

Л.В. Рябова, М.К. Ермакова, Н.Р. Капустина

Ижевская государственная медицинская академия

## Влияние базисной терапии на уровень обмена соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой

### Контактная информация:

Рябова Людмила Владимировна, очный аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии

Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 286, тел.: (3412) 669-554, 8-922-686-56-70, e-mail: ran1329@ya.ru

Статья поступила: 08.12.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание, принадлежащее к числу распространенных аллергических заболеваний у детей. Воспалительный процесс приводит к нарушению обменных реакций в основном веществе соединительной ткани. В работе произведен анализ особенностей обмена лизосомальных ферментов —  $\alpha$ -маннозидазы,  $\beta$ -маннозидазы и сиаловых кислот на фоне различных видов базисной терапии бронхиальной астмы у детей в амбулаторных условиях. Основную группу пациентов составили 27 детей, находящихся на комбинированной базисной терапии. Вторую группу составили 43 пациента, получающие монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Третью — 38 детей, не получающих базисную терапию. В контрольную группу вошли 30 детей, не имеющих хронических заболеваний. Результаты проведенных исследований показали, что адекватная базисная терапия бронхиальной астмы у детей оказывает корректирующее влияние на обмен биополимеров соединительной ткани.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, базисная терапия, комбинированные препараты, монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами, соединительная ткань,  $\alpha$ -маннозидаза,  $\beta$ -маннозидаза, сиаловые кислоты.

Отношение к бронхиальной астме как к хроническому воспалительному заболеванию с прогрессирующим течением позволяет эффективно контролировать ее противовоспалительными противоастматическими препаратами. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) используются в лечении бронхиальной астмы уже около 30 лет и составляют основу противовоспалительной терапии этого заболевания [1, 2].

При недостаточном контроле симптомов астмы терапевтически более эффективным является назначение невы-

соких доз ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия в одном баллончике, чем удвоение дозы стероидов [2]. Однако, стратегия применения препаратов этого класса в последние годы активно дискутируется [3].

При бронхиальной астме, интерпретируемой в настоящее время как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патологический процесс вовлекаются все структуры стенки бронха [4], в том числе и соединительнотканьные компоненты [5]. Воспалительный процесс приводит к нарушению обменных реакций в основном

L.V. Riabova, M.K. Yermakova, N.R. Kapustina

Izhevsk State Medical Academy

## Effect of the basis therapy on the connective tissue tern-over level in children with bronchial asthma

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease and it belongs to the widely spread allergies among children. The inflammation leads to the disorder in the exchange reactions within the main substance of the connective tissue. This research analyzes peculiarities of the tern-over in lisomal enzymes —  $\alpha$ -mannosidase,  $\beta$ -mannosidase and sialic acids against the backdrop of different types of the basis therapy of bronchial asthma in children in the outpatient conditions. They basic group of patients was made up of 27 children, undergoing a combined basic therapy. The patients of second group ( $n = 43$ ) were administered the inhalant glucocorticosteroids. The third group ( $n = 38$ ) ho did not receive any basis therapy. The control group included 30 healthy children. The results of the investigations showed that the adequate basic therapy of bronchial asthma in children have a favorable effect on the connective tissue biopolymers tern-over.

**Key words:** bronchial asthma, basis therapy, inhalant glucocorticosteroids, connective tissue,  $\alpha$ -mannosidase,  $\beta$ -mannosidase, sialic acids children.

веществе соединительной ткани, прямым показателем состояния которого являются гликопротеины (сиало-, фукозо-, галактозо- и маннозосодержащие соединения). Сиаловые кислоты в составе рецепторного аппарата, иммуноглобулинов и лейкотриенов участвуют непосредственно в патогенезе аллергических заболеваний [6].

По литературным данным, у больных бронхиальной астмой выявлено увеличение сиаловых кислот и гликозаминогликанов, выраженное в большей степени при обострении заболевания и тяжелом течении болезни. А в периоде неполной ремиссии бронхиальной астмы сохраняется повышенный уровень сиаловых кислот [7, 8].

