

УДК616.23-007.271-053.2-074:543.544.3:612.231

Н.І. Макєва, В.М. Малахова

Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом

Харківський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.4(92):22-26; doi 10.15574/SP.2018.92.22

Під поняттям бронхообструктивного синдрому (БОС) розуміють сукупність клінічних проявів, що відображає порушення прохідності бронхів. Перший епізод БОС нижніх дихальних шляхів реєструється приблизно у 30% дітей першого року. Формування респіраторних алергозів частіше бере свій початок у ранньому дитинстві. У світі респіраторні алергози нараховують майже 700 млн випадків, близько 330 млн становить бронхіальна астма (БА).

Мета: оцінити клінічне значення рівнів загальних фосфоліпідів (ЗФЛ) у конденсаті видихуваного повітря (КВП) у дітей з БОС.

Матеріали і методи. Обстежено 70 дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт із повторними епізодами БОС та БА, віком від 1 до 7 років. Проведено біохімічне дослідження рівнів ЗФЛ у КВП спектрофотометрично, методом тонкошарової хроматографії за допомогою спектрофотометра СФ-46. Визначалися рівні ЗФЛ на початку розвитку БОС, а також при зникненні клінічних симптомів.

Результати. У хворих усіх груп було виявлено підвищення рівнів ЗФЛ у КВП порівняно з контрольною групою, як на початку розвитку БОС, так і при зникненні клінічних симптомів. Зафіксовані найвищі показники рівнів ЗФЛ у дітей із БА та дітей з більшою кількістю повторних епізодів БОС.

Висновки. Визначення рівнів ЗФЛ в КВП надає додаткову інформацію щодо стану бронхолегеневої системи та ступеня пошкодження мембран клітин, що може бути використано для прогнозування прогресування запалення у бронхолегеневій системі.

Ключові слова: бронхообструктивний синдром, бронхіальна астма, діти, конденсат видихуваного повітря, загальні фосфоліпіді.

Clinical significance of phospholipid levels in exhaled breath condensate in children with wheezing

N. Makieieva, V. Malakhova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Wheezing is a combination of clinical symptoms with a violation of the passage of air through the bronchi. The first episode of wheezing is recorded in about 30% of children in the first year. The formation of respiratory allergies most often takes its beginning in early childhood. All over the world, they relate to almost 700 million cases and about 330 million of them are bronchial asthma.

Objective. The objective of this study was to assess the levels of phospholipids in exhaled breath condensate (EBC) in children with recurrent episode of wheezing.

Material and Methods. The objective of this study was to assess the levels of phospholipids in exhaled breath condensate in children. 70 patients from 1 to 7 years with recurrent episode of wheezing and bronchial asthma. The levels of phospholipids in EBC were studied by chromatography, using a spectrophotometer SF-46. The levels of phospholipids were taken at the beginning of the wheezing and at the onset of clinical remission.

Results. In patients of all groups there was an increase in the levels of phospholipids in EBC, in comparison with the control group. The increase in the levels was noted both at the onset of the disease and at the achievement of clinical remission. The highest levels of phospholipids in EBC were in children with asthma and in children who had more episodes of wheezing.

Conclusions. The study of the levels of OPL in CVI provides additional information on the state of the bronchopulmonary system and the degree of damage to cell membranes. This can be used to predict the progression of inflammation in the bronchopulmonary system.

Keywords: wheezing, bronchial asthma, children, exhaled breath condensate, phospholipids.

Клиническое значение уровней фосфолипидов в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с бронхообструктивным синдромом

Н.И. Макеева, В.М. Малахова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Под понятием бронхообструктивного синдрома (БОС) понимают сочетание клинических проявлений, которые отражают нарушение проходимости бронхов. Первый эпизод БОС нижних отделов дыхательных путей регистрируется приблизительно у 30% детей первого года. Формирование респираторных аллергозов чаще всего берет свое начало в раннем детстве. Во всем мире респираторные аллергозы насчитывают почти 700 млн случаев, около 330 млн составляет бронхиальная астма (БА).

