процесів через їх виснаження, або як ознаку споживання під час запального процесу в ДШ.

Середні величини вмісту в конденсаті легеневого експірату, метаболітів монооксиду нітрогена, загального білка та активності каталази в динаміці спостереження суттєво не відрізнялися, що можна розглядати як певний патерн запалення, що згасає, у післянападному періоді БА.

Водночас відсутність кореляційних зв'язків наведених маркерів місцевого запалення ДШ у кожної окремої дитини в динаміці спостереження дає підстави зробити висновок про те, що даний патерн створюється за рахунок індивідуальних особливостей у конкретній ситуації.

Маркери протеолітичної активності (мл/год) КВП, що відображають реакцію організму в процесі запалення в ДШ, в обстежених підлітків суттєво не відрізнялися від регіональної норми (рис. 2).

Ураховуючи, що під час загострення БА протеолітична активність видихуваного повітря за лізісом азоальбуміну та азоказеїну суттєво відрізнялась від вікової норми [5–8], одержані дані дають підстави вважати, що в обстежених дітей має місце згасання запальної реакції бронхів, про що свідчить нормалізація процесів протеолізу. Про це свідчить також оцінка фібринолітичної активності КВП відносно вікової норми (рис. 3).



Примітка: продукти NO (мкмоль/л), загальний білок (г/л), активність каталази (мкмоль/хв•мг білка).

Рис. 1. Вміст маркерів місцевого запального процесу в конденсаті видихуваного повітря

а також вміст загального білка (г/л). Окрім того, у даному біосередовищі визначали активність каталази (мкмоль/(хв•мг) білка), яку можна розглядати як основний внутрішньоклітинний «сміттяр» агресивних сполук кисню. Оскільки основними маркерами запалення у бронхах слід вважати підвищення вмісту продуктів обміну монооксиду нітрогену, зростання концентрації загального білка, що відображає процес його «витоку» з ушкоджених у процесі запалення судин, а також активність каталази, як чинника, що зменшує наслідки агресивності запальної реакції, дані показники вивчені в динаміці.

На рис. 1 наведений вміст продуктів обміну монооксиду нітрогену, загального білка та активність каталази у видихуваному повітрі в динаміці спостереження.

Слід зазначити, що вміст продуктів обміну монооксиду нітрогену з урахуванням вікової регіональної норми ($27,3 \pm 3,14$ мкмоль/л, 95% ДІ: 24,7–31,8) в обстежених дітей у всі періоди динамічного спостереження був суттєво вищим ($p < 0,01$). Це підвищення можна розглядати як непрямий показник стихання запального процесу ДШ у післянападному періоді. Про це свідчить той факт, що вміст загального білка у КВП, як маркер ушкодження судин у процесі запалення, суттєво не відрізнявся від вікової регіональної норми, яка становила $3,3 \pm 0,23$ г/л ($p > 0,05$), у той час як у обстежених пацієнтів під час нападу вміст загального білка в КВП суттєво перевищував вікову норму та склав $4,4 \pm 0,30$ г/л ($p < 0,05$).

Активність каталази у всі періоди спостереження за підлітками була суттєво нижчою відносно вікової норми, яка становила $82,1 \pm 6,51$ (95% ДІ: 49,7–114,5) (мкмоль/(хв•мг) білка ($p < 0,05$)). Отримані дані можна розглядати або

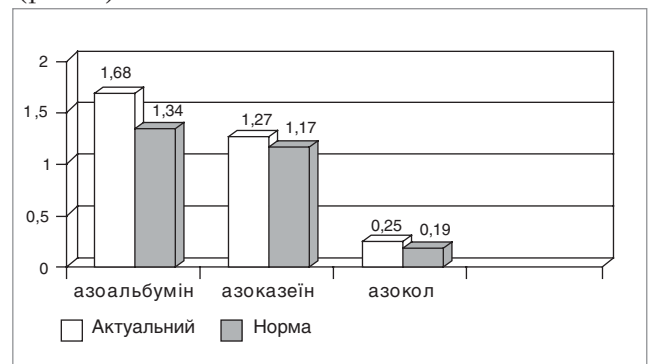


Рис. 2. Показники протеолітичної активності (мл/год) конденсату видихуваного повітря за лізісом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу в обстежених підлітків

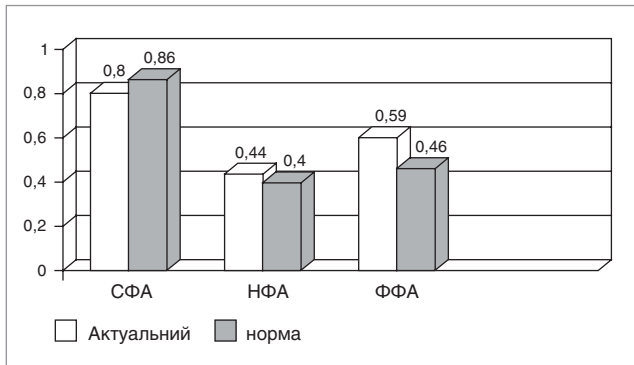


Рис.3. Показники фібринолітичної активності конденсату видихуваного повітря (сумарної — СФА, неферментативної — НФА, ферментативної — ФФА, мкг азофібрину/ мл за 1 год)

