

УДК 616.248-053.2:616.233-002-07

О.С. Лотоцька, Л.М. Немченко

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ БРОНХІВ У ШКОЛЯРІВ ІЗ ФЕНОТИПОМ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Діагностичну цінність біомаркерів запального процесу бронхів за їх вмістом у експіраторному конденсаті у верифікації тяжкого персистування бронхіальної астми щодо її середньотяжкого варіанта, визначено в 71 школяра, що страждає на дану патологію. Установлено, що жоден із маркерів запального процесу, що вивчався, не володіє достатньою чутливістю та прогностичною цінністю, а отже, не може вважатися

самостійним ідентифікаційним критерієм тяжкого варіанта захворювання, а лише може використовуватися для підтвердження діагнозу тяжкої бронхіальної астми завдяки високій специфічності тесту.

Ключові слова: бронхіальна астма, біомаркери запалення бронхів, діагностична цінність, тяжкість.

Вступ. На сьогодні існують різні методи оцінки тяжкості бронхіальної астми (БА): на основі оцінювання клінічних ознак (АСТ та ін.) та досліджень вентиляційної функції легень, згідно з GINA 2006 [1]. Однак об'єктивно визначити тяжкість БА досить складно, а більшість функціональних тестів вимагають певних зусиль і кооперації з боку пацієнтів, що не завжди доступно з огляду на стан та вік хворих. Відомо, що тяжкість БА залежить від активності запального процесу в дихальних шляхах та гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) [2,3]. Оскільки організмом змінюються процеси, що розвиваються на біохімічному рівні, важливо визначити та вплинути на даний процес ще на початковому рівні.

Ступінь активності запального процесу в бронхах можна визначати, досліджуючи біологічні речовини, які містяться в конденсаті видихуваного повітря (КВП), зокрема вміст монооксиду нітрогену (NO), що є одним із важливих біологічних маркерів при БА. Показано, що підвищення рівня NO в експіраторному конденсаті пов'язано з вираженістю клінічних симптомів БА і залежить від активності запалення [4, 5, 6].

Вміст загального білка та продуктів його окисної модифікації основного та нейтрального характеру також може вважатися біомаркером запалення бронхів [7, 8]. Проте показники запалення дихальних шляхів у верифікації тяжкості БА залишаються суперечливими, а їх діагностична цінність у вирішенні тяжкого варіанта відносно середньотяжкого персистувальної БА в школярів не встановлена.

Мета дослідження. Встановити діагностичну цінність показників біомаркерів активності запалення бронхів за даними конденсату видихуваного повітря в школярів із тяжкою бронхіальною астмою щодо її середньотяжкого варіанта.

Матеріал і методи. На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці обстежено 71 пацієнта шкільного віку з тяжкою та середньотяжкою персистувальною БА та сформовано дві клінічні

групи спостереження, залежно від тяжкості захворювання. Першу, основну групу, сформували 36 хворих на тяжку персистувальну БА; другу (групу порівняння) – 35 пацієнтів із середньотяжким варіантом захворювання. За основними клінічними характеристиками групи зіставимі. Так, у першій групі хлопчиків було 55,6±8,2%, міських жителів – 33,3±7,8%. Середній вік дітей становив (12,1±5,4) років. У другій – хлопчики становили 78,4±6,8% (p<0,05), жителі міста – 43,3±8,1% (p>0,05), а середній вік пацієнтів – (11,4±5,2) років (p>0,05).

Усім дітям у післянападному періоді збирали КВП, в якому визначали вміст метаболітів монооксиду нітрогену за методикою Н.Л. Ємченка (1994) у модифікації А.І. Гоженка (2002), загальний білок за методом Лоурі, досліджували інтенсивність процесів окисної модифікації білків альдегід – і кето-похідні 2,4-динітрофенілгідразонів (АКДНФ) основного та нейтрального характеру за їх реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) за допомогою реактивів фірми «Simko Ltd, Україна» на фотокolorиметрі КФК-2 з реєстрацією екстинції [9].

Отримані результати аналізували методом біостатистики з використанням принципів клінічної епідеміології [10]. Діагностичну цінність тестів визначали за їх чутливістю (ЧТ), специфічністю (СТ), передбачуваною цінністю позитивного (ПЦП) та негативного результату (ПЦНР), відношенням правдоподібності позитивного (ВП+) та негативного (ВП-) результату, посттестовою вірогідністю позитивного ПТВ(+) та негативного ПТВ(-) результату. Оцінку ризику проводили за показниками співвідношення шансів (СШ), відносного (ВР) та атрибутивного ризику (АР).