Цель: оценить клиническое значение уровней общих фосфолипидов (ОФЛ) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у детей с БОС.

Материалы и методы. Обследовано 70 детей, больных острым обструктивным бронхитом с повторными эпизодами БОС и БА, в возрасте от 1 до 7 лет. Проведено биохимическое исследование уровней ОФЛ в КВВ спектрофотометрично, методом тонкослойной хроматографии при помощи спектрофотометра СФ-46. Определены уровни ОФЛ в начале развития БОС и при достижении клинической ремиссии.

Результаты. У больных всех групп выявлено повышение уровней ОФЛ в КВВ по сравнению с группой контроля, как в начале заболевания, так и при достижении клинической ремиссии. Зафиксированы наибольшие уровни ОФЛ в КВВ у детей с БА и у детей с большим количеством эпизодов БОС.

Выводы. Изучение уровней ОФЛ в КВВ дает дополнительную информацию о состоянии бронхолегочной системы и степени повреждения мембран клеток, что может быть использовано для прогнозирования прогрессирования воспаления в бронхолегочной системе.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, дети, конденсат выдыхаемого воздуха, общие фосфолипиды.

Вступ

Під поняттям бронхообструктивного синдрому (БОС) розуміють сукупність клінічних проявів, що відображають порушення прохідності бронхів [2,4]. Перші симптоми БОС — задуха та дихання зі свистом («wheezing» в англомовній літературі) — часті прояви

у дітей молодшого віку [2,9]. Перший епізод БОС нижніх дихальних шляхів реєструється приблизно у 30% дітей першого року і тільки у 20% симптоми БОС зберігаються в подальшому [2]. Бронхообструктивний синдром — головна ознака, яка супроводжує гострі, рецидивні та хронічні захворювання легень. На цей

час спостерігається тенденція до збільшення кількості дітей із частими респіраторними захворюваннями, що супроводжуються БОС. Насамперед, виявляючи БОС у дітей молодшого віку, лікарі встановлюють діагноз обструктивного бронхіту або бронхіоліту, що розвинулися на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) [2,7]. Однак прояви БОС можуть бути обумовлені іншими причинами та, передусім, формуванням хронічних алергічних захворювань [5,14]. Ці захворювання є великою медико-соціальною проблемою сучасного світу з огляду на поширеність (понад 20% населення планети), зростання захворюваності і важкості клінічних проявів [2,4]. Формування респіраторних алергозів може дебютувати в будь-якому віці, але найчастіше починається у ранньому дитинстві [7]. За останнє десятиліття відзначено зростання алергічних захворювань, зокрема бронхіальної астми (БА) [5]. У світі респіраторні алергози нараховують майже 700 млн випадків, близько 330 млн становить БА. На даний час БА вважається найбільш поширеним хронічним станом серед дітей та залишається глобальною проблемою охорони здоров'я [5]. Ця проблема ставить питання щодо розширення поглядів на чинники ризику розвитку захворювання та проблему діагностування його у ранньому віці.

Особливої значущості проблемі БА надає положення, згідно з яким рецидивні хвороби органів дихання у дітей є початком хронічної бронхолегеневої патології дорослого періоду життя [1,14]. Одним із механізмів розвитку та рецидивування запалення в бронхолегеневій системі є порушення структури і функції легеневого сурфактанту (ЛС) [3,11,12]. Головна функція ЛС — це регулювання поверхневої напруги альвеол. Поряд з цим ЛС виконує метаболічну, кисневопереносну, очисну функції [3,8,13].

Беручи до уваги, що функціональні можливості ЛС залежать від його ліпідного складу, стає зрозумілим, що виявлення порушень останнього сприятиме визначенню провідної ланки патогенезу захворювання та своєчасній терапевтичній корекції [8,15]. Обов'язковим компонентом запального процесу при захворюваннях бронхолегеневої системи є зміни рівнів загальних фосфоліпідів (ЗФЛ), за якими можна судити про порушення цілісності структури клітинних мембран [3,10]. Вивчення рівнів ЗФЛ у конденсаті видихуваного повітря (КВП) дає можливість оцінювати ліпідний

склад саме ЛС. Однак у доступній літературі нами не знайдено відомостей щодо змін ліпідного складу ЛС, зокрема показників ЗФЛ, при БОС та БА у дітей.