Менее изученными метаболитами соединительной ткани оказались маннозосодержащие соединения — лизосомальные ферменты ( $\alpha$ -маннозидаза и  $\beta$ -маннозидаза). Определение  $\alpha$ -маннозидазы позволяет оценить начальный распад гликопротеинов, т.к.  $\alpha$ -манноза имеет терминальное положение, а  $\beta$ -маннозидаза характеризует более глубокий процесс разрушения белковой молекулы ввиду срединного положения  $\beta$ -маннозы [9].

Активность этих лизосомальных ферментов оценивалась в слезной жидкости детей при вирусном кератите [6] и при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей [10, 11]. Нами впервые исследована активность  $\alpha$ -маннозидазы и  $\beta$ -маннозидазы у детей с бронхиальной астмой.

Биохимические аспекты динамики течения бронхиальной астмы на фоне различной терапии остаются малоизученными. Представляется актуальным комплексный клинико-биохимический подход к проблеме астмы у детей не только для выявления новых критериев диагностики, углубления наших знаний о некоторых аспектах патогенеза, но и совершенствования терапевтической тактики.

**Целью нашей работы** явилось изучение особенностей обмена гликопротеинов —  $\alpha$ -,  $\beta$ -маннозидаз и сиаловых кислот для контроля эффективности различных видов базисной терапии бронхиальной астмы у детей в амбулаторных условиях.

**Пациенты и методы.** Исследование проводилось в детском городском пульмонологическом центре города Ижевска на базе МУЗ ГKB № 7.

В исследовании приняли участие 108 детей в возрасте 7–17 лет ( $11,2 \pm 0,6$  лет) с верифицированным диагнозом бронхиальная астма легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста, которые в последние 3 мес не имели острых заболеваний.

Первую группу наблюдения составили 27 детей со средней и тяжелой степенью тяжести, получающие комбинированную базисную терапию: Симбикорт (будесонид и формотерол) или Серетид (салметерол и флутиказон). Вторую группу составили 43 пациента, получающие монотерапию ИГКС: Беклазон Эко (беклометазон дипропионат) или Фликсотид (флутиказон пропионат). Третью группу составили 38 детей, не получающих базисную терапию.

Дети, находящиеся на базисной терапии получали препараты не менее 3 мес в дозе соответствующей возрасту и степени тяжести бронхиальной астмы. Во время визитов контролировалась техника выполнения ингаляций и соблюдение режима дозирования.

Распределение обследованных детей по степени тяжести бронхиальной астмы, «стажу» заболевания и длительности базисной терапии представлено в табл. 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и продолжительности базисной терапии ( $p > 0,05$ ). В первой группе преобладали дети с тяжелой астмой, а во второй и третьей — со средне-тяжелой.

Как видно из табл. 1, достаточно большое число детей с бронхиальной астмой (третья группа), включая пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, не получают базисной терапии и систематически (до нескольких раз в день) используют бронхолитики короткого действия. По данным анкетирования и опроса детей и их родителей, это связано с непониманием серьезности данного заболевания, несоблюдением рекомендаций врача, стероидофобий или отсутствием льготных препаратов в аптеке.

У пациентов в сыворотке крови определялась активность  $\alpha$ -маннозидазы,  $\beta$ -маннозидазы, сиаловых кислот и уровень общего IgE. Оценку контроля над бронхиальной астмой проводили с помощью теста по контролю над астмой — *Asthma Control Test*, ACT (12 лет и старше) и теста по контролю над астмой у детей — *Childhood Asthma Control Test*, C-ACT (4–11 лет).

