

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова¹, А.А. Джумагазиев², Д.А. Безрукова²

РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

¹ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

²ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Атопическая патология остается важной педиатрической проблемой. Наиболее значимой является бронхиальная астма. В клинической практике, к сожалению, бронхиальную астму часто не диагностируют, подменяя диагноз понятием «обструктивный синдром», рецидивирующий обструктивный бронхит и пр. Ситуация осложняется тем, что до настоящего времени не существует абсолютных критериев для постановки диагноза бронхиальной астмы легкой степени тяжести. Данные обстоятельства делают поиск новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей весьма актуальным и перспективным.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, новые методы диагностики.

A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Jumagaziev, D.A. Bezrukova

THE WORKING – OUT OF NEW METHODS OF DIAGNOSTICS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The allergic pathology remains the very important pediatric problem. The most significant is bronchial asthma. In clinical practice, unfortunately, asthma is not often diagnosed, the diagnosis may be replaced by the term «obstructive syndrome, recurrent obstructive bronchitis», etc. This situation is complicated by the fact that there are no absolute criteria for diagnosis of mild asthma severity. These circumstances make the search for new methods of diagnostics of asthma in children to be very actual and perspective.

Key words: children, bronchial asthma, new methods of diagnostics.

В последние десятилетия, преимущественно в развитых странах, отмечается резкое увеличение частоты аллергических болезней. Наиболее социально и экономически значимой является бронхиальная астма (БА) [2]. В настоящее время под БА у детей понимают заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов [11]. Бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима [10]. В клинической практике, к сожалению, БА часто не диагностируют, подменяя диагноз понятием «обструктивный синдром», рецидивирующий обструктивный бронхит и пр. Диагноз бронхиальной астмы запаздывает, как правило, на 4-5 лет и более. У детей с легким течением БА диагноз практически не выставляется, а у значительной части пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА диагностируется только через несколько лет от начала болезни. Ситуация осложняется тем, что до настоящего времени не существует абсолютных критериев для постановки диагноза БА легкой степени тяжести. Данные обстоятельства делают поиск новых методов диагностики БА у детей весьма актуальным и перспективным.

Широко известно, что в подавляющем большинстве случаев бронхиальная астма начинается с эпизодов обструктивного бронхита, однако не всегда последний трансформируется в БА. Выявлено, что при единичном эпизоде бронхообструктивного синдрома (БОС) в возрасте до 3 лет риск формирования астмы сводится к нулю. Вместе с тем, повторные БОС отягчаются развитием астмы более чем в 80% случаев [7]. Формированию БА у детей способствуют также выраженность обструкции до II-III степени, более раннее, по сравнению с БОС, появление одышки (на 2 день заболевания),

продолжительность и длительность сухого кашля [104], а также наличие семейной предрасположенности [28].

С генетических позиций установлена роль аллеля – 703С полиморфизма – 703С/Т гена IL5 как биологического маркера развития БА у детей с atopическим дерматитом (АД). Превентивное использование цетеризина у таких больных с АД предотвращает развитие бронхообструктивного синдрома и сокращает частоту формирования БА в 2,3 раза [15].

В настоящее время ведутся поиски маркеров легкой или скрытой бронхиальной астмы у детей с аллергическими болезнями. В последних исследованиях было доказано, что кожная гиперреактивность предшествует сенсibilизации дыхательных путей (феномен «атопического марша»), а воспаление при аллергическом рините (АР) не ограничивается слизистой оболочкой носа, так как назальная и бронхиальная слизистые оболочки имеют структурное сходство, а atopическая реакция является системной [20]. У больных atopическим дерматитом, вне зависимости от степени тяжести заболевания, отмечено снижение показателей функции внешнего дыхания, характеризующих нарушение вентиляции бронхов различного калибра, максимально выраженное в осенний период [1]. В то же время определение пиковой скорости выдоха не может служить надежным критерием тяжести БА [23]. Некоторые авторы уверены, что для оценки тяжести БА у детей и подростков необходимо использовать, прежде всего, клинические критерии, поскольку показатели спирометрии при контролируемом течении заболевания могут длительное время находиться на удовлетворительном уровне даже у пациентов с тяжелой БА [32]. У детей и подростков с неконтролируемым течением БА, в первую очередь, наблюдается снижение показателя СОС_{25-75} , тогда как обострение заболевания в большей степени характеризуется снижением объема форсированного выдоха (ОФВ_1) и отношения ОФВ_1 к жизненной емкости легких ($\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$) [4]. Для повышения надежности метода спирографии используется графический анализ информативности ОФВ_1 [18].

