

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепехин. – М.: «Когито-Центр», 2004. – 200 с.
2. Мельник В. М. Эволюция психоневротических расстройств у неэффективно леченных больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких / В. М. Мельник, Ю. Н. Валецкий, Л. С. Липко // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 9. – С. 28–30.
3. Мишин В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – М.: изд-во «Компьютербург», 2004. – 208 с.
4. Сухова Е. В. Поведенческая агрессия больных туберкулезом легких и способы её коррекции // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 12. – С. 13–17.
5. Шалаева О. Е. Анализ качества жизни больных туберкулезом легких после консервативного лечения / О. Е. Шалаева, М. К. Космачев, А. В. Асмоловский // Вестник Смоленской мед. академии. – 2005. – № 1. – С. 78–80.
6. Шилова М. В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе / М. В. Шилова, Т. С. Хрулева // Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 3. – С. 3–11.
7. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Dr Soc Med Psychol. – 1959. – № 32. – P. 5–50.

Поступила 04.06.2009

**С. Н. НАЙДЕНКИНА¹, М. К. ЕРМАКОВА¹, Г. И. ЕРМАКОВ²,
Л. П. МАТВЕЕВА¹, Л. В. РЯБОВА¹, Т. И. ЩУКИНА³**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБМЕНА ГЛИКОПРОТЕИНОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

¹ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»,
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Революционная, 199. Тел. (3412) 362377;

²МУЗ «Городская больница № 3»,
Россия, 426000, г. Ижевск, ул. Нагорная, 56. Тел. (3412) 712540;

³МУЗ «Детская городская клиническая больница № 5»,
Россия, 426063, г. Ижевск, ул. Воровского, 162. E-mail: ran1329@ya.ru, тел. (3412) 682104

Целью работы явились сравнительное изучение характера изменений обмена гликопротеинов у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания и у взрослых с хронической обструктивной болезнью легких, а также оценка эффективности базисной терапии этих состояний. У 117 детей с поллинозом, у 95 детей с бронхиальной астмой и у 83 больных хронической обструктивной болезнью легких проведено исследование в сыворотке крови и носовом секрете обмена гликопротеинов (сиаловые кислоты и их фракции, фукоза и ее фракции, сиалидазная и маннозидазная активность). Выявлены выраженные изменения сиало- и фукозосодержащих соединений в сыворотке крови и носовом секрете в зависимости от тяжести и периода заболеваний. Адекватная базисная терапия этих заболеваний оказывает корректирующее влияние на обмен гликопротеинов.

Ключевые слова: гликопротеины, поллиноз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, базисная терапия.

S. N. NAIDENKINA¹, M. K. ERMAKOVA¹, G. I. ERMAKOV², L. P. MATVEEVA¹, L. V. RIABOVA¹, T. I. SCHUKINA³

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF GLYCOPROTEIN METABOLISM IN ALLERGIC DISEASES OF AIRWAYS AND IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Izhevsk state medical academy,
Russia, 426034, Izhevsk, Revolucionnaya street, 199. Tel. (3412) 362377;

²City hospital № 3, 426000,
Russia, Izhevsk, Nagornaya street, 56. Tel. (3412) 712540;

³Children's city clinical hospital № 5,
Russia, 426063, Izhevsk, Vorovscogo street, 162. E-mail: ran1329@ya.ru, tel. (3412) 682104

The aim of this work was comparative study of the character of glycoprotein metabolism changes in children with allergic diseases of airways and in adults with chronic obstructive pulmonary disease, and also the estimate of basic therapy efficiency in these conditions. 117 children with pollinosis, 95 children with bronchial asthma and 83 chronic obstructive pulmonary disease patients were examined for serum and nasal secretion of glycoprotein metabolism (sialic acids and their fractions, sialidase and mannosidase activities). Depending on severity and phase of the disease the evident changes of sialo- and fucose-containing compounds were revealed in serum and nasal secretion. The adequate basic therapy of these diseases has a correcting influence on glycoprotein metabolism.

Key words: glycoprotein, pollinosis, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, basic therapy.

В патогенезе бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) особая роль принадлежит хроническому воспалению, которое является ключевым элементом прогрессирования заболевания. Огромное значение в процессах воспаления придается межклеточным взаимодействиям, среди которых важная роль отводится структурным (тканевым) и сывороточным гликопротеинам (сиало-, фуко-, галактозо- и маннозосодержащие) [1, 5].

