

СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОТКЛОНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Тураева Н.О., PhD., доцент кафедры 3-педиатрии и медицинской генетики СамГМУ.

АННОТАЦИЯ. В структуре общей заболеваемости детей ведущее место занимают болезни органов дыхания, в частности бронхиальная астма. На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018). В мире проводится ряд научных исследований по БА у детей, являющейся одной из важных социальных и медицинских проблем. Наиболее сложной проблемой клинической пульмонологии является трудность профилактики обострений, предупреждение дальнейшего прогрессирования болезни, удлинение периодов стойкой ремиссии у больных БА. В нашей Республике получены весомые результаты по ранней диагностике и предупреждению осложнений соматических заболеваний среди различных слоёв населения, особенно среди детей с заболеваниями бронхолегочной системы. Наряду с этим в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важными являются выявление и профилактика БА у детей. В связи с этим, комплексные меры по коренному улучшению системы здравоохранения будут осуществляться в следующих областях: «... расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности». ¹ В связи с этим, особенно важно повысить уровень медицинской помощи населению, в том числе принимать меры по выявлению БА на ранних стадиях его формирования, разработать критерии диагностики и меры профилактики, являющееся перспективным научным направлением в улучшении состояния здоровья детей подрастающего поколения.

Ключевые слова. Бронхиальная астма, витамин Д, дети, лечение

Актуальность проблемы. Среди известных факторов риска развития БА у детей, таких как семейный аллергоанамнез, проявления атопии, эозинофилия, приводящие к частым эпизодам бронхиальной обструкции на сегодняшний день активно изучается роль витамина D (25(OH)D) и значение его дефицита в склонности к частым респираторным заболеваниям (Пигарова Е.А., 2015;

Зайцева О.В., 2019, Захарова И.Н., 2020). Интерес к витамину D обусловлен его эффектами, реализуемыми через VDR – рецепторы, располагающиеся на поверхности иммунных клеток. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами, компенсаторно снижает синтез IgE и риск бактериальных осложнений.

Своевременная диагностика и патогенетически обоснованная коррекция клинико-биохимических, иммунологических, функциональных отклонений у детей с БА, способствуют снижению частоты обострений и замедлению прогрессирования, удлинению периодов ремиссии, это снизит рост заболеваемости, детской инвалидности и обеспечит активную полноценную жизнь подрастающего поколения. Решение этих вопросов может способствовать повышению эффективности лечения и предупреждению инвалидности у детей с БА, что является одной из основных задач детского здравоохранения. В связи с этим, проблема совершенствования мер профилактики, диагностики и лечения этого заболевания приобретает первостепенное значение.

Цель работы. Изучить клинико-лабораторные особенности бронхиальной астмы у детей с различной степенью тяжести, разработать комплексный подход и дифференцированные схемы лечения.

Материал и методы исследования. Всего проспективное исследование проведено у 120 детей в возрасте от 5 до 15 лет, из них у 43 больных диагностирована БА легкой персистирующей формы, у 42 детей БА среднетяжелой персистирующей формы, у 35 детей БА тяжелой персистирующей формы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста. При выборе схемы дифференцированной терапии учитывались биохимические, иммунологические и функциональные данные больных.

Полученные результаты и их обсуждение. Проспективный анализ факторов риска развития у обследованных 120 детей показал, что у большинства матерей наблюдаемых больных имели место быть различные осложнения течения беременности 104 (86,6%). Перенесенные ОРИ во время беременности 96 (80,0%). В период беременности у матерей была диагностирована легкая или средне - тяжелая форма железодефицитной анемии у 99 (82,5%). Недоношенность и рождение в асфиксии выявилось у 4 (6,2%) и 14 (21,5%) соответственно. Эти данные наглядно свидетельствуют о значительной частоте перинатальных и интранатальных патологических признаков у детей, как факторов риска, оказывающие влияние на развитие заболеваний. В 2 раза чаще регистрировалась наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям по сравнению с контрольной группой. Аллергические заболевания у матерей отмечались у 94 (78,3%) матерей, аллергические заболевания отца

встречались у 46 (38,3%). Также был выявлен факт курения родителей при ребенке - 75 (62,5%). На тяжесть обследованных больных существенное влияние оказывает неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующая патология. У детей с БА наиболее часто встречались такие фоновые состояния как анемия I-II степени, остаточные явления рахита и атопический дерматит.