Для ранней диагностики БА предложен простой метод определения интегрального индекса сенсibilизации, учитывающего уровень общего IgE в сыворотке крови, количество эозинофилов в периферической крови и мазке из носа, положительные пробы с любыми аллергенами [3]. Было выявлено, что в качестве маркеров, позволяющих выделить детей с высокой воспалительной активностью дыхательных путей при АД и АР, могут быть использованы показатели бронхиальной гиперреактивности и уровень NO в конденсате выдыхаемого воздуха, имеющие достоверно более высокие значения у этих детей в сравнении со здоровыми [26]. Применение простого, неинвазивного метода измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе может служить критерием для выявления астмы у школьников [19], а также служить критерием активности воспаления и контроля за эффективностью терапии, определения показания к увеличению дозы принимаемых базисных препаратов [27]. Схожие результаты выявлены при анализе выдыхаемых лейкотриенов (LTB_4 , LTE_4) у взрослых пациентов с АР, что также выделяет их в качестве раннего маркера БА [21]. Выявлено, что уровень выдыхаемого NO при БА у детей коррелирует с лабораторными маркерами аллергического воспаления: в большей степени с уровнем ИЛ-4, в меньшей – с содержанием общего IgE в сыворотке крови и эозинофилией [13]. Ведется поиск новых выдыхаемых маркеров бронхиальной астмы у детей [22]. Наряду с общепринятыми функциональными тестами высоко коррелирует с тяжестью БА снижение сатурации кислорода, поэтому данный метод обследования особенно актуален у маленьких пациентов [24]. Отдельного внимания заслуживает также изменение количественного и морфофункционального свойств тромбоцитов в зависимости от периода и степени тяжести заболевания [25]. Наличие отчетливых корреляционных взаимосвязей между структурно-функциональными параметрами тромбоцитов и маркером активности аллергического воспаления – оксидом азота свидетельствует, вероятно, об участии этих клеток в персистирующем воспалении и обосновывает поиск мер направленной терапевтической коррекции выявленных отклонений. Интересно, что у больных диффузным токсическим

зобом также имеется корреляция гормонов щитовидной железы (ЩЖ) (T_3 и T_4) с содержанием прямых и косвенных маркеров непрерывного внутрисосудистого свертывания [16].

Одним из новых методов в диагностике и контроле течения бронхиальной астмы у детей и подростков является компьютерная дермография, позволяющая путем определения тонической активности вегетативной нервной системы оценить состояние слизистой оболочки, железистого эпителия, гладкой мускулатуры бронхов [12].

Своеобразным маркером активности воспаления при БА может также служить оценка показателей свободнорадикального статуса. Выявлено повышение уровня свободных радикалов, по крайней мере, в 3 раза и снижение антиоксидантной активности на 50% у больной БА в сравнении с контрольной группой. Установлено, что подобные сдвиги приводят к изменению микровязкости мембран и снижению аффинитета рецепторного аппарата иммуннокомпетентных клеток [6]. Оксиданты обладают прямым токсическим действием, проявляющимся в деградации ДНК и активации ядерного фактора К-В (NF-KB), который, в свою очередь, влияет на гены, ответственные за синтез ФНО- α , ИЛ-8 и других воспалительных цитокинов. Более значимая выраженность мембранодестабилизирующих процессов при БА в сравнении с обструктивными бронхитами, свидетельствует как о патогенетической общности этих заболеваний, так и большем объеме патофизиологических сдвигов при астме [17]. Установлено, что у детей со среднетяжелым течением БА, учитывая показатели перекисного окисления липидов, сохраняется активность воспаления в респираторном тракте, несмотря на положительную клинико-функциональную динамику заболевания [36]. Изучение ряда продуктов перекисного окисления белков (ПОБ) и липидов (ПОЛ) в сыворотке крови у больных БА выявило однонаправленное увеличение комплекса продуктов перекисного окисления липидов с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) и карбонильных производных, указывающее на интенсификацию процессов окислительного метаболизма белков и липидов и снижение уровня и супероксиддисмутазы (СОД), свидетельствующее о возникновении «оксидативного стресса» при БА [8]. При этом включение в стандартную базисную терапию БА антигипоксантов под контролем интенсивности генерации карбонильных производных и продуктов перекисного метаболизма липидов способствовало повышению эффективности лечения больных БА [9].

