

патогенеза, поисков специфических биомаркеров, но и определения длительности безглютеновых диет для данной категории больных.

**Цель.** Оценить длительность элиминационной безглютеновой диеты у детей с непереносимостью глютена, не связанной с целиакией.

**Методы.** Под нашим наблюдением в течение 2 лет находились 20 детей с непереносимостью глютена, не связанной с целиакией и 20 детей с пищевой аллергией (ПА) к глютену. У всех пациентов было проведено аллергологическое обследование с определением общего IgE и специфических sIgE антител к пшенице, клейковине в сыворотке крови (Immuno Cap). Также у всех пациентов в сыворотке крови определялись антитела классов IgA и IgG к трансглутаминазе, глиадину, эндомизию (ELISA). Для исключения диагноза целиакии детям с непереносимостью глютена, не связанной с целиакией, проводилась эндоскопия тонкой кишки с биопсией. Всем детям назначалась безглютеновая диета на срок 6 мес. с последующим введением глютена и оценкой клинических симптомов.

**Результаты:** Все дети с непереносимостью глютена, не связанной с целиакией, имели отрицательные аллергические тесты и отрицательные серологические тесты по уровням антител классов IgA и IgG к трансглутаминазе, глиадину, эндомизию без наличия морфологических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки по результатам эндоскопии с биопсией. Дети с пищевой аллергией к глютену имели поло-

жительные аллергические тесты и отрицательные аутоиммунные тесты. Все дети обеих групп имели гастроинтестинальные проявления заболевания (диарея, абдоминальная боль, рвота, тошнота, метеоризм, слизь в стуле), 5 детей с пищевой аллергией имели также внекишечные проявления (кожные и потерю веса), 8 детей с непереносимостью глютена имели внекишечные проявления в виде потери массы тела, анемии и нарушений внимания и поведения. У всех пациентов обеих групп был хороший клинический ответ на 6-месячную диету с исключением глютена. Последующее введение глютена привело к возобновлению симптомов у всех больных с непереносимостью глютена, в то время как у 13 (65%) детей с пищевой аллергией сформировалась толерантность к глютену. Через 1 год безглютеновой диеты нагрузка глютенем не вызывала симптомов у всех больных с пищевой аллергией, в то время как только 4 (20%) больных с непереносимостью глютена не имели симптомов. Через 2 года безглютеновая диета с нагрузкой глютенем была эффективна лишь у 9 (45%) пациентов с непереносимостью глютена, что требовало продолжения диеты на более длительные сроки.

**Заключение:** Таким образом, дети с непереносимостью глютена, не связанной с целиакией, по сравнению с детьми, страдающими пищевой аллергией на глютен, нуждаются в более длительной безглютеновой диете, что вероятно связано с иным механизмом развития непереносимости.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ И СОСТОЯНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Лучникова Т.А., Приходько О.Б.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

г. Благовещенск

E-mail: tanechkaluch89@mail.ru

## THE RELATIONSHIP OF NITRIC OXIDE IN EXHALED AIR AND THE CONDITION OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH BRONCHIAL ASTHMA.

T.A. Luchnikova, O.B. Prikhodko

Amur State Medical Academy

Blagoveshchensk

Влияние беременности на течение БА до сих пор остается спорным вопросом и варьирует в широких пределах: улучшение отмечают у 18-69% женщин, ухуд-

шение - у 22-48,6%, отсутствие влияния беременности на течение БА в 27-43% случаев [1,2,3]. Обострения БА в период гестации наблюдаются с частотой от 35%

до 73,5% [3,4,5]. В настоящее время при изучении БА проводится поиск высокочувствительных и специфических маркеров, позволяющих усовершенствовать диагностику развития осложнений на ранних стадиях и улучшить ответ на терапию [5,6]. Особый интерес представляет изучение вопросов, связанных с системным воспалением, развивающимся при данном заболевании, так как БА представляет собой воспаление в бронхиальном дереве, при этом дисфункция эндотелия является участником любого воспалительного процесса [7,8]. Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что активация и/или дисфункция эндотелия имеет основное значение в развитии широкого спектра патологических процессов в сердечно – сосудистой, нервной, эндокринной системах и в системе органов дыхания [9,10].

**Целью исследования** явилось изучение уровня оксида азота при различной степени тяжести и уровня контроля БА во время беременности и его взаимосвязь с вентиляционной функцией легких.

В данном исследовании проводилось измерение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) на аппарате NO Breath (Великобритания) в режиме online в каждом триместре беременности и при каждом обострении БА.

Особенности уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) изучены у 100 больных с аллергической БА в динамике гестационного периода (у 48 – с легкой персистирующей БА, у 41 – со среднетяжелой, у 11 – с тяжелой), а также в зависимости от уровня контроля заболевания и 30 небеременных больных БА, составивших группу сравнения.

В ходе исследования было установлено, что уровень NOex у беременных с БА с различными степенями тяжести и уровнем контроля, в среднем, составил в I триместре –  $36,83 \pm 13,22$  ppb, во II триместре –  $35,14 \pm 12,94$  ppb, в III триместре –  $32,45 \pm 12,31$  ppb. Из приведенных данных следует, что NOex на всем протяжении гестации был достоверно выше границ нормы у взрослых (NOex = 25 ppb) ( $p < 0,05$ ).

Отмечена тенденция к повышению уровня NOex в зависимости от триместра беременности и степени тяжести. При БАЛТ и БАСТ наибольший уровень NOex определялся в I триместре. Это связано с изменением гормонального фона женщины, увеличением уровня провоспалительных цитокинов, нежеланием пациенток принимать базисную противовоспалительную терапию. У пациенток с БАТТ высокий уровень NOex сохранялся на протяжении всей беременности, так как обострения наблюдались на протяжении всей беременности, но все же у некоторых больных с БАТТ удавалось достичь хотя бы частичного контроля заболевания, и к III триместру уровень NOex достоверно снижался по сравнению со

II триместром беременности. Изучен уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в зависимости от уровня контроля БА у пациенток в динамике беременности, так как, согласно последней редакции GINA (2016г.), определяющим в выборе объема необходимой терапии является уровень контроля заболевания. Показатель NOex достоверно зависит от уровня контроля БА. При этом стоит отметить, что при контролируемой БА уровень NOex во всех триместрах приближался к нормальным значениям, что свидетельствует о более легком течении заболевания, отмечаемом беременными. При неконтролируемом течении БА происходит увеличение уровня NOex во II триместре, что диктует необходимость корректировки лечения в этот период гестации. Негативное влияние неконтролируемой БА на развитие плода, особенно в III триместре беременности, усугубляется быстрым созреванием плаценты с формированием хронической плацентарной недостаточности, что приводит к развитию внутриутробной гипоксии и задержке роста плода.

В 48,3% случаев у беременных с аллергической БА выявлено ухудшение динамики течения БА, в 24,1% – улучшение и в 27,6% случаев течение БА в периоде гестации осталось неизменным. Отмечена тесная корреляционная связь между количеством дневных и ночных приступов и уровнем NOex ( $r=0,6$ ,  $p=0,0001$ ). Приверженность к терапии больных БА в целом, а беременных в особенности, оставляет желать лучшего. Прежде всего речь идет о применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). По последним данным, значительная часть беременных, страдающих БА, самостоятельно отказываются от приема или снижают дозу ИГКС [3,4]. При этом у беременных, постоянно принимающих базисную терапию во время беременности, отмечено достоверное снижение уровня NOex ( $p < 0,05$ ). Имеется прямая корреляционная связь между уровнем NOex и ухудшением течения БА у беременных ( $r=0,47$ ,  $p < 0,0001$ ). Литературные данные при сопоставлении NOex и показателей ВФЛ во время беременности противоречивы и не имеют четкой связи влияния друг на друга, в то же время в нашем исследовании у беременных с частично-контролируемым и неконтролируемым течением БА в период обострения выявлена корреляционная связь между следующими показателями: NOex и МОС50 ( $r=-0,44$ ;  $p=0,01$ ) NOex и МОС75 ( $r=-0,39$ ;  $p=0,02$ ); NOex и ОФВ1 ( $r=-0,50$ ;  $p=0,0007$ ).

При межгрупповом анализе показателей ВФЛ и NOex выявлены достоверные различия между всеми показателями при контролируемой и неконтролируемой БА ( $p < 0,001$ ); между показателями частично-контролируемой и неконтролируемой БА – в I триместре беременности – ОФВ1, МОС25 -75, NOex и преиму-

шественным большинством показателей во II и III триместрах ( $p < 0,001$ ).

Для более детального изучения особенностей уровня NOex исследовали ВФЛ методом пикфлоуметрии, с измерением пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение 1-2 недель в динамике беременности, в зависимости от степени тяжести БА и сопоставили его с уровнем NOex. Отмечена сильная корреляционная связь между уровнем NOex и ПСВ в вечернее время у беременных с БАТТ ( $r = -0,72$ ,  $p = 0,02$ ). Так же отмечены корреляционные связи при частично-контролируемой БА между ПСВ как в утренние, так и в вечерние часы и уровнем NOex ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,006$ ;  $r = -0,48$ ,  $p = 0,003$ ) и при неконтролируемой БА и ПСВ в утреннее и вечернее время ( $r = -0,62$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,76$ ,  $p = 0,00002$ ). При корреляционном анализе показателей NOex, ВФЛ и клинического течения БА во время беременности выявлены взаимосвязи между обострениями БА и следующими параметрами: NOex ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,00001$ ), ОФВ1 ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,00006$ ), ОФВ1/ФЖЕЛ ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,001$ ), МОС25 ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,0004$ ), МОС50 ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,000005$ ), МОС75 ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,001$ ), ПОС ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,0008$ ); ухудшением течения БА и NOex ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,000001$ ), ухудшением течения БА и МОС75 ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,00002$ ), наличием отягощенного легочного анамнеза (кроме БА) и МОС75 ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,02$ ).

Выявлены взаимосвязи между показателями ВФЛ, NOex, осложненным течением беременности и заболеваемостью новорожденного: NOex и: ЗРП ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,001$ ), ВУГ ( $r = 0,20$ ,  $p = 0,04$ ), оперативным способом родоразрешения ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,03$ ), массой тела новорожденного ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,003$ ), респираторным дистресс синдромом ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,003$ ); ЖЕЛ и хронической ПН ( $r = -0,2$ ,  $p = 0,04$ ), ЖЕЛ и оперативным способом родоразрешения ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,04$ ); ОФВ1 и ВУГ ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ), оперативным способом родоразрешения ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,04$ ), церебральной ишемией ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,0001$ ).

Таким образом была выявлена зависимость между уровнем NOex и частотой приступов удушья, скоростными показателями ВФЛ может рассматриваться предиктором утяжеления течения БА в гестационном периоде и неблагоприятном влиянии на перинатальные исходы у женщин больных БА.

В целом, улучшение динамики течения БА в гестационном периоде отмечено при: легком контролируемом течении заболевания, аллергической форме БА, хорошей приверженности базисной терапии, уровне NOex < 35 ppb. Ухудшение динамики течения БА в гестационном периоде отмечено при: тяжелой некон-

тролируемой БА, неаллергической форме, отсутствии приверженности базисной терапии, NOex > 40 ppb.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Лучникова, Т.А. Факторы риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы у беременных. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Выпуск 58. – С. 22-25.
2. Лучникова, Т.А. Взаимосвязь уровня контроля бронхиальной астмы и оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных в Амурской области. Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – №4. – С. 20-2
3. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у беременных в зависимости от уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и содержания витамина D в организме // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2016. Вып. 62. С. 35 – 39.
4. Лучникова, Т.А. Перинатальные исходы у беременных с бронхиальной астмой в зависимости от уровня витамина D. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Том 61. – С. 282-283.
5. Лучникова, Т. А. Влияние генетических маркеров эндотелиальной дисфункции на течение бронхиальной астмы во время беременности Российский аллергологический журнал. – 2017. – №1. – С. 78-80.
6. Лучникова, Т.А. Особенности функции внешнего дыхания у беременных больных бронхиальной астмой с позиции уровня контроля заболевания. Аллергология и иммунология. – 2016. – Т.17. – №1. С.34.
7. Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б., Смородина Е.И., Лучникова Т.А. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у беременных и ее влияние на потомство. Амурский медицинский журнал. 2013. № 1 (1). С. 26-28.
8. Цыпленкова, С.Э. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей / С.Э Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий //Пульмонология. – 2007.- №4.- С. 69-78.
9. Лучникова Т.А. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной системы и маркеры эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой во время беременности: автореф. дис. ... к-та. мед. наук. Хабаровск, 2017. 24с.
10. Berkman, N. A. Avital, R. Breuer et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial. Provocation Tests. Thorax -2005. –v.60. – P.383–388.