Как показал факторный анализ (рис.1) риск развития БА увеличивается за счет наследственной отягощенности, перинатальных факторов, патологии беременности, перенесенных заболеваний, искусственного вскармливания, вредных привычек родителей (RR, OR>1,0; p<0,001).

При поступлении в стационар, основными жалобами больных с БА в 120 (100,0%) случаях были кашель с небольшим количеством преимущественно слизистой мокроты, особенно при пробуждении, одышки у 100,0% (120) детей, снижения аппетита у 90,0% (108), вялости у 93,3% (112), приступов удушья у 80,0% (96) обследуемых, пероральных хрипов у 80,0% (96), потливости у 50,0% (60), головной боли у 45,0% (54) больных. Ведущим клиническим проявлением БА у всех больных 120 (100%) была одышка экспираторного характера с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Продолжительность одышки составляла $4,2 \pm 0,2$ суток. Признаки гипоксии в виде цианоза носогубного треугольника наблюдались у 49,1% (59) больных, у остальных детей цианоз продолжительность их составила $5,5 \pm 0,3$ суток. Пероральные хрипы наблюдались у всех детей больных БА (100%), продолжительность их составила $5,2 \pm 0,2$ суток.



Рис.1. Медико-биологические факторы риска развития БА

По данным рентгенологических исследований органов дыхания, у большинства больных, поступивших в первые дни заболевания, наблюдалось эмфизематозное расширение легких с обеих сторон с горизонтальным стоянием

ребер у 60%, выраженный сосудистый рисунок 49,2%, у 100% всех больных выявлялись инфильтративные изменения в корнях легких с нарушением их рентгеноморфологической структуры. Средняя продолжительность лечения детей БА в стационаре составила $11,6 \pm 0,3$ дней.

Со стороны иммунного статуса были выявлены следующие отклонения. Результаты иммунологических исследований детей указывают на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания $CD3^+$ -лимфоцитов до $38,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$), включая иммунорегуляторные субпопуляции, $CD4^+$ -лимфоцитов до $25,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$) и $CD8^+$ -лимфоцитов до $13,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями ОБ и ОБ с рекуррентным течением. Содержание $CD20$ -лимфоцитов у больных БА было достоверно ($p < 0,01$) выше и составило $34,7 \pm 0,5\%$, чем у детей с ОБ и ОБ с РТ. Относительное число $CD16^+$ -лимфоцитов в изучаемой группе было достоверно повышено и составило $17,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$). Анализ показателей фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных БА, показал достоверное ФАН до $36,1 \pm 1,2\%$ по сравнению больными с ОБ ($p < 0,01$).

Результаты изучения цитокинового статуса показали, что у детей с БА лёгкой степени тяжести продукция $IL-4$ достоверно ($p < 0,01$) повышалась до $21,3 \pm 0,34$ нг/мл по сравнению со здоровыми детьми. У больных с БА средней степени тяжести показатель продукции $IL-4$ был достоверно ($p < 0,01$) повышен до $26,88 \pm 0,59$ нг/мл, что было в 6 раз выше по сравнению с нормой. У больных с БА тяжёлой степени показатель продукции $IL-4$ был повышен до $38,87 \pm 0,43$ нг/мл. Наблюдается закономерное нарастание противовоспалительного цитокина $IL-4$ во всех обследованных группах, но оно более выражено при БА тяжёлой степени, превышая норму в 8,4 раза (рис.2).