Результати дослідження та їх обговорення. Зважаючи на твердження, що ГСБ та тяжкість БА залежить від інтенсивності запалення бронхіального дерева, визначені та представлені у табл. 1 середні показники вмісту біомаркерів запалення бронхів за аналізом експіраторного конденсату.

Таблиця 1

Показники запалення дихальних шляхів по конденсату видихуваного повітря при тяжкій та середньо-тяжкій персистувальній бронхіальній астмі (M±m)

Групи дітей	Кількість дітей	Метаболіти NO, мкмоль/л	Загальний білок, г/л	Окисна модифікація білків	
				АКДНФ нейтрального характеру, E 370 (ммоль/г. білка)	АКДНФ основного характеру, E430 (ммоль/г.білка)
Тяжка БА	36	44,7±2,9	4,0±0,2	4,8±0,5	38,7±3,8
Середньо-тяжка БА	35	38,4±2,8	3,5±0,2	4,4±0,5	30,8±4,5
P				>0,05	

Отримані дані дають підстави вважати, що в дітей із тяжкою персистувальною БА спостерігається тенденція до вищої активності запального процесу дихальних шляхів, щодо дітей із середньо-тяжким захворюванням, на що вказують показники всіх біомаркерів запалення бронхів, досліджені в КВП. Так, вміст загального білка та АКДНФ основного та нейтрального характеру виявився вищим у дітей із тяжким варіантом захворювання, що свідчить про інтенсивні процеси перекисного окиснення білків та запальні зміни в судинах бронхів при тяжкій БА відносно середньо-тяжкої. Також виявлено тенденцію до підвищення вмісту продуктів монооксиду нітрогену при даній формі БА, що дає підстави припустити, що більш активне запалення бронхів відбувається у хворих на тяжкий варіант БА.

З урахуванням розподільчих точок, визначена діагностична цінність показників запалення дихальних шляхів за результатами аналізу експіраторного конденсату, яка представлена в табл.2.

Аналізуючи результати вмісту продуктів монооксиду нітрогену, що вище за 50 мкмоль/л, слід відмітити високу СТ та низьку ЧТ. Посттестова вірогідність позитивного результату наявності тяжкого варіанта захворювання зросла на 16%, а негативного знизилася лише на 5,4%. Відно-

шення правдоподібності позитивного результату становило 1,9, а негативного – 0,8. Показники ризику наявності тяжкої БА виявилися недостатньо високими. Так, СШ склало 2,4 (95%ДІ – 0,8-7,4), ВР-1,5 (95%ДІ-0,6-3,5), АР-0,2. Таким чином, даний показник не доцільно самостійно використовувати як маркер активності запального процесу дихальних шляхів, для виявлення тяжкої БА, зважаючи на високий відсоток хибнонегативних результатів.

При аналізі даних вмісту загального білка в КВП, що вище 5 г/л, виявлено його збільшення за тяжкої форми бронхіальної астми відносно середньо-тяжкої. При цьому тест також виявився низькочутливим, але високоспецифічним, при високому ВП(+) результаті, що склало 4,6, а ВП(-) результату – 0,8. Використання як додаткового діагностичного тесту вмісту загального білка у вказаній концентрації для визначення активності запального процесу в бронхах підвищує посттестову вірогідність наявності тяжкої персистувальної БА у хворого на 32,3%, а при нижчих значеннях цього показника посттестова вірогідність відсутності тяжкої БА знижується на 6,4%. Установлені досить високі показники ризику наявності тяжкої БА. Так, СШ становило 6,0 (95%ДІ-1,2-30,3), а АР-0,4.

