

Influence of the endothelial dysfunction on the ability to control allergic asthma in children

V. M. Dudnyk, *E. V. Khromykh

Department of Pediatrics No 2, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: kate_khromykh@yahoo.com. Manuscript received November 06, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Bronchial asthma – is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract and, like any chronic diseases, is characterized by involvement of the cardiovascular system in the pathological process, in particular, changes in the structure and function of the vascular endothelium and its role in the mechanisms of development and possible control of asthma has received considerable attention. The aim of our study was to determine the condition of the vascular endothelium in children with allergic bronchial asthma and to establish its impact on disease control.

Material and methods: We examined 224 children with allergic asthma aged 6 to 17 years and 40 healthy children as a control group. All children were examined for the content of specific IgE (to confirm the allergic nature of asthma), homocysteine and VEGF (markers of endothelial dysfunction) and performed ultrasonography of the carotid and brachial arteries.

Results: Children with asthma had specific IgE level higher than a healthy child in 19.12 times that confirms the allergic nature of asthma. Levels of homocysteine and VEGF were elevated (19.78 ± 0.46 mmol / l and 359.69 ± 14.26 pg / ml) compared with healthy children, and changed depending on the disease control. IMT in children with asthma (1.07 ± 0.02 mm) was significantly greater ($p \leq 0,001$) in comparison with healthy children, and also varied with different variants of control. Speed indexes also changed due to deterioration of asthma control and depended on biochemical markers.

Key words: asthma, children, endothelial dysfunction.

Влияние эндотелиальной дисфункции на возможность контроля аллергической бронхиальной астмы у детей

Введение

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое сопровождается симптомами гиперреактивности и формированием полностью или частично обратной (спонтанной или под влиянием терапии) вариабельной обструкции бронхов, обусловленной специфическими и неспецифическими механизмами. В основе патогенеза БА у детей лежит системное аллергическое воспаление дыхательных путей и бронхиальная гиперреактивность [1]. На сегодняшний день известно, что для многих хронических заболеваний характерно вовлечение в патологический процесс сосудистой системы, в частности уделяется значительное внимание изменению структуры и функции со-

судистого эндотелия, а также его роль в механизмах развития и возможностях контроля БА [2, 3].

Изменения микроциркуляции при ремоделировании сосудистой стенки связанные с тремя механизмами: ангиогенезом, расширением сосудов и повышением их проницаемости, причем участие в этих процессах могут принимать различные медиаторы [4]. Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является специфическим миогеном эндотелиальных клеток сосудов и стимулирует ангиогенез, а в условиях патологического процесса в больших концентрациях, когда есть дисбаланс между медиаторами воспаления, способствует отеку и расширению сосудов [5]. Увеличивая проницаемость микрососудов, VEGF создает условия для по-

падания белков плазмы в внесосудистое пространство, что ведет к отеку слизистой оболочки, сужению диаметра дыхательных путей и глубоким изменениям во внеклеточном матриксе [6].

Кроме того, установлено прямое цитотоксическое влияние на эндотелий сосудов гомоцистеина, что провоцирует не только повреждения сосудистой стенки, но и способствует развитию дисфункции эндотелия, ингибируя рост клеток, ведет к повышению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и возникновению стресса эндоплазматического ретикулума, усилению тромбогенеза и коагуляции [7]. Как результат, повышается сосудистое сопротивление, снижается эластичность и упругость сосудистого каркаса и бронхиального дерева. Наличие аллергического компонента, а именно появление медиаторов воспаления (гистамина, простагландина, брадикинина, интерлейкинов и т.д.), значительно углубляет данные изменения [8].

Целью нашего исследования было определить влияние эндотелиальной дисфункции на возможность контроля аллергической бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы

Нами было обследовано 224 ребенка с аллергической БА в возрасте от 6 до 17 лет. Средний возраст обследованных больных составил $9,42 \pm 3,43$ лет. Верификацию диагноза БА проводили согласно приказу МЗ Украины № 767 от 27.12.05 г. по специальности «Детская аллергология» с учетом рекомендаций «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2010) и рекомендаций, утвержденных на XII съезде педиатров Украины (2010, Киев). Все исследования и лечебные мероприятия проводились с согласия больных детей и их родителей.

Для подтверждения наличия аллергической этиологии БА всем детям проводилось определение уровня специфического IgE с помощью двусайтового иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы. В качестве маркеров наличия дисфункции эндотелия нами были определены содержание гомоцистеина и VEGF. Гомоцистеин определяли методом жидкостной хроматографии на аппарате Hewlett Packard (США) после последовательной обработки рабочего раствора трибутилфосфинном и парахлормеркурибензоатом методом А. А. Пентюк (2003). Сосудистый эндотелиальный фактор роста в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных наборов фирмы IBL International (Германия).