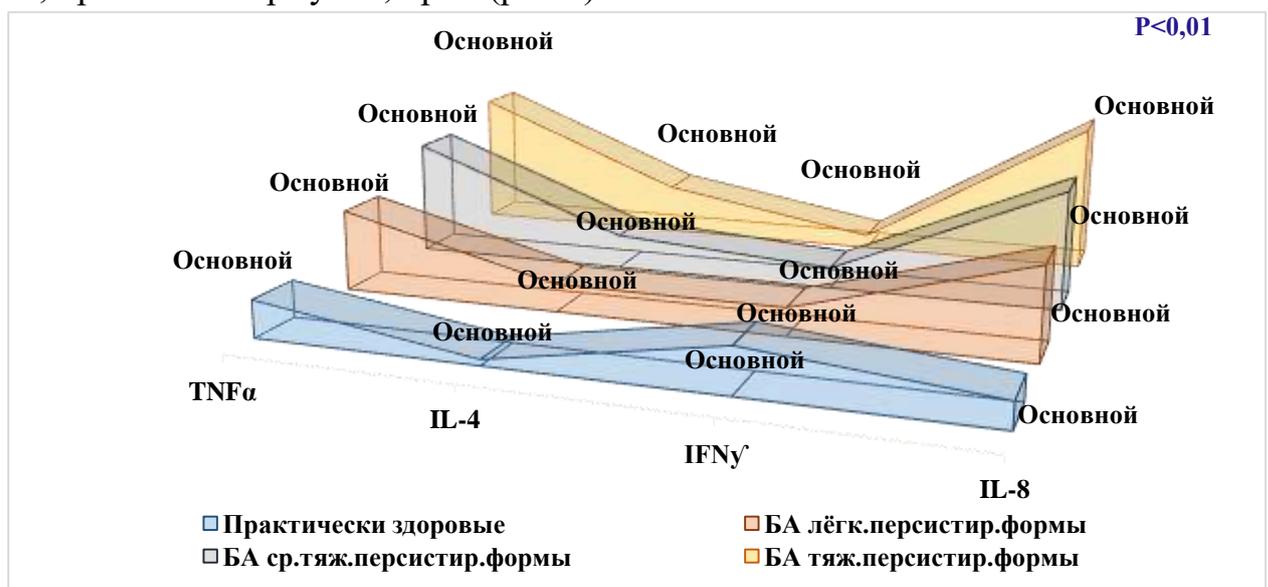


Рис. 2. Содержание цитокинов у обследованных детей, мг/ мл

IL-8 является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких. При анализе содержания IL –8 у детей с БА лёгкой степени тяжести достоверно ($p<0,01$) повышался до $69,54\pm 2,45$ нг/мл по сравнению со здоровыми детьми. У больных с БА средней степени тяжести показатель продукции IL – 8 был достоверно ($p<0,01$) повышен до $90,9\pm 7,7$ нг/мл, что было в 4,5 раза выше по сравнению с нормой. У больных с БА тяжёлой степени показатель продукции IL-8 был повышен до $112,48\pm 1,17$ нг/мл. Проведенные нами исследования по изучению уровня интерферона - γ у обследованных больных показали глубокий дефицит в их содержании. Так, у детей, больных БА лёгкой степени тяжести уровень сывороточного IFN γ в среднем составил - $21,64\pm 0,63$ нг/мл ($p<0,05$), при БА средней степени тяжести – $16,31\pm 0,37$ нг/мл и БА тяжёлой степени – $10,5\pm 0,89$ нг/мл соответственно, что в 1,6-1,8-2,2 раза ниже значений практически здоровых детей (p во всех случаях от $<0,05$ до $<0,001$). Более значительное увеличение определялось у больных с БА тяжёлой степени. Уровень фактора некроза опухоли- α был более значительно повышенным в 3,8 раз у детей с БА тяжёлой степени по сравнению с детьми контрольной группы ($P<0,001$). У больных БА лёгкой степени тяжести – $62,5\pm 1,16$ нг/мл, БА средней степени тяжести - $88,7\pm 2,04$ нг/мл против $28,4\pm 1,5$ нг/мл в контроле ($P<0,001$), что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

Результаты изучения микроэлементного статуса показали наличие дисмикроэлементозов у всех больных с БА. Наиболее выраженные дисмикроэлементозы отмечаются у таких элементов как селен (Se), цинк (Zn), бром (Br), хром (Cr), железо (Fe), йод (I) и медь (Cu) (рис. 3, 4).

