

© Коллектив авторов, 2009

*Р.М. Ларюшкина, А.И. Рывкин, Н.С. Побединская, Т.Г. Решетова,
Т.Б. Соколова, И.В. Филина*

ИЗМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, г. Иваново, РФ

У 113 детей с атопической бронхиальной астмой (АБА) изучено функциональное состояние сурфактантной системы легких по параметрам фосфолипидного спектра конденсата выдыхаемого воздуха и сыворотки крови. Показано, что развитие АБА сопровождается фазовыми изменениями поверхностно-активных свойств альвеолярной выстилки легких, детерминированными активностью воспалительного процесса, давностью и особенностью течения заболевания. В ходе исследования выявлена сопряженность изменений фосфолипидных маркеров с показателями респираторной функции легких (легочное влаговыведение, мукоцилиарный клиренс, суточная лабильность бронхов, внешнее дыхание), что не только раскрывает один из возможных патогенетических механизмов пролонгированного хронического аллергического воспаления, но и является предпосылкой к созданию научно-обоснованных методов сурфактантпротективной коррекции у детей с АБА.
Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, легочный сурфактант, респираторная функция легких.

Authors studied functional state of lung surfactant system by analysis of phospholipid spectrum of serum and exhalant air condensate. Examination was performed in 113 children with atopic bronchial asthma (ABA). The study showed that ABA development was accompanied by phase changes of surfactant properties, determined by inflammatory process activity, by long standing and course of disease. Examination revealed correlation of phospholipids markers changes and parameters of lungs respiratory function (pulmonary moisture excretion, mucociliary clearance, daily bronchial lability, parameters of lung ventilation). These data not only clarify one of pathogenetic mechanisms of prolonged chronic allergic inflammation, but is precondition to development of scientifically proved methods of surfactant-protective correction in children with ABA.

Key words: children, bronchial asthma, lung surfactant, respiratory lung function.

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одной из наиболее актуальных и широко обсуждаемых проблем клинической медицины. Несмотря на достигнутый прогресс в исследовании механизмов заболевания, некоторые аспекты патогенеза остаются недостаточно изученными.

Одним из возможных механизмов, способствующих возникновению и рецидивированию воспалительного процесса в бронхолегочной системе, могут быть нарушения структуры и функ-

ции легочного сурфактанта, являющиеся обязательным компонентом всех пульмонологических заболеваний [1–3]. Роль легочного сурфактанта в организме не ограничивается регуляцией поверхностного натяжения альвеол. Он участвует в метаболической, очистительной, кислородтранспортной функциях легких, обладает антирадикальной активностью. Функциональные возможности сурфактанта зависят от его фосфолипидного состава, выявление нарушений которого при изучаемой

Контактная информация:

Ларюшкина Раиса Матвеевна – д.м.н., проф. каф. педиатрии ФДППО ГОУ ВПО «ИвГМА Росздрава»

Адрес: 153012 г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 8

Тел.: (4932) 30-17-66, E-mail: adm@isma.ivanovo.ru

Статья поступила 30.11.09, принята к печати 20.01.10.

патологии и установление возможностей их коррекции способствовало бы снижению заболеваемости atopической БА (АБА) и улучшению прогноза заболевания.

Целью данного исследования стало выявление изменений фосфолипидных компонентов сурфактантной системы легких у детей с АБА с тем, чтобы обосновать их значимость в механизмах хронического аллергического воспаления и построение комплекса патогенетически направленной коррекции.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 113 детей в возрасте от 6 до 14 лет с АБА в различные периоды заболевания, отобранных в соответствии с критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008). Контрольную группу составили 12 здоровых детей того же возраста.

Функциональное состояние сурфактантной системы легких оценивали по изменению фосфолипидного состава конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) и сыворотки крови. Сбор КВВ проводили по методу Г.И. Сидоренко и соавт. [4]. Липидный экстракт исследуемых сред получали по методу Фолча; разделение липидов на фракции осуществляли тонкослойной хроматографией на стандартных пластинах «Армсорб», «ТСХ-КСКГ-4Ф-254» [5].

Респираторную активность легких оценивали по параметрам функции внешнего дыхания (ФВД) («SPIRO-SIFT 3000», Япония). Систему мукоцилиарного клиренса изучали по методу А.С. Власовой [6]. Легочное влажное выделение определяли по О.Я. Яковлевой и соавт. [7].

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между показателями устанавливали коэффициенты парной корреляции.

