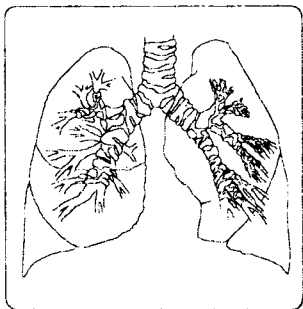




И.Н. Гаймоленко, Н.Л. Потапова, М.В. Максименя

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА

ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия",
г. Чита

Бронхиальная астма является актуальной проблемой в связи с ростом распространенности, тенденцией к более раннему возникновению и увеличению числа тяжелых форм этого заболевания [5]. Основу патогенеза бронхиальной астмы составляют иммунологические изменения, приводящие к сенсибилизации организма, развитию воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов [1]. Маркером наличия и степени активности воспаления в дыхательных путях является изменение уровня оксида азота [4, 5]. Однако степень иммунного дисбаланса и его связь с выраженностью аллергического воспаления у детей, больных бронхиальной астмой, мало изучена.

Целью исследования явилось выявление взаимосвязи между степенью иммунного дисбаланса и выраженностью аллергического воспаления у детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмы.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи: изучение уровня оксида азота в разных биологических средах, показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от степени тяжести и периода бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы

Всего обследовано 158 детей с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы (БА). Все пациенты находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Читы в течение 2003-2004 гг. Период обострения болезни диагностирован у 148 детей, стадия фармакологической ремиссии — у 10 детей. Критериями включения в данное исследование являлись:

- дети в возрасте от 3 до 16 лет;
- установленный ранее или первично диагноз бронхиальной астмы легкой, средней или тяжелой степени тяжести.

Диагноз бронхиальной астмы выставлялся в соответствии с рекомендациями Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики" (1997 г.) и Научно-практической программы "Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика" (2004 г.). У всех пациентов диагностирована атоническая форма заболевания, длительность в среднем составила 3,8 г. Критериями исключения явилось наличие сопутствующих тяжелых декомпенсированных

Резюме

Представлены результаты комплексного изучения иммунологического статуса и уровня метаболитов оксида азота у 158 детей, больных бронхиальной астмой. Выявлены изменения различных звеньев иммунной системы и уровня метаболитов оксида азота в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы. Изменение уровня метаболитов оксида азота и иммунологических коэффициентов можно рассматривать как дополнительный критерий тяжести течения БА.

I.N. Gaimolenco, N.L. Potapova, M.V. Maximenya

THE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: IMMUNOLOGY STATUS AND METABOLISM OF NITROGEN OXIDE

Chita state medical academy, Chita

Summary

The purpose of the study was to evaluate immunology status and metabolism of nitrogen oxide in children with bronchial asthma. Materials and methods: 158 asthmatic children aged from 3 to 16 years old were included in trial. Clinical medical examination, spirometry and biochemical investigations were performed. Results. Immune system and nitrogen oxide metabolite level showed different alterations depending on bronchial asthma severity. Correlation was found between immunology parameters, nitrogen oxide level and spirometry tests. Conclusion. Immune system changes and nitrogen oxide metabolite level can be used as criteria of bronchial asthma severity.

заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследования.

Тяжесть течения БА устанавливалась на основании клиничко-anamnestических данных. Оценка степени выраженности нарушений бронхиальной проходимости проводилась на компьютерном спироанализаторе методом "поток — объем" с оценкой следующих показателей в процентах к должным величинам: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ и индекс Тиффно [6].

Исследование уровня стабильных метаболитов оксида азота крови и слюны выполнялось по стандартной методике с использованием реактива Грисса [3, 7]. Для определения показателей клеточного иммунитета использовали метод спонтанного розеткообразования. Для изучения функциональной характеристики мембранных рецепторов использовали метод ранних Е-розеткообразующих

клеток (pE-РОК) и метод восстановленных E-розеткообразующих клеток (вЕ-РОК), позволяющие идентифицировать Т-лимфоциты-хелперы и Т-лимфоциты-супрессоры, соответственно. Определение концентрации иммуноглобулинов А, М и G осуществлялось по методу Лорелла (модификация Манчини).