Таблиця 2

Діагностична цінність біомаркерів запалення бронхів за даними конденсату видихуваного повітря для верифікації тяжкої бронхіальної астми у школярів

Показники запалення бронхів	Діагностична цінність, % 95% ДІ				Зміни посттестової вірогідності, %	
	ЧТ	СТ	ПЦПР	ПЦНР	ПТВ (+)	ПТВ (-)
NO>50 мкмоль/л	33,3 18,5-50,9	83,0 66,3-93,4	66,7 41,0-86,7	54,7 40,4-68,4	16,0	5,4
Загальний білок >5 г/л	27,3 13,3-45,5	94,1 80,3-99,3	81,8 48,2-97,7	43,2 43,2-70,3	32,3	6,4
АКДНФ нейтрального характеру >7ммоль/г білка	21,0 6,0-45,6	88,2 63,6-98,5	66,7 22,3-95,7	50,0 31,3-68,7	14,1	2,8
АКДНФ основного характеру >38,5ммоль/г білка	64,7 38,3-85,8	82,3 56,6-96,2	78,6 49,2-95,3	70,0 45,7-88,1	28,6	20,0

Враховуючи отримані дані, можна вважати доцільним застосування вмісту загального білка в КВП лише як додаткового маркера підтвердження інтенсивності запального процесу бронхів у виявленні тяжкої БА, оскільки, за даними літератури, збільшення білка в експіраторному конденсаті спостерігається при порушенні структурної цілісності біомембран та призводить до порушення проникливості судинного русла, що і зумовлює підвищення його вмісту у видихуваному конденсаті.

Дослідження альдегід- та кето-2,4-динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру, що вище 7 ммоль/г білка, в експіраторному конденсаті виявило достатню СТ, однак недостатні ЧТ та прогностичну цінність позитивного та негативного результату, які не досягають 80 %. При цьому ВП+ результату склало 1,8, а негативного – 0,9. Посттестова вірогідність позитивного результату наявності тяжкої БА зросла на 14,1%, а негативного – зменшилась лише на 2,8 %. Враховуючи невисокі показники ризику: СШ – 2,0 (95% ДІ 0,3-12,6), ВР -1,3(95% ДІ 0,3-6,4) та АР – 0,2, даний тест може використовуватися лише в комплексній верифікації тяжкої БА.

Аналізуючи вміст альдегід- та кето-2,4-динітрофенілгідрозонів основного характеру, що сягає 38,5 ммоль/г білка та вище, також встановлено достатню високу СТ – 82,3 % та недостатні ПЦПР та ПЦНР. При цьому, ПТВ(+) результату наявності тяжкої БА підвищилась на 28,6 %, а негативного зменшилась на 20,0 %. Достатню високими виявились показники ризику: СШ реалізації тяжкої БА склало 8,5 (95% ДІ – 1,7-42,2), а АР – 0,5. Отже, діагностична цінність АКДНФ основного характеру недостатня для виключення тяжкої БА щодо її середньотяжкого варіанта, проте даний показник може бути використаний для підтвердження наявності тяжкого ступеня захворювання.

Таким чином, показники запалення дихальних шляхів, за даними конденсату видихуваного повітря, недоцільно використовувати як самостійний діагностичний тест для виявлення тяжкої БА щодо її середньотяжкого варіанта перебігу, зважаючи на їх недостатню діагностичну цінність, а лише в комплексній оцінці тяжкості.

Висновки

1. Діагностична цінність маркерів активності запалення дихальних шляхів, що вивчалися в конденсаті видихуваного повітря, володіє достатню високою специфічністю тесту, проте низькою чутливістю та прогностичною цінністю негативного результату.

2. Використання як діагностичний тест показників запалення бронхів у експіраторному конденсаті підвищує посттестову вірогідність пози-

тивного результату наявності тяжкої бронхіальної астми за показником загального білка, що більше 5 г/л на 32,3% та АКДНФ основного характеру, що вище за 38,5 ммоль/г білка на 28,2%.

3. Застосування таких біомаркерів запалення дихальних шляхів у конденсаті, що видихається, як загальний білок та АКДНФ основного характеру, підвищують показники ризику наявності тяжкої бронхіальної астми (СШ – 6,0, СШ – 8,5 відповідно).

Перспективи подальших досліджень включають вивчення впливу генетичної схильності на тяжкість персистувальної БА у дітей шкільного віку.