Активность  $\alpha$ -маннозидазы и  $\beta$ -маннозидазы в сыворотке крови определялась по методу П.Н. Шараева [11, 12]. Были использованы реактивы фирмы Сигма Альдрих, США-Германия. Уровень сиаловых кислот определялся в сыворотке крови с использованием диагностического набора Сиалотест-80, ООО «РеаХим», Россия. Уровень общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов ЗАО — «ДИАплюс», Россия.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Дети первой группы наблюдения отметили, что у них с началом приема комбинированных препаратов сократилось количество дневных приступов, а ночные пробуждения исчезли совсем, потребность в бронхолитиках короткого действия значительно сократилась, повысилась толерантность к физической нагрузке. У пациентов второй группы, тоже отмечалась положительная динамика, но у 15% детей сохранялись ночные приступы. В третьей группе динамика приступов не менялась. По данным *Asthma Control Test* и *Childhood Asthma Control Test*, дети первой группы смогли достичь полного контроля над заболеванием в 1,6 и 3 раза чаще по сравнению со второй и третьей группами, соответственно.

На фоне приема комбинированной базисной терапии помимо эффективного влияния на уровень контроля заболевания наблюдалось корректирующее ее влияние на изучаемые метаболиты соединительной ткани.

**Таблица 1.** Распределение пациентов по степени тяжести, «стажу» заболевания и длительности базисной терапии

Группы пациентов	Степень тяжести						«Стаж» заболевания <i>M ± m</i> (годы)	Длительность базисной терапии <sup>1</sup> или ее отсутствие <sup>2</sup> <i>M ± m</i> (мес)
	легкая		средняя		тяжелая			
	абс.	<i>P ± m</i> (%)	абс.	<i>P ± m</i> (%)	абс.	<i>P ± m</i> (%)		
Первая <sup>1</sup> <i>n</i> = 27	0	0	13	48,1 ± 9,6	14	51,9 ± 9,6	6,5 ± 0,8	8,4 ± 1,2
Вторая <sup>1</sup> <i>n</i> = 43	3	7,0 ± 3,9	32	74,4 ± 6,7	8	18,6 ± 5,9	4,6 ± 0,5	6,7 ± 0,8
Третья <sup>2</sup> <i>n</i> = 38	6	15,8 ± 5,9	28	73,7 ± 7,1	4	10,5 ± 4,9	6,1 ± 0,6	4,2 ± 0,7

**Таблица 2.** Активность лизосомальных ферментов и сиаловых кислот в сыворотке крови у детей

Группы пациентов	$\alpha$ -маннозидаза	$\beta$ -маннозидаза	Сиаловые кислоты
	$M \pm m$ (мкмоль/час в л)	$M \pm m$ (мкмоль/час в л)	$M \pm m$ (ммоль/л)
Первая $n = 27$	$80,8 \pm 3,00^{***\#\#}$	$35,7 \pm 1,60^{***\#}$	$1,79 \pm 0,10^{***\#\#}$
Вторая $n = 43$	$100,7 \pm 2,10^{***\#}$	$42,3 \pm 0,20^{***\#}$	$2,2 \pm 0,04^*$
Третья $n = 38$	$118,9 \pm 2,70$	$50,3 \pm 2,00$	$2,9 \pm 0,20$
Контрольная группа	$79,4 \pm 2,90$	$25,7 \pm 2,85$	$1,6 \pm 0,20$

Примечание:

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ : достоверность различий показателей первой, второй групп по отношению к третьей группе;

# —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ : достоверность различий показателей первой группы по отношению ко второй;

" —  $p < 0,01$ ; "" —  $p < 0,001$ : достоверность различий показателей первой, второй групп по отношению к контрольной группе.

В табл. 2 представлены данные активности  $\alpha$ -маннозидазы и  $\beta$ -маннозидазы в сыворотке крови у исследуемых пациентов. У пациентов с бронхиальной астмой уровень лизосомальных ферментов и сиаловых кислот выше, чем у детей контрольной группы, что свидетельствует об активности воспалительного процесса в организме. Уровень лизосомальных ферментов и сиаловых кислот у пациентов третьей группы был достоверно выше, чем у детей первой и второй групп. То есть, при отсутствии базисной терапии активность воспалительного процесса в стенке бронхов значительно выше. У больных первой группы, показатели уровня обмена соединительной ткани были достоверно ниже, чем у больных второй группы, что свидетельствует о более высокой эффективности базисной терапии комбинированными препаратами, по сравнению с монотерапией ИГКС.

