

УДК 616.248-053.2-08:616.233

Т. М. Білоус

Буковинський державний медичний  
університет, м. ЧернівціПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ МІСЦЕВОГО  
ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У  
ДІТЕЙ ІЗ АСТМА-ФЕНОТИПОМ РІЗНОГО  
ПОЧАТКУ

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

**Резюме.** Вивчали активність запального процесу в дихальних шляхах за показниками конденсату видихуваного повітря в дітей із фенотипами бронхіальної астми, залежно від віку початку захворювання. Відмічено, що в конденсаті видихуваного повітря в дітей з раннім початком бронхіальної астми порівняно з пацієнтами з пізнім дебютом захворювання спостерігається посилення інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків і протеолізу білкових сполук, що свідчить про вищу активність запалення в дихальних шляхах та потребує призначення більшого обсягу протизапальної терапії цієї когорти хворих.

**Вступ**

Бронхіальна астма (БА) характеризується запальним процесом у дихальних шляхах, яке часто приводить до їх структурних змін. Водночас, окремі дослідження свідчать про невідповідність інтенсивності запалення бронхів з їх гіперчутливістю та симптомами БА, які можуть залежати від інших патофізіологічних механізмів [8]. Виходячи з цього, оцінка та моніторинг основних показників запалення бронхів доцільно застосовувати для об'єктивізації контролю над захворюванням. Наразі інформативним і неінвазивним методом визначення активності запалення бронхів є інфламометрія, яка дає можливість дослідити показники конденсату видихуваного повітря [5]. Сутність даного методу полягає в тому, що біологічні молекули при диханні потрапляють в альвеолярний та бронхіальний аерозолі, які формуються при випаровуванні рідини з епітеліального шару. Ця рідина є межею між клітинами дихальних шляхів та зовнішнім середовищем і при дихальних рухах ці біологічні молекули потрапляють до конденсату видихуваного повітря [9]. Досліджено, що при БА в конденсаті видихуваного повітря змінюються фізико-хімічні властивості, виникає дисбаланс кислотно-лужної рівноваги, накопичуються метаболіти оксиду азоту, пероксиду водню, альдегідів, ізопростанів, ейкозаноїдів, цитокінів, електролітів тощо [10].

Одним із найбільш відтворюваних та стандартизованих методів є аналіз у конденсаті видихуваного повітря вмісту метаболітів оксиду азоту (монооксиду нітрогену). Відмічено, що вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихувано-

го повітря збільшується при захворюваннях респіраторного тракту, зокрема, при бронхіальній астмі [6]. Нині численні дослідження присвячені вивченню вмісту оксиду азоту в периферійній крові, слині та конденсаті видихуваного повітря [2] як маркера активності запалення в дихальних шляхах та опосередкованого критерію окисного стресу. Виявлено, що вміст оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря підвищений за бронхіальної астми порівняно зі здоровими дітьми, причому зростає при загостренні БА та зменшується під впливом базисної терапії глюкокортикостероїдами [12].

Слід відмітити, що в джерелах літератури накопичені дані щодо активації перекисного окиснення ліпідів за бронхіальної астми, однак активні форми кисню викликають, у першу чергу, перекисне окиснення білків, зокрема, у структурі плазматичних мембран [3]. Вітчизняні вчені зазвичай досліджували активність перекисного окиснення ліпідів та білків у мембрані еритроцитів та плазмі крові, однак отримані результати суттєво розходилися: одні дослідники зазначали зростання процесів перекисного окиснення ліпідів та білків при загостренні БА, інші не виявляли відмінностей [1]. Мабуть, такі суперечності пов'язані з різним функціональним станом еритроцитів, оскільки процеси перекисного окиснення в них залежать від харчування людини, вживання про- та антиоксидантів, супутніх хвороб [15]. Знедавна почали з'являтися перші результати дослідження цих процесів у біологічних рідинах на кшталт конденсату видихуваного повітря чи слини, які можна отримати неінвазивним шляхом

[7]. Так, при загостренні бронхіальної астми відмічали зростання процесів перекисного окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів та ізопростанів у конденсаті видихуваного повітря, який не відновлювався до рівня здорових дітей навіть у період ремісії бронхіальної астми [13].

