

**ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ФАКТОРЫ  
ГЕТЕРОГЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ДЕТЕЙ С  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**Орлова Наталья Анатольевна**

*канд. мед. наук, доцент ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа*

*E-mail: [ctn2008@yandex.ru](mailto:ctn2008@yandex.ru)*

**Эткина Эсфирь Исааковна**

*д-р мед. наук, профессор ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа*

**Бабенкова Любовь Иосифовна**

*канд. мед. наук, доцент ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа*

**Бикташева Альфия Римовна**

*канд. мед. наук, доцент ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа*

**Сакаева Гульнара Дабировна**

*канд. мед. наук, доцент ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа*

**Фазылова Алла Аркадьевна**

*канд. мед. наук, доцент ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа*

**CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND STRUCTURAL-AND-  
FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM AS A FACTOR OF  
HETEROGENEITY OF THE CLINICAL PICTURE IN BRONCHIAL  
ASTHMATIC CHILDREN**

**Orlova Natalia Anatolievna**

*candidate of Medical Science, associate professor of Bashkirian State Medical  
University, Ufa*

**Etkina Esfir Isaakovna**

*doctor of Medical Science, professor of Bashkirian State Medical University, Ufa*

**Babenkova Lubob Iosifovna**

*candidate of Medical Science, associate professor of Bashkirian State Medical  
University, Ufa*

**Biktasheva Alyfiya Rimovna**

*candidate of Medical Science, associate professor of Bashkirian State Medical  
University, Ufa*

**Sakaeva Gulynara Dabirovna**

*candidate of Medical Science, associate professor of Bashkirian State Medical  
University, Ufa*

**Fazilova Alla Arkadyevna**

*candidate of Medical Science, associate professor of Bashkirian State Medical  
University, Ufa*

**АННОТАЦИЯ**

С целью изучения взаимосвязи соединительнотканной дисплазии (ДСТ) и структурно-функционального состояния эндотелия у 118 детей с бронхиальной

астмой (БА) различной тяжести оценивались особенности ДСТ, содержание в сыворотке крови оксида азота, эндотелина-1 и циркулирующих эндотелиальных клеток. Определено нарастание выраженности ДСТ с утяжелением БА и достоверное повышение уровней эндотелиальных маркеров. Выявлены прямые корреляционные связи выраженности ДСТ с показателями структурно-функционального состояния эндотелия вне зависимости от тяжести астмы.

### **ABSTRACT**

To examine the association between connective dysplasia (CD) and structural-and-functional state of endothelium in 118 children with the different ranges of bronchial asthma (BA) severity were assessed the features of CD, endothelin-1 concentration, circulating blood endothelial cells. The increase of CD expression correlated with the severity of the BA and the credible increase of endothelial markers levels were defined. The direct correlation of CD expression and the data of structural-and-functional state of endothelium were revealed regardless of the severity of BA.

**Ключевые слова:** соединительнотканная дисплазия, эндотелий, бронхиальная астма, дети.

**Key words:** connective dysplasia, endothelium, bronchial asthma, children.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной педиатрии, что связано с ее большой распространенностью, высокой частотой инвалидизации и значительным снижением качества жизни больных детей. В международных и отечественных программных документах, посвященных БА, подчеркивается выраженная клиническая гетерогенность заболевания. Одной из причин формирования индивидуальных особенностей течения БА можно рассматривать дисплазию соединительной ткани (ДСТ), существенным образом влияющую на характер и течение приобретенных заболеваний [1, с. 446], [2, с. 20]. Вместе с тем вопрос взаимосвязи ДСТ и БА в

детской популяции остается недостаточно изученным. Одним из факторов, реализующих влияния ДСТ на формирование и течение БА может быть изменение состояния сосудистой стенки, проявляющееся повышенной проницаемостью и хрупкостью сосудов, неполноценностью эндотелиальной выстилки и, как следствие, нарушением функциональной активности эндотелия [3, с. 38], [4, с. 14], [5, с. 181]. Рассмотрение многофакторной, системной модели заболевания позволит улучшить качество оказания помощи пациентам, индивидуально оценивая каждого больного.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи соединительнотканной дисплазии и структурно-функционального состояния эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой.