Учитывая различную степень сопряженности показателей иммунитета, оценивался критерий иммунного дисбаланса — индекс аллергического воспаления (ПАВ) в нашей модификации [8]. Индекс представляет собой соотношение активности Т- и В- звеньев иммунного ответа.

$$ИАВ = \frac{0,06 \cdot T - x + 10 \cdot \frac{T-x}{T-c}}{(IgG + 4 \cdot IgA + 10 \cdot IgM)I}$$

где 0,06; 10; 4; 10 — коэффициенты, нормирующие величины учитываемых признаков; $T-x$ — абсолютное значение фракции $T-x$ в 1 мкл; $T-c$ — абсолютное значение фракции $T-c$ в 1 мкл; Ig — иммуноглобулины сыворотки крови (г/л).

С целью оценки выраженности (степени) иммунодефицита оценивался следующий показатель:

$$(\text{Показатель больного} - 1) \times 100\%$$

Средний показатель здоровых лиц аналогичного возраста

Если полученная величина имела знак минус (–) — иммунологическая недостаточность, если плюс (+) — активизация конкретного звена иммунитета. Соответственно различали три степени иммунологических расстройств: I — рассчитанный показатель находится в пределах от 1 до 33%, II — 34–66%, III — 67% и более [2].

Для статистической обработки полученных результатов использовали стандартные методы параметрической статистики. Достоверность различий исследуемых показателей в изучаемых группах оценивали при помощи критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Пирсона.

Результаты и обсуждение

Обследуемые дети в зависимости от степени тяжести распределились следующим образом: с легким течением — 40 детей, со среднетяжелым и тяжелым течением БА — по 59 детей соответственно. Распределение детей по полу и возрасту в зависимости от степени тяжести представлено в табл. 1. В среднем соотношение мальчиков и девочек составило 1:1.

Изменение функции внешнего дыхания зависело от степени тяжести БА. Тяжелая астма характеризовалась достоверным снижением скоростных показателей на уровне всех бронхов (табл. 2).

Сравнительный анализ уровня нитрит-анионов (NO_2^-) со здоровыми детьми позволил выявить достоверное ($p < 0,001$) повышение концентрации нитрит-анионов в группе детей, больных БА. В группе контроля он составил $0,121 \pm 0,007$, у де-

Таблица 1

Распределение больных детей по возрасту и полу в зависимости от степени тяжести БА ($M \pm m$)

Возраст, лет		Степень тяжести			Итого
		легкая	средне-тяжелая	тяжелая	
3-6 лет	мальчики	6	7	7	20
	девочки	6	7	7	20
7-16 лет	мальчики	13	21	23	57
	девочки	17	21	23	61
Всего	мальчики	19	28	30	77
	девочки	23	28	30	81

Таблица 2

Показатели легочной вентиляции у детей, больных БА ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа, n=25	Степень тяжести		
		легкая, n=35	средне-тяжелая, n=31	тяжелая, n=51
ЖЕЛ, %	96,46 $\pm 2,68$	102,4 $\pm 4,63$	99,58 $\pm 3,27$	94,66 $\pm 2,39$
ФЖЕЛ, %	86,50 $\pm 2,95$	79,37 $\pm 3,30$	70,60 $\pm 3,10^{**}$	73,38 $\pm 2,17^{**}$
ОФВ ₁	90,12 $\pm 2,45$	86,1 $\pm 2,31$	88,85 $\pm 4,27$	76,30 $\pm 2,57^{**}$
МОС ₂₅	104,00 $\pm 2,21$	105,00 $\pm 4,90$	98,58 $\pm 3,87$	83,60 $\pm 4,80^{**}$
МОС ₅₀	96,63 $\pm 3,66$	100,00 $\pm 4,73$	93,00 $\pm 3,76$	79,4 $\pm 2,21^{**}$
МОС ₇₅	116,14 $\pm 5,82$	119,00 $\pm 5,73$	119,27 $\pm 6,60$	92,9 $\pm 4,33^{**}$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	99,49 $\pm 4,68$	79,40 $\pm 3,60^*$	76,58 $\pm 3,32^{**}$	75,88 $\pm 3,20^{**}$