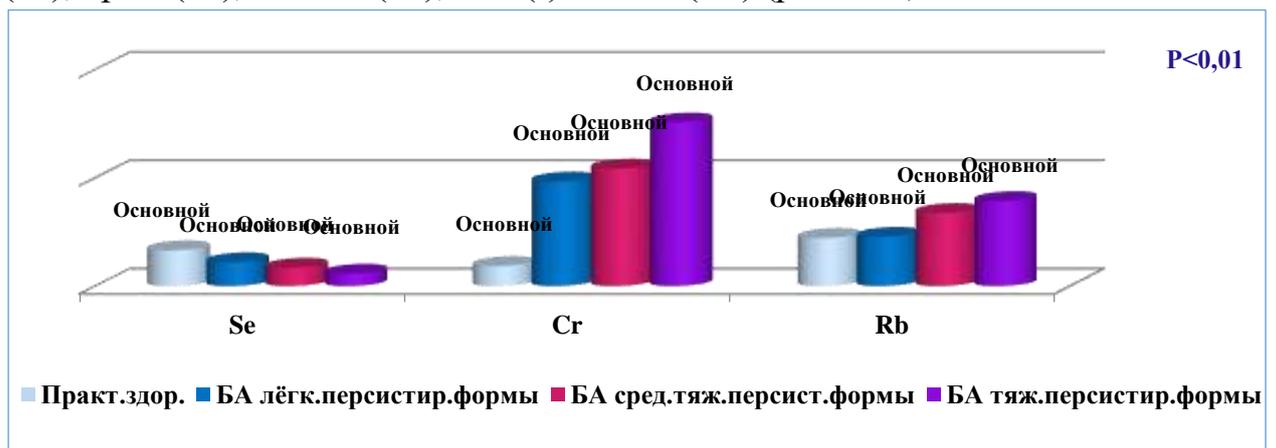


Рис. 3. Содержание селена, хрома и рубидия у обследованных детей, мкг/г

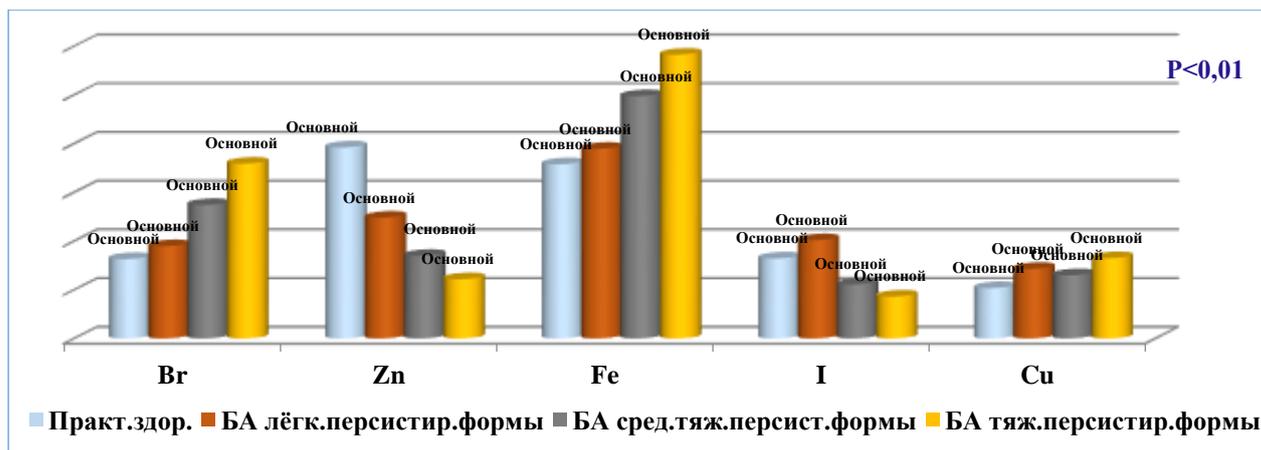


Рис. 4. Содержание брома, цинка, железа, йода и меди у обследованных детей, мкг/г