Мета дослідження: оцінити клінічне значення рівнів ЗФЛ у КВП дітей з БОС.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 70 дітей (39 хлопчиків та 31 дівчинки), хворих на гострий обструктивний бронхіт із повторними епізодами БОС та БА, у віці від 1 до 7 років, які проходили лікування у КЗОЗ «ХМКДЛ № 16». Усім дітям проведено повне обстеження згідно з протоколом лікування дітей з БОС №18 від 13.01.2005 та протоколом лікування дітей з БА №868 від 08.10.2013.

Хворі були розподілені на групи залежно від нозологічної форми та кількості повторних епізодів БОС. До 1-ої групи увійшли 18 пацієнтів (середній вік $3,07 \pm 1,11$ року), у яких епізоди БОС спостерігалися не більше двох за життя; до 2-ої групи — 25 дітей (середній вік $2,47 \pm 1,15$ року), у яких відмічались три і більше епізодів БОС; до 3-ої групи — 27 хворих (середній вік $3,57 \pm 1,43$ року) із легким та середньоважким персистуючим перебігом БА та кількістю повторних епізодів бронхообструкції п'ять і більше. До групи контролю були включені соматично здорові діти ($n=30$, середній вік $3,57 \pm 1,47$ року), які не мали ознак хронічних захворювань та протягом останніх трьох місяців ознак гострих захворювань.

Крім стандартизованих протокольних методик обстеження дітей проведено біохімічне дослідження рівнів ЗФЛ у КВП спектрофотометрично, методом тонкошарової хроматографії за допомогою спектрофотометра СФ-46. Забір КВП проводився за допомогою розробленого приладу для збору конденсату повітря, що видихується, модифікованого на базі кафедри педіатрії №2 ХНМУ (патент на корисну модель №108795). Методика являє собою неінвазивний метод, при якому залежно від встановленої у конденсаторі температури та віку пацієнта отримують до 0,4–1,0 мл конденсату за 12–18 хвилин. Визначалися рівні ЗФЛ на початку розвитку БОС (ЗФЛ1), а також при зникненні клінічних симптомів (відсутність кашлю, задишки, фізикальних проявів — подовження видиху та наявності хрипів у легенях) з визначенням ЗФЛ у динаміці БОС (ЗФЛ2).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів EXCEL

FOR WINDOWS та STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS. У якості характеристики групи для ознак з розподілом, відповідним закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{x}), його статистичну похибку (S_x), стандартне відхилення (S). Для вибірок з відмінним від нормального розподілом визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль, Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна–Вітні (MW), для порівняння двох залежних вибірок використовували непараметричний критерій Вілкоксона (T). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$. При порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більше двох точок, використовували H-критерій дисперсійного аналізу Краскла–Уолліса (KW), а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні.

Заплановані клінічні обстеження були схвалені Комітетом з медичної етики Харківського національного медичного університету та проводилися відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації. Усі батьки дітей, що брали участь у дослідженні, дали письмову інформовану згоду на участь.

Результати дослідження

Статистично значущих відмінностей між групами за віком не виявлено ані за середнім арифметичним ($t_{1-2}=3,049$; $p=0,7192$, $t_{1-3}=3,671$; $p=0,5081$, $t_{2-3}=3,671$; $p=0,2358$), ані за дисперсним розподілом ($F_{1-2}=1,198$, $p=0,6701$; $F_{1-3}=1,507$, $p=0,3372$; $F_{2-3}=1,257$, $p=0,5672$). Згідно з отриманими результатами, у хворих усіх груп було виявлено підвищення рівнів ЗФЛ у КВП порівняно з контрольною групою, як на початку розвитку БОС (ЗФЛ1 $p_{1-контроль} = 0,0000$; $p_{2-контроль} = 0,0000$; $p_{3-контроль} = 0,0000$),

