

# ВИЯВЛЕННЯ ТЯЖКОЇ ПЕРСИСТУВАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ БРОНХІВ

Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, М.Н. Гарас

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** На підставі оцінки показників активності запалення бронхів у конденсаті видихуваного повітря 122 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, встановлено вірогідно вищий вміст метаболітів монооксиду нітрогену та альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів за тяжкого персистувального перебігу захворювання. Визначена діагностична цінність вказаних показників у верифікації тяжкої персистувальної бронхіальної астми відносно середньо-тяжкого варіанту патології.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, тяжкість захворювання, запалення бронхів, конденсат видихуваного повітря.

## Вступ

Тактика лікування бронхіальної астми (БА) у дітей, відповідно до чинних національних стандартів діагностики та лікування [4] визначається тяжкістю та контролем захворювання. Тому з метою пошуку об'єктивних критеріїв тяжкості наразі пропонуються показники, що характеризують визначальні ознаки патології, зокрема запалення дихальних шляхів [7,10,15].

У школярів, хворих на тяжку БА, значна увага приділяється можливостям використання методик визначення інтенсивності запалення при одночасному уникненні провокації нападу. Саме тому перспективним у даному відношенні вважається дослідження показників активності запалення бронхів у конденсаті видихуваного повітря (КВП), перевагами якого є доступність та неінвазивність [5,6,13]. До показників інфламатометрії у КВП належать вміст метаболітів монооксиду нітрогену (ММОН), показники перекисного окиснення білків та антиоксидантних ферментних систем (зокрема активність каталази) [11]. Водночас у дитячому віці взаємозв'язки між тяжкістю БА та інтенсивністю запалення достеменно не вивчені [5,16].

**Метою** дослідження було визначення діагностичної цінності показників активності запалення бронхів у КВП у верифікації тяжкої персистувальної бронхіальної астми у дітей шкільного віку відносно середньотяжкого персистування захворювання.

## Матеріал і методи дослідження

На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці обстежено 122 дитини шкільного віку, хворих на БА. На підставі класифікації захворювання, згідно протоколу діагностики та лікування БА у дітей, затвердженого МОЗ України (№ 767 від 27.12.2005 р.) [4], а також міжнародної глобальної ініціативи щодо діагностики та лікування БА (GINA, версії 2006 та 2009) [9], сформовано дві клінічні групи. Першу клінічну групу (I) сформували 57 дітей із тяжкою персистувальною БА, до другої (II) увійшли 65 школярів із середньотяжким персистувальним перебігом захворювання. За основними клінічними ознаками групи

порівняння вірогідно не відрізнялися. Так, у I клінічній групі хлопчиків було 59,6%, у II – 63,0% ( $p > 0,05$ ). Середній вік хворих I групи становив  $12,6 \pm 0,4$  року, II групи –  $12,4 \pm 0,4$  року ( $p > 0,05$ ). За місцем проживання представники клінічних груп суттєво не відрізнялися, зокрема мешканців сільської місцевості у I групі виявилось 61,4%, у групі порівняння – 50,8% ( $p > 0,05$ ).

Для забору конденсату видихуваного повітря (КВП) використовували спроектований та модифікований конденсор [12]. У КВП визначали вміст ММОН за Ємченком Н.Л. [2], загального білка за методом Lowry O.H. [14], вмісту альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) основного та нейтрального характеру за методикою Дубініної О.Є. та співавт. [1] та дослідження активності каталази за Королюк М.А. та співавт. [3].

Одержані результати аналізувалися з використанням принципів біостатистики та клінічної епідеміології. Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СП), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (НЦПР) результату з визначенням їх довірчих інтервалів (95% ДІ) та відношення вірогідності позитивного та негативного результатів. Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів. Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008) [8].