Відомо, що перекисне окиснення білків призводить до утворення фрагментованих та агрегованих білкових сполук, які є субстратом для протеолітичних ферментів, що активує протеоліз та сприяє подальшому посиленню деструктивних процесів у вогнищі запалення [4]. Водночас, протеолітичні ферменти вивільняються при активації нейтрофілів ще у ранню стадію запалення, що суттєво посилює процеси протеолізу як у ранній, так і пізній фазах запального процесу. Гранулоцити бронхіального дерева виділяють досить значну кількість протеаз типу хімотрипсиноподібного ферменту, еластази, колагенази [14]. Так, відмічено, що для розвитку бронхолегеневої патології найбільш важливою є участь протеїнази у процесах фагоцитозу (нейтрофільні та макрофагальні протеїнази) та у алергічних реакціях (триптаза та хімаза тканинних базофілів) [11].

Таким чином, між тяжкістю перебігу бронхіальної астми й активністю запалення дихальних шляхів існує певний зв'язок, хоча дані щодо взаємозв'язку активності запалення бронхів з дебютом захворювання залишаються невизначеними.

### Мета дослідження

Вивчити показники активності запалення дихальних шляхів у дітей з фенотипами бронхіальної астми раннього і пізнього початку.

### Матеріал і методи

Для досягнення мети роботи сформована когорта дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, які одержували стаціонарне лікування в Обласній дитячій клінічній лікарні м. Чернівці. Обстежено 50 пацієнтів шкільного віку з персистувальною бронхіальною астмою, з яких I клінічну групу сформували 25 дітей з фенотипом БА раннього початку захворювання (до трьох років життя), II групу - 25 хворих із пізнім дебютом БА (після шести років). Середній вік дітей I групи становив  $11,4 \pm 0,67$  років (72% хлопчиків, 68% сільських мешканців), II групи -  $12,8 \pm 0,65$  років (80% хлопчиків, 56% сільських мешканців), тобто групи порівняння зіставлювані за основними клінічними характеристиками. Дослідження проведено в паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом „випадок-контроль” із дотриманням основних вимог до нього. У конденсаті видихувано-

го повітря визначали вміст метаболітів оксиду азоту за Ємченко Н.Л. та співавт. (1994) у модифікації Гоженко О.І. (2002), вміст загального білку за методом Lowry О.Н. (1951), вміст альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів основного і нейтрального характеру за методикою Дубініної О.Є. та співавт. (1995), протеолітичну активність за лізісом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену за Веремеєнком К.Н. та співавт. (1988).

### Обговорення результатів досліджень

Проаналізовано вміст моно оксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря та виявлено, що в дітей із фенотипом раннього початку БА у середньому він становив  $41,3 \pm 4,52$  мкмоль/л (95% ДІ: 31,6-51,1), у пацієнтів II групи -  $42,4 \pm 4,44$  мкмоль/л (95% ДІ: 32,8-52,0) ( $p > 0,05$ ). Беручи до уваги, що підвищений вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря дітей із бронхіальною астмою внаслідок надлишкового утворення його вільно-радикальних сполук може призводити до окиснювальної модифікації білків, визначено вміст альдегідо- та кетопохідних динітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) основного і нейтрального характеру (табл. 1).

