

УДК: 616.248-053.2: 616.233-002.2-08

ХАРАКТЕРИСТИКА МІСЦЕВОГО ЗАПАЛЕННЯ ЗА ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ФЕНОТИПУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Колоскова О. К., Микалюк Л. В., Білоус Т. М.

*Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб, м. Чернівці*

Вступ

Наразі бронхіальну астму в дітей розглядають як захворювання, що характеризується хронічним запаленням бронхів, у розвитку якого відіграють роль різноманітні клітини та клітинні елементи [3]. Вважають, що при антигенній стимуляції первинні ефекторні клітини (епітеліальні клітини дихальних шляхів, опасисті клітини, макрофаги), зв'язані із Ig E, вивільняють медіатори запалення, внаслідок чого розвивається запальна реакція як негайного, так і пізнього типу. Основними медіаторами, що ініціюють гостру фазу запалення, є інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин- α , інтерферон- γ , які активують каскад імунологічних реакцій та сприяють виходу в периферичний кровообіг гістаміну, лейкотрієнів, факторів хемотаксису еозинофілів, нейтрофілів та інших медіаторів запалення [1].

Знедавна почали з'являтися перші результати дослідження цих процесів у біологічних рідинах на кшталт конденсату видихуваного повітря чи слини, які можна отримати неінвазивним шляхом [4, 5]. Досліджено, що за бронхіальної астми в конденсаті видихуваного повітря відзначаються зміни його фізико-хімічних властивостей, кислотно-лужної рівноваги, накопичення оксиду азоту, пероксиду водню, альдегідів, ізопростанів, цитокінів тощо [2, 6, 7]. Водночас, більшість досліджень проведені у конденсаті видихуваного повітря в дорослих пацієнтів, а у дітей практично відсутні, що зумовлює актуальність даної роботи для вивчення запальних процесів та вдосконалення індивідуалізованого лікування дітей за різних фенотипів бронхіальної астми.

Мета дослідження

Вивчити показники конденсату видихуваного повітря при еозинофільному та нееозинофільному фенотипах бронхіальної астми.

Матеріали і методи

Для досягнення мети роботи обстежено 160 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму (БА), які отримували стаціонарне лікування в Обласній дитячій клінічній лікарні м. Чернівці. Клінічні групи сформували за кількістю еозинофілів у мокротинні хворих згідно з класифікацією P. Haldar та I. Pavord (2007): до еозинофільного фенотипу БА відносили пацієнтів з кількістю еозинофілів у мокротинні 3% та більше, а до нееозинофільного – дітей із кількістю еозинофілів у мокротинні менше 3%. До I групи увійшли 84 дитини з еозинофільним фенотипом, до II групи – 76 пацієнтів із нееозинофільним фенотипом БА. Середній вік дітей I групи становив $11,8 \pm 0,4$ року (73,8% хлопчиків, 44,0% сільських мешканців), II групи – $11,1 \pm 0,4$ року (57,9% хлопчиків, 43,4% сільських мешканців), тобто групи порівняння були співставими за основними клінічними характеристиками.

Конденсат видихуваного повітря (КВП) збирали впродовж 15-20 хв. за допомогою власноруч спроектованого конденсатора (патент №45346 UA МПК А61В 5/08 від 10.11.2009 р.). Комплекс досліджень конденсату видихуваного повітря включав: визначення рівня метаболітів монооксиду нітрогену, визначення загального протеїну за методом Lowry O.H., вмісту альдегідо- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідразонів (АКДНФГ) основного і нейтрального характеру; протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену; каталітичної активності. Отримані результати дослідження аналізувалися за допомогою пакету програм «STATISTICA 7.0» StatSoft Inc. з використанням параметричних методів обчислення, а також методами біостатистики та клінічної епідеміології з визначенням діагностичної цінності показників.



Результати досліджень

У таблиці 1 наведено результати дослідження показників окислювальної модифіка-

ції протеїнів у конденсаті видихуваного повітря у дітей груп порівняння.

