

УДК 616.248-053.4

**ОСОБЕННОСТИ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ ФОРМ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ
АЭРОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ
(МАРГАНЕЦ, ВАНАДИЙ)**

^{1,2}Маклакова О.А., ^{1,2}Устинова О.Ю., ¹Валина С.Л.

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru;

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь

Проведено клиническое обследование детей с неконтролируемой бронхиальной астмой, проживающих в условиях аэрогенного загрязнения среды обитания соединениями металлов (марганец, ванадий). Установлено, что заболевание у них в 2,1-2,8 раза чаще имело более тяжелое течение с частыми обострениями, торпидность к лечению, сопровождалось выраженным нарушением носового дыхания и вегетативной дисфункцией с активацией парасимпатического отдела, напряжением адаптационно-компенсаторных механизмов и снижением противоинфекционной защиты. В результате исследования выявлено, что у детей с повышенным содержанием в крови марганца и ванадия неконтролируемая бронхиальная астма протекала с высоким уровнем сенсибилизации, снижением функции всех звеньев иммунной системы, истощением ресурсов антиоксидантной системы и интенсификацией перекисного окисления липидов клеточных мембран, свидетельствующие о нарушении деятельности регуляторных систем.

Ключевые слова: неконтролируемая бронхиальная астма, вегетативная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы, марганец, ванадий.

**ESPECIALLY UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTMA
IN CHILDREN LIVING IN AIRBORNE EXPOSURE TO COMPOUNDS
OF METALS (MANGANESE, VANADIUM)**

^{1,2}Maklakova O.A., ^{1,2}Ustinova O.Y., ¹Valina S.L.

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru;

²Perm State National Research University, Perm.

A clinical examination of children with uncontrolled asthma living in aerogenic environmental pollution metal compounds (manganese, vanadium). Found that disease in their 2.1-2.8 times more likely to have a more severe course with frequent exacerbations, torpid to treatment, accompanied by marked disturbance of nasal breathing and autonomic dysfunction with activation of the parasympathetic division and voltage adaptation and compensatory mechanisms. The study revealed that children with elevated blood levels of manganese and vanadium uncontrolled asthma proceeded with a high level of sensitization, decreased function of all parts of the immune system, resource depletion of antioxidant systems and intensification of lipid peroxidation of cell membranes, indicating disruption of the regulatory systems.

Keywords: uncontrolled asthma, autonomic dysfunction, oxidant and antioxidant system, manganese, vanadium.

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия в России свидетельствуют, что бронхиальной астмой (БА) болеют 5-10 % детского населения и частота ее встречаемости имеет тенденцию к ежегодному увеличению. Формируясь в детском возрасте 2/3 случаев БА сохраняется во взрослом состоянии, сокращая среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 года, а женщин – на 13,5 лет [1, 2, 5, 6]. Результаты рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности противоастматических препаратов установили, что уровень контроля над БА составляет 25-68 %, а частота неконтролируемой БА достигает 50 % [1, 5, 6]. В настоящее время показано, что на достижение контроля над течением БА влияют внешнесредовые факторы, которые потен-

цируют раннюю манифестацию генетической предрасположенности к аллергической патологии [1, 4].

В условиях хронической экспозиции марганца и ванадия в генетически детерминированном организме детей формируются дополнительные звенья поддержания иммуно-аллергического воспаления, обусловленные особенностями их метаболизма и механизмом действия данных металлов на местном (слизистые оболочки органов дыхания) и системном (иммунная, вегетативная нервная системы, механизмы антиоксидантной защиты) уровнях. Поступая в организм в виде гаптенов, марганец и ванадий после соединения с белками крови приобретают свойства аллергенов, вызывают дополнительную специфическую сенсибилизацию, повышают иммунологическую

агрессивность причинно-значимых аллергенов (бытовых, пыльцевых, пищевых) и приводят к нарушениями гомеостаза окислительно-антиоксидантных процессов [1, 3, 7, 8, 9]. Кроме того, хроническое ингаляционное воздействие марганца вызывает развитие вегетативной нарушений с активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 4, 8]. Потенцированное аллергическое воспаление, опосредованное воздействием марганца и ванадия, развитие общетоксических и прооксидантных эффектов на фоне вегетативных нарушений может явиться причинами формирования резистентности к базисной терапии БА и вести к нарушению контроля над ее течением [1, 3, 6]. Таким образом, изучение особенностей неконтролируемой бронхиальной астмы в условиях аэрогенного воздействия марганца и ванадия являются основой для разработки в дальнейшем специализированных медико-профилактических мероприятий.

