

УДК 616.248-053.2-018.74

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Т.Г. Глазова, А.И. Рывкин, Р.М. Ларюшкина, Н.С. Побединская,
Р.Е. Пахрова О.А. Горохова, Т.Б. Соколова, И.В. Филина,
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

Глазова Татьяна Геннадьевна – e-mail: an230599@rambler.ru

У детей, страдающих бронхиальной астмой, в различные периоды заболевания изучено состояние функции эндотелия. В периоде обострения выявлено нарушение структуры и функции эндотелия (увеличение уровня циркулирующих эндотелиоцитов, эндотелина-1, оксида азота, активности плазминовой системы, фактора Виллебранда и антитромбина III), сопряженное с выраженными обструктивными нарушениями и высоким уровнем маркера активности аллергического воспаления – оксидом азота.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, эндотелий.

Functionals of endothelium studied in bronchial asthma children during different period of disease. In period of exacerbation were found impairment of disturbance and endothelial function (increases in endothelial cell, endothelin-1, nitric oxide activity of plasmin system, factors Willebrand factor and antithrombin III) associated with severe obstructive impairment and high levels of allergic inflammation marker – nitric oxide.

Key words: children, bronchial asthma, endothelium.

Введение

Исследования последних лет свидетельствуют о несомненной роли в развитии широкого спектра иммунопатологических состояний активации и/или повреждения эндотелия, который влияет на реологические свойства крови, гемостаз, процессы перфузии и гемотканевого обмена, определяя тяжесть течения заболевания.

Очевидно, что оценка состояния эндотелиальных клеток при бронхиальной астме (БА) у детей может иметь важное клиническое значение для расширения возможностей диагностики активности иммуновоспалительного процесса и прогнозирования развития осложнений заболевания.

Вместе с тем, при наличии многочисленных работ, касающихся изучения различных сторон этой проблемы при БА у детей, на наш взгляд, отсутствует комплексное и многоуровневое изучение роли эндотелиальных механизмов воспаления.

Цель исследования: раскрыть особенности структурно-метаболических и функциональных свойств эндотелия, их значение в персистировании хронического аллергического воспаления при БА у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 105 детей, страдающих БА в возрасте 8–14 лет. Контрольная группа – 35 здоровых детей того же возрастного диапазона.

Эндотелиальную систему изучали по следующим показателям: концентрация эндотелина-1 (методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Biomedica»); количество десквамированных эндотелиоцитов в крови (методом J. Hladovec (1978)) [1]; активность фактора Виллебранда (методом прямого иммуноферментного анализа с использованием набора «Axis-Shield Diagnostics Limited»); концентрация тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI) (методом иммуноферментного анализа с

использованием набора фирмы «Technoclone»); уровень нитрит-ионов (методом Грисса) [2]. Антитромбогенную активность эндотелия изучали по уровню антитромбина III амидолитическим методом на приборе «STA Compact» фирмы Diagnostika Stago.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась методом компьютерной спирометрии на приборе «SPIROSIFT-3000».

Статистическая обработка данных проводилась на основе вариационной статистики. Из совокупности данных рассчитывались средняя арифметическая вариационного ряда (M), ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивалась по t -критерию Стьюдента. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями определялись коэффициенты парной корреляции (r).

Результаты и их обсуждение

В периоде обострения БА выявлено изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток, о чем свидетельствовало изменение их структуры и уровня гуморальных медиаторов, синтезирующихся в эндотелии.

Среднее содержание десквамированных эндотелиоцитов ($19,8 \pm 0,6 \cdot 10^4/\text{л}$) почти в 4 раза превышало контрольные значения ($5,1 \pm 0,01 \cdot 10^4/\text{л}$), отражая высокую степень повреждения интимы сосудов [3].

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения признанным предиктором эндотелиальной дисфункции также является маркер аллергического воспаления – оксид азота. Показатель нитритов в крови у детей в периоде обострения БА значительно превышал ($0,054 \pm 0,001$ ммоль/л) контрольные значения ($0,012 \pm 0,002$ ммоль/л), связанный, по видимому, с воздействием патогенных факторов на структуру сосудистой стенки, способствуя изменению функциональной активности эндотелиоцитов, их десквамации и дисфункции в системе синтеза оксида азота.

Наряду с увеличением уровня вазодилатирующего фактора в периоде обострения БА отмечено значительное нарастание уровня вазоконстрикторного агента – эндотелина-1 ($1,3 \pm 0,02$ фм.), в сравнении со здоровыми детьми ($0,3 \pm 0,02$ фм.), сопряженное с повышением концентрации тканевого активатора плазминогена – t-PA ($8,38 \pm 1,1$ нг/мл) в сравнении с контролем ($5,5 \pm 0,9$ нг/мл), отражая активацию плазминовой эндотелийзависимой (фибринолитической) системы в условиях гипоксии за счет интенсивного выброса в кровеносное русло индуктора плазминогена, направленного на предотвращение сдвигов микрогемодинамики и растворение тромбоцитарно-фибриновых агрегатов, интенсивно образующихся при нарушении целостности интимы сосудов.