Результаты и их обсуждение

Большая часть (74,34%) обследованных больных была в возрасте от 11 до 14 лет, детей от 6 до

10 лет – 25,66%. 76,11% наблюдаемых имели среднетяжелый вариант заболевания, легкая АБА диагностирована у 10,62%, тяжелая – у 13,27%. Давность заболевания у 57,53% не превышала 2 лет, у 20,35% – составила от 3 до 5 лет, у 22,12% – от начала заболевания прошло более 5 лет. Анализ факторов, связанных с риском возникновения заболевания и, возможно, определяющих его исход, подтвердил значимость наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям (53,98%), сенсибилизации дыхательных путей аллергенами домашней пыли (39,82%), библиотечной пыли (46,9%), эпидермальными аллергенами (42,48%). Нередко документированной причиной БА являлась поливалентная аллергия.

Наиболее часто встречающимся нарушением ФВД у детей с АБА была обструктивная вентиляционная недостаточность, признаки которой у значительного числа больных сохранялись и в периоде клинической ремиссии. Острый период БА характеризовался значительным замедлением (по сравнению с контролем) мукоцилиарного транспорта ($29,56 \pm 1,21$ и $10,06 \pm 0,57$ мин соответственно). В фазу ремиссии АБА скорость движения ресничек мерцательного эпителия оставалась в 1,6 раза ниже, чем у здоровых детей.

Анализ данных исследования объема легочного влажного выделения у больных БА показал, что респираторная влагопотеря у них снижалась, составив $0,079 \pm 0,005$ мл/мин в периоде обострения и $0,11 \pm 0,005$ мл/мин в фазу ремиссии. Особенно выраженным уменьшение объема КВВ в единицу времени было в фазу приступа у больных с тяжелым вариантом заболевания ($0,068 \pm 0,003$ мл/мин) и с давностью патологического процесса 5 лет и более ($0,075 \pm 0,004$ мл/мин). Аналогичный показатель у здоровых детей составлял $0,14 \pm 0,008$ мл/мин.

При исследовании фосфолипидного спектра КВВ и сыворотки крови верифицирована его зависимость от фазы патологического процесса (табл. 1 и 2).

Наибольшие колебания выявлены в концентрации фосфатидилхолина (ФХ) – основного

Таблица 1

Фосфолипидный спектр КВВ у здоровых и больных АБА в различные периоды патологического процесса

Фракции фосфолипидов	Здоровые дети (n=12)	Периоды БА	
		обострение (n=113)	ремиссия (n=113)
Лизофосфатидилхолин, %	$6,56 \pm 0,58$	$6,90 \pm 0,67$	$5,28 \pm 0,72$
Фосфатидилсерин, %	отсутствует	$4,68 \pm 0,68$	$4,19 \pm 0,77$
Сфингомиелин, %	$4,95 \pm 0,87$	$13,40 \pm 0,87^{1,2}$	$6,71 \pm 0,96$
Фосфатидилхолин, %	$77,67 \pm 2,60$	$56,06 \pm 2,00^{1,2}$	$63,30 \pm 1,08^1$
Фосфатидилэтанолламин, %	$10,37 \pm 2,18$	$17,07 \pm 1,18^1$	$15,99 \pm 2,31^1$
Фосфатидные кислоты, %	отсутствует	$2,16 \pm 0,59^2$	$6,22 \pm 0,78$

Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$: ¹при сравнении показателей у больных БА и здоровых детей; ²при сравнении показателей у больных при обострении и ремиссии БА.

Таблица 2

Фосфолипидный спектр сыворотки крови у здоровых и больных АБА в различные периоды патологического процесса

Фракции фосфолипидов	Здоровые дети (n=12)	Периоды БА	
		обострение (n=113)	ремиссия (n=113)
Лизофосфатидилхолин, %	7,32±1,19	6,07±0,63 ²	3,70±0,82 ¹
Фосфатидилсерин, %	4,50±1,30	3,22±0,43	4,47±0,59
Сфингомиелин, %	6,05±0,63	10,34±2,04 ^{1,2}	7,20±0,59
Фосфатидилхолин, %	73,73±3,16	62,73±1,31 ^{1,2}	67,96±2,15
Фосфатидилэтаноламин, %	12,54±1,87	14,35±0,84	12,23±1,54

структурного компонента поверхностно-активной выстилки легких, минимальное содержание которого отмечалось в периоде обострения БА в КВВ и сыворотке крови. В дальнейшем удельный вес ФХ увеличивался, не достигая, однако, уровня здоровых.