## Результати дослідження та їх обговорення

У дітей із тяжкою БА вміст ММОН у КВП виявився вірогідно вищим ( $47,1 \pm 2,78$  мкмоль/л, 95% ДІ 41,5–52,7), ніж у школярів групи порівняння ( $40,5 \pm 1,69$  мкмоль/л, 95% ДІ 37,2–37,9,  $p < 0,05$ ). Значення, що перевищували 43 мкмоль/л, спостерігалися у  $41,2 \pm 10,7\%$  пацієнтів I групи та лише у  $21,8 \pm 11,4\%$  хворих на середньотяжку БА ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

Показники перекисного окиснення білків у КВП у дітей клінічних груп

Клінічні групи	Кількість дітей	Загальний білок, г/л	АКДНФГ основного характеру, о.од.г білка	АКДНФГ нейтрального характеру, о.од.г білка
I тяжка БА	57	$3,44 \pm 0,21$	$67,5 \pm 7,04$	$6,8 \pm 0,71$
II середньо-тяжка БА	65	$3,96 \pm 0,24$	$45,1 \pm 5,34$	$4,8 \pm 0,52$
p		$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

## Діагностична цінність показників активності запалення бронхів у виявленні тяжкої БА у дітей шкільного віку

Показник КВП	ЧТ, % (95% ДІ)	СП, % (95% ДІ)	ПЦПР, % (95% ДІ)	ПЦНР, % (95% ДІ)
Вміст ММОН >50 мкмоль/л	39 (26–54)	86 (43–73)	71 (51–87)	60 (48–71)
Вміст загального білка <5 г/л	84 (71–93)	18 (9–31)	49 (38–60)	56 (31–78)
Активність каталази >15 мкмоль/хв г білка	74 (54–89)	42 (26–61)	51 (35–68)	67 (43–85)

Таблиця 3

## Показники ризику тяжкої бронхіальної астми

Показник дослідження КВП	АР	СШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)
Вміст ММОН >50 мкмоль/л	0,32	3,8 (1,5–9,7)	1,8 (0,9–3,7)
Вміст загального білка <5 г/л	0,04	1,2 (0,4–3,3)	1,1 (0,9–3,3)
Активність каталази >15 мкмоль/хв г білка	0,18	2,1 (0,7–6,3)	1,5 (1,1–2,5)

Оскільки про інтенсивність запалення свідчать показники, що відображають супровідні метаболічні процеси, зокрема перекисне окиснення білків, активацію антиоксидантних систем, визначали метаболіти у КВП, зокрема показники перекисного окиснення білків (табл. 1).

У дітей із середньотяжкою БА встановлена тенденція до вищого вмісту загального білка. Попри однакове співвідношення школярів зі значеннями загального білка, що перевищували 4,5 г/л (27,5±11,9% та 27,3±11,3% у I та II групах відповідно,  $p > 0,05$ ), у дітей із тяжкою БА вірогідно частіше рееструвалися значення даного показника, що не досягали 3,5 г/л (58,8±8,8%), ніж у хворих із середньотяжкою персистуванням захворювання (29,2±10,4%,  $p < 0,05$ ). Поряд з цим, вміст альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів виявився вірогідно вищим у пацієнтів I групи.

Про більш напружені механізми антиоксидантного захисту у дітей із тяжкою БА свідчила тенденція до вищої активності каталази у КВП (24,6±2,42 мкмоль/хв × мг білка), порівняно із школярами II групи (23,4±2,83 мкмоль/хв × мг білка,  $p > 0,05$ ).

Діагностична значимість показників інтенсивності запалення бронхів у верифікації тяжкої персистувальної БА відносно середньотяжкого варіанту БА наведена у табл.2.