Виявлені зміни в конденсаті видихуваного повітря, ймовірно, свідчили про інтенсивніші процеси окиснювальної модифікації білків в дітей із фенотипом БА раннього початку порівняно із представниками II клінічної групи. Слід відмітити, що вміст продуктів окиснювальної модифікації білків основного характеру більше 57 ммоль / г білка свідчив про інтенсивне запалення бронхів з співвідношенням шансів 2,6 (95% ДІ: 0,4-17,8), відносним ризиком 1,8 (95% ДІ: 0,9-3,5), а вміст АКДНФГ нейтрального характеру більше 5,7 ммоль / г білка - з співвідношенням шансів 4,8 (95% ДІ: 0,7-33,8) та відносним ризиком 2,5 (95% ДІ: 1,2-5,0), тобто дані показники можна застосовувати лише як додаткові для оцінки виразності запального процесу бронхів у дітей з альтернативними щодо початку БА її фенотипами.

Доведено, що окисна модифікація білків ініціює пошкодження біосубстратів і коферментів, яке спричиняє вивільнення внутрішньо-клітинних протеаз. Зазвичай реакції протеолізу білків із залученням протеаз беруть участь у синтезі та інактивації ферментів, гормонів та інших біологічно активних речовин, реалізації нейрофізіологічних процесів, згортанні крові, фібринолізі, активації системи комплементу, причому при порушенні регуляції активності протеаз за запального процесу інтенсивність протеолізу білків підвищується. Виходячи із цього, можна було припустити підви-

Таблиця 1

**Вміст загального білка та продуктів його окисної модифікації у конденсаті видихуваного повітря обстежених дітей**

Клінічні групи	К-сть дітей	Загальний білок, г/л	Продукти окислювальної модифікації білка	
			основного характеру, ммоль / г білка	нейтрального характеру, ммоль / г білка
I клінічна група	25	3,7±0,55	57,6±9,53	6,0±0,76
II клінічна група	25	3,9±0,51	47,5±9,59	5,3±0,78
p		p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таблиця 2

**Показники протеолітичної активності у конденсаті видихуваного повітря**

Клінічні групи	К-сть дітей	Протеолітична активність, мл/год		
		за лізісом азоальбуміну	за лізісом азоказеїну	за лізісом азоколу
I клінічна група	25	1,71±0,23	1,48±0,17	0,25±0,02
II клінічна група	25	1,49±0,09	1,32±0,18	0,17±0,02
p		p>0,05	p>0,05	p<0,05

щення показників протеолітичної активності у конденсаті видихуваного повітря в обстежених дітей (табл. 2).

Відмічено, що в дітей із фенотипом астми раннього початку спостерігалися активніші процеси протеолізу білкових сполук, причому вірогідно виразніші за лізісом азоколу (колагену клітин). Протеолітична активність за лізісом азоальбуміну більше 1,7 мл/год у конденсаті видихуваного повітря свідчила про інтенсивне запалення в дихальних шляхах у дітей з чутливістю 95,2%, негативною цінністю передбачуваного результату 97,6%, співвідношенням шансів 16,0 (95% ДІ: 0,2-104,9), відносним ризиком 11,7 (95% ДІ: 6,1-22,6), абсолютним ризиком 0,3. Протеолітична активність за лізісом азоколу більше 0,2 мл/год у конденсаті видихуваного повітря асоціювала із інтенсивним запаленням в дихальних шляхах у дітей з чутливістю 85,7%, специфічністю 75%, позитивною цінністю передбачуваного результату 85,7%, співвідношенням шансів 18,0 (95% ДІ: 0,81-39,2), відносним ризиком 3,4 (95% ДІ: 0,61-19,2), абсолютним ризиком 0,6.

### Висновки

У дітей з фенотипом астми раннього початку порівняно з пацієнтами з пізнім дебютом захворювання в конденсаті видихуваного повітря спостерігається підвищення активності окислювальної модифікації білків і протеолізу, яке асоціює з інтенсивнішим запаленням у дихальних шляхах і потребує призначення цій когорті хворих більшого обсягу базисної протизапальної терапії.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень передбачають збільшення комплексу показників конденса-

ту видихуваного повітря при бронхіальній астмі у дітей для кращого формування індивідуальних лікувально-профілактичних заходів.