Література

1. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2006.
2. A new perspective on concepts of asthma severity and control / D.R. Taylor, E.D. Bateman, L.P. Boulet [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – № 32. – P. 545-554.
3. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма / А.Г. Чучалин // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 12. – С. 482-486.
4. Биологические маркеры атопического воспаления при аллергических заболеваниях как предикторы развития бронхиальной астмы в будущем / Д.В. Козырицкая, Л.М. Огородова, И.А. Деев [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 9-13.
5. Клименко В.А. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме / В.А. Клименко, Д.Н. Криворотко // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 138-142.
6. Effects of breathing pattern and inspired air condition on breath condensate volume, pH, nitrite and protein concentration / J.B. Mc. Cafferty, T.A. Bradshaw, S. Tate [et al.] // Thorax. – 2004. – № 59. – P. 694-698.
7. Климанов И.А. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта / И.А. Климанов // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 113-119.
8. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients / W.B. Gerritsen, J. Asin, P. Zanen [et al.] // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 84-90.
9. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоров'я, 1988. – 198 с.
10. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.; пер. с англ. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ
У ШКОЛЬНИКОВ С ФЕНОТИПОМ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ***О.Е. Лотоцкая, Л.Н. Немченко*

Резюме. Диагностическая ценность биомаркеров воспалительного процесса бронхов по их содержанию в экспираторном конденсате при верификации тяжелой персистенции бронхиальной астмы по сравнению с ее средне-тяжелым вариантом, определена у 71 школьника, страдающих данной патологией. Установлено, что ни один из исследованных маркеров воспалительного процесса не обладает достаточной чувствительностью и прогностической ценностью, соответственно не может считаться самостоятельным идентификационным критерием тяжелого варианта заболевания, а лишь только может использоваться для подтверждения диагноза тяжелой бронхиальной астмы, учитывая высокую специфичность теста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, биомаркеры воспаления бронхов, диагностическая ценность, тяжесть.

**THE DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS OF BRONCHIAL INFLAMMATION IN
CHILDREN OF SCHOOL AGE WITH THE PHENOTYPE OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA***O.Ye. Lototska, L.N. Nemchenko*

Abstract. The diagnostic value of biomarkers of the bronchial inflammatory process based on their content in the exhaled breath condensate in a verification of severe persistence of bronchial asthma in comparison with its medio-severe variant was evaluated in 71 pupils this suffering from particular disease. It has been established that none of the markers of the inflammatory process under study possesses sufficient sensitivity and prognostic value, and therefore can not be considered self-identification criterion for the severe variant of the disease, and may be used only to confirm the diagnosis of severe bronchial asthma due to a high specificity of the test.

Key words: bronchial asthma, severity, biomarkers of bronchial inflammation, diagnostic value, severity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 190-193

Надійшла до редакції 16.09.2011 року

© О.Є. Лотоцька, Л.М. Немченко, 2011

УДК 616.248-053.2-097:577.1

*Л.В. Микалюк***ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ШКОЛЯРІВ
ЗА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ
(РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

Буковинський державний медичний університет

Резюме. На підставі аналізу результатів комплексного обстеження 118 школярів, хворих на бронхіальну астму, установлені клінічно-анамнестичні та імунологічні особливості захворювання у хворих за різного ацетиляторного фенотипу. Показано, що при недостатній ефективності стандартної базисної терапії астми в дітей із повільним ацетиляторним фенотипом зростає значення нейтрофільного запального процесу в бронхах, що супроводжується виразнішою тяжкістю захво-

рювання та вимагає корекції лікувальних заходів, наприклад, препаратами метилксантинового ряду. На протипагу цьому, за швидкого ацетиляторного фенотипу виразнішою є роль еозинофільного характеру запалення, тому корекція лікування може досягатися комбінацією з антигістамінними препаратами останнього покоління.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, ацетиляторний фенотип, протизапальна терапія.

Вступ. Останніми роками проблема бронхіальної астми (БА) набула світового значення внаслідок стрімкого поширення патології серед дитячої популяції. Поширеність даної патології в різних регіонах світу коливається від 4 до 35%, зокрема, в Україні. За даними медичної статистики, розповсюдженість астми впродовж останнього десятиліття збільшилася в 1,6 раза [2]. Такі

статистичні відмінності при загальній тенденції до зростання захворюваності та поширеності патології зумовлені багатьма чинниками, проте не лише популяційними відмінностями, але і недосконалістю діагностики.

З огляду на це, дана проблема все більше привертає увагу лікарів та науковців усього світу, оскільки розпочавшись у дитячому віці, це захво-

© Л.В.Микалюк, 2011