Таблиця 1

Вміст загального протеїну та продуктів окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті видихуваного повітря

Фенотипи бронхіальної астми	Загальний протеїн, г/л	АКДНФГ основного характеру, Е 430 ммоль / г протеїну	АКДНФГ нейтрального характеру, Е 370 ммоль / г протеїну
Еозинофільний	3,92±0,29	49,2±6,02	5,56±0,53
Нееозинофільний	4,15±0,45	63,4±8,05	6,66±0,85
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: АКДНФГ – альдегід- і кетопохідні 2,4-динітрофенілгідразонів

Отримані результати дають підставу вважати, що вміст загального протеїну, АКДНФГ нейтрального та основного характеру був дещо вищим у пацієнтів із нееозинофільною БА, що відображало більшу активність запального процесу бронхів при даному фенотипі захворювання. Так, частка дітей з нееозинофільним характером запалення з вмістом АКДНФГ основного характеру в КВП більше 50 ммоль/г протеїну, склала 53,6% проти 33,3% у групі порівняння. Незважаючи на відсутність вірогідної різниці за вмістом АКДНФГ основного характеру в конденсаті видихуваного повітря дітей груп порівняння, даний показник менше 50,0 ммоль/г протеїну дозволяв підтвердити наявність еозинофільного фенотипу БА з чутливістю 70,8%, співвідношенням шансів 1,8, позитивною посттестовою вірогідністю 55,2%.

Відзначено, що у дітей з еозинофільною БА протеолітична активність за лізисом азоальбуміну склала 1,45±0,07 мл/год, азоказеїну – 1,25±0,06 мл/год та азоколу – 0,2±0,02 мл/год. У групі порівняння ці показники протеолізу відповідно дорівнювали 1,45±0,05 мл/год (p>0,05), 1,5±0,05 мл/год (p<0,05) та 0,19±0,02 (p>0,05). Отримані результа-

ти досліджень дають підстави стверджувати, що протеолітична активність за лізисом азоказеїну була вірогідно вищою у хворих з нееозинофільною астмою, що, ймовірно, зумовлено більшим ступенем запалення бронхів. Так, показник у КВП протеолітичної активності за лізисом азоказеїну більше 1,5 мл/год зареєстровано у 47,4% хворих з нееозинофільним фенотипом астми проти 15,4% дітей з еозинофільним варіантом запалення бронхів. Діагностична цінність даного тесту у виявленні нееозинофільного фенотипу БА сягала: специфічність 84,7%, передбачувана цінність позитивного результату 79,1%, співвідношення шансів 7,5, позитивна посттестова вірогідність 79,1%.

Беручи до уваги, що в нападному періоді бронхіальної астми трапляється інтенсивне пошкодження білкових сполук, вважали доцільним вивчити й показники фібринолітичної активності в конденсаті видихуваного повітря у дітей з різними типами запального процесу в бронхах. У таблиці 2 представлені показники фібринолітичної активності конденсату видихуваного повітря у дітей груп порівняння.

Таблиця 2

Фібринолітична активність конденсату видихуваного повітря обстежених дітей

Фенотипи бронхіальної астми	Показники фібринолітичної активності, мкг азофібрину / мл за 1 год		
	Сумарна фібринолітична активність	Неферментативна фібринолітична активність	Ферментативна фібринолітична активність
Еозинофільний	0,94±0,06	0,43±0,02	0,51±0,05
Нееозинофільний	0,83±0,03	0,38±0,02	0,47±0,02
P	>0,05	>0,05	>0,05



Сумарна фібринолітична активність конденсату у хворих II групи більше 0,94 мкг азофібрину/мл за 1 год визначалася у 30,8% випадків, а у дітей групи порівняння – у 21,0% спостережень. Неферментативна фібринолітична активність конденсату видихуваного повітря у пацієнтів з еозинофільним фенотипом БА, що перевищувала 0,48 мкг азофібрину/мл за 1 год, спостерігалася у 30,8% випадків, а в групі порівняння – лише у 15,8% спостережень ($p > 0,05$).

Беручи до уваги, що вільні радикали, які надміру утворюються за окисного стресу в дихальних шляхах, можуть брати участь у розвитку бронхоспазму при загостренні БА, представлялося доцільним оцінити стан антиоксидантного захисту в обстежених дітей. Виходячи з цього, в конденсаті видихуваного повітря визначена активність каталази як одного з основних антиоксидантних внутрішньоклітинних ферментів. Так, у пацієнтів із еозинофільним запаленням бронхів активність каталази в конденсаті становила в середньому $54,9 \pm 10,42$ мкмоль / хв \times мг протеїну, натомість за неоеозинофільного запалення бронхів – $38,3 \pm 7,52$ мкмоль / хв \times мг протеїну ($p > 0,05$). Діагностична цінність виявлення еозинофільного фенотипу БА за активністю каталази в конденсаті видихуваного повітря більше 60,0 мкмоль / хв \times мг протеїну становила: специфічність 82,6%, співвідношення шансів 1,7, посттестова вірогідність 59,8%.

Відзначено, що вміст метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря в дітей клінічних груп практично не

відрізнявся й у середньому становив у пацієнтів із еозинофільним фенотипом БА $46,4 \pm 4,33$ мкмоль/л і неоеозинофільним – $46,7 \pm 3,32$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Незважаючи на відсутність вірогідної різниці за вмістом монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря дітей груп порівняння, даний показник більше 55,0 мкмоль/л підтверджував еозинофільний фенотип БА зі специфічністю 78,6%, співвідношенням шансів 1,1.

Аналіз отриманих даних показав, що майже всі наведені показники володіють достатньою специфічністю, але низькою чутливістю щодо виявлення еозинофільного фенотипу БА. При цьому їх показник правдоподібності залишається досить далеким від вимог, які ставляться до сучасних діагностичних тестів. Також одержані дані дають підстави вважати, що такий загальновідомий показник запалення бронхів, як підвищення вмісту метаболітів оксиду азоту в КВП, недоцільно використовувати для оцінки ризику наявності у хворого еозинофільного фенотипу БА.

Висновки

1. У дітей із еозинофільним фенотипом бронхіальної астми порівняно із пацієнтами з неоеозинофільним фенотипом захворювання у конденсаті видихуваного повітря простежуються зміни, які свідчать про меншу активність запальних процесів бронхів.

2. Показники конденсату видихуваного повітря можна застосовувати для підтвердження еозинофільного фенотипу бронхіальної астми лише як додаткові маркери.

Резюме. Вивчали показники конденсату видихуваного повітря у 160 хворих на бронхіальну астму за різних фенотипів захворювання. Показано, що у дітей із неоеозинофільним фенотипом бронхіальної астми порівняно із пацієнтами з еозинофільним фенотипом захворювання у конденсаті видихуваного повітря спостерігаються зміни, які свідчать про більшу активність запальних процесів бронхів. Найвищу діагностичну цінність виявлення неоеозинофільного фенотипу астми з вивчених показників відзначено за протеолітичною активністю за лізисом азоказеїну в конденсаті видихуваного повітря більше 1,5 мл/год: специфічність 84,7%, передбачувана цінність позитивного результату 79,1%, співвідношення шансів 7,5, посттестова вірогідність 79,1%.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, конденсат видихуваного повітря.

Characteristic of local inflammation on eosinophilic phenotype of bronchial asthma in children school age

Koloskova O.K., Mikaluk L.V., Bilous T.M.

Summary. The indices of exhaled air condensate have been studied in 160 children with different phenotypes of bronchial asthma. It has been demonstrated that there occur changes in children with the noneosinophilic phenotype of bronchial asthma as compared with the patients with the eosinophilic phenotype of the disease that are indicative of a higher activity of inflammatory processes in



the respiratory tracts. The proteolytic activity according to azocasein lysis more than 1.5 ml/h had the highest diagnostic value of detection of noneosinophilic phenotype: specificity 84.7%, the predictable value of a positive result 79.1%, the odds ratio 7.5, the posttesting probability of positive result 79.1%.

Key words: children, bronchial asthma, exhaled breath condensate.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. Чучалина А.Г. - М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 104 с.
2. Global condensation: a “climate change” towards better standardisation of exhaled breath condensate measurements / P.P.R. Rosias, Q. Jöbsis, K. van de Kant [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 684-685.
3. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 143- 178.
4. Horváth I. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I. Horváth, J. Hunt, P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 523-548.
5. Kharitonov S.A. Exhaled Biomarkers / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1541-1546.
6. Taylor D.R. Assessing airway inflammation / D.R. Taylor, D.C. Cowan // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 1031-1032.
7. Tufvesson E. Methodological improvements for measuring eicosanoids and cytokines in exhaled breath condensate / E. Tufvesson, L. Bjermer // *Respiratory Medicine.* – 2006. – Vol. 100, Iss. 1. – P. 34-38.