Таблиця

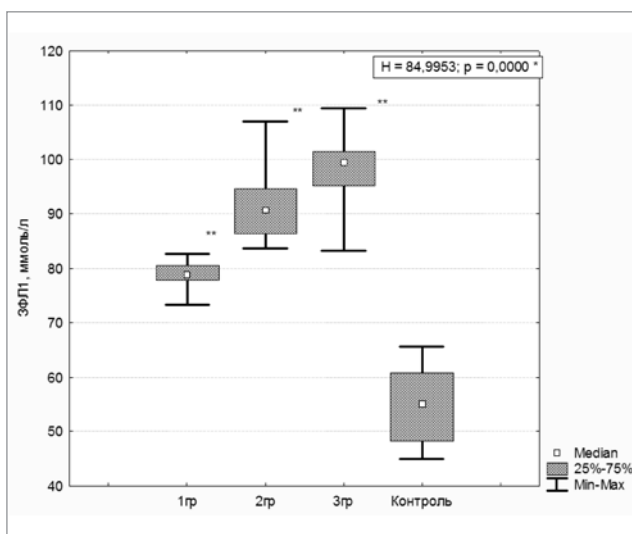
Статистичні характеристики показників загальних фосфоліпідів (ммоль/л) у конденсаті видихуваного повітря у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому, Me (Lq; Uq)

Показник	1 група (n=18)	2 група (n=25)	3-я група (n=27)	Група контролю (n=30)
ЗФЛ1, ммоль/л	78,88* 77,68 80,45	91,36* 86,41 94,61	97,87* 95,15 101,48	55,10 48,30 60,80
ЗФЛ2, ммоль/л	99,80* 95,38 100,21	109,31* 100,08 117,22	119,46* 109,16 130,34	55,10 48,30 60,80

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

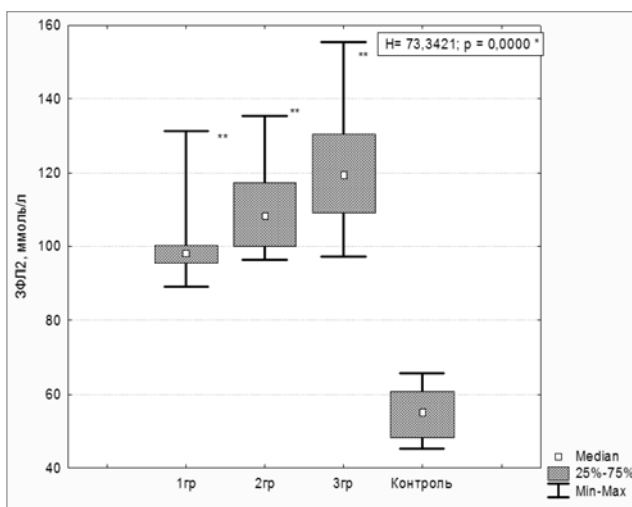
так і після проведення лікування при зникненні клінічних проявів БОС (ЗФЛ2 $p_{1-контроль} = 0,0000$; $p_{2-контроль} = 0,0000$; $p_{3-контроль} = 0,0000$) (табл.).

Після проведення множинного порівняння показників ЗФЛ встановлено, що критерій Краскла–Уолліса H є високозначущим, що вказує на наявність достовірних відмінностей статистичних характеристик різних груп (у тому числі групи контролю), як на початку розвитку БОС (ЗФЛ1 $H=84,99533$, $p=0,0000$), так і при зникненні клінічних проявів (ЗФЛ2 $H=73,34209$, $p=0,0000$). Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп значно відрізняються між собою, а рівень лабораторних параметрів, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи,



Примітка: ** $p < 0,017$ при попарному порівнянні груп, згідно з поправкою Бонферроні.

Рис.1. Рівні показників ЗФЛ1 у коефіцієнті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом, ммоль/л



Примітка: ** $p < 0,017$ при попарному порівнянні груп, згідно з поправкою Бонферроні.