Концентрации фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и сфингомиелина (СМ) в острую фазу АБА, наоборот, были выше в сравнении с контролем. В клиническую ремиссию БА достоверное увеличение этих фракций сохранялось.

Указанные взаимосвязанные и разнонаправленные отклонения в фосфолипидном спектре сыворотки крови и КВВ отражают, по всей видимости, активацию путей альтернативного синтеза ФХ (трехступенчатое метилирование ФЭА, либо ацетилирование лизофосфатидилхолина – ЛФХ). При этом наряду с ФХ синтезируются и другие фосфолипидные фракции сурфактанта (фосфатидилсерин – ФС и фосфатидные кислоты).

Анализ корреляционных взаимосвязей между идентичными фосфолипидными фракциями КВВ и сыворотки крови позволил предположить, что непосредственное использование в образовании сурфактанта готовых фосфолипидных компонентов, поступающих из сыворотки крови, по-видимому, возможно лишь у детей в периоде ремиссии АБА, так как в острую фазу заболевания статистически значимых связей между идентичными фосфолипидными компонентами изучаемых биологических сред не выявлено. У детей с АБА в периоде обострения, вероятно, потребность в фосфолипидных фракциях превышает возможность их получения из сыворотки крови. При этом начинают потребляться фосфолипиды, не обладающие поверхностно-активными свойствами, а также включаются альтернативные пути синтеза ФХ в легочной ткани.

Характер изменений фосфолипидного спектра КВВ и сыворотки у детей с АБА, помимо фазы патологического процесса, детерминирован особенностями его течения (табл. 3). Уровень ФХ был достоверно ниже при тяжелом варианте заболевания, в сравнении с легким и среднетяжелым, как в острую фазу, так и в клиническую ремиссию, что связано, по-видимому, с непосредственным действием

эндо- и экзогенных неблагоприятных факторов внешней среды на альвеолярный сурфактантный комплекс, повышенным расходом сурфактанта в связи с активацией некоторых его функций и недостаточным его синтезом. Параллельно снижению концентрации ФХ, содержание СМ увеличивалось при нарастании тяжести воспалительного процесса. Вероятно, в условиях падения удельного веса ФХ компенсаторно повышается метаболическая активность СМ, содержащего в основном насыщенные жирные кислоты и определяющего поверхностную активность легочного сурфактанта.

Кроме того, нами отмечено, что в период обострения БА при увеличении давности заболевания концентрация ФХ возрастала, достигая максимума у детей с длительностью БА 5 лет и более (60,32±1,9 против 56,94±1,79% у детей, диагноз БА которым поставлен 3–4 года назад). Это, по нашему мнению, обусловлено избыточным вымыванием отработанного сурфактанта на фоне гипервентиляционного и обструктивного синдромов. Нельзя исключить, что увеличение удельного веса ФХ у больных этой группы может быть вызвано включением дополнительного пути его синтеза путем метилирования ФЭА. Об этом косвенно свидетельствует достоверное снижение ФЭА в КВВ с увеличением срока болезни (15,25±0,5% при давности заболевания 5 лет и более и 19,15±0,46% у детей с меньшей длительностью болезни), выявленное как в остром периоде, так и в фазу ремиссии БА. Количественное увеличение других фосфолипидных фракций отражает, вероятно, активацию компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание определенного уровня ФХ.

Липидный состав сыворотки крови претерпевал фазовые изменения, зависящие от периода заболевания, и имел разнонаправленный характер. Так, период приступа БА характеризовался снижением в 2 раза концентрации триглицеридов (ТГ) и повышением эфиров холестерина. Фракции общих фосфолипидов (ФЛ) в эту фазу патологического процесса достоверно не отличались от уровня здоровых. В последующих периодах указанные изменения уровня ТГ сохранялись, а концентрация ФЛ сыворотки крови увеличивалась

Таблица 3

Фосфолипидный спектр КВВ у больных АБА в зависимости от степени тяжести патологического процесса

Фракции фосфолипидов	Период БА					
	обострение (n=113)			ремиссия (n=113)		
	легкая БА	средне-тяжелая БА	тяжелая БА	легкая БА	средне-тяжелая БА	тяжелая БА
Лизофосфатидилхолин, %	5,23±0,56	7,73±0,45	6,31±0,60	4,77±0,40	5,61±0,42	6,82±0,77
Фосфатидилсерин, %	5,34±0,50	4,44±0,23	4,84±0,54	3,51±0,14	4,61±0,32	5,29±0,10
Сфингомиелин, %	10,89±0,61	11,26±0,51	13,63±1,82 ¹	8,04±1,17	7,92±0,31	12,88±1,22 ^{1,2}
Фосфатидилхолин, %	59,36±1,09	58,03±1,32	54,94±1,47 ^{1,2}	66,40±1,29	62,54±0,34	58,19±1,06 ^{1,2}
Фосфатидилэтанолламин, %	18,64±1,06	18,40±1,16	16,82±0,46	16,71±1,04	18,41±0,55	17,46±0,87

$p < 0,05$: ¹при сравнении показателей у больных легкой и тяжелой БА, ²при сравнении показателей у больных среднетяжелой и тяжелой БА.