Целью работы явились сравнительное изучение характера изменений обмена гликопротеинов у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания и у взрослых с ХОБЛ, а также оценка эффективности базисной терапии этих состояний.

Материалы и методы

Обследовано 117 детей с поллинозом, который проявлялся в виде риноконъюнктивального синдрома у 95,6%, в сочетании с сезонной бронхиальной астмой – у 44,4%, с ларинго- и трахеобронхитом – у 21,4%. Под наблюдением также находились 95 пациентов с бронхиальной астмой несезонной, из них 10,8% детей с легким течением, 66,7% – со среднетяжелым, 24,1% – с тяжелым. Исследованы 83 больных ХОБЛ, из них 24,1% – с легким течением заболевания, 61,4% – со среднетяжелым, 14,5% – с тяжелым.

Диагностика поллиноза и БА основывалась на данных аллергологического анамнеза, клинических проявлений, данных кожно-скарификационных проб, результатах иммуноферментного исследования общего и специфических IgE в сыворотке крови, показателей функции внешнего дыхания (ФВД). В верификации диагноза ХОБЛ помимо анамнестических данных и результатов физикального обследования использованы данные бронхоскопических исследований и показатели функции внешнего дыхания.

Детям, страдающим поллинозом и сезонной бронхиальной астмой ($n=64$), проведена аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) в течение 1–4 лет. Терапия проводилась классическим предсезонным методом с подкожным введением водно-солевых растворов аллергенов деревьев и трав. В качестве базисной терапии ряду детей ($n=70$) со среднетяжелым и тяжелым течением сезонной и несезонной БА было проведено лечение ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) ($n=43$), комбинированными препаратами (серетид, симбикорт) ($n=27$) с изучением динамики биохимических показателей. Лечение ингаляционными стероидами дети получали не менее 3 месяцев в дозе, соответствующей возрасту и тяжести заболевания.

Пациенты с ХОБЛ ($n=60$) получали в течение года в амбулаторных условиях противовоспалительное лечение, которое включало антихолинергические средства (атровент или спирава), у части больных в сочетании с пролонгированными β^2 -агонистами или ксантинами, больные с тяжелым течением получали ингаляционные глюкокортикостероиды.

Исследование состояния обмена гликопротеинов включало:

определение концентрации свободных, олигомерсвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот (ССК, ОССК, БССК) в сыворотке крови и носовом секрете методом одновременного выделения, предложенным П. Н. Шараевым с соавторами, с последующим использованием тиобарбитуровой кислоты [4];

определение олигомерсвязанной и белоксвязанной фукозы (ОСФ, БСФ) в сыворотке крови методом раздельного определения (П. Н. Шараев с соавт.) [3];

определение активности сиалидазы, α -маннозидазы, β -маннозидазы по методу П. Н. Шараева [5].

Группами сравнения, сопоставимыми по возрасту и полу, послужили 40 практически здоровых детей и 32 практически здоровых человека в возрасте от 20 до 50 лет, а также группы больных, не получавших базисную терапию.

Результаты и обсуждение

Как показали проведенные исследования (табл. 1), по сравнению с показателями здоровых детей в периоде обострения при всех заболеваниях отмечалось достоверное увеличение изучаемых показателей. При этом рост сиалогликопротеинов (БССК) как при поллинозе, так и при БА и ХОБЛ был практически одинаков, в среднем на 49,1–53,6%. Но наиболее высокие показатели БССК наблюдались при тяжелом течении ХОБЛ (на 85,5%) и тяжелой БА (на 121,0%). В отличие от группы сравнения показатели распада сиалогликопротеинов – свободные и олигомерсвязанные фракции СК значительно повышались в крови при обострении ХОБЛ: на 41,5% и 58,3% соответственно, а также при тяжелой БА – на 66,3 и 81,6% соответственно. Уровень свободных и олигомерсвязанных фракций СК высоко коррелировал с уровнем сиалидазы ($r=+0,7$; $+0,9$ соответственно).