Ультрасонография сонной и плечевой артерии проводилась на аппарате Philips HD11 XE, в В-режиме с цветным доплеровским картированием потоков линейным датчиком в диапазоне 5-10 МГц, оптимально 7 МГц. Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) с обеих сторон и рассчитывали показатели прироста диаметра плечевой артерии в абсолютных величинах и в процентах. А также были оценены скоростные и каче-

ственные показатели ультрасонографии плечевой артерии: пиковая систолическая и максимальная конечная диастолическая скорости кровотока (V_{ps} и V_{ed}), усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX), усредненная по времени средняя скорость кровотока (TAV), систоло-диастолическое соотношение (SD), индекс пульсации (PI), индекс периферического сопротивления (RI). Проводилась проба с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer, в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) на максимальном увеличении (режим ZOOM). Измерялся выходной диаметр плечевой артерии, её диаметр в первые 15 секунд после снятия манжеты сфигмоманометра.

В качестве контрольной группы были обследованы 40 здоровых детей, которым был выполнен весь спектр клинического, биохимического и инструментального исследования. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 20 (2013), с применением параметрических и непараметрических методов оценки полученных результатов.

Результаты и их обсуждение

У детей, больных БА, уровень специфического IgE составил $750,84 \pm 2,07$ МЕ/мл, что превышало показатель здоровых детей в 19,12 раз и подтверждало аллергический вариант БА. 55,69 \pm 5,59% детей, больных БА с неконтролируемым течением, имели уровень специфического IgE более 500 МЕ/мл, что в 3,9 раза больше, чем при контролируемом ее течении.

Наблюдались изменения уровня гомоцистеина и VEGF у детей, больных аллергической БА, а именно, повышение до $19,78 \pm 0,46$ мкмоль/л и $359,69 \pm 14,26$ пг/мл, соответственно, что в 2,54 и 16,45 раза выше по сравнению со здоровыми детьми. Анализ зависимости гомоцистеина и VEGF от уровня контроля показал, что при неконтролируемых формах БА их содержание составляет $21,13 \pm 0,75$ мкмоль/л и $407,48 \pm 27,19$ пг/мл соответственно, что в 1,37 и 1,22 раза выше, чем у детей, больных БА, с контролируемым течением (табл. 1).

ТКИМ у детей, больных БА ($1,07 \pm 0,02$ мм), была достоверно толще ($p \leq 0,001$) и составила на 13,22% больше по сравнению с показателем здоровых детей. Следует отметить, что проба с реактивной гиперемией показала у детей, больных БА, прирост диаметра сосуда ($7,42 \pm 0,06$ %) был на 53,43% меньше, чем у здоровых детей, что указывает на нарушение эндотелийзависимой вазодилатации.

Рассматривая зависимость показателей ультрасонографии сонных артерий от уровней контроля БА было установлено, что ТКИМ на 35,72% при контролируемом течении и на 42,73% при неконтролируемой БА превышает данный показатель здоровых детей (табл. 2).

Проведя сравнительный анализ между ТКИМ и из-

Таблица 1

Содержание специфических маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля

Уровень контроля БА	Гомоцистеин, мкмоль/л	VEGF, пг/мл
Контролируемая, n = 21	15,39 ± 1,31*	334,82 ± 37,42*
Частично контролируемая, n = 56	19,43 ± 1,02*	386,21 ± 30,79*
Неконтролируемая, n = 79	21,13 ± 0,75*,**	407,48 ± 27,19*,**
Отсутствие базисной терапии, n = 68	19,84 ± 0,73*	290,03 ± 18,34*
Здоровые дети, n = 40	7,79 ± 0,02	21,89 ± 1,28
p ₁	0,001	0,001
p ₂	0,008	0,05

Примечание: *p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; **p₂ - разница достоверна между показателями в группах детей, больных БА, с контролируемым и неконтролируемым течением.

Таблица 2

Показатели ультразвукографии сонной артерии у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля заболевания

Уровень контроля БА	Диаметр, мм	ТКИМ, мм
Контролируемая, n = 21	6,54 ± 0,13	0,98 ± 0,06*
Частично контролируемая, n = 56	6,4 ± 0,08	1,08 ± 0,001*
Неконтролируемая, n = 79	6,55 ± 0,07	1,1 ± 0,03*
Отсутствие базисной терапии, n = 68	6,54 ± 0,07	1,04 ± 0,03*
Здоровые дети, n = 40	6,59 ± 0,13	0,63 ± 0,04
p	0,439	≤ 0,001

Примечание: * - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей.

бранными нами маркерами эндотелиальной дисфункции, было отмечено, что содержание гомоцистеина и VEGF на 13,09% и 22,49% соответственно выше при утолщении КИМ более 1,3 мм, чем у детей, больных аллергической БА, с ТКИМ до 0,9 мм (табл. 3).