Рис.2. Рівні показників ЗФЛ2 у коефіцієнті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом, ммоль/л

тобто від нозологічної форми та кількості епізодів БОС. При попарному порівнянні груп зафіксовані найвищі показники рівнів ЗФЛ1 у дітей 3-ї групи та статистично значущі відмінності показників між усіма групами (ЗФЛ1 $p_{1-2}=0,0000$, $p_{1-3}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0007$). Така сама тенденція спостерігалась при порівнянні показників рівнів ЗФЛ2, а саме найвищі показники рівнів у дітей 3-ої групи (ЗФЛ2 $p_{1-2}=0,0010$, $p_{1-3}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0071$) (рис. 1–2).

Також статистично значущими були відмінності між відповідними показниками ЗФЛ1 та ЗФЛ2 у динаміці захворювання у кожній групі (1-а гр. $T=0,0000$, $p=0,0002$; 2-а гр. $T=0,00$, $p=0,0000$; 3-тя гр. $T=0,00$, $p=0,000$).

Обговорення

Загальні фосфоліпіди, будучи одним з компонентів каркасу клітинної стінки, забезпечують гнучкість мембран, відновлюють її при пошкодженні, виконують метаболічну, кисневопереносну та очисну функції. Тому збільшення рівнів ЗФЛ у КВП у дітей при БОС, що зафіксовано у хворих усіх груп, вірогідно, обумовлено вивільненням їх за рахунок пошкодження мембран клітин бронхолегеневої системи. Це надмірне вивільнення пошкодженого шару ліпідів легеневого сурфактанту обумовлено, насамперед, гіпервентиляцією та тлі обструктивного синдрому, а також порушенням метаболізму сурфактантної системи при запаленні, що підтверджують отримані дані. Причому збереження високих показників ЗФЛ, при зникненні клінічних симптомів БОС може свідчити про те, що вивільнення ЗФЛ із пошкоджених запаленням та гіпервентиляцією мембран клітин бронхолегеневої системи має місце протягом усього періоду клінічних проявів БОС. Додатково це підтверджується тим, що показники рівнів ЗФЛ при зникненні клінічних симптомів вищі за рівнів ЗФЛ на початку розвитку БОС.

Збільшення рівні ЗФЛ залежно від кількості епізодів БОС може вказувати на формування хронічного запалення бронхолегеневої системи. Тому подальше зростання рівнів ЗФЛ при зникненні клінічних проявів порівняно із рівнями ЗФЛ на початку розвитку БОС

може вказувати на більш глибокий та стійкий характер змін бронхолегеневої системи. А наявність максимальних рівнів ЗФЛ на початку захворювання та при зникненні симптомів бронхообструкції у хворих 2-ї та 3-ї груп можна розцінити як можливість формування хронічного запалення, як маркер пошкодження ЛС дітей із тривалим перебігом захворювання.

Висновки

Рівень ЗФЛ у періоді клінічних проявів бронхообструкції підвищується в усіх обстежених хворих, відображаючи наявність пошкодження мембрани клітин бронхів за рахунок запалення.

Рівень ЗФЛ у періоді зникнення клінічних проявів БОС залишається підвищеним в усіх обстежених хворих, що може вказувати на збереження руйнування мембран та вивільнення ЗФЛ протягом усього періоду бронхообструкції.

Діти з частими повторними епізодами БОС мають значне підвищення рівня ЗФЛ в КВП, як на початку захворювання, так і при зникненні клінічних проявів БОС, що може відображати формування хронічного запалення в бронхолегеневій системі.

Визначення рівнів ЗФЛ у КВП надає додаткову інформацію щодо стану бронхолегеневої системи та ступеня пошкодження мембран клітин, що може бути використано для прогнозування прогресування запалення у бронхолегеневій системі.

Отримані дані можуть бути включені в алгоритм обстеження пацієнтів з БОС для об'єктивної оцінки важкості і тривалості ушкодження бронхолегеневої системи та можливості формування БА за допомогою неінвазивних методів.

