

Гормональный гомеостаз у детей больных бронхиальной астмой со среднетяжелой и легкой степенью тяжести течения Ашералиев М. Е.

*Ашералиев Мухтар Есенжанович / Asheraliev Muhtar Esenjanovich - старший научный сотрудник,
отделение аллергологии и клинической иммунологии,
Национальный центр охраны материнства и детства, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

Аннотация: в статье изложены результаты исследования дисбаланса регуляторных механизмов неспецифической адаптации гормонов при длительном стрессе, которым является бронхиальная астма у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети.

УДК.616 - 005.1 - 08 + 616.248 - 616 - 053.2

Актуальность

В патогенезе аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме (БА) существенная роль, наряду с иммунологическими механизмами, принадлежит дисрегуляторным нарушениям эндокринного статуса [1, 2]. Устойчивый дисбаланс гормонов при длительном стрессе может быть источником ряда патологических процессов. В этом случае непосредственной причиной болезней, возможно, станут не строго определенные факторы внешней среды, а дисбаланс механизмов неспецифической адаптации [4, 5, 6]. Установлено регулирующее влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на гуморальное звено иммунитета и функциональное состояние β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов [3].

Материалы и методы исследования

Всем больным проводилось комплексное обследование, которое включало динамическое наблюдение за клиническим состоянием, общепринятые параклинические методы исследования крови, мочи, радиоиммунологические методы определения уровней базальных гормонов (адренокортикотропного – АКТГ, кортизола, соматотропного гормона – СТГ, инсулина, тироксина – T_4 трийодтиронина – T_3 , тироксинсвязывающего глобулина – ТСГ, паратиреоидного гормона – ПТГ, кальцитонина – КТ, тиреотропного гормона – ТТГ, альдостерона).

Исследование уровня базальных гормонов в сыворотке крови проведено у 160 детей, больных бронхиальной астмой, в возрасте 7-14 лет.

В приступном периоде заболевания обследовано 76 (47,50 %), в межприступном – 84 (52,50 %) ребенка. Среди обследованных более половины (58,75 % - 94 ребенка) составили больные в возрасте 7-10 лет, в возрасте 11-14 лет наблюдалось 66 (41,25 %) детей.

Так как у обследуемых больных не отмечено достоверности различий изучаемых показателей от тяжести и формы бронхиальной астмы, а также от возраста, полученные данные объединены в одну группу.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы у обследуемых детей (табл. № 1) в зависимости от периода заболевания установлено достоверное повышение содержания тироксина (T_4) в приступном периоде бронхиальной астмы ($198,89 \pm 11,45$ нмоль/л, $P < 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми. Идентичная направленность изменений наблюдалась в приступном периоде болезни и при исследовании уровня трийодтиронина (T_3).

Таблица 1. Сравнительная характеристика концентрации базальных гормонов у детей с БА в зависимости от периода заболевания ($M \pm m$)

Гормоны плазмы крови	Здоровые дети 7-14 лет	Периоды заболевания	
		Приступный	Межприступный
АКТГ пг/мл	$18 \pm 58,0$	$210,30^* \pm 30,04$	$166,37^* \pm 24,73$
Альдостерон	$277,74 \pm 39,14$	$234,14 \pm 17,61$	$216,13^{**} \pm 21,86$
ТТГ нмоль/л	$0,6 \pm 3,8$	$4,53 \pm 0,59$	$4,25 \pm 0,49$
T_3 нмоль/л	$1,84 \pm 0,08$	$2,26^* \pm 0,15$	$1,74^{**} \pm 0,18$
T_4 нмоль/л	$113,44 \pm 4,49$	$198,89^* \pm 11,45$	$174,92^* \pm 11,67$
ПТГ нмоль/л	$45,18 \pm 4,18$	$49,94 \pm 5,88$	$33,79 \pm 3,92$
КТ пг/мл	$11,93 \pm 0,84$	$10,05 \pm 0,93$	$8,29^* \pm 1,10$
Кортизол нмоль/л	$377,25 \pm 13,02$	$415,97^* \pm 26,77$	$322,47^{**} \pm 25,67$
Инсулин мкед/л	$11,35 \pm 1,20$	$14,04 \pm 2,34$	$8,25^{**} \pm 1,07$
ТСГ мкг/мл	$15,72 \pm 0,65$	$16,41 \pm 4,31$	$13,33 \pm 1,79$

Примечание: * - достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми;

** - достоверность различий показателей между группами больных БА.

В межприступном периоде заболевания у детей обеих групп отмечалось существенное снижение концентрации T_3 и T_4 , причем содержание сывороточного тироидного аналога (T_4) оставалось выше нормативных данных ($174,92 \pm 11,67$ нмоль/л, $P < 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми), а уровень T_3 нормализовался ($1,74 \pm 0,18$ нмоль/л).

Концентрация ТТГ в период выраженного бронхоспазма и после ликвидации острых явлений несколько превышала нормативные данные ($4,53 \pm 0,59$ нмоль/л и $4,25 \pm 0,49$ нмоль/л, соответственно периоду заболевания, $P > 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми).

По сравнению с контролем, содержание ТСГ в приступном периоде бронхиальной астмы было незначительно повышенным ($16,41 \pm 4,31$ мкг/мл $P > 0,05$). В фазу ремиссии заболевания наблюдалось восстановление уровня ТСГ.

Результаты полученных данных свидетельствуют, что при приступе БА наблюдаются существенные изменения уратной тироидных гормонов. Высокий уровень T_4 в межприступном периоде заболевания, очевидно, является результатом нарастания концентрации белковых компонентов в плазме крови, о чем свидетельствует несколько повышенное содержание ТСГ. При выраженной бронхиальной обструкции у больных отмечается неадекватная приспособительная реакция гипоталамо-гипофизарно-тироидной системы, что подтверждается повышением содержания сывороточного неактивного тироидного гормонального аналога (T_4). Указанный дисбаланс регуляторных систем сохраняется и в межприступном периоде заболевания. Гиперпродукция тироидных гормонов имеет, вероятно, адаптивный характер, направленный на стимуляцию окислительных процессов в условиях гипоксии, характеризующей приступ БА.

Динамика показателей кальция регулирующих гормонов (ПТГ и КТ) характеризовалась тенденцией к увеличению содержания ПТГ в приступном периоде ($49,94 \pm 5,88$ пг/мл, $P > 0,05$ по отношению к норме) и нормализации его в фазу ремиссии заболевания. В то время как уровень КТ не отличался от показателей здоровых детей в период острых проявлений бронхоспазма и был ниже их значений в межприступном периоде БА.

По сравнению с данными в контрольной группе детей, у больных отмечалось повышение концентрации иммунореактивного инсулина в фазе обострения заболевания ($14,04 \pm 2,34$ Мкед/мл, $P > 0,05$) и достоверное снижение его уровня в межприступном периоде болезни. По мнению М. И. Баканова, инсулин, являясь ингибитором аденилатциклазы и активатором фосфодиэстеразы, способствует нарастанию концентрации цГМФ у больных БА детей путем активации гуанилатциклазы. Вышеуказанное подтверждается результатами исследований при изучении суточной экскреции с мочой цАМФ и цГМФ.

Изменения параметров гипофизарно-надпочечниковой системы у больных характеризовались усилением синтеза кортикостероидов в фазе обострения БА, что подтверждалось достоверным увеличением уровня кортизола в плазме крови до $415,97 \pm 26,77$ нмоль/л ($P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой детей). При этом содержание кортизола превышало в 1,3 раза его уровень у больных в межприступном периоде заболевания. В фазу ремиссии болезни наблюдалось падение концентрации кортизола ниже нормативных показателей ($322,47 \pm 26,57$ нмоль/л, $P < 0,05$), что на фоне сохраненной активности АКТГ свидетельствовало о дисфункции коры надпочечников, связанной с перенапряжением ее работы в результате длительной гипоксии, сопровождающей приступы удушья.

В приступном периоде БА, уровень минералокортикоидного гормона (альдостерона) существенно не отличался от нормативных данных, однако концентрация альдостерона в фазе обострения заболевания была в 1,1 раза выше, чем в межприступном периоде ($234,14 \pm 17,61$ пг/мл и $216,13 \pm 21,86$ пг/мл, $P < 0,05$, соответственно).

Усиление синтеза кортикостероидов, по-видимому, обусловлено достоверным повышением концентрации АКТГ у обследованных больных ($210,30 \pm 30,04$ пг/мл и $166,37 \pm 24,73$ пг/мл, соответственно периоду, $P < 0,001$ по отношению к норме).

Очевидно, приступ удушья при БА, являясь стрессовой ситуацией, приводит к активации функции коры надпочечников.

По мнению ряда исследователей, увеличение содержания кортизола у детей в фазу обострения БА сопровождается повышенной способностью плазмы крови связывать стероидные гормоны, что ведет к повышению продукции АКТГ, который по принципу обратной связи активирует выработку кортикостероидов.

Избыток глюкокортикоидов, по-видимому, обуславливает нарушение гомеостаза кальция, снижая его содержание в плазме крови, что является пусковым моментом для активации функции паращитовидных желез. Указанное подтверждается увеличением концентрации ПТГ у наших больных в приступном периоде БА и наличием обратной корреляционной связи между уровнями ПТГ и кальция крови ($r = - 0,44$).

Согласно данным А. И. Брискина с соавторами, С. Н. Ахундова с соавторами, повышенная секреция ПТГ способствует увеличению уровня кальция в плазме крови. Что оказывает тормозящее влияние на активность паращитовидных желез и стимулирует продукцию КТ, который, подавляя резорбтивные процессы в костях, реабсорбцию кальция в почечных канальцах, всасывание его в кишечнике восстанавливает уровень кальция крови.

Выявленная прямая корреляционная зависимость между концентрациями ПТГ и кальция крови, а также обратная корреляционная связь между содержанием КТ и кальция плазмы крови ($r = -0,57$), свидетельствует об адекватной реакции кальций регулирующих гормонов на избыток глюкокортикоидов в приступном периоде БА и обратимости изменений гомеостаза кальция у больных.

Наиболее выраженные изменения изучаемых показателей наблюдались в период обострения заболевания и характеризовались повышенной продукцией инсулина, АКТГ, тироидных и глюкокортикоидных гормонов, тенденцией к увеличению концентрации ПТГ, что в условиях гипоксии, развивающейся при приступе БА, является компенсаторной реакцией организма.

Включение компенсаторных гомеостатических механизмов способствовало восстановлению уровня части гормонов в межприступном периоде заболевания, однако направленность оставшихся нарушений гормонального гомеостаза свидетельствовала о наличии у больных дисфункции коры надпочечников и гипопитарно-тироидной системы.

Проведено комплексное изучение гормонального гомеостаза у 125 детей с легкой астмой в возрасте 7-14 лет. Из числа обследованных больных 32,89 % детей находились в приступном периоде, 67,11 % - в межприступном. В таблице № 2 представлены показатели уровня базальных гормонов в плазме крови у здоровых и больных детей в различные периоды заболевания.

Анализируя представленный материал, можно отметить, что уровень СТГ у детей изменялся в зависимости от периода заболевания и незначительно снижался до $3,61 \pm 8,34$ у больных в приступном периоде по сравнению с показателями у здоровых детей $4,18 \pm 0,13$. По литературным данным, СТГ оказывает мощное анаболическое действие на организм больных при нормальной функции инсулярного аппарата и активности щитовидной железы. Показатели инсулина в среднем по периодам заболевания имели тенденцию к снижению в приступном периоде $6,96 \pm 2,62$ с таковыми у здоровых детей $11,35 \pm 1,20$ ($P < 0,05$). При этом нормальная концентрация инсулина выявлена при высоких величинах СТГ, что обусловлено импульсированной секрецией последнего и размахом его колебаний.

Показатели тироидного профиля практически не отличались от таковых у здоровых детей. Однако имелось повышение ТТГ у больных в межприступном периоде заболевания до $6,75 \pm 1,18$ при норме $3,14 \pm 0,67$ ($P < 0,05$) по сравнению со здоровыми детьми. Снижение СТГ и ТТГ в сыворотке крови больных легкой астмой можно расценивать как снижение гипопитарно-тиреоидных функций гипофиза.

Установлено, что функциональная активность щитовидной железы зависит от периода заболевания нетяжелой астмы. В приступном периоде заболевания наблюдалось незначительное снижение уровня T_3 , сопровождавшееся повышением концентрации T_4 ($163,82 \pm 17,62$) по сравнению со здоровыми детьми $113,44 \pm 4,49$ ($P < 0,05$). По данным литературы, снижение уровня T_3 связано с тем, что он имеет большую активность и в десять раз более высокую скорость метаболизма, чем T_4 . Известно также, что низкая концентрация T_3 приводит к замедлению скорости продукции кислорода. Нормальное содержание тиреоидсвязывающего глобулина исключает возможность повышенного связывания T_4 белковыми компонентами плазмы, хотя известно, что тироидные гормоны связываются также другими белками плазмы, липопротеидами и иммуноглобулинами.

Таблица 2. Уровень базальных гормонов у детей с легкой (нетяжелой) бронхиальной астмой в возрасте 7–14 лет ($M \pm m$)

Гормональный профиль	Здоровые дети	Период заболевания	
		Приступный	Межприступный
СТГ pg/ml	$4,18 \pm 0,13$	$3,61 \pm 8,34$	$5,35 \pm 1,50$
		$P > 0,05$	$P > 0,05$
ТТГ мг/л	$3,14 \pm 0,67$	$2,78 \pm 0,82$	$6,75 \pm 1,18$
		$P > 0,05$	$P < 0,05$
T_3 нмоль/л	$1,84 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,13$	$1,68 \pm 0,19$
		$P > 0,05$	$P > 0,05$
T_4 нмоль/л	$113,44 \pm 4,49$	$163,82 \pm 17,62$	$176,02 \pm 17,91$
		$P < 0,05$	$P < 0,05$
Паратгормон пг/мл	$45,18 \pm 4,18$	$22,15 \pm 5,06$	$32,45 \pm 4,19$
		$P < 0,05$	$P < 0,05$
Кальцитонин пг/мл	$11,93 \pm 0,84$	$12,87 \pm 1,42$	$11,10 \pm 2,10$
		$P > 0,05$	$P > 0,05$
Кортизол нмоль/л	$377,25 \pm 13,02$	$646,00 \pm 91,69$	$613,95 \pm 75,97$
		$P < 0,05$	$P < 0,05$
Инсулин мкед/л	$11,35 \pm 1,20$	$6,96 \pm 2,62$	$11,06 \pm 2,23$
		$P < 0,05$	$P > 0,05$

Концентрация кортизола в крови у детей в приступном периоде заболевания имела тенденцию к повышению $646,00 \pm 91,69$ в сравнении со здоровыми детьми $377,25 \pm 13,02$ ($P < 0,05$), что, по-видимому, обусловлено компенсаторными процессами и саморегуляторными механизмами коры надпочечников. Полученные результаты позволяют говорить об изменениях функционального состояния системы гипофиз – щитовидная железа у детей с легкой астмой, причем эти изменения в большей мере относятся к нарушениям метаболизма гормонов щитовидной железы.

Содержание КТ в плазме крови у больных в приступном периоде легкой астмы было несколько повышенным, а концентрация паратгормона значительно сниженной по сравнению со здоровыми детьми.

Выводы

Таким образом, отмечен дисбаланс регуляторных систем с неадекватными приспособительными функциями гипофизарно–тироидной системы, о чем свидетельствует повышение T_4 в приступном периодах, с повышением содержания ТСГ.

Снижение ПТГ в приступном периоде можно объяснить интоксикационным воздействием гипоксического фактора на паращитовидные железы. Увеличение кортизола в приступном периоде заболевания идет, по-видимому, за счет усиленного синтеза кортикостероидов гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессовую ситуацию. Снижение инсулина, выявленное нами при легкой астме, обусловлено наличием у больных компенсаторных механизмов, сдерживающих резкие изменения в организме больного ребенка.

Литература

1. *Андрющенко О. М., Серебряков В. И. и др.* Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у больных бронхиальной астмой и в сочетании с артериальной гипертензией. // Тер. архив – 1995, № 3, с. 41.
2. *Баканов М. И., Юрков Ю. А., Захидов А. В. и др.* Взаимосвязь изменений циклазной системы и содержания некоторых гормонов при бронхиальной астме у детей. // Педиатрия, 1979, № 11, с. 18-21.
3. *Балаболкин И. И., Арсеньева Е. Н., Баканов М. И., Юхтина Н. В.* Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой. // Педиатрия – 1994 - № 3, с. 9-12.
4. *Ландышев Ю. С., Григоренко А. А., Орлова Е. В.* Морфо-функциональное состояние щитовидной железы у больных бронхиальной астмой. // Тер. архив, 1990, № 3, с. 84-90.
5. *Ландышев Ю. С., Григоренко А. А., Марихина Н. С. и др.* Сравнительная оценка влияния различных методов глюкокортикостероидной терапии на гипофизарно-надпочечниковую систему у больных бронхиальной астмой. // Тер. архив, 1993, № 3, с. 43-45.
6. *Юхтина Н. В., Шакина Л. Д., Кучеренко А. Г., Тирси О. Р.* Эндокринная регуляция в патогенезе бронхиальной астмы у детей. // Публикации научного центра здоровья детей РАМН, 2005.