### **Материалы и методы**

Обследовано 118 детей в возрасте от 6 до 12 лет с atopической бронхиальной астмой легкой, средней и тяжелой степени тяжести (54 (45,76 %), 59 (50,0 %) и 5 (4,24 %) детей соответственно). Средний возраст пациентов  $9,22 \pm 0,22$  лет. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с больными. При обследовании детей использовались общеклинические методы, методы аллергодиагностики.

Диагностика ДСТ проводилась с использованием фенотипических таблиц Земцовского Э.В., критериев Т. Милковска-Димитровой, балльной методики Фоминой Л.Н. и общепринятых клинико-инструментальных методов.

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия в сыворотке крови определялось содержание оксида азота (NO) по концентрации конечных стабильных метаболитов методом Емченко Л.Н. (1994) и уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) методом прямого иммуноферментного анализа. Структурное состояние эндотелия оценивалось по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиальных клеток (ЦЭК), определяемых по методу J.Hladovec (1978).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0».

## Результаты и обсуждение

Наличие ДСТ диагностировано у всех обследованных больных, в то время как в группе контроля — лишь у каждого четвертого ребенка (24,39 %,  $\chi^2 = 115,75$ ,  $p = 0,00001$ ). У большинства детей основной группы выявлялась легкая (40,68 %) и средняя (50,85 %) степень дисплазии соединительной ткани (СТ). Тяжелая степень диагностирована лишь у 10 (8,47 %) пациентов. У всех детей контрольной группы с ДСТ (24,39 %) определялась дисплазия СТ легкой степени. Легкая степень ДСТ достоверно чаще выявлялась у больных легкой БА, чем при среднетяжелой степени болезни (81,48 % и 6,78 % соответственно,  $\chi^2 = 73,86$ ,  $p = 0,00001$ ) и не определялась у детей с тяжелой БА. Средняя и тяжелая степень СТД с достоверно большей частотой имелась у пациентов с тяжелым (60,00 % и 40,0 % соответственно,  $p = 0,0001$ ) и среднетяжелым (79,66 % и 13,56 % соответственно,  $p = 0,03$ ) течением заболевания. Ранговыми корреляциями подтверждается наличие четкой положительной ассоциации между степенью выраженности СТД и тяжестью БА ( $R_s = 0,754$ ,  $p = 0,0001$ ).

Выявлены качественные особенности фенотипического «портрета» у больных БА различной тяжести. У пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением болезни достоверно чаще, чем при легкой БА, выявлялись сколиоз (80,00 %, 74,58 % и 48,15 % соответственно,  $\chi^2 = 9,09$ ,  $p = 0,01063$ ), гипермобильность суставов (80,00 %, 62,71 % и 29,63 % соответственно,  $\chi^2 = 14,46$ ,  $p = 0,00073$ ), «готическое» небо (80,00 %, 77,97 % и 44,44 % соответственно,  $\chi^2 = 14,22$ ,  $p = 0,00082$ ). Корреляционный анализ показал достоверную взаимосвязь между перечисленными внешними фенами и более тяжелым течением болезни ( $R_s = 0,275-0,350$ ,  $p=0,003-0,00001$ ).

У большинства (109 — 92,37 %) детей основной группы выявлялись внутренние фенотипические признаки ДСТ, причем их частота достоверно превышала соответствующие показатели у детей контрольной группы (51,22 %,  $p = 0,00001$ ). У детей основной группы достоверно чаще в сравнении с контролем диагностированы пролапс митрального клапана (ПМК) (49,57 % и 9,76 % соответственно,  $\chi^2 = 20,21$ ,  $p = 0,00004$ ) и аномальные хорды левого

желудочка (АХЛЖ) (61,86 % и 34,15 % соответственно,  $\chi^2 = 9,32$ ,  $p = 0,00945$ ). Аномалии желчного пузыря, распространенные среди детей обеих групп, тем не менее чаще обнаруживались у больных детей в сравнении с детьми группы контроля (85,59 % и 51,22 % соответственно,  $\chi^2 = 20,14$ ,  $p = 0,00001$ ). ПМК достоверно чаще имел место у больных с тяжелой и среднетяжелой БА, чем у больных с легким течением болезни (80,0 % 67,8 % и 25,93 % соответственно,  $\chi^2 = 23,09$ ,  $p = 0,00012$ ). Напротив, частота регистрации ДХЛЖ была выше у детей с легкой БА, чем у пациентов с тяжелой и среднетяжелой астмой (72,22 %, 20,0 % и 33,89 % соответственно,  $\chi^2 = 10,56$ ,  $p = 0,03206$ ).

У детей, больных БА, уровни функциональных эндотелиальных маркеров достоверно превышали показатели детей группы контроля. Так, содержание эндогенного NO в сыворотке крови у детей основной и контрольной группы составило  $66,59 \pm 4,45$  мкМ/мл и  $29,86 \pm 0,77$  мкМ/мл соответственно ( $p < 0,001$ ), концентрация ЭТ-1 определялась в значениях  $0,525 \pm 0,06$  фмоль/мл и  $0,22 \pm 0,01$  фмоль/мл соответственно ( $p < 0,01$ ). Количество ЦЭК у пациентов с БА более чем в два раза превышало показатели контрольной группы ( $7,28 \pm 0,63$  и  $3,03 \pm 0,22$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Корреляционным анализом установлена положительная ассоциация повышенных уровней эндотелиальных маркеров с тяжестью БА. Интересно отметить большую ее достоверность для показателей содержания NO и ЭТ-1 ( $R_s = 0,618$ ,  $p = 0,0001$  и  $R_s = 0,606$ ,  $p = 0,0001$ , соответственно), чем для количества ЦЭК ( $R_s = 0,268$ ,  $p = 0,023$ ). Наряду с этим выявлена прямая взаимосвязь уровня NO с концентрацией ЭТ-1 ( $R_s = 0,476$ ,  $p = 0,008$ ) и количеством ЦЭК ( $R_s = 0,437$ ,  $p = 0,0001$ ) и отсутствие ассоциаций между уровнями ЭТ-1 и эндотелиемии. Полученные данные предполагают, что повышенное содержание десквамированных эндотелиоцитов может быть обусловлено повреждением эндотелиальной выстилки сосудов в результате активации воспалительного процесса и накопления высокотоксичных метаболитов NO (пероксинитрита, пероксинитритной кислоты), образующихся при его повышенном синтезе.

У детей, больных БА, выявлена отчетливая положительная взаимосвязь между степенью выраженности ДСТ и количеством ЦЭК в крови ( $R_s = 0,288-0,418$ ,  $p = 0,036-0,002$ ) вне зависимости от тяжести астмы. Можно предположить, что неполноценность соединительной ткани приводит к уменьшению прочности базальной мембраны, обеспечивающей целостность эндотелиального пласта и способствует более легкому повреждению эндотелия травмирующими факторами. Значимость ассоциации возрастала у больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания ( $R_s = 0,975$ ,  $p = 0,005$  и  $R_s = 0,418$ ,  $p = 0,002$  соответственно) в сравнении с легким ( $R_s = 0,288$ ,  $p = 0,036$ ). При всех вариантах течения БА нарастание выраженности ДСТ сопровождалось увеличением средних концентраций NO ( $R_s = 0,272-0,918$ ,  $p=0,047-0,028$ ) и ЭТ-1 ( $R_s = 0,269-0,894$ ,  $p = 0,049-0,041$ ). Одной из причин, объясняющих характер и динамику установленной взаимосвязи, может быть опосредованное влияние нарастающих структурных изменений на функциональную активность эндотелиальных клеток.

### **Выводы**

1. У детей, больных БА, выявляется ДСТ преимущественно легкой (40,68 %) и средней (50,85 %) степени тяжести. Выраженность ДСТ нарастает с утяжелением астмы.

2. У детей с БА различной тяжести выраженность ДСТ прямо коррелирует с показателями структурно-функционального состояния эндотелия.

3. Пациентам с БА и высокой степенью ДСТ патогенетически обосновано включение в комплекс медикаментозной терапии препаратов, улучшающих метаболизм соединительной ткани для опосредованной коррекции эндотелиальных изменений и повышения эффективности лечения.

### **Список литературы:**

1. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭлбиСПб, 2009. — 704 с.

2. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями//Врач. — 2006. — № 1. — С. 19—23.
3. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов у больных бронхиальной астмой //Клин. Медицина. — 2004. — № 5. — С. 36—39.
4. Goldie R.G., Henry P.J. Endothelins and asthma // Life Sci. — 1999. — Vol. 65. — P. 1—15.
5. Ricciardolo F.L. Multiple roles of nitric oxide in the airway // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 175—182.