Известно, что среди всех элементов для адекватного функционирования иммунной системы наиболее значим цинк. Анализ содержания цинка показал, что в группе с БА лёгкого течения он составил $24,81 \pm 0,5$ мкмоль/л, что было в 1,5 раза достоверно ниже контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения - в два раза ниже, и наиболее значимые различия в показателях МЭ отмечались в группе с БА тяжёлого течения, у них уровень цинка был в 3 раза достоверно ниже ($p < 0,01$) контрольной группы, и составил $12,18 \pm 0,41$ мкмоль/л. Важную роль в иммунной системе играет селен. При анализе содержания селена было выявлено, что в группе с БА лёгкого течения он составил $0,445 \pm 0,03$ мкмоль/л, что было в 1,5 раза достоверно ниже контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения - в два раза ниже, и наиболее значимые различия в показателях МЭ отмечаются в группе с БА тяжёлого течения, там уровень селена был в 3 раза достоверно ниже ($p < 0,01$) контрольной группы, и составил $0,238 \pm 0,012$ мкмоль/л. Содержание йода в группе с БА лёгкого течения он составило $20,18 \pm 3,37$ мкмоль/л, что было в 1,25 раза достоверно выше контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения составил $11,11 \pm 2,92$ мкмоль/л, что в 1,5 раза ниже нормы, в группе с БА тяжёлого течения железо было достоверно выше в 1,6 раз ($58,27 \pm 0,5$ мкмоль/л).

Известно, что дефицит или избыток микроэлементов прямо или опосредованно влияет на состояние иммунной системы. В связи с этим был проведён корреляционный анализ между изученными параметрами иммунитета и содержанием микроэлементов в крови (табл.1.).

Таблица 1.

Показатели корреляции между содержанием микроэлементов в клетках крови и показателями иммунного статуса у детей с БА тяжёлой степени

МЭ	S	I	F	R	Z	C	I	u	c
Показатель иммун									
Эоз.	0,8 +				0,71 +		0,38 -		
D3+									
D4+		0,39 -							0,73
D8+	0,41 -			0,61 -					
D16+	0,52 -			0,75 +		0,39 -	0,44		0,38
D20+									
AH									0,69
Ig						-0,37			
IgA	0,69 -								0,70
IgM		0,52 -	0,91 -						
IgE	0,77 -		0,46 +		0,73 +	+0,44			
NFα			0,51 -		0,84 -				
L-4	0,82 +								

I FN γ		0,48	-							
I L – 8					0,81	+				
Обозначения										
	достоверная сильная положительная взаимосвязь					достоверная средняя положительная взаимосвязь				
	достоверная сильная отрицательная взаимосвязь					достоверная средняя отрицательная взаимосвязь				

По результатам корреляционного анализа в группе больных с БА тяжёлой степени тяжести выявлено 27 значимых корреляционных взаимосвязей. Из них 7 сильных положительных и 6 сильных отрицательных. Так содержание селена сильно положительно коррелировало с эозинофилами ($r=+0,8$), IL – 4 ($r= +0,82$), сильно отрицательно коррелировало с IgA ($r= -0,69$), IgE ($r= -0,77$), средне отрицательно с CD8+ ($r= -0,41$), CD16+ ($r= -0,52$). У йода отмечалась средне положительная взаимосвязь с IgM($r= +0,52$), IFN γ ($r=+0,48$), и средне отрицательная с CD4+ ($r=+0,39$). Железо сильно отрицательно коррелировало с IgM ($r= -0,91$), средне положительно с IgE ($r= +0,46$), средне отрицательно с TNF α ($r= -0,51$). Рубидий средне отрицательно коррелировал с CD8+ ($r= -0,61$), сильно положительно CD16+ ($r= +0,75$). Цинк сильно положительно коррелировало с эозинофилами ($r=+0,71$), IgE ($r= +0,73$), IL – 8 ($r= +0,81$) и сильно отрицательно с TNF α ($r= -0,84$). Хром средне отрицательно коррелировал IgG ($r= -0,37$), средне положительно с IgE ($r= +0,44$). Ртуть средне отрицательно коррелировала с эозинофилами ($r= -0,38$) и CD16+ ($r= -0,39$). Бром средне положительно коррелировал CD16+ ($r= +0,44$). Медь сильно отрицательно коррелировала с ФАН ($r= -0,69$) и IgA ($r= -0,70$), сильно положительно с CD4+ ($r= +0,73$). Сурьма средне положительно коррелировала с CD16+ ($r= +0,38$).