Цель исследования: выявление особенностей течения неконтролируемых форм бронхиальной астмы у детей, проживающих на территориях загрязнения атмосферного воздуха соединениями металлов (марганец, ванадий).

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 167 детей в возрасте 5-7 лет (группа наблюдения), проживающих на территориях загрязнения атмосферного воздуха аэрозолями соединений металлов (марганец, ванадий) выше 1 ПДКс.с. и риском развития заболеваний органов дыхания выше приемлемого уровня (НИ=1,34-17,22). Группу сравнения составили 50 человек с БА, проживающих на территориях относительно санитарно-гигиенического благополучия и риском развития патологии органов дыхания (НИ) менее 1,0. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Оценка состояния здоровья детей включала клиническое (консультация педиатра, врача аллерголога-иммунолога и невролога), инструментальное (передняя активная риноманометрия с автоматическим анализом объёмно-скоростных показателей носового дыхания; спирографический тест с форсированным выдохом, расчетом должных величин показателей кривой “поток-объем”; кардиоинтервалография на компьютерном кардиокомплексе с программой “Поли-Спектр”, основанной на математическом анализе сердечного ритма) и лабораторное обследование.

Лабораторная диагностика включала определение биохимических (антиоксидантная активность крови, малоновый диальдегид плазмы, гидропероксида липидов, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза с использованием спектрофотометра ПЭ-5300в (Россия, г.С-Петербург) и анализатора иммуноферментного микропланшетного автоматического «Infinite F50», (Тесап, Австрия)), иммунологических показателей (показатели фагоцитоза определялись методом микроскопии, иммуноглобулины А, М, G – методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, IgE общий

и специфические IgG к марганцу и ванадию – с помощью анализатора лабораторный иммунологический «ELx808IU», (США) (Biotek), субпопуляции лимфоцитов – на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuestPro). В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей использовались возрастные физиологические уровни.

Содержание в крови марганца определялось на атомно-абсорбционном спектрометре компании Perkin Elmer «Analyst – 400», ванадия – на масс-спектрометре с индуктивно-связанной аргонной плазмой фирмы «Agilent 0077сх».

Все биомедицинские исследования выполнялись с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской Декларации 1975 года с дополнениями 1983 года, с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

Оценку достоверности полученных результатов проводили с использованием критериев Стьюдента и Фишера. Причинно-следственные связи содержания в крови ванадия и марганца с частотой встречаемости клинических симптомов, отклонениями инструментальных и лабораторных показателей описывали с использованием модели логической регрессии.

Результаты исследования

В ходе исследования особенностей клинической манифестации неконтролируемой БА было установлено, что 74 % детей группы наблюдения отмечали появление одышки и кашля днем более 2 раз в неделю; 78 % – ограничение физической активности из-за симптомов БА; 68 % – ночные пробуждения, связанные с кашлем и/или одышкой более 2 раз в месяц; 63 % – повышенную потребность в бета₂-агонистах короткого действия (более 4 доз в неделю), в группе сравнения таких пациентов было в 2,1-2,8 раза меньше (p=0,01-0,047). Обострения БА в среднетяжелой и тяжелой форме встречались в 2,5 раза чаще у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания (p=0,042). Кроме того, дети с БА, проживающие на территориях загрязнения атмосферного воздуха металлами, болели в 2,3 раза чаще простудными заболеваниями в отличие от группы сравнения (p=0,016).

У детей группы наблюдения регистрировались достоверно в 2,5-3 раза чаще жалобы вегетативного характера в виде головных болей, головокружения, потливости, быстрой утомляемости, раздражительности, рассеянность, непереносимости транспорта, субфебрилитета при ОРВИ (p=0,02-0,04). При объективном осмотре у 2/3 детей группы наблюдения была выявлена патология нервной системы (синдром дефицита внимания с гиперактивностью, астено-невротический синдром), что в 2 раза чаще, чем у детей группы сравнения (p=0,04).