В исследовании выявлена связь роста БССК с гипериммуноглобулинемией, а именно корреляция с общим IgE ($r=0,74$), IgM ($r=0,44$), а также связь с длительностью ($r=0,72$) заболевания. Кроме того, чем выше был уровень БССК в крови, тем хуже были показатели ФВД как при БА, так и при ХОБЛ. Это подтверждают отрицательные достоверные ($p<0,05$) корреляции между уровнем БССК и показателями объема форсированного выдоха за 1 сек. ($r=-0,48$ при БА; $-0,60$ при ХОБЛ), максимальной объемной скорости на выдохе 75% форсированной ЖЕЛ ($r=-0,58$ при БА; $-0,64$ при ХОБЛ) и пиковой скорости выдоха ($r=-0,67$ при ХОБЛ; $-0,72$ при БА).

Фукоза входит в состав многих гликопротеинов сыворотки крови (серомукоид, гаптоглобин, апопротеины, иммуноглобулины и др.) и олигомеров (олигосахариды, гликопептиды). Наиболее выраженное увеличение фукозогликопротеинов наблюдалось при аллергическом характере поражения дыхательных путей, чем при ХОБЛ. Уровень БСФ достоверно ($p<0,05$) коррелировал с тяжестью заболевания ($r=0,36$), уровнем общего IgE ($r=0,30$) и эозинофилией ($r=0,31$). Наибольший рост ОСФ отмечался при поллинозе, причем этот уровень у детей с сезонной БА и изолированным риноконъюнктивальным синдромом достоверно не отличался. Рост ОСФ коррелировал с повышением активности сиалидазы ($r=0,5$; $p<0,01$). При более тяжелом течении БА уровень ОСФ даже несколько снижался.

Качественные изменения гликопротеинов отражает соотношение концентрации БССК и БСФ, поскольку гликопротеины содержат одновременно остатки СК и фукозы [6, 5]. В периоде обострения поллиноза и БА это соотношение было увеличено от показателей здоровых детей на 11,5%, а в ремиссию – на 5,7%, в то же время при ХОБЛ эти изменения были более значительны: в обострении – на 17,9%, в ремиссию – на 12,2%. Рост указанного показателя свидетельствует об относительном снижении уровня фукозы в составе гликопротеинов. В числе причин могут быть изменения в соотношении отдельных гликопротеинов, увеличение активности

Таблица 1

Содержание фракций сиаловых кислот и фукозы в сыворотке крови при заболеваниях

	ССК, мг/л %	ОССК, мг/л %	БССК, мг/л %	ОСФ, мг/л %	БСФ, мг/л %	Сиалидаза, мкг/мг/л %
ХОБЛ, обострение	<u>40,2±0,7</u> 41,5**	<u>102,6±2,9</u> 58,3**	<u>907,6±15,3</u> 52,1**	<u>9,5±0,2</u> 41,8**	62,4±0,8 28,9**	2,8±0,1 **
ремиссия	<u>36,6±0,6</u> 28,9**	<u>97,4±3,1</u> 50,3**	<u>833,5±14,9</u> 39,7**	<u>1,6±0,2</u> -23,9**	60,2±0,7 24,4**	2,4±0,1 **
Здоровые	28,4±0,2	64,8±0,8	596,8±10,8	6,7±0,1	48,4±0,4	0,2±0,1
БА, обострение	<u>41,1±2,5</u> 39,5*	<u>103,0±4,4</u> 43,3**	<u>823,0±38,8</u> 49,1**	<u>14,7±1,6</u> 78,7**	89,0±4,8 40,1**	4,2±0,2 **
ремиссия	<u>32,7±1,7</u> 11,2	<u>95,1±3,71</u> 32,3**	<u>738,8±43,5</u> 33,8**	<u>13,0±2,1</u> 56,5**	84,1±6,7 35,0**	3,3±0,3 **
Здоровые	29,4±2,1	71,9±2,7	552,0±19,6	8,2±0,2	63,4±1,6	Следы
Поллиноз обострение	<u>36,7±1,3</u> 24,8*	<u>85,8±2,4</u> 19,3*	<u>848,0±29,9</u> 53,6**	<u>15,4±0,9</u> 87,8**	86,1±3,5 35,8**	2,7±0,1 **
ремиссия	<u>31,8±1,5</u> 8,2	<u>78,1±3,0</u> 8,6	<u>762,0±38,2</u> 38,0**	<u>13,7±0,9</u> 67,1**	82,5±3,4 30,1**	1,6±0,3 **
Здоровые	29,4±2,1	71,9±2,7	552,0±19,6	8,20±0,2	63,4±1,6	Следы

Примечание: % (под чертой) – степень изменения показателей по сравнению с показателями группы здоровых детей,

*, ** – достоверность различий при сравнении с группой здоровых детей с вероятностью <0,01 и <0,001 соответственно.