Интенсивность свободнорадикальных процессов, состояние антиоксидантной системы (АОС), в первую очередь зависят от характера метаболических процессов в различных тканях. Большое значение имеют не только абсолютные величины активности про-и антиоксидантных систем, но и их соотношение между собой, буферная емкость антиоксидантной защиты. Некоторые ткани (мозг, сетчатка, легкие) обладают повышенной чувствительностью к окислительному стрессу, что связано с особенностью их химического строения и метаболизма. Повышенная чувствительность легочной ткани обусловлена высокой степенью насыщения кислородом. Выявлено, что изменения в соотношениях белковых фракций слюны имеют также высокую корреляцию с определенными психологическими и вегетативными характеристиками испытуемых добровольцев. На основе полученных данных сделан вывод о возможной перспективности использования анализа белков слюны для оценки стресс-резистентности человека [5].

Как одно из патогенетических звеньев, объединяющих БА с патологией ЩЖ, по-видимому, следует рассматривать взаимосвязанное влияние окислительного стресса не только на дыхательную систему, но и на деятельность ЩЖ. В эксперименте на крысах установлено, что увеличение в среде концентрации альдегидных продуктов перекисации в 2,9-6,8 раз сопровождается снижением выработки тироксина (T_4), увеличением экскреции трийодтиронина (T_3) на 120-250% и повышением в 1,5-3 раза соотношения T_3/T_4 в культуральной среде, что, наиболее вероятно, является следствием органификации йода в клетках ЩЖ в условиях активации окислительного стресса [14]. Представленные данные позволяют высказать предположение о выраженной чувствительности важнейших этапов

биосинтеза тиреоидных гормонов в ЩЖ к повышению концентрации активных форм кислорода, перекисей, продуктов пероксидации липидов. Этот фактор может вносить определенный вклад в патогенез эндемической и зубной патологии ЩЖ у больных с atopической патологией.