Активация синтеза эндотелийзависимых факторов в периоде обострения БА была сопряжена с уменьшением антитромбогенной активности эндотелия в результате снижения способности стенки сосудов к выработке антитромбина III ($62,8 \pm 10,3\%$) в сравнении с контролем ($90,0 \pm 15,9\%$).

Приступный период характеризовался активацией фактора Виллебранда (ФВ) ($185,4 \pm 21,2\%$, в контроле – $102,9 \pm 19,3\%$), что служит индикатором повреждения эндотелия, инициируя не только запуск внешнего пути

активации тромбина, но и вовлечение в патологический процесс непосредственных участников гемокоагуляционного каскада – тромбоцитов, ускоренная агрегация которых и развивающаяся при этом реакция высвобождения из них биоаминов, являющихся вазоконстрикторами, приводит к развитию ангиоспазма, повышению внутрисосудистой проницаемости и может усугублять имеющееся нарушение эндотелиального гомеостатического баланса [1, 4].

Следует заметить, что изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток характеризуется закономерным усилением их адгезивных свойств, рекрутированием и локальным накоплением лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в очаге иммунного воспаления, возрастанием прокоагулянтной активности крови и запуском цитокинового каскада, являющихся узловыми моментами иммунного воспаления [5].

Необходимо отметить, что выраженность и направленность изучаемых показателей имели фазовую зависимость от степени тяжести заболевания.

Так, у больных с тяжелой астмой отмечена максимальная степень десквамации эндотелия (ЦЭ – $27,0 \pm 0,2 \cdot 10^4/\text{л}$) и синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: эндотелина-1 ($1,38 \pm 0,01$ фм.) и оксида азота ($0,284 \pm 0,002$ ммоль/мл) в сравнении с легкой персистирующей (ЦЭ – $10,8 \pm 0,01 \cdot 10^4/\text{л}$; эндотелин-1 – $0,49 \pm 0,02$ фм.) и среднетяжелой астмой (ЦЭ – $21,7 \pm 0,5 \cdot 10^4/\text{л}$; эндотелин-1 – $1,01 \pm 0,03$ фм.).

Одновременно при тяжелой астме отмечалась наибольшая эндобронхиальная концентрация продуктов оксида азота (NO_2 – КВВ – $0,086 \pm 0,006$ ммоль/л).

Параллельно углублению сдвигов вазорегулирующей эндотелиальной функции при тяжелой астме зарегистрировано наиболее значимое повышение активности фактора Виллебранда ($176,4 \pm 14 \pm 6\%$), объективно отражающее степень альтерации эндотелия и, как следствие, высокий риск интрамурального или внутрисосудистого тромбообразования.

Одной из основных причин активации ФВ является деструкция эндотелиальных клеток и, вероятно, субэндотелия (основного депо ФВ), что, по мнению ряда авторов, имеет значение не только для оценки степени нарушения его функции как предиктора эндотелиальной дисфункции, но тяжести и распространенности повреждения интимы сосудов [6].

Аналогичные результаты были получены и в отношении антикоагуляционной активности сосудистой стенки в группе детей с тяжелой астмой. При этом на фоне выраженной активации фактора Виллебранда снижение выработки эндотелием антитромбина III достигало максимума ($57,1 \pm 9,8\%$) не только по сравнению с данными группы контроля ($90,0 \pm 15,9\%$), но и группы детей с легким и среднетяжелым течением БА ($89,4 \pm 11,3\%$; $76,4 \pm 10,9\%$ – соответственно).

Усугубляли имеющиеся нарушения диссоциация между низким уровнем тканевого активатора плазминогена (t-PA – $3,7 \pm 0,6$ нг/мл) и высокой концентрацией его ингибитора (PAI – $31,3 \pm 2,4$ Ед/мл) в сравнении с легкой персистирующей (t-PA – $8,3 \pm 0,4$ нг/мл; PAI – $4,4 \pm 1,4$ Ед/мл соответственно) и среднетяжелой астмой (t-PA – $4,8 \pm 0,2$ нг/мл; PAI – $13,5 \pm 3,1$ Ед/мл соответственно). Снижение синтеза

противосвертывающих медиаторов указывает на депрессию фибринолиза при нарастающей гиперкоагуляции и отражает, по-видимому, срыв компенсаторного напряжения плазминовой системы и ее истощение при тяжелом варианте заболевания, поскольку в условиях хронического дефицита кислорода утрачивается чувствительность эндотелия к активирующим гипоксическим стимулам, приводящим к выбросу в кровоток из сосудистой стенки плазминогена и повышению общего фибринолиза в условиях интактного эндотелия [7].