Отримані дані підтверджують попереднє припущення, оскільки у підлітків у періоді нападу БА у КВП суттєво зростає як неферментативна, так і ферментативна фібринолітична активність [5–7]. Так, у період нападу астми неферментативна фібринолітична активність сягала в середньому $0,44 \pm 0,01$ мкг азофібрину/ мл за 1 год ($p < 0,05$), а ферментативна — $0,50 \pm 0,01$ мкг азофібрину/ мл за 1 год ($p < 0,05$).

Для вирішення питання, чи відображує вміст метаболітів оксиду азоту в периферичній крові, як маркер загальної запальної реакції, стан запалення в бронхах, за даними вмісту їх у КВП, нами проведений кореляційний аналіз даних величин в обстежених підлітків. Вміст

метаболітів оксиду азоту в крові в середньому становив $19,7 \pm 1,03$ мкмоль/л без суттєвого кореляційного зв'язку з вмістом їх у КВП ($r = 0,5$; $p > 0,05$).

Слід зазначити, що з наведеними вище маркерами запалення ДІШ клінічно значущі вірогідні кореляційні зв'язки не встановлені, що дає підстави припустити, що у даному періоді захворювання має місце згасання запальної реакції в бронхах.

Висновки

Результати дослідження дають підстави вважати, що в підлітків у післянападному періоді БА визначаються маркери запалення бронхів зі згасанням таких характерних для запалення процесів, як витік із судин білка, активність протеолізу та фібринолізу, без суттєвого взаємозв'язку між даними процесами. Це дає підстави припустити, що в обстежених дітей можна очікувати підвищення неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів як відображення місцевої запальної реакції дихальних шляхів.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні у дітей підліткового віку з БА параклінічних маркерів, які відображають основні характеристики захворювання — запалення та гіперсприйнятливості бронхів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Особливості клітинного складу індукованого мокротиння у дітей з різними фенотипами бронхіальної астми / Т. Р. Уманець, Т. Д. Задорожна, В. Ф. Лапшин [та ін.] // ПАГ. — 2010. — № 2. — С. 12–15.
2. A new look at the pathogenesis of asthma / S. T. Holgate, H. S. Arshad, G. C. Roberts [et al.] // Clin. Sci (Lond). — 2009. — Vol. 118. — P. 439–450.
3. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications / R. A. Dweik, P. B. Boggs, S. C. Erzurum [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 184 (5). — P. 602–15.
4. Breath analysis science at PittCon 2012, Orlando, Florida / J. D. Pleil, M. A. Stiegel, T. M. Kormos [et al.] // J. Breath. Res. — 2012. — Vol. 6, №. 3. — P. 90–101.
5. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma / J. C. de Jongste, S. Carraro, W. C. Hop [et al.] // Am. J. Respir. Crit Care Med. — 2009. — Vol. 179. — P. 93–97.
6. Dodig S. Exhaled breath condensate — from an analytical point of view / Slavica Dodig, Ivana epelak // Biochemia Medica. — 2013. — Vol. 23 (3). — P. 281–295. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.034>
7. FeNO as a marker of airways inflammation: the possible implications in childhood asthma management / M. Verini, N. P. Consilvio, S. Di Pillo [et al.] // J. Allergy. — 2010. — Vol. 3. — P. 1–7.
8. Glutathione S-transferase polymorphisms, asthma susceptibility and confounding variables: a meta-analysis / S. Piacentini, R. Polimanti, I. Simonelli [et al.] // Mol. Biol. Rep. — 2013. — Vol. 40 (4). — P. 3299–3313.
9. Pavord I. D. Inflammometry: the current state of play / I. D. Pavord, P. G. Gibson // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P. 191–192.
10. Profiling of Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath As a Strategy to Find Early Predictive Signatures of Asthma in Children / A. Smolinska, E. M. M. Klaassen, J. W. Dallinga [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (4). — e95668. doi: 10.1371/journal.pone.0095668.

Сведения об авторах:

Колоскова Елена Константиновна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Шахова Ольга Александровна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Тарнавская Светлана Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Шевченко Наталья Александровна — преподаватель Чернивецкого медицинского колледжа. Адрес: г.Черновцы, ул. Героев Майдана, 60.

Статья поступила в редакцию 15.02.2017 г.