Таким образом, сложность патологических изменений при бронхиальной астме делает поиск новых методов диагностики данного заболевания весьма перспективным и актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Е.В. Значение показателей кардио-респираторного комплекса при аллергических заболеваниях у детей в условиях реабилитационного инновационного образовательного учреждения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2005. – 21 с.
2. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. – М.: Союз педиатров России, 2008. – 248 с.
3. Бабушкин В.А. Клинико-лабораторные маркеры atopического фенотипа и липидный обмен в мембранах эритроцитов периферической крови у детей с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2006. – 24 с.
4. Власова А.В., Фомина О.В. Мониторинг показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой (краткое сообщение) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 3. – С. 52.
5. Григорьев И.В., Артамонов И.Д., Лапковский В.В. Изменения белкового состава слюны человека при моделировании психоэмоционального напряжения // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 6. – С. 87-94.
6. Кисилева Р.Е., Кузьмичева Л.Е., Штырова В.И. [и др.]. Влияние свободных радикалов на мембранный аппарат иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме // Int. J. Immunorehabil. – 2002. – Т. 4, № 1. – Р. 60.
7. Кузнецова О.В., Рывкин А.И., Побединская Н.С. [и др.]. Факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте бронхиальную обструкцию // XVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 52.
8. Лаврентьева О.В., Дубина Д.Ш., Воронина Л.П., Полунина О.С. Содержание продуктов перекисного окисления белков и липидов у больных бронхиальной астмой // Сб. научных трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 40.
9. Лаврентьева О.В., Дубина Д.Ш., Воронина Л.П., Полунина О.С. Влияние антигипоксантов на состояние перекисного окисления белков и липидов крови у больных бронхиальной астмой // Сб. научных трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 40.
10. Лютина Е.И., Манеров Ф.К., Курилова Г.Н. [и др.]. Эпидемиология бронхиальной астмы в детском возрасте // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 111-114.
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 3-е изд., испр. и доп. – М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.
12. Матвеева Л.И. Метод компьютерной дермографии в диагностике и контроле течения бронхиальной астмы у детей и подростков // Материалы VI Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: Изд-во «Оверлей», 2007. – С. 170-173.
13. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Корреляция уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе с маркерами аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей // Сб. научных трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 45.
14. Надольник Л.И. Состояние тироцитов крыс при окислительном стрессе // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 4. – С. 38-41.
15. Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б. Значение генетических предикторов для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 4-6.
16. Сулкарнаева Г.А. Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и функциональная активность щитовидной железы // Вестник Уральской медицинской академии наук. – 2006. – № 1. – С. 108-112.
17. Тепляков А.А., Адушкина А.Б., Дрозд В.Э. Состояние системы перекисного окисления липидов – антиоксиданты, как показатель активности у детей с бронхолегочными заболеваниями с бронхообструктивным синдромом // XVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 49.
18. Ярцев С.С. Графический анализ информативности ОФВ₁ при оценке бронходилатационного ответа у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 42-47.

19. Baraldi E., Giordano G., Pasquale M.F. [et al.]. 3-Nitrotyrosine, a marker of nitrosative stress, is increased in breath condensate of allergic asthmatic children // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 90-96.
20. Bonay M., Neukirch C., Grandsaigne M. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 111-118.
21. Cap P., Pehal F., Chladek J. Analysis of exhaled leukotriens in nonasthmatic adult patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 171-176.
22. Corradi M., Zinelli C., Cafarelli C. Exhaled breath biomarkers in asthmatic children // *Inflamm. Allergy Drug. Targets*. – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 150-159.
23. Ana Cristina C.F. Fonseca, Maria Tereza M. Fonseca, Mary Elisabeth S.M. Rodrigues. Fonseca. Peak expiratory flow monitoring in asthmatic children // *J. Pediatr (Rio- J.)*. – 2006. – Vol. 82, № 6. – P. 465-469.
24. Kaya Z., Turktaş I. Correlation of clinical score to pulmonary function and oxygen saturation in children with asthma attack // *Allergol Immunopatol (Madr.)*. – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 169-173.
25. Palma-Carlos M.L., Santos C., Palma-Carlos A.G. Platelet aggregation in asthma and aspirin sensitivity // *Astma*. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 79.
26. Pedroletti C., Lundahl J., Alving K. [et al.]. Exhaled nitric oxide in asthmatic children and adolescents after nasal allergen challenge // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2005. – № 16. – P. 59-64.
27. Sepiashvili R.I., Shubich M.G., Karpyuk V.B. Nitric oxide (NO) in pathogenesis of bronchial asthma // *Astma*. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 79.
28. E. Soto-Quiros Manuel, K. Silverman Edwin, A. Hanson Lars [et al.]. Maternal history, sensitization to allergens, and current wheezing, rhinitis, and eczema among children of Costa-Rica // *Pediatr. Pulmonol*. – 2002. – Vol. 33, № 4. – P. 237-243.

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, директор ГУ «Научный Центр здоровья детей РАМН», председатель Исполкома Союза педиатров России, заведующий кафедрой педиатрии с курсом детской ревматологии ММА им. И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 967-14-20, e-mail: timofeeva@nczd.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 967-14-20, e-mail: timofeeva@nczd.ru

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 48-16-39, e-mail: anver_d@mail.ru

Безрукова Дина Анваровна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной педиатрии, ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 61-01-67, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru