

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В. В. ПОЛЯКОВ, проф. А. С. СЕНАТОРОВА

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Изучено состояние эндотелиальной функции по активности в сыворотке крови эндотелина-1 и метаболитов оксида азота у 147 детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Установлено наличие эндотелиальной дисфункции, более выраженной у пациентов в стадии обострения, что проявлялось в виде вазоконстрикции, повышения среднего давления в легочной артерии, уровня эндотелина-1 и нитратов на фоне снижения уровня нитритов. Выявлены изменения уровней эндотелий-зависимых факторов в зависимости от стадии и тяжести заболевания.**

*Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиальная астма, дети.*

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний детского возраста. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 5 до 10% детей страдают этим заболеванием, и с каждым годом этот показатель увеличивается. Серьезную тревогу внушает также рост смертности от БА и количества госпитализаций в педиатрические учреждения [1]. В последние годы пристальный интерес исследователей при изучении механизмов развития БА вызывает эндотелиальная дисфункция [2, 3]. Эндотелий является метаболически активным высокоспециализированным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма человека. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, выполняют разнообразные функции, в том числе транспортные, барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе различных цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания крови, сосудистый тонус и иммуновоспалительные реакции, участвуют в продукции и метаболизме оксида азота [2]. Участие эндотелия в регуляции системного и легочного сосудистого тонуса осуществляется путем образования и высвобождения вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина-1 и эндотелий-зависимого расслабляющего фактора — оксида азота (NO) [4, 5]. Дисфункция эндотелия, наступающая при воздействии повреждающих агентов (механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных и т. п.), резко меняет направление его эндокринной активности на противоположную: образуются вазоконстрикторы, эндотелины, коагулянты. Дисфункция эндотелия нарушает соотношение между NO (антиагрегантом, антикоагулянтом, вазодилатором) и пероксинитратом-метаболитом NO, увеличивающим уровень окислительного стресса,

что приводит к различным патофизиологическим реакциям [6,7]. В последнее десятилетие исследователи подчеркивают повреждающее действие провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-β, ФНО-α, ИЛ-8 и др.) на эндотелий сосудов, запускающих каскад процессов от локальной вазоконстрикции и высвобождения факторов роста до процессов ремоделирования сосудистой стенки [8,9]. В связи с этим особый интерес представляет вопрос о соотношении иммуновоспалительной активации и состояния сосудистого эндотелия у больных БА. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов формирования БА. Морфологически у пациентов с БА отмечается повышение сечения подслизистого слоя сосудов, увеличение числа сосудов в стенках дыхательных путей, утолщение интимы [3]. Подобные элементы ремоделирования выявляются уже в детском возрасте на фоне легкого течения БА [10].

Механизмы эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов дыхательных путей еще недостаточно изучены, что и послужило предпосылкой для нашего исследования.

Целью работы явилось исследование функции эндотелия у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и БА в периоде обострения и ремиссии.

Обследовано 147 больных детей в возрасте 1–17 лет. В соответствии с нозологическими формами и тяжестью заболевания дети были разделены на группы: пациенты с рецидивирующим обструктивным бронхитом (1-я группа), интермиттирующей БА (2-я группа), персистирующей БА легкой степени (3-я группа), персистирующей БА средней тяжести или тяжелой (4-я группа) во время обострения заболевания (соответственно подгруппы 1А, 2А, 3А, 4А) и в периоде ремиссии (соответственно подгруппы 1Б, 2Б, 3Б, 4Б).

Таблица 1

**Биохимические показатели состояния эндотелия у детей группы контроля (n = 13)**

Показатель	Me	Lq	Uq
ЭТ-1, нг/мл	0,014	0,010	0,017
Нитриты, мкмоль/л	12,15	10,65	14,53
Нитраты, мкмоль/л	29,56	28,97	31,15
Нитриты/нитраты, мкмоль/л	43,12	40,11	45,20

Примечание. Me – медиана; Lq – нижний квартиль; Uq – верхний квартиль.

Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных реактивов фирмы «DRG» (США). NO в крови определялся по уровню конечных метаболитов (нитритов (NO<sub>2</sub>) / нитратов (NO<sub>3</sub>)) калориметрическим методом с использованием реактивов Грисса. Доплер-эхокардиографию сердца и сосудов проводили на ультразвуковом аппарате «AU 3 Partner» фирмы «Esaote Biomedica» (Италия) с измерением показателей среднего давления в легочной артерии по Китобатаке. В группу контроля были включены 13 практически здоровых детей аналогичного возраста без признаков каких-либо острых или хронических заболеваний.

Статистический анализ данных проводили с помощью статистических пакетов Excel for Windows и Statistica 7.0. For Windows.

Учитывая отсутствие данных о значении уровней выбранных для исследования показателей у здоровых детей, для определения нормативных параметров были обследованы дети группы контроля. Результаты обследования представлены в табл. 1.

Период обострения БА и рецидивирующего обструктивного бронхита характеризовался нарушениями легочной вентиляции разной степени выраженности. Как известно, вентиляционные нарушения приводят к развитию альвеолярной гипоксии, которая не может не сказываться на состоянии функции эндотелия [2].

При оценке показателей в периоде обострения уровень вазоконстрикторного фактора ЭТ-1 достоверно повышался во всех группах и был наиболее высоким в группе детей с тяжелым и среднетяжелым течением БА (подгруппа 4А) (табл. 2). Течение заболевания в подгруппе 4А характеризовалось выраженными вентиляционными нарушениями по обструктивному типу, приводящими к альвеолярной гипоксии, которая является мощным индуктором ЭТ-1. Помимо индуцирующей роли гипоксии, для этой группы больных характерны выраженные иммунопатологические реакции как по интенсивности, так и по длительности

течения, которые также способствуют большему выбросу ЭТ-1 эндотелием сосудов.

Проведенный анализ множественного сравнения по методу Краскла – Уоллиса выявил высоко значимый критерий Н (Н = 38,02, p = 0,0001), что дает право утверждать, что статистические характеристики уровней ЭТ-1 у больных разных подгрупп в периоде обострения достоверно различаются между собой, а их уровень зависит от принадлежности больного к той или иной подгруппе. Так как пациенты были разделены по группам в соответствии с тяжестью заболевания, можно говорить о наличии связи между уровнем ЭТ-1 и степенью тяжести заболевания.

Таким образом, в подгруппе 1А эндотелиальная дисфункция характеризовалась умеренным повышением уровня ЭТ-1 и снижением уровня нитратов и нитритов в крови. У пациентов в подгруппах 2А и 3А (легкое течение БА) на фоне умеренного повышения уровня ЭТ-1 (0,1–0,13 нг/мл) отмечалось достоверное снижение уровня нитритов (4,44–4,64 мкмоль/л) по сравнению с контролем и выравнивание показателей метаболизма NO за счет относительного увеличения уровня нитратов (31,54–33,48 мкмоль/л). Данный дисбаланс можно считать прогностически неблагоприятным

Таблица 2

**Статистические характеристики активности показателей состояния эндотелиальной функции у детей с обструктивными заболеваниями легких в периоде обострения (Me (Lq; Uq))**

Показатель	Подгруппа 1А	Подгруппа 2А	Подгруппа 3А	Подгруппа 4А
ЭТ-1, нг/мл	0,12* (0,08;0,16)	0,10* (0,06;0,15)	0,13* (0,05;0,15)	0,20* (0,15;0,20)
Нитриты, мкмоль/л	3,81* (2,86;5,00)	4,44* (3,33;5,71)	4,64* (3,10;5,95)	6,19* (4,65;8,73)
Нитраты, мкмоль/л	27,87 (18,11;31,06)	33,48 (25,72;38,52)	31,54 (25,25;41,70)	35,93 (26,26;41,10)
Нитриты/нитраты, мкмоль/л	31,25* (22,72;33,92)	38,72 (31,63;43,49)	34,40 (30,66;44,80)	41,52 (34,79;52,83)

\* Достоверное различие при сравнении с соответствующими показателями группы контроля. То же в табл. 3.

в связи с тем, что рост уровня нитратов связывают с усилением перекисного окисления липидов, высоко активных свободных радикалов и повышением активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в гладких мышцах сосудов и макрофагов [10]. У пациентов в подгруппе 4А с тяжелым течением БА дисбаланс выражен еще больше: на фоне высокого уровня ЭТ-1 (до 0,2 нг/мл) отмечалось более выраженное угнетение эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что проявлялось снижением уровня нитритов (6,19 мкмоль/л) и выраженной активацией iNOS, следствием чего явилось повышение уровня нитратов и общих метаболитов NO по сравнению с контрольной группой.

Для выяснения наличия функциональной связи между уровнем ЭТ-1 и показателями, характеризующими течение хронических обструктивных заболеваний легких, была использована процедура множественной линейной регрессии с пошаговым исключением незначимых переменных. В результате проведенного анализа была получена математическая модель:

$$\text{ЭТ-1} = -0,00368 + (0,0142 \times \text{длительность заболевания}) + (0,00532 \times \text{PLA}),$$

при  $R = 0,672$ ;  $R^2 = 0,525$ ;  $df = 2$ ;  $F = 8,408$ ;  $p = 0,001$ .

Коэффициент множественной регрессии  $R$  отражает наличие статистически значимой связи между уровнем ЭТ-1 и независимыми переменными (длительность заболевания), а также средним давлением в легочной артерии (PLA). В то же время коэффициент детерминации  $R^2$  дает возможность утверждать, что повышение уровня ЭТ-1 на 52,5% обусловлено изменением уровня независимых переменных этого уравнения, а именно длительности заболевания ( $p = 0,008$ ) и PLA ( $p = 0,022$ ).

Оценивая метаболизм NO по его конечным метаболитам (нитриты, нитраты) у детей в подгруппах, можно отметить, что он изменялся разнонаправленно. У пациентов подгруппы 1А с обострением рецидивирующего обструктивного бронхита отмечалось снижение уровня метаболитов

NO — как нитритов, так и нитратов, — что указывало на дефицит NO-зависимой функции эндотелия, причем наиболее выраженным было снижение уровня нитритов. На современном этапе уровень нитритов крови расценивается как предиктор активности эндотелиальной eNOS. Это указывает на выраженное угнетение eNO-синтазы, слабую реакцию iNO [6].

В периоде ремиссии во всех группах уровень ЭТ-1 сохранялся умеренно повышенным в диапазоне 0,05–0,15 нг/мл по сравнению с группой контроля и был наиболее повышен в подгруппе 4Б до уровня 0,15 нг/мл (табл. 3). Подобные уровни ЭТ-1 указывают на то, что в подгруппе 4Б по сравнению с другими подгруппами сохраняется наиболее высокий метаболизм вазоконстрикторных факторов (ЭТ-1) в эндотелии сосудов. Возможно, это связано с тем, что у пациентов с тяжелым течением БА сохраняются скрытые обструктивные изменения функции внешнего дыхания, альвеолярная гипоксия, что стимулирует наиболее высокий выброс ЭТ-1 эндотелиальными клетками.

Высоко значимый критерий Краскла — Уоллиса  $H$  ( $H = 34,68$ ,  $p = 0,0001$ ), установленный в результате множественного сравнения, дает право утверждать, что статистические характеристики показателей ЭТ-1 разных подгрупп достоверно различаются между собой, а уровень их зависит от принадлежности больного к той или иной группе. Таким образом, как и в периоде обострения, можно говорить о наличии связи между уровнем ЭТ-1 и степенью тяжести заболевания.

Дополнительно проведенный анализ корреляционных связей между уровнем ЭТ-1 и показателями течения хронических обструктивных заболеваний легких выявил наличие достоверной прямой связи между уровнем ЭТ-1 и PLA ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,014$ ) пациентов в периоде ремиссии.

Метаболизм NO в исследуемых группах ведет себя разнонаправленно. В группе детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом (подгруппа 1Б) отмечается увеличение уровня нитритов в крови до 5,48 мкмоль/л, хотя они остаются сниженными по сравнению с контрольной груп-

Таблица 3

**Статистические характеристики активности показателей состояния эндотелиальной функции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой в периоде ремиссии (Me (Lq; Uq))**

Показатель	Подгруппа 1Б	Подгруппа 2Б	Подгруппа 3Б	Подгруппа 4Б
ЭТ-1, нг/мл	0,08* (0,05;0,15)	0,05* (0,02;0,10)	0,05* (0,05;0,10)	0,15* (0,09;0,19)
Нитриты, мкмоль/л	5,48* (3,29; 7,38)	5,60* (4,29;9,56)	6,45* (4,29;10,00)	5,45* (4,52;6,90)
Нитраты, мкмоль/л	41,45* (30,50;50,68)	27,11* (22,08;29,27)	31,35 (23,46;35,81)	33,16 (27,55;39,82)
Нитриты/нитраты, мкмоль/л	44,74 (34,98;56,16)	33,51* (31,20;37,71)	39,92 (29,46;43,20)	41,60 (32,00;46,72)

пой, и выраженное повышение уровня нитратов до 41,45 мкмоль/л, что можно расценивать как компенсаторную реакцию на дефицит эндотелиального NO. В группах детей с легким течением БА отмечалось умеренное повышение нитритов до 5,6–6,45 мкмоль/л (что ниже, чем в группе контроля). Это можно расценивать как усиление активности eNOS и протекторного действия метаболитов NO. Наиболее выраженный дисбаланс обмена NO отмечен у детей подгруппы 4Б, который проявился в снижении уровня нитритов по сравнению с фазой обострения и повышением уровня нитратов. Эти данные могут говорить о выраженном угнетении eNOS даже в период ремиссии и сохраняющейся патологической активности iNOS.

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

У больных детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и БА выявлены изменения уровней эндотелий-зависимых факторов (ЭТ-1 и метаболиты NO) в зависимости от стадии и тяжести заболевания.

В фазе обострения заболевания у больных всех подгрупп установлены однонаправленные изменения в виде повышения уровня ЭТ-1, причем наиболее выраженные — у больных с тяжелым и среднетяжелым течением БА до уровня 0,2 нг/мл.

#### Литература

1. *Фещенко Ю. И.* Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины // Укр. пульмонолог. журн.— 2006.— № 2 (дод.).— С. 13–16.
2. *Кароли Н. А., Ребров А. П.* Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем // Рос. мед. журн.— 2002.— № 4.— С. 22–25.
3. *Wanner A., Mendes E. S.* Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research // Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 182.— P. 1344–1351.
4. *Воронина Л. П.* Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия // Сибирский мед. журн.— 2011.— № 3.— С. 29–31.
5. *Сениашвили Р. И., Шубич М. Г., Картюк В. Б.* Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии // Астма.— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 5–14.
6. *Воронина Л. П., Полунина О. С., Севостьянова И. В.* Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота // Астраханский мед. журн.— 2011.— № 2.— С. 47–50.
7. *Рябов Г. А., Азизов Ю. М.* Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология.— 2001.— № 1.— С. 8–13.
8. *Лыскова М., Вальд М., Масиновски З.* Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление.— 2004.— № 3.— Р. 48–53.
9. *Звягина Т. В.* Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами // Вестн. неотложной и восстановительной медицины.— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 302–304.
10. *Wu C. C., Yen M. N.* Nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats // J. Biomed. Sci.— 1997.— Vol. 4 (5).— P. 249–255.

### КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ І БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

В. В. ПОЛЯКОВ, Г. С. СЕНАТОРОВА

**Вивчено стан ендотеліальної функції за активністю в сироватці крові ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту у 147 дітей із рецидивуючим обструктивним бронхітом і бронхіальною астмою. Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції, більш вираженої у пацієнтів у стадії загострення, що проявлялося у вигляді вазоконстрикції, підвищення середнього тиску в легеневій артерії, рівня**

ендотеліну-1 й нітратів на фоні зниження рівня нітритів. Виявлено зміни рівнів ендотелій-залежних факторів залежно від стадії та тяжкості захворювання.

*Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, рецидивуючий обструктивний бронхіт, бронхіальна астма, діти.*

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION  
IN CHILDREN WITH RELAPSING OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA**

V. V. POLIAKOV, A. S. SENATOROVA

The state of endothelial function was investigated by the activity of blood serum endothein-1 and nitric oxide metabolites in 147 children with relapsing obstructive bronchitis and bronchial asthma. The presence of endothelial dysfunction more pronounced in patients with exacerbations, which manifested as vasoconstriction, increased mean pressure in the pulmonary artery, endothelin-1 level and nitrates against a background of reduced nitrites level, was established. The changes in the levels of endothelium-dependent factors depending on the stage of the disease and its severity were revealed.

*Key words: endothelial dysfunction, relapsing obstructive bronchitis, bronchial asthma, children.*

Поступила 29.03.2012