В ходе химико-аналитического исследования у детей группы наблюдения установлено более чем в 1,5 раза превышение рефе-

ренсных концентраций в крови марганца и ванадия и в 1,4 раза показателя группы сравнения ($p=0,001-0,003$) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание химических веществ в крови обследованных детей ($M \pm m$), мкг/см³

Показатель	Референсный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	p*
Ванадий	0,007±0,001	0,012±0,001	0,009±0,001	0,001
Марганец	0,012±0,001	0,022±0,002	0,015±0,001	0,003

p* – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения

Результаты клинико-лабораторного исследования показали наличие у детей группы наблюдения более выраженной неспецифической сенсibilизации в виде увеличения абсолютного числа эозинофилов (до $450,0 \pm 23,0 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,007$) и значения эозинофильно-лимфоцитарного индекса ($0,087 \pm 0,01$ у.е., $p=0,001$), связанных с повышенным уровне в крови марганца ($R^2=0,37-0,39$ при $p<0,05$). Нарушение клеточного звена иммунной системы у пациентов, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами, проявлялось в уменьшении в 1,5 раза количества CD3+-лимфоцитов ($p<0,01$), CD4+-лимфоцитов ($p=0,01$) и в 1,3 раза снижении фагоцитарной активности лейкоцитов ($p=0,027$), обусловленных увеличением концентрации ванадия в крови ($R^2=0,12-0,31$, $p<0,05$). Об изменении гуморального ответа у детей группы наблюдения относительно показателей группы сравнения свидетельствовало снижение уровня Ig A в 1,3 раза и Ig G в 1,2 раза ($p=0,01$) при возрастании в крови концентраций марганца и ванадия ($R^2=-0,11-0,41$, $p<0,05$). У 76,44 % детей, проживающих на территориях загрязнения атмосферного воздуха металлами, регистрировалось повышение содержания общего Ig E ($p=0,003$), связанное с увеличением уровня марганца в крови ($R^2=0,22$, $p<0,05$). Кроме того, у каждого третьего ребенка группы наблюдения выявлено наличие специфической сенсibilизации к ванадию (Ig G – 0,354 у.е.) и марганцу (Ig E – $0,295 \pm 0,08$ МЕ/мл).

При биохимическом исследовании крови у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами, выявлен дисбаланс антиоксидантной и оксидантной систем организма, проявляющийся снижением на 15-20 % показателей антиоксидантной активности плазмы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатион-S-трансферазы и повышением в 1,2-1,4 раза уровня малоно-

вого диальдегида плазмы ($p=0,0001-0,005$), гидроперекиси липидов в плазме крови ($p=0,03$). Установлены обратные корреляционные отношения между этими показателями и содержанием в крови марганца ($R^2=0,27-0,51$, $p<0,05$).

У детей, проживающих в условиях хронического аэрогенного воздействия марганца и ванадия, установлены выраженные нарушения проходимости дыхательных путей: снижение в 1,7 раза величины суммарного обструктивного показателя носового дыхания, связанное с увеличением содержания ванадия в крови ($R^2=-0,52$, $p=0,04$), и в 1,3 раза повышение суммарного сопротивления ($p=0,04$) при возрастании концентрации в крови марганца ($R^2=0,47$, $p=0,01$). Рестриктивные и обструктивные нарушения ФВД при спирографическом исследовании выявлялись до 1,6 раза чаще и в 27 % случаев имели выраженный характер.

При проведении кардиоинтервалографии установлено, что у больных с БА и повышенным содержанием в крови ванадия и марганца в 1,3 раза достоверно чаще регистрировалась исходная ваготония ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения преобладала симпатикотония. Величина вариационного размаха (Dx), отражающая активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у детей группы наблюдения ($0,39 \pm 0,02$ у.е.) была достоверно в 1,7 раза выше физиологической нормы ($p=0,00$) и в 1,3 раза – показателя группы сравнения ($0,31 \pm 0,03$ у.е., $p=0,001$) и имела прямую корреляционную зависимость от повышенного содержания марганца в крови ($R^2=-0,44$, $p=0,04$). Оценка вегетативной реактивности при проведении ортостатической пробы показала, что у пациентов этой группы в 1,5 раза преобладал асимпатикотонический тип ($p<0,05$), свидетельствующий о напряжении и срыве адаптационно-компенсаторных механизмов. Отмечено, что у детей, проживающих в условиях негативного влияния фак-

торов химического производства, вероятность асимпатикотонической вегетативной реактивности достоверно возрастает при повышенном уровне в крови марганца ($R^2=0,53$; $F=27,31$; $p=0,001$).