Последнее свидетельствует о том, что вследствие влияния гипоксии и повышенного содержания биологических активных веществ, достигающих при тяжелой БА критических значений, по всей видимости, складываются «благоприятные» условия для развития эндотелиальной дисфункции. Зарегистрированная метаболическая активация эндотелиальной выстилки сосудов на фоне глубоких морфологических нарушений потенцирует, в свою очередь, образование тромбоцитарных агрегатов, выделение биологически активных веществ, способствуя усугублению эндотелиального дисбаланса и усилению сосудистой проницаемости. В результате микроэмболизации сосудов агрегатами тромбоцитов и вазоспазма вследствие высвобождения из активированных клеток биологически активных веществ, эндотелина и провоспалительных медиаторов в участках легких со сниженным кровотоком возможно развитие бронхоконстрикции с последующим ремоделированием бронхов [1].

Таким образом, одним из патогенетических факторов расстройств статуса эндотелиальных клеток при среднетяжелом и тяжелом течении бронхиальной астмы является недостаточность антитромбогенной и вазорегулирующей функции сосудистой стенки.

В периоде клинической ремиссии на фоне уменьшения выраженности обструктивных нарушений (ОФВ1 – $87,3 \pm 1,30\%$, ПСВ – $86,9 \pm 1,2\%$) признаки эндотелиальной дисфункции сохранялись: удерживалась усиленная десквамация интимы сосудов ($16,6 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$), сопряженная с высоким вазопрессорным потенциалом (эндотелин-1 – $0,95 \pm 0,01$ фм.) и сниженной плазминовой активностью крови за счет уменьшения продукции сосудистой стенкой тканевого активатора плазминогена ($3,9 \pm 0,3$ нг/мл), отражая высокую степень повреждения эндотелия [8].

Отсутствие полной нормализации изучаемых параметров отражает, по видимому, пролонгированный характер выявленных изменений, обусловленный персистированием аллергического воспаления в респираторном тракте.

Мы полагаем, что выявленные тесные функциональные взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции, маркера активности аллергического воспаления и респираторной активности легких свидетельствуют о том, что артериальная гипоксемия, являющаяся результатом бронхиальной обструкции, приводит к обширному повреждению интимы сосудов, сопровождаясь выделением целого ряда биологически активных субстанций, что наряду с компонентами иммунного воспаления является пусковым

моментом в активации функций тромбоцитов. Они, в свою очередь, не только «запускают» фибринообразующий каскад, но и поддерживают воспалительные реакции в легких, повышая бронхиальное сопротивление посредством продукции целого ряда бронхоконстрикторных агентов, становясь непосредственными участниками этого процесса.

Наряду с этим, продукты гемокоагуляционных реакций являются мощными хемокинами, привлекающими в зону тромбообразования лейкоциты и макрофаги, высвобождающие протеолитические ферменты, пероксидазу, повреждающие дыхательные пути, способствуя развитию гиперреактивности и поддерживая воспаление в респираторном тракте [9].

Таким образом, при БА у детей создаются условия, определяющие дисбаланс эндотелиальных и протромбогенных факторов, который может способствовать развитию и прогрессированию нарушений микрогемодинамики в малом круге кровообращения.

Заключение

Проведенное исследование показало, что формирование БА сопровождается комплексом разнонаправленных и сопряженных нарушений метаболических свойств интимы сосудов и дисфункцией эндотелия, детерминированными периодом и тяжестью заболевания, что является, по всей вероятности, одним из патогенетических механизмов персистирования хронического воспаления в бронхолегочной системе, обосновывая поиск мер терапевтической коррекции выявленных отклонений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Петрищев Н.Н., Беркевич О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. Клиническая и лабораторная диагностика. 2001. № 1. С. 50-52.
2. Скуп Д., Уэст Д. Основы аналитической химии: пер. с англ. М.: Мир, 1979.
3. Андриянова Е.Н., Геппе Н.А., Рывкин А.И. Бронхиальная астма у детей. Патогенетические механизмы вентилляционно-перфузионных нарушений, диагностика, прогнозирование, реабилитация. Иваново: ПресСто, 2002.
4. Вельтищев Ю.Е., Капустян А.М. Проблемы патологии детского возраста в аспекте нарушения структуры и функции биологических мембран. М.: Медицина, 1982.
5. Саложин К.В., Насонов Е.А., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии. Терапевтический архив. 1992. № 3. С. 150-157.
6. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и АПФ): клиническое значение. Клиническая медицина. 1998. № 11. С. 4-7.
7. Киняйкин А.П. Изменения гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й: Сб. резюме. Санкт-Петербург, 2000. С. 333.
8. Никитина Н.М., Киричук В.Ф., Егорова А.Н. Состояние антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией. Взаимосвязь с геморрагическими нарушениями. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 2. С. 33-37.
9. Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Денисова С.Н. Основы рационального питания ребенка первого года жизни, заболевания органов пищеварения и органов дыхания у детей: Учебно-методическое пособие по детским болезням. Казань: Медицина, 2009.