Беручи до уваги достатню специфічність рівня метаболітів монооксиду нітрогену у КВП, що перевищувала 50 мкмоль/л, та високу чутливість вмісту загального білка, меншого за 5 г/л, при низькій діагностичній значимості за рештою критеріїв, висловлене припущення, що у комплексі дані показники матимуть достатню інформативність у підтвердженні тяжкого персистування захворювання. Проте вказаний підхід не виправдав сподівань через велику частку хибнонегативних результатів (67%) та недостатню прогностичну цінність негативного результату (59%). Водночас посттестова ймовірність виявлення тяжкої БА шляхом використання комплексу наведених біохімічних маркерів зростала до 76% при показниках ВР=1,8 (95% ДІ 0,8–4,2), СШ=4,5 (1,5–11,4) та АР=33%.

Слід зазначити, що достатньо специфічними виявилися й інші показники, що характеризують перекисне окиснення білків як компоненту запального процесу в бронхах. Так, вміст альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру у КВП, що перевищував 7 о.од.г білка, у верифікації тяжкої БА характеризувався СП 81% (95% ДІ 58–95) та ПЦПР 75% (95% ДІ 48–92%), проте ймовірність помилитися при негативних результатах тестів досягала 65%. Вказаний маркер при зазначеній розподільчій точці асоціював з тяжким персистуванням патології з ВР, що становив 1,3 (95% ДІ 0,5–3,6) при СШ 2,3 (95% ДІ 0,6–9,5) та АР 19%. Дещо меншою специфічністю та більшою чутливістю для досягнення зазначеної мети вирізнявся вміст альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів основного характеру у КВП при точці розподілу більше 52 о.од.г білка (СП=76% та ЧТ=44%, ПЦПР 76%, а ПЦНР – 46%). Посттестова ймовірність виявлення тяжкої БА за допомогою обох діагностичних показників при позитивних результатах тестів зростала лише до 66%.

Показники ризику наявності тяжкої БА при встановленні основних маркерів інтенсивності запалення бронхів на рівні наведених вище точок розподілу наведені у табл.3.

## Висновки

1. У дітей із тяжкою БА відмічено достовірно вищий рівень метаболітів монооксиду нітрогена та альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів у КВП.

2. У верифікації тяжкої БА у школярів відносно середньотяжкого варіанту захворювання показник метаболітів монооксиду нітрогена у КВП з точкою розподілу більше 50 мкмоль/л характеризується достатньою специфічністю, а вміст загального білка – достатньою чутливістю, проте ізольоване використання даних показників із зазначеною метою є невиправданим, що підтверджується низькими значеннями відношення вірогідності позитивного (2,7 у. о. та 1,0 у. о. відповідно) та негативного результату (1,0 у. о. та 0,86 у. о. відповідно).

## ЛІТЕРАТУРА

- Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, И. Г. Порохов // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24–26.
- Емченко Н. Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская // Клин. и лаб. диагностика. — 1994. — № 6. — С. 19–20.
- Метод определения активности каталазы / М. А. Корольюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
- Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Алергологія» [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005. — Режим доступу : URL : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Abba A. A. Exhaled nitric oxide in diagnosis and management of respiratory diseases / A. A. Abba // Annals of Thoracic Medicine. — 2009. — Vol. 4, № 4. — P. 173–181.
- Baraldi E. Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma / E. Baraldi, L. Ghio, V. Piovon // Arch. Dis. Child. — 2003. — Vol. 88. — P. 358–360.
- Bateman E. D. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. D. Bateman, S. S. Hurd, P. J. Barnes // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 143–178.

8. Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice. — Research & Development. Clinical Trial Operations. Dept. of Clinical Documentation, 2003. — 58 p.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2009. [Электронный ресурс] / NHLBI/WHO work-shop report // National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. — Date last updated: July 2009. — Access mode : URL: <http://www.ginasthma.org>. — Title from screen.
10. Henderson J. The search for new asthma phenotypes / J. Henderson, R. Granell, J. Sterne // Arch. Dis. Child. — 2009. — Vol. 94. — P. 333–336.
11. Kharitonov S. A. Analysis of Expired Air for Oxidation Products / S. A. Kharitonov, P. Paredi, P. J. Barnes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 31–37.
12. Kharitonov S. A. Exhaled markers of inflammatory lung diseases / S. A. Kharitonov // Swiss. Med. Wkly. — 2004. — Vol. 134. — P. 154–158.
13. Montuschi P. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications / P. Montuschi // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2007. — Vol. 62. — P. 237.
14. Protein measurement with the folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265–275.
15. Wenzel S. E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes / S. E. Wenzel // The Lancet. — 2006. — Vol. 368, № 9537. — P. 804–813.
16. Wilson N. M. Asthma severity and inflammation markers in children / N. M. Wilson, A. James, C. Uasuf // Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. — 2001. — Vol. 12 (3). — P. 125–132.

#### ВЫЯВЛЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ШКОЛЬНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ

*Л.А. Безруков, Е.К. Колоскова, Н.Н. Гарас*

**Резюме.** На основании оценки показателей активности воспаления бронхов в конденсате выдыхаемого воздуха у 122 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой, установлено достоверное повышение содержания метаболитов оксида азота и альдегид- и кетопроизводных 2,4-динитрофенилгидразонов при тяжелом персистирующем течении заболевания. Определена диагностическая ценность указанных показателей в верификации тяжелой персистирующей бронхиальной астмы относительно среднетяжелого варианта патологии.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, тяжесть заболевания, воспаления бронхов, конденсат выдыхаемого воздуха.

#### DETECTION OF SEVERE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AGE CHILDREN WITH USING INDECES OF AIRWAY INFLAMMATION ACTIVITY

*L.O. Bezrukov, O.K. Koloskova, M.N. Garas*

**Summary.** On the basis of an evaluation evaluation indices of bronchial inflammation in exhaled breath condensate of 122 schoolchildren with bronchial asthma, has been demonstrated significantly higher content of nitrogen monoxide metabolite content and aldehyde and 2,4-keton derivatives of dinitrophenylhydrazones in schoolchildren with severe persistent disease. It has been determined the diagnostic value of these parameters in the verification of severe persistent asthma relatively moderate version of the pathology.

**Key words:** children, bronchial asthma, the severity of the disease, bronchial inflammation, exhaled breath condensate.

## НОВОСТИ

### Чем опасны для детей социальные сети

Европейская комиссия предупреждает, что все большее количество детей в Европе пользуются социальными сетями, не зная при этом о рисках раскрытия частной информации.

Как передает собственный корреспондент УНИАН в Брюсселе, о росте популярности социальных сетей среди детей свидетельствуют опубликованные сегодня данные опроса 25 тыс. детей в 25 странах-членах ЕС.

Согласно результатам исследования, 38% детей в возрасте 9–12 лет и 77% детей в возрасте 13–16 лет имеют профили в социальных сетях, таких как Facebook, Myves, Tuenti, Nasza-Klasa SchuelerVZ, Hi5, Iwiw или Muvip.

При этом, четверть опрошенных детей, пользующихся социальными сетями, отметили, что их профили являются открытыми для всех пользователей.

При этом одна пятая тех, чьи профили являются открытыми, сообщили, что в них содержатся домашние адреса и телефоны.

В связи с опубликованными данными, вице-президент Еврокомиссии, ответственная за цифровой порядок дня, Неели КРУС (Neelie Kroes) призвала все социальные сети «немедленно» изменить регулировки профилей несовершеннолетних с тем, чтобы они по умолчанию были недоступны при поиске в поисковых системах, а также для лиц, не входящих в круг «друзей».

Некоторые социальные сети, среди которых, в частности, Facebook и MySpace, в 2009 году подписали Хартию добропорядочного поведения, в которой взяли на себя обязательства обеспечить безопасность несовершеннолетних.

Однако, по данным Комиссии, некоторые социальные сети, являющиеся популярными среди детей, не присоединились к этой Хартии.

*Источник: medexpert.org.ua*