Таблица 2

Степень изменения показателей (в %) в носовом секрете при поллинозах и БА у детей в зависимости от показателей здоровых детей

	Поллиноз			Бронхиальная астма		
	Обострение	Ремиссия	P	Обострение	Ремиссия	P
ССК	75,1**	54,4**	<0,05	82,0**	56,2**	<0,05
ОССК	72,4**	54,0**	<0,05	76,0**	53,8**	<0,05
БССК	16,0**	37,8**	<0,01	52,0**	35,8**	<0,01
Общий белок	45,0*	24,5	<0,01	18,5**	26,1	<0,01

Примечание: *, ** – достоверность различий при сравнении с группой здоровых детей с вероятностью <0,01 и <0,001 соответственно,

P – достоверность различий в периодах обострения и ремиссии.

сиалидазы и воздействие кислой среды организма. Возможно, в аллергическом воспалении задействованы преимущественно фукозосодержащие гликопротеины, а в инфекционном – сиалогликопротеины.

В периоде ремиссии заболеваний происходило снижение всех фракций, не достигавшее, однако, уровня группы сравнения. Наиболее значимые отличия были в группе больных ХОБЛ, где все показатели достоверно отличались от уровня здоровых. При БА только уровень

ССК достигал нормальных показателей, а при поллинозе в периоде ремиссии до нормы снижались уровни ССК и ОССК. Таким образом, в периоде ремиссии как ХОБЛ, так и БА и поллинозов можно говорить об угасании активности воспалительного процесса, более выраженной при поллинозах и БА и менее выраженной при ХОБЛ. Отсутствие динамики со стороны ОСФ предполагает даже при поллинозе наличие минимального воспаления с распадом фукозосодержащих соедине-

ний: иммунных комплексов, клеточных элементов, тем более что уровень БСФ остается довольно высоким. Высокие показатели распада сиало- и фукозосодержащих соединений в периоде ремиссии изучаемых заболеваний обуславливают необходимость продолжения базисной терапии.

Изучение гликопротеинов сыворотки крови не было бы полным без исследования местных гликопротеинов дыхательных путей. Сиаломуцинам, покрывающим эпителий слизистых оболочек гелеобразной массой, отводится ведущая роль в неспецифической защите слизистых [5, 2, 7]. БА достаточно часто сопровождается явлениями аллергического ринита, в связи с чем нами изучались фракции СК в носовом секрете. Фукозу доступными методами выделить из носового секрета не удалось. В периоде обострения поллиноза и бронхиальной астмы выявлено отчетливое нарастание всех фракций СК по сравнению с группой здоровых детей (табл. 2). Наиболее высокие показатели ССК и ОССК отмечались у детей со среднетяжелым течением аллергического ринита, а БССК – с тяжелым течением. Уровень ОССК носового секрета достоверно коррелировал со степенью тяжести БА ($r=0,35$) и индексом Тиффно ($r=-0,64$).

В периоде ремиссии заболевания наблюдалось достоверное снижение содержания продуктов распада сиалогликопротеинов в носовом секрете – ССК, ОССК. Однако их уровень достоверно отличался от уровня здоровых: на 54,4 и 54,0% соответственно, и практически не отличался у детей с БА и изолированным риноконъюнктивальным синдромом. Только у детей с легким интермиттирующим течением аллергического ринита наблюдалась нормализация изучаемых показателей. Содержание же БССК в периоде ремиссии болезни нарастало ($p<0,001$), указывая на компенсаторное повышение сиаломуцинов: с одной стороны, факторов защиты слизистых, с другой, высокий уровень сиалогликопротеинов в составе слизи увеличивает вязкость носового секрета, что, в свою очередь, может способствовать поддержанию хронического воспаления.

После АСИТ уровень основных фракций СК и фукозы (кроме БССК) достигал значений контрольной группы после повторных курсов АСИТ. Уровень БССК оставался достаточно высоким и слабо коррелировал с уровнем общего IgE ($r=0,27$; $p<0,05$). При этом соотношение БССК/БСФ снова нарастало (на 14,9%) и было связано с нормализацией уровня фукозогликопротеинов. У детей с удовлетворительным или неудовлетворительным результатом лечения выявлены более высокие исходные и конечные показатели основных фракций сиаловых кислот и фукозы в сыворотке крови и носовом секрете по сравнению с детьми с хорошим и отличным эффектами от АСИТ.