Таким образом, активность показателей воспалительного процесса у детей, получающих комбинированную базисную терапию и монотерапию ИГКС достоверно ниже, чем у детей, не получающих адекватного лечения. При этом наиболее низкие показатели лизосомальных ферментов и сиаловых кислот получены у детей первой группы, что свидетельствует о более высокой эффективности комбинированной базисной терапии в сравнении с монотерапией ИГКС.

Достоверно низкие показатели исследуемого соединительнотканного обмена в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой, получающих комбинированные препараты, следует связать с угасанием воспалительных реакций и усилением репаративных процессов в бронхах. Эти изменения косвенно позволяют судить об уменьшении катаболизма соединительной ткани.

Корреляционный анализ показал высокую положительную взаимосвязь между активностью  $\alpha$ -,  $\beta$ -маннозидазами и уровнем общего IgE ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,01$  и  $r = 0,55$ ,  $p < 0,01$ , соответственно),  $\alpha$ -,  $\beta$ -маннозидазами и эозинофилией периферической крови ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,01$  и  $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ , соответственно). Отмечается положительная, средней силы взаимосвязь концентрации сиаловых кислот с общим IgE ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ) и эозинофилией периферической крови ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), что является показателем взаимосвязи активности обмена соединительной ткани и аллергического процесса.

Следовательно, на фоне проведения базисной терапии у детей с бронхиальной астмой воспалительный процесс менее выражен по сравнению с группой детей, не получающих базисного лечения. При этом показатели  $\alpha$ -маннозидазы,  $\beta$ -маннозидазы и сиаловых кислот достоверно ниже у детей, получающих комбинированные препараты, чем у пациентов на монотерапии ИГКС, несмотря на то, что в первой группе преобладали дети с тяжелым течением бронхиальной астмы.

**Заключение.** Проведение базисной терапии бронхиальной астмы у детей оказывает корректирующее влияние на обмен биополимеров соединительной ткани, особенно при использовании комбинированных препаратов.

Включение в комплексное обследование детей с бронхиальной астмой определения уровня показателей соединительнотканного обмена ( $\alpha$ -маннозидазы,  $\beta$ -маннозидазы и сиаловых кислот) в сыворотке крови может иметь практическое значение, так как они отражают активность воспалительного процесса и могут служить критерием эффективности проводимой терапии бронхиальной астмы у детей и прогнозирования течения болезни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006) / Под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. — 104 с.
2. Гелпе Н.А., Денисова А.Р., Соколова Н.И. Новое в комбинированной терапии средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. — 2007. — № 4. — С. 12–16.
3. Черняк Б.А. Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клинко-патогенетическое обоснование // Пульмонология. — 2006. — № 2. — С. 121–126.
4. Hogg J.C. Pathology of asthma // Clin. Chest. Med. — 1984. — V. 5, № 4. — P. 567–571.
5. Bramley A.M., Thomson R.J., Roberts C.R. et al. Hypothesis: excessive bronchoconstriction in asthma is due to decreased air way elastance // Eur. Respir. J. — 1994. — V. 7, № 2. — P. 337–341.
6. Шараев П.Н., Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р. и соавт. Соединительная ткань в детском возрасте: монография. — Ижевск, 2005. — 152 с.
7. Ермакова М.К. Аллергические болезни органов дыхания у детей и подростков Удмуртии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ижевск, 2000. — 44 с.
8. Емельянова Л.Ф. Клинико-метаболические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1999. — 21 с.
9. Кольман Р. Наглядная биохимия. 2-е изд.: пер. с нем. — М.: Мир, 2004. — 469 с.
10. Кривоносов В.М. Клинико-метаболические показатели в оценке эффективности комплексной терапии детей с хроническим гастроудоденитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007. — 25 с.
11. Русакова М.П. Клинико-метаболические особенности эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 2006. — 25 с.