Перспективи подальших досліджень. Як відомо, в основі формування респіраторних алергозів лежить ремоделювання бронхолегеневої системи за рахунок хронічного запалення. Враховуючи це, а також те, що дослідження КВП являє собою неінвазивну методику, треба вивчати в ньому рівні протизапальних та прозапальних цитокінів у даного контингенту хворих.

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Задорожна ТД, Пустовалова ОІ, Наконечна АА. (2015). Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом. Журн. НАМН України. 21 (1):108—113.
2. Мизерницький ЮЛ. (2014). Дифференціальна діагностика і дифференціальна терапія гострої бронхіальної обструкції при ОРВИ у дітей раннього віку. Практична медицина. 9 (85):82—88.
3. Одинець ЮВ, Ручко АФ, Червонікова ТЮ. (2013). Можливості моніторингу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей на основі аналізу конденсату видихуваного повітря. Здоров'я ребенка. 4 (47):44—48.
4. Охотникова ЕН. (2013). Патогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей и современные возможности неотложной помощи. Астма та алергія. 2:52—61.
5. Чернышева О.Е. (2014) Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. Здоров'я ребенка 5 (56): 84—90.
6. Фурман ЕГ, Печенкин ЮМ. (2014). Исследование конденсата выдыхаемого воздуха при респираторных заболеваниях у детей: реальность и перспективы. Пермский медицинский журнал. XXXI(2):136—141.
7. Шипко АР. (2014). Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания. Медицина сьогодні і завтра. 1 (62):110—116.
8. Яковлева ОА. (2017). Маркеры конденсата выдыхаемого воздуха — аспект диагностики и контроль эффективности фармакотерапии. Рациональна фармакотерапія. 4 (45):64—69.
9. Asher I, Pearce N. (2014). Global burden of asthma among children. Int J Tuberc Lung Dis. 18 (11):1269—1278.
10. Benor S, Alcalay Y, Domany KA, Gut G, Soferman R, Kivity S, Fireman E. (2015). Ultrafine particle content in exhaled breath condensate in air ways of asthmatic children. J Breath Res. 9(2):026001. doi 10.1088/1752—7155/9/2/026001.
11. Bodini A, Tenero L, Sandri M, Maffei C, Piazza M, Zanoni L, Peroni D, Boner A, Piacentini G. (2017). Serum and exhaled breath condensate leptin levels in asthmatic and obesity children: a pilot study. J Breath Res. 11(4):046005. doi 10.1088/1752—7163/aa61c5.
12. De Prins S, Marcucci F, Sensi L, Van de Mierop E, Nelen V, Nawrot TS, Schoeters G, Koppen G. (2014). Exhaled nitric oxide and nasal tryptase are associated with wheeze, rhinitis and nasal allergy in primary school children. Epub (6):481—7. doi 10.3109/1354750X.2014.937362.
13. Klaassen EM, van de Kant KD, Jobsis Q, van Schayck OC, Smolinska A, Dallinga JW, van Schooten FJ, den Hartog GJ, de Jongste JC, Rijkers GT, Dompeling E. (2015). Exhaled biomarkers and gene expression at preschool age improve asthma prediction at 6 years of age. Am J Respir Crit Care Med. 191(2):201—7. doi 10.1164/rccm.201408—1537OC.
14. Ma H, Li Y, Tang L, Peng X, Jiang L, Wan J, Suo F, Zhang G, Luo Z. (2018). Impact of childhood wheezing on lung function in adulthood: A meta-analysis. Journal.pone.0192390. eCollection. doi 10.1371
15. Yan DC, Chung FF, Lin SJ, Wan GH. (2016). The relationships among Dermatophagoides pteronyssinus exposure, exhaled nitric oxide, and exhaled breath condensate pH levels in atopic asthmatic children. Medicine (Baltimore). 95(39):e4825. doi 10.1097/MD.0000000000004825.

Сведения об авторах:

Макеева Наталья Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.
Малахова Валерия Михайловна — ассистент каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Киев, просп. Науки, 4.

Статья поступила в редакцию 19.12.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.