Базисная терапия ингаляционными кортикостероидами у детей со среднетяжелой и тяжелой БА привела к тому, что после проведенного лечения уровень фракций сиаловых кислот в носовом секрете существенно не отличался от показателей здоровых детей, а в сыворотке крови показатели снижались, но уровень сиало- и фукозосодержащих гликопротеинов был достоверно ($p<0,05$) выше группы сравнения. Показатели расщепления маннозосодержащих гликопротеинов (α -маннозидазы, β -маннозидазы) были достоверно выше у детей, не получавших базисной терапии ($p<0,01$), на фоне терапии комбинированными препаратами уровень данных ферментов снижался до-

стоверно более значительно, нежели при монотерапии ИГКС ($p<0,05$).

На фоне противовоспалительной терапии ХОБЛ в поликлинике в течение года наблюдалась положительная тенденция к снижению изучаемых показателей, более существенная у пациентов с легким течением ХОБЛ. Все показатели сиало- и фукозосодержащих соединений при легком течении и большинство показателей при среднетяжелом течении были ниже у пациентов группы наблюдения по сравнению с пациентами, не получавшими адекватной базисной терапии (23 человека).

Таким образом, у детей с поллинозом и БА, а также у больных ХОБЛ в активную фазу заболевания выявлены существенные изменения в обмене сиало- и фукозосодержащих соединений в виде достоверного повышения всех фракций в биологических секретах. Установлено, что у больных ХОБЛ степень изменений сиалосодержащих соединений выше, чем у пациентов с аллергическим поражением дыхательных путей, что, вероятнее всего, обусловлено глубокими морфологическими изменениями бронхов и инфекционным характером воспаления при ХОБЛ. А у детей с поллинозом и БА более существенны изменения в обмене фукозосодержащих соединений, что, по-видимому, более характерно для аллергического воспаления. Сохраняющиеся изменения основных фракций в периоде ремиссии изучаемых заболеваний указывают на поддержание хронического воспаления и требуют длительной патогенетической терапии. Исследование показало хороший противовоспалительный клинический и метаболический эффект базисной терапии при поллинозах, БА и ХОБЛ. Определение фракций СК и фукозы имеет практическое значение, так как отражает степень активности и распространенности патологического процесса, синтез и распад сывороточных и структурных гликопротеинов. Кроме того, может служить критерием эффективности лечения и достижения метаболической ремиссии, неся при этом диагностическую и прогностическую информацию. Исследование фракций СК в носовом секрете является доступным неинвазивным методом и может служить объективным критерием эффективности базисной терапии поллинозов и БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришкин И. Г. Аллергические болезни органов дыхания у детей и подростков / И. Г. Гришкин, М. К. Ермакова, И. И. Лаврова. – Ижевск: Экспертиза, 2002. – 216 с.
2. Матвеева Л. А. Местная защита респираторного тракта у детей. 2-е изд. – Томск: изд-во Том. ун-та, 1993.
3. Шараев П. Н. Метод определения белок- и олигомерсвязанной фукозы в сыворотке крови / П. Н. Шараев, Г. И. Ермаков, М. К. Ермакова // Клин. лабор. диагн. – 2003. – № 10. – С. 14–16.
4. Шараев П. Н., Рябов В. И., Гумярова Г. Х. и др. Определение свободной и связанных форм сиаловых кислот в биологических объектах // Лабор. дело. – 1993. – № 4. – С. 44–46.
5. Шараев П. Н. Соединительная ткань в детском возрасте / П. Н. Шараев, Н. С. Стрелков, Р. Р. Кильдиярова. – Ижевск, 2004. – 152 с.
6. Jarolim J. E., Vogel M., Zavaral V. et al. Nonspecific binding of IgE to allergens // Allergy. – 1997. – Vol. 52. № 8. – P. 844–852.
7. Ueno K., Wang Z. N., Hanamura Y. Reduced sialylation of glucoproteins in nasal glands of patients with chronic sinusitis. Acta Otolaryngol // Stockh. – 1997. – Vol. 117. № 3. – P. 420–423.