Заключение

Проведенное клинико-функциональное обследование детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия соединений марганца и ванадия, показало, что неконтролируемая бронхиальная астма у них проявлялась более тяжелым течением с частыми обострениями, торпидностью к базисной терапии, нарушением носового дыхания, снижением противоинфекционной защиты, симптомами вегетативных дисфункций, сопровождающимися супрессией клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности; дисбалансом окислительных и антиоксидантных процессов на клеточном уровне и высоким уровнем сенсibilизации.

Список литературы

1. Акатова А.А., Лужецкий К.П., Коровка Е.А., Устинова О.Ю. Усовершенствование методов лечения и профилактики экообусловленных форм рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 6. – С. 72-73.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Доклад рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma) / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
3. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Акатова А.А. Клинические особенности формирования бронхиальной астмы у детей в условиях воздействия геотехногенных химических факторов. – Пермь, 2007. – 145 с.
4. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 570 с.
5. Лебедеко А.А. Клинико-фармакоэпидемиологический мониторинг и прогнозирование течения бронхиальной астмы у детей: автореф. ... дис. д-ра мед. наук / А.А. Лебедеко. – Ростов-на Дону, 2011. – 45 с.
6. Овсянников Н.В. Бронхиальная астма в промышленном регионе: комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – Омск, 2012. – 29 с.
7. Устинова О.Ю., Лужецкий К.П. Клинические особенности течения бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях аэротехногенной нагрузки // Экология человека. – 2006. – № 4. – С. 28-31.

8. Girish V. Vitalpur. Allergic Rhinitis and Asthma Severity / Cleveland M. Moore, Raghbir K. Mangat et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 15-19.

9. Passalacqua G. Asthma Rhinitis Comorbidity / G. Passalacqua, L. Guerra, M. Licenziato, G. Canonica // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P.105-109.

References

1. Akatova A.A., Luzheckij K.P., Korovka E.A., Ustinova O.Ju. Usovershenstvovanie metodov lechenija i profilaktiki je-koobuslovlennyh form recidivirujushhego obstruktivnogo bronhita i bronhial'noj astmy // Uspеhi sovremennogo estestvoznani-ja. – 2010. – № 6. – S. 72-73.
2. Global'naja strategija lechenija i profilaktiki bronhial'noj astmy (peresmotr 2011 g.). Doklad rabochej grupy GINA (Global Initiative for Asthma) / Pod red. A.S. Belevskogo. – M.: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2012. – 108 s.
3. Zajceva N.V., Zemljanova M.A., Akatova A.A. Klinicheskie osobennosti formirovaniya bronhial'noj astmy u detej v uslovijah vozdejstvija geotehnogennyh himicheskikh faktorov. – Perm', 2007. – 145 s.
4. Kucenko S.A. Osnovy toksikologii. – SPb.: Foliant, 2002. – 570 s.
5. Lebedenko A.A. Kliniko-farmakojepidemiologicheskij monitoring i prognozirovanie techenija bronhial'noj astmy u detej; avtoref. dis. dok. med. nauk / A.A. Lebedenko. Rostov-na Donu, 2011. – 45 s.
6. Ovsjannikov N.V. Bronhial'naja astma v promyshlennom regione: kompleksnyj podhod k profilaktike, diagnostike i lecheniju: Avtoref. dis. dok. med. Nauk. – Omsk, 2012. – 29 s.
7. Ustinova O.Ju., Luzheckij K.P. Klinicheskie osobennosti techenija bronhial'noj astmy u detej, prozhivajushih v uslovijah ajerotehnogennoj nagruzki // Jekologija cheloveka. – 2006. – № 4. – S. 28-31.
8. Girish V. Vitalpur. Allergic Rhinitis and Asthma Severity / Cleveland M. Moore, Raghbir K. Mangat et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 15-19.
9. Passalacqua G. Asthma Rhinitis Comorbidity / G. Passalacqua, L. Guerra, M. Licenziato, G. Canonica // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P.105-109.

Рецензенты:

Долгих О.В., д.м.н., заведующий отделом иммунологических методов исследования, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Репецкая М.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.