**Література.** 1. Жаворонок Т. В. Оценка процессов окислительной модификации белков нейтрофилов и эритроцитов в условиях окислительного стресса / Т. В. Жаворонок, Е. А. Степовая, Г. В. Петина [и др.] // Фундаментальные исследования – 2007. - № 12. - С. 20-23. 2. Barnes P.J. Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Diseases / P.J. Barnes, R.A. Dweik, A.F. Gelb [et al.] // CHEST. – 2010. - Vol. 138. - N. 3. - P. 682-692. 3. Dalle-Donne I. Biomarkers of oxidative damage in human disease / I. Dalle-Donne, R. Rossi, R. Colombo [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2006. – Vol. 52. – P. 601-623. 4. Ercan H. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma / H. Ercan, E. Birben, E. A. Dizdar [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118 (5). – P. 1097-1094. 5. Kercsmar C. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of childhood asthma / C. Kercsmar // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2010. - Vol. 4. – N. 2. – P. 71-82. 6. Kunisaki K. M. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study / K. M. Kunisaki // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2008. - Vol. 2, N 2. – P. 55-64. 7. McCluskie K. Nitric oxide as a noninvasive biomarker of lipopolysaccharide-induced airway inflammation: possible role in lung neutrophilia / K. McCluskie, M. A. Birrell, S. Wong // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2004. – Vol. 311. – P. 625-633. 8. Moore W. C. Update in Asthma 2006 / W. C. Moore, S. P. Peters // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 175. – P. 649-654. 9. Pavord I.D. Inflammometry: the current state of play / I.D. Pavord, P.G. Gibson // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 191-192. 10. Pleil J.D. 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. – N. 3. – P. 90-101. 11. Puente X.S. Genomic analysis of rat proteases and protease inhibitors / X. S. Puente, C. A. Lopez-Otin // *Genome Biol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 609-622. 12. Silkoff P. Non-invasive monitoring of airway inflammation with a focus on exhaled nitric oxide / P. Silkoff // *Bisness Briffing: US Respir. Care*. – 2005. – Vol. 1. – P. 1-8. 13. 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. 14. Turato G. The laws of attraction: chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma / G. Turato, S. Baraldo, R. Zuin // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 465-466. 15. Yao T.C. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy Asian children aged 5 to 18 years / T.C. Yao, W.I. Lee, L.S. Ou [et al.] // *ERJ*. – 2012. - Vol. 39. – N. 2. – P. 378-384.

**ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ МЕСТНОГО  
ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ  
С АСТМА-ФЕНОТИПОМ РАЗНОГО НАЧАЛА**

*Т. М. Белоус*

**Резюме.** Изучали активность воспалительного процесса бронхов по показателям конденсата выдыхаемого воздуха у детей с разным началом бронхиальной астмы. Отмечено, что в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с ранним началом бронхиальной астмы по сравнению с пациентами с поздним началом заболевания наблюдается усиление интенсивности процессов окислительной модификации белков и протеолиза белка, что свидетельствует про более высокий уровень воспаления бронхов и требует назначения большего объема противовоспалительной терапии этой когорте больных.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, конденсат выдыхаемого воздуха.

**INDICES OF THE ACTIVITY OF A LOCAL  
INFLAMMATION OF THE RESPIRATORY TRACTS  
IN CHILDREN WITH A DIVERSE ONSET OF  
BRONCHIAL ASTHMA**

*T. M. Bilous*

**Abstract.** The activity of an inflammatory process in the respiratory tracts based on the indices of the condensate of expired air has been studied in children with a diverse onset of bronchial asthma. It has been noted that an enhancement of the intensity of the processes of the oxidative modification of proteins and the proteolysis of protein compounds is observed in the condensate of expired air, being indicative of a higher activity of an inflammation in the respiratory tracts and requiring the prescription of a higher extent of antiinflammatory therapy to this cohort of patients.

**Key words:** children, bronchial asthma, condensate of expired air.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №3(41). - P.11-14.*

*Надійшла до редакції 25.08.2012*

*Рецензент – проф. Т. В. Сорокман*

*© Т. М. Белоус, 2012*