Таблица 3

Толщина комплекса интима-медиа у детей, больных бронхиальной астмой, в сравнении с маркерами дисфункции эндотелия

Толщина комплекса интима-медиа	Маркеры эндотелиальной дисфункции	
	Гомоцистеин	VEGF
до 0,9 мм	16,16 ± 0,55*	441,14 ± 2,98*
0,9-1,3 мм	17,96 ± 0,21*	452,36 ± 1,21*
Больше 1,3 мм	18,59 ± 0,53*,**	569,11 ± 3,56*,**
Здоровые дети	7,79 ± 0,02	21,89 ± 1,28
p ₁	≤ 0,001	≤ 0,001
p ₂	0,0023	< 0,001

Примечание: * p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; ** p₂ - разница достоверна относительно между показателями группы детей, больных БА, из ТКИМ до 0,9 мм и с ТКИМ более 1,3 мм.

При проведении ультразвукографии плечевой артерии

было установлено, что ТАМХ у пациентов с БА, составил 8,46 ± 0,07, а SD – 27,89 ± 0,16, что на 42,22% и 23,3% соответственно больше, чем у здоровых детей. Отмечены изменения данных показателей в зависимости от уровня контроля, а именно увеличение ТАМХ и SD на 7,03% и 6,98% у детей, больных БА с неконтролируемым течением по сравнению с детьми, больными БА, имели контролируемое течение заболевания (табл. 4). Изменения вычисленных индексов свидетельствуют о наличии структурных нарушений со стороны эндотелия сосудов, которые приводят к ускорению тока крови через сосуд и нарушения сопротивления и резистентности сосудистой стенки.

Проанализировав зависимость показателей ультразвукографии плечевой артерии от уровня гомоцистеина у детей, больных БА, мы установили, что TAV, SD и PI больше на 12,99-37,26% соответственно у детей со средней формой гипергомоцистеинемии (ГГц) от таковых у здоровых детей (табл. 5).

Нами проведено сопоставление содержания VEGF в сыворотке крови детей, больных БА, с показателями ультразвуковой плечевой артерии (табл. 6).

Результаты такого сопоставления показали, что индексы PI, SD и TAV отличались на (4,52-16,11)% у детей, больных БА при уровне VEGF 500-1000 пг/мл по сравнению с теми, которые имели нормальный его содержание.

Таблица 4

Показатели ультразвукографии плечевой артерии у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля заболевания

Уровень контроля БА	TAMX	TAV	SD	RI	PI
Контролируемая, n = 21	8,59 ± 0,24*	8,86 ± 0,32*	27,01 ± 0,52*	0,96 ± 0,02*	9,79 ± 0,31*
Частично контролируемая, n = 56	8,05 ± 0,14*	8,40 ± 0,19*	28,05 ± 0,31*	0,96 ± 0,01*	10,09 ± 0,15*
Неконтролируемая, n = 79	8,57 ± 0,12*	8,47 ± 0,17*	29,02 ± 0,26*,**	0,96 ± 0,01	10,78 ± 0,18*,**
Отсутствие базисной терапии, n = 68	8,61 ± 0,13*,**	7,73 ± 0,18*,**	26,73 ± 0,28*	0,96 ± 0,01	9,79 ± 0,17*
Здоровые дети, n = 40	14,64 ± 0,53	6,66 ± 0,38	36,36 ± 0,83	0,94 ± 0,04	6,82 ± 0,48
p₁	0,001	0,015	0,001	0,357	0,01
p₂	0,023	0,014	0,063	0,428	0,011

Примечание: *p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; **p₂ - разница достоверна между показателями детей, больных БА неконтролируемым и теми детьми, которые не получали базисной терапии, по сравнению с контролируемым течением.

Таблица 5

Содержание гомоцистеина в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от показателей ультразвукографии плечевой артерии

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	TAMX	TAV	SD	RI	PI
Нормальный уровень (до 10), n = 40	8,24 ± 0,17*	7,84 ± 0,21*	26,72 ± 0,34*	0,96 ± 0,01	9,78 ± 0,19*
Субнормальный уровень (10-15), n = 55	8,58 ± 0,14*	8,02 ± 0,19*	27,95 ± 0,32*	0,96 ± 0,01	10,06 ± 0,17*
Легкая форма ГЦ (15-25), n = 80	8,42 ± 0,12*	8,33 ± 0,17*	26,07 ± 0,22*	0,96 ± 0,01	10,06 ± 0,15*
Средняя форма ГЦ (25-50), n = 49	8,56 ± 0,16*	9,00 ± 0,24*,**	32,89 ± 0,41*,**	0,96 ± 0,01	10,87 ± 0,22*,**
Здоровые дети, n = 40	14,64 ± 0,53	6,66 ± 0,38	36,36 ± 0,83	0,94 ± 0,04	6,82 ± 0,48
p₁	0,001	0,014	0,001	0,387	0,01
p₂	0,065	0,013	< 0,001	0,489	0,014

Примечание: *p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; **p₂ - разница достоверна между показателями у детей, больных БА, которые имели нормальный уровень гомоцистеина и теми, у которых отмечалась средняя форма ГЦ.