Примечания. * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$, достоверность различий по критерию Стьюдента с контрольной группой.

Таблица 3

Уровень нитрит-анионов крови в зависимости от степени тяжести БА ($M \pm m$)

Показатель	Контроль, n=24	Степень тяжести		
		легкая, n=40	средне-тяжелая, n=59	тяжелая, n=59
Нитрит-анионы, мкг/мл	0,121 $\pm 0,007$	0,272 $\pm 0,008^*$	0,293 $\pm 0,011^*$	0,341 $\pm 0,010^*$

Примечание. * — $p < 0,001$ достоверность различий по критерию Стьюдента с контрольной группой.

тей с БА — $0,312 \pm 0,007$. Выраженность изменений уровня NO_2^- зависела от степени тяжести заболевания (табл. 3). При легком течении БА наблюдалось увеличение концентрации NO_2^- крови в 2,2 раза, при среднем — в 2,4 раза, а при тяжелом — в 2,8 раза, в сравнении с группой контроля. Согласно полученным данным, повышение уровня нитрит-анионов подтверждало наличие активного воспаления в бронхиальном дереве, наиболее интенсивно выраженное при тяжелом течении БА.

При сравнительном исследовании в различные периоды заболевания выявлено, что у детей в период обострения уровень NO_2^- крови составил $0,305 \pm 0,006$. В период ремиссии гиперпродукция нитритов сохранялась — $0,320 \pm 0,045$ и практически

Таблица 4

Коэффициент корреляции между уровнем нитрит-анионов крови и слюны

Показатель	Уровень нитрит-анионов в слюне, мкМ		
	легкая БА, n=6	средне-тяжелая БА, n=11	тяжелая БА, n=13
Уровень нитрит-анионов крови, мкг/мл	0,36	0,42	0,50*

Примечание. * — $p < 0,05$ достоверность различий по критерию Стьюдента.

Таблица 5

Индекс аллергического воспаления в зависимости от степени тяжести БА

Показатель	Контроль	Степень тяжести		
		легкая	средне-тяжелая	тяжелая
ИАВ	0,056 ±0,006	0,094 ±0,01*	0,099 ±0,007**	0,095 ±0,007**

Примечание. * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$, достоверность различий по критерию Стьюдента.

ки в 3 раза превышала уровень NO_2^- в группе контроля. Вероятно, это свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса в стенке бронхов, что сопровождается повышенной продукцией NO_2^- воспалительными клетками, несмотря на клиническое благополучие и улучшение состояния ребенка.

Концентрация NO_2^- в слюне детей, больных БА, повышена по сравнению с контрольной группой ($135,77 \pm 2,32$ и $95,40 \pm 4,80$, соответственно). Уровень концентрации NO_2^- слюны не зависел от степени тяжести БА.

Для установления диагностической значимости исследования NO_2^- в слюне был проведен корреляционный анализ между уровнями нитрит-анионов слюны и крови. Между содержанием NO_2^- в слюне и крови наблюдалась прямая, средней силы связь ($r = +0,37$, $p < 0,05$). Менее выраженная связь наблюдалась при легком течении БА, при среднетяжелом связь нарастала. Более тесная связь была выявлена при тяжелом течении БА (табл. 4).

Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о том, что изменение продукции стабильных метаболитов оксида азота в верхних дыхательных путях и полости рта аналогично изменениям содержания NO_2^- в крови. Следовательно, уровень NO_2^- крови и слюны можно рассматривать в качестве одного из маркеров хронического аллергического воспаления дыхательных путей у детей, больных БА.

По данным иммунологического обследования нами был рассчитан индекс аллергического воспаления (ИАВ), отражающий соотношение Т- и В-звеньев иммунного ответа. Результаты показали, что ИАВ у детей с БА практически в 2 раза превышал показатель здоровых детей. В группе контроля ИАВ составил 0,056, а у больных в среднем 0,096 ($p < 0,001$). Статистически значимых различий ИАВ в зависимости от степени тяжести БА обнаружено не было, хотя наблюдалась тенденция к нарастанию ИАВ при среднетяжелом и тяжелом течении болезни (табл. 5).

Таблица 6

Формулы расстройств иммунной системы в зависимости от возраста и степени тяжести БА у детей

Группа	Возраст, лет	ФРИС
Легкая ст.	1-6	$T_1 + T_{x_1} + T_{c_2} + Ig\ G_1 - Ig\ A_1 - Ig\ M_1 -$
	7-16	$T_1 + T_{x_2} + T_{c_3} + Ig\ G_1 - Ig\ A_1 - Ig\ M_1 -$
Средне-тяжелая ст.	1-6	$T_2 + T_{x_2} + T_{c_2} + Ig\ G_1 - Ig\ A_2 - Ig\ M_1 +$
	7-16	$T_3 + T_{x_3} + T_{c_3} + Ig\ G_1 - Ig\ A_1 - Ig\ M_1 -$
Тяжелая ст.	1-6	$T_1 + T_{x_2} + T_{c_2} + Ig\ G_1 - Ig\ A_2 - Ig\ M_1 +$
	7-16	$T_3 + T_{x_2} + T_{c_3} + Ig\ G_1 - Ig\ A_1 - Ig\ M_1 -$

Примечания. Индексы 1, 2, 3 — степени изменения величин показателей; "+", "-" — снижение или повышение величин показателей.

Таблица 7

Коэффициент корреляции между индексом аллергического воспаления и уровнем нитрит-анионов

Показатель	Группы	Нитрит-анионы
Индекс аллергического воспаления	Легкая ст. БА	+0,32
	Среднетяжелая ст. БА	+0,39*
	Тяжелая ст. БА	+0,42**

Примечания. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,005$, достоверность коэффициента корреляции по критерию Стьюдента.

Таблица 8

Корреляционная зависимость между показателями функции внешнего дыхания, индексом аллергического воспаления и уровнем нитрит-анионов у детей, больных БА

Показатель	Группы	ОФВ ₁	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
Индекс аллергического воспаления	Легкая ст.	-0,24	-0,32	-0,33	-0,18
	Средне-тяжелая ст.	-0,26	-0,33	-0,35*	-0,15
	Тяжелая ст.	-0,23	-0,30*	-0,32*	-0,27
Уровень нитрит-анионов	Легкая ст.	-0,19	-0,26	-0,34	-0,28
	Средне-тяжелая ст.	-0,23	-0,30	-0,36*	-0,31
	Тяжелая ст.	-0,35*	-0,36*	-0,43**	0,34*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$, достоверность коэффициента корреляции по критерию Стьюдента.

Комплексный анализ иммунологических данных позволил вывести формулу расстройств иммунной системы (ФРИС) для обследованных нами больных БА (табл. 6). У всех детей имелись иммунологические расстройства I-III ст. При этом показатели Т- звена характеризовались активацией иммунной системы, а изменения гуморального иммунитета — в основном иммунологической недостаточностью. Степень выраженности иммунологических изменений Т-звена увеличивалась с возрастом и достигала III ст., что, возможно, обусловлено более длительным течением болезни. Для детей дошкольного возраста были характерны более выраженные изменения гуморального звена, а именно дефицит $Ig\ A\ II$ ст.