почти в 2 раза по сравнению с таковой у детей контрольной группы. Выявленные отклонения связаны, по-видимому, с энергетическим обеспечением метаболизма сурфактантной системы легких в условиях гипоксии и участием в восполнении расходуемого легочного сурфактанта.

Резюмируя данные об изменениях фосфолипидного состава КВВ и сыворотки крови при БА у детей, можно отметить несколько положений:

- выявленная перестройка пластических функций липидного метаболизма легочного сурфактанта соответствует течению патологического процесса в бронхиальном дереве, отражая тем самым фазность развития данного заболевания;

- выраженность и динамика нарушений фосфолипидных компонентов поверхностно-активной выстилки легких находится в зависимости от особенностей течения АБА – кратности и длительности обострений, давности заболевания;

- отчетливая перестройка поверхностно-активных фосфолипидов у больных БА подтверждает, что указанные изменения составляют один из существенных патогенетических механизмов возникновения и рецидивирования воспалительного процесса в бронхиальном дереве.

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили наличие многообразных функциональных взаимосвязей между изменениями липидного обмена и нарушением ФВД, мукоцилиарного транспорта и респираторной влаготери у детей с АБА, количество, выраженность и направленность изменений которых зависят от фазы патологического процесса.

Снижение вентиляционных и скоростных показателей на всех уровнях респираторного тракта сопровождалось угнетением функциональной активности легочного сурфактанта, о чем свиде-

тельствовали сильные и средние положительные взаимосвязи ФХ с жизненной емкостью легких, форсированной жизненной емкостью легких, ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅.

Сопоставление отдельных фосфолипидных компонентов КВВ с амплитудой суточного тонуса бронхов показало наличие отрицательных корреляций с ФХ и положительных – с ЛФХ и ФЭА. Выявлены положительные зависимости между ЛФХ, ФС, СМ, общими ФЛ и мукоцилиарным клиренсом. Уменьшение объема респираторного влаговыведения в острую фазу заболевания сопровождалось увеличением ЛФХ, ФС, ФЭА и падением основного ФЛ легочного сурфактанта – ФХ.

Выявленное нарушение в сурфактантной системе легких, вероятно, является значимым патогенетическим механизмом, обуславливающим появление или усугубление разнообразной клинико-функциональной симптоматики, проявляющейся не только снижением легочных объемов и скоростных параметров, но и патологическими характеристиками бронхиальной проходимости на всех уровнях экспираторной кривой, циркадианного тонуса бронхов, цилиарной активности и влаговыведительной функции легких.

По мере стихания обострения БА постепенное восстановление поверхностной активности ФЛ легочного сурфактанта сопровождалось уменьшением, а иногда и исчезновением основных признаков нарушений легочной вентиляции, скоростных показателей, циркадианной организации бронхиальной проходимости, мукоцилиарного транспорта и респираторного влаговыведения.

Итак, нами показано, что формирование БА сопровождается сопряженными изменениями респираторной активности легких, отклонениями липидных, фосфолипидных параметров КВВ и

сыворотки крови, косвенно свидетельствующих об участии в патогенетических механизмах данного заболевания сурфактантной системы легких. Результаты этих исследований позволили нам обосновать включение в комплексную терапию БА у детей препаратов, обладающих сурфактант-протективными свойствами.

Изучено протективное действие Лазолвана на ФЛ легочного сурфактанта у детей с АБА. Показанием к клинической апробации препарата был период неполной ремиссии заболевания.

Выделено 2 группы больных. 1-ю составили дети с легкой и среднетяжелой БА, которые наряду с базисной терапией получали Лазолван внутрь (1,5 мг/кг/сут в 3 приема) в течение 1 месяца, – 10 человек. 2-ю группу составили больные, получавшие только базисную терапию, – 91 ребенок.

Клинико-функциональные обследования и поверхностно-активные свойства легочного сурфактанта оценивали трижды – до лечения, спустя 2 недели и 1 месяц от начала приема Лазолвана.

На фоне проводимого комплексного лечения с использованием Лазолвана постепенно исчезали признаки бронхообструктивного синдрома, улучшалась перкуторная и аускультативная картина над легкими, уменьшались одышка, кашель, количество отделяемой мокроты, облегчалось ее откашливание. Также улучшались функциональные параметры респираторной и метаболической активности легких.

При мониторинге бронхиальной проходимости по параметрам МОС выдоха нами установлено, что спустя 2 недели после сурфактантпротективной терапии амплитуда суточного ритма тонуса бронхов снизилась с $27,8 \pm 4,77$ до $18,27 \pm 2,22\%$.

В группе больных, дополнительно получавших в программе лечения Лазолван, регистрировалось существенное улучшение основных показателей ФВД, мукоцилиарного клиренса и легочного влаговыведения спустя 2 недели от начала терапии. Обратило на себя внимание, что в этой группе больных спустя 1 месяц от начала сурфактантпротективной коррекции происходит выравнивание газообменной и нереспираторной функции легких, чего не было выявлено у детей 2-й группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березовский В.А., Горчаков В.Ю., Богомолец Е.О. Респираторная влаготеря и возможные пути ее регуляции. Физиол. журнал. 1989; 35 (4): 19–23.
2. Вотякова О.И. Изменения сурфактантной системы легких и организационно-методические принципы профилактики и реабилитации при рецидивирующем бронхите у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново, 1993.
3. Ларюшкина Р.М. Сурфактантная система легких при рецидивирующем бронхите у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование и коррекция ее отклонений): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иваново, 1997.
4. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Атравма-

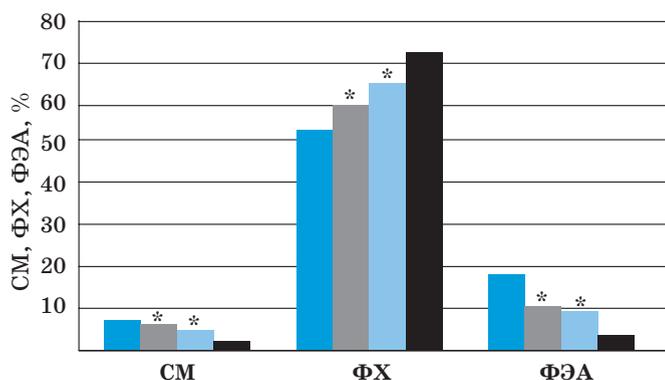


Рисунок. Показатели фосфолипидного спектра КВВ у больных БА на фоне применения Лазолвана.

■ – до лечения, ■ – через 2 недели, ■ – через 1 мес, ■ – здоровые дети; * $p < 0,05$ при сравнении показателей до лечения.

Результаты проведенной клинической апробации показали, что медикаментозная коррекция изменений фосфолипидных компонентов системы сурфактанта оказалась достаточно эффективной (см. рисунок). Через 2 недели от начала применения Лазолвана отмечалось увеличение ФХ в КВВ ($66,2 \pm 1,96\%$) при одновременном существенном снижении ЛФХ ($2,71 \pm 0,36\%$) и ФФА ($16,58 \pm 1,68\%$). Спустя 1 месяц от начала лечения данным препаратом содержание основного структурного компонента легочного сурфактанта (ФХ) повысилось и достоверно не отличалось от уровня здоровых ($69,85 \pm 2,22\%$).

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить патогенетическую значимость количественных изменений показателей фосфолипидного спектра сурфактантной системы легких у больных АБА и предложить метод патогенетической сурфактантпротективной коррекции выявленных нарушений. Результаты клинической апробации Лазолвана свидетельствуют о том, что включение его в комплекс реабилитации БА обеспечивает выраженное терапевтическое действие и способствует более стойкой клинической ремиссии.

тический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого. Метод. рекомендации. Минск, 1981.

5. Покровская Е.А., Каргаполов А.В. Модификация метода тонкослойной хроматографии фосфолипидов. Лаб. дело. 1972; 6: 337–341.

6. Власова А.С. Применение лекарственных веществ на основе крахмально-агарового геля в диагностике заболеваний легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново, 1991.

7. Яковлева О.А., Кучук А.П., Баяк Ю.Ю., Зубко Е.В. Значение конденсата выдыхаемого воздуха в оценке влаговыведительной функции легких. Врач. дело. 1987; 10: 91–92.