Таблица 6

Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от показателей ультразвукографии плечевой артерии

VEGF, пг/мл	TAMX	TAV	SD	RI	PI
До 100, n = 14	8,6 ± 0,29*	7,97 ± 0,14*	26,97 ± 0,23*	0,96 ± 0,02	9,95 ± 0,14*
100-500, n = 115	8,4 ± 0,1*	8,45 ± 0,15*	28,38 ± 0,22*	0,96 ± 0,007	10,27 ± 0,13*
500-1000, n = 95	8,5 ± 0,11*	9,5 ± 0,39*,**	30,18 ± 0,62*,**	0,96 ± 0,008	10,42 ± 0,36*,**
Здоровые дети, n = 40	14,64 ± 0,53	6,66 ± 0,38	36,36 ± 0,83	0,94 ± 0,04	6,82 ± 0,48
p₁	≤ 0,001	0,0012	0,001	0,261	0,001
p₂	0,05	0,01	0,01	0,057	0,001

Примечание: *p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; **p₂ - разница достоверна между показателями детей, больных БА, которые имели нормальный уровень VEGF и теми, у которых он составлял 500-1000 пг/мл.

Выводы

1. Аллергический процесс у детей, больных БА, сопровождается увеличением содержания специфического IgE в сыворотке крови в 19,12 раз при сравнении со здоровыми детьми. Доказано изменение его содержания в зависимости от уровня контроля БА, а именно рост показателя при неконтролируемом течении в 3,9 раза в отличие от контролируемого варианта заболевания.

2. У детей, больных БА, имело место нарушение состояния и функции сосудистого эндотелия в виде высокого содержания гомоцистеина и VEGF, а именно увеличение приведенных маркеров в 2,54 и 16,45 в сравнении с группой здоровых детей. Также наблюдалась их изменение на 27,79% и 17,84%, соответственно у обследованных детей при отсутствии контроля над заболеванием по сравнению с пациентами, которые имели контролируемое течение.

3. При БА отмечается изменение структуры эндотелия сосудов, что проявляется утолщением КИМ на 13,22% и ростом индексов SD, PI и ТАМХ в 1,33-1,73 раза соответственно, в сравнение со здоровыми детьми. Со снижением возможности контроля над заболеванием, показатель ТКИМ возрастает от $0,98 \pm 0,06$ мм при контролируемом, до $1,1 \pm 0,03$ мм при неконтролируемом вариантах БА. ТАМХ и SD повышались на 7,03% и 6,98% соответственно, у детей, больных БА с неконтролируемым течением в сравнении с детьми, больными БА, которые имели контролируемое течение заболевания.

4. Существует четкое соответствие ультразвукографических индексов содержанию гомоцистеина и VEGF в развитие эндотелиальной дисфункции, что проявляется повышением их уровня на 13,09% и 22,49% соответственно при утолщении КИМ более 1,3 мм. Также отмечался рост индексов SD и TAV в 1,29-1,18 раза, у детей со средней формой ГЦ и в 1,2-1,11 раза соответственно, у детей больных аллергической БА с уровнем VEGF выше 500 пг/мл.

References

1. Reheda MS, Reheda MM, Furdychko LO, et al. Bronkhialna astma. Lviv, 2012;147.
2. Berezenko VS, Tarasiuk BA, Dynnyk OB, et al. Funktsionalnyi stan endoteliiu ta systemy L-arhinin – NO u ditei z khronichnymy khepatytamy. *Perynatolohiia*. 2004;3;12-15.
3. Wanner A, Mendes ES. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research. *Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.* 2010;182;1344-1351.
4. Antypkin IuH, Khoncharenko NI, Tarasiuk BA. Lazerna dopplerivska floumetriia u doslidzhenni endotelialnoy funktsii u ditei z bronkhialnoiu astmoiu. *Zhurnal AMN Ukrainy*. 2010;2(16);307-312.
5. Simpson A, Custovic A, Tepper R, et al. Genetic Variation in Vascular Endothelial Growth Factor-A and Lung Function. *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(11);1197-1204.
6. Sharma S, Murphy AJ, Soto-Quiros ME, et al. Association of VEGF polymorphisms with childhood asthma, lung function and airway responsiveness. *Eur. Respir. J.* 2009;33;1287-1294.
7. Daly S, Cotter A, Molloy AE, et al. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin. Vase. Med.* 2004;5;190-200.
8. Halcox J, Deanfield J. Childhood origins of endothelial dysfunction. *Heart.* 2005;91;1272-1274.