При изучении содержания витамина D в сыворотке крови было выявлено, что во всех трех исследуемых группах уровень витамина D был ниже нормы. Как видно из рисунка уровень витамина D у детей, больных БА тяжёлой степени достоверно было снижен до $8,11\pm 0,79$ нг/мл, что в 4,2 раза было ниже чем средние показатели здоровых детей ($34,08\pm 2,2$ нг/мл; $p<0,001$) и был достоверно ниже по сравнению с показателями детей БА лёгкой и среднетяжёлой степенью ($19,39\pm 0,92$ нг/мл и $13,64\pm 1,24$ нг/мл и соответственно, $p<0,01$)(рис. 5).

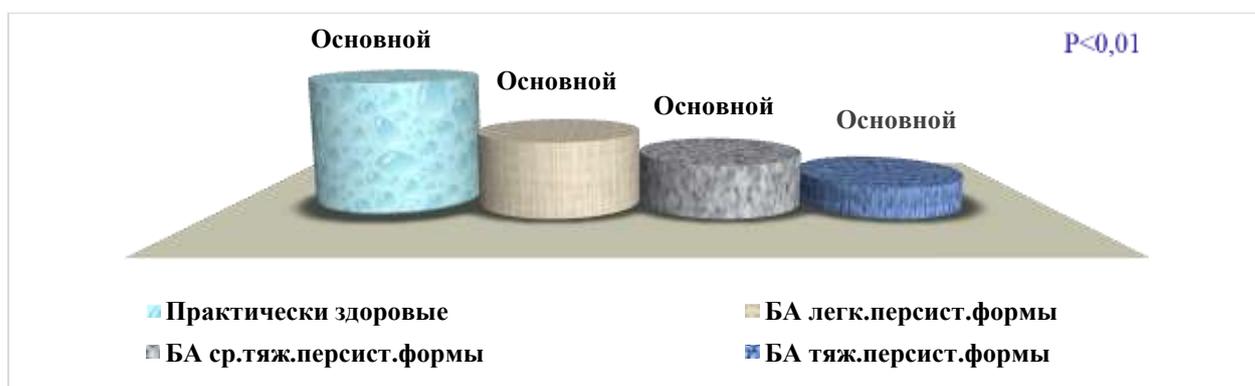


Рис.5 Показатели витамина D у обследованных детей, нг/мл

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Шамсиев Ф.М.,Тураева Н.О.,Каримова Н.И. Клиническая эффективность применения холекальциферола в лечении бронхиальной астмы у детей. // Медицинские новости, 2019. г.Минск, Беларусь. № 9, С. 62-64. (14.00.00 - № 82)
2. Karimova N.I.,Shamsiyev F.M., Turayeva N.O. Dynamics of immunological parameters in the use of vitamin D in children with bronchial asthma //«International Journal of Bio - Science and Bio-Tehnology»№ 4, 2019, С 7-15.
3. Балаболкин И.И. // Педиатрия. - 2009. - № 87 (2). – С.6–11.
4. Курбачева О.М., Павлова К.С. // РАЖ. – 2013. – № 1. – С.15–21.
5. Рывкин А.И., Глазова Т.Г., Побединская Н.С. // –Медицинский альманах. - 2017. - № 2 (47). – С.56–60.
6. Спиричев В.Б. // Педиатрия. – 2011. – № 6. – С.113–119.
7. Чучалин А.Г. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. - М., 2014.
8. Бейтман Э.Д., Реддел Х.К., Фриксон Г. и др. // Журнал аллергии и клинической иммунологии. - 2010. - Том 125, N3. – С.600–608.
9. Канторна М.Т. // Ж. Рематол. Доп. - 2012. - Том 125. - Р .11–20.