Учитывая изменения продукции метаболитов оксида азота, дисбаланс иммунологических показателей у детей, больных БА, мы предположили наличие возможной связи между ними и показателями функции внешнего дыхания.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между индексом аллергического воспаления и уровнем нитрит-анионов, зависимость от степени тяжести заболевания (табл. 7). Следовательно, увеличение индекса аллергического воспаления сопровождается нарастанием уровня метаболитов оксида азота. С утяжелением течения заболевания сила связи увеличивается, что свидетельствует об однонаправленности этих процессов в патогенезе БА.

Выявлена отрицательная связь исследуемых параметров и показателей функции внешнего дыхания в зависимости от степени тяжести БА (табл. 8). Достоверная обратная связь наблюдалась между ИАВ, уровнем нитрит-анионов и МОС_{25} , МОС_{50} при среднетяжелом и тяжелом течении БА ($r = -0,30-0,43$, $p < 0,05$). Это подтверждало наличие активного воспаления в бронхиальном дереве, приводящего к ограничению проходимости на уровне крупных и средних бронхов. При тяжелой БА высокий уровень NO_2^- также коррелировал с выраженностью бронхиальной обструкции ($r = -0,34$, $p < 0,05$), которая чаще имела генерализованный характер, что проявлялось снижением всех скоростных показателей, в том числе и объема форсированного выдоха за 1 сек и максимальной объемной скорости на уровне мелких бронхов. Более сильная и достоверная связь показателей легочной вентиляции отмечалась с уровнем NO_2^- . Это еще раз указывает на участие повышенной продукции оксида азота в генезе респираторных нарушений у детей, больных БА.

Выводы

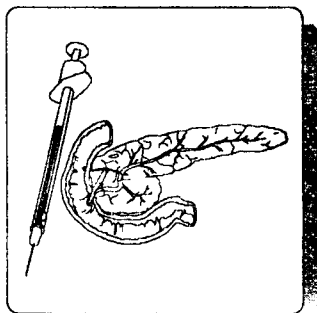
1. У детей, больных БА, наблюдается гиперпродукция метаболитов оксида азота независимо от периода заболевания и комбинированные нарушения клеточного и гуморального иммунитета, отражающие выраженность аллергического воспаления.

2. Максимальное увеличение продукции метаболитов оксида азота и индекса аллергического воспаления отмечается при тяжелом течении БА у детей.

3. Выявленные взаимосвязи между уровнем нитрит-анионов, индексом аллергического воспаления и скоростными показателями легочной вентиляции свидетельствуют о том, что изменение уровня метаболитов оксида азота и иммунологических коэффициентов можно рассматривать как дополнительный критерий тяжести БА.

Л и т е р а т у р а

1. Балаболкин И.И. // *Materia medica*. 2004. №1. С. 10-20.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических воспалительных заболеваний легких. Воронеж, 2000. 440 с.
3. Карпюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубин М.Г. // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000. №5. С. 16-18.
4. Лев Н.С. // *Российский вестник педиатрии и перинатологии*. 2000. №4. С. 48-50.
5. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Науч.-практ. программа. М., 2004. 48 с.
6. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. М.: Медицина, 2001. 232 с.
7. Назаретян Э.Е., Нариманян М.З., Мартиросян Т.В. и др. // *Пульмонология*. 2000. №2. С. 23-27.
8. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение. Пермь: ИПК "Звезда", 2001. 220 с.



УДК [616.379 - 008.64 : 616.61] - 07 : 612.133

О.А. Тапченко, С.В. Нарышкина

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о неуклонном росте больных диабетической нефропатией (ДН). Медико-социальная значимость этой пато-

логии обусловлена преобладанием среди больных ДН лиц молодого возраста, а также неуклонным прогрессированием заболевания, приводящего к ранней инвалидизации и летальности [1, 3, 4].