

На правах рукописи

ГЛАЗОВА Татьяна Геннадьевна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
КЛЕТОК КРОВИ И ЭНДОТЕЛИЯ
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Иваново – 2014

Работа выполнена на кафедре педиатрии и неонатологии института последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Рывкин Аркадий Исаакович

Официальные оппоненты:

Балаболкин Иван Иванович,
член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Института педиатрии им. Г. Н. Сперанского

Зайцева Ольга Витальевна,

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, заведующая кафедрой педиатрии

Марушков Владимир Иванович,

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

Ведущая организация – государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2014 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.027.01 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153012, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Жданова Людмила Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Заболевания респираторного тракта, в частности бронхиальная астма (БА), в настоящее время приобретают важное медико-социальное значение, обусловленное ее высокой распространенностью у детей, а также тенденцией к ее более тяжелому течению.

Актуальность проблемы БА определяется ее персистирующим, нередко тяжелым течением, приводящим при несвоевременной и неадекватной терапии к высокой потребности в стационарной помощи, длительному наблюдению и дорогостоящему лечению. В связи с этим совершенствование мер профилактики, диагностики и лечения этого заболевания приобретает перво-степенное значение (Лаптев Е. В., 2003; GINA, 2006).

В последние годы показано, что цепь иммунологических реакций включает ряд звеньев, которые первоначально не рассматривались в качестве компонентов иммунного ответа (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2012; Алибекова Ж. О., 2011). В патогенезе воспаления при астме принимают участие многие клетки, среди которых наряду с лейкоцитами особое место занимают эритроциты, тромбоциты (Балаболкин И. И., 2006).

Известно, что воспаление – это ответ клеточных элементов крови и сосудистой стенки на патогенный фактор, предназначенный для его устранения. Поэтому клетки крови и эндотелиоциты – самые постоянные и универсальные участники воспаления, которые не только оказывают влияние на проницаемость сосудистого барьера, его тромборезистентность, коагуляционную активность крови, но и координируют кооперативные взаимодействия между активными клетками – эффекторами воспаления (Татарский Б. И., 2004). В рамках этой проблемы особый интерес представляет изучение роли этих клеточных элементов в развитии иммунных реакций, лежащих в основе гиперчувствительности и межклеточных взаимодействий, обуславливающих возникновение и персистирование воспаления в респираторном тракте (Болевич С. Б., 2006).

Несмотря на значительный прогресс в понимании сущности БА, некоторые патогенетические механизмы ее персистенции и тяжелого течения остаются малоисследованными. Отсутствуют также работы, раскрывающие сопряженное участие клеток крови и сосудистого эндотелия с позиций межклеточных коопераций в персистенции аллергического воспаления при БА у детей.

Акцент большинства исследователей смещен в сторону изучения одного из уровней воспалительного процесса. В то же время остаются неясными механизмы межсистемных взаимодействий, определяющих кооперативный ответ клеток крови и эндотелиального звена регуляции системного и регионального кровотока, которые участвуют в поддержании воспалительных

реакций в бронхах (Мишланов В. Ю. и др., 2011; Маланичева Т. Г. и др., 2009; Андрианова Е. Н., 2006; Мозговая Е. В. и др. 2003).

Требуется дальнейшего изучения вопрос о том, какие клеточные элементы являются ведущими в сложной иерархии межклеточных взаимоотношений в процессе клеточных коопераций динамично изменяющегося воспалительного процесса. Представляет интерес верификация участия изучаемых клеток крови и эндотелия в адаптационных и дезадаптационных изменениях при персистировании воспаления и респираторной дисфункции и определение морфофункциональных диагностических критериев периода и степени тяжести БА у детей. Роль этих механизмов в процессе пролонгирования БА до сих пор остается предметом интенсивного исследования.

Мы полагаем, что решение поставленных задач расширит представления о патогенетических механизмах персистирования воспаления в бронхолегочной системе при БА у детей и позволит дополнить терапевтические и диагностические комплексы с учетом выявленных отклонений, что, несомненно, будет способствовать снижению частоты тяжелых форм заболевания и улучшению его прогноза.

Цель научного исследования – раскрыть сопряженное участие клеток крови и сосудистого эндотелия с позиций межклеточных коопераций в персистенции аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей с тем, чтобы научно обосновать и дополнить комплексную программу, включающую диагностические и лечебные мероприятия у этих больных.

Задачи научного исследования

1. Установить закономерности изменений структурно-функциональных параметров клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) в зависимости от периода, тяжести и длительности заболевания.
2. Выявить особенности функциональных изменений эндотелия зависимого звена гемодинамики, связанные с периодом, тяжестью и характером течения заболевания.
3. Провести сопоставительный анализ морфофункционального состояния клеток крови и сосудистого эндотелия с параметрами респираторной функции легких и тяжестью аллергического воспаления для уточнения сопряженности и патогенетической значимости выявленных изменений при бронхиальной астме у детей.
4. Выделить компенсаторно-приспособительные и дезадаптационные изменения при бронхиальной астме у детей с учетом клинико-функционального анализа выявленных изменений и систематизировать их диагностические критерии.
5. Установить информационную значимость изменений морфофункционального профиля клеток крови и эндотелия зависимого звена гемодинамики с учетом периода и степени тяжести заболевания.

6. Научно обосновать дополнения в систему диагностических и лечебных мероприятий при бронхиальной астме у детей, оценить эффективность различных терапевтических подходов к коррекции морфофункциональных нарушений клеток крови и эндотелиальной дисфункции.

Научная новизна исследования

1. Раскрыты общие закономерности структурно-функциональных изменений клеток крови, проявляющиеся дезорганизацией липидного матрикса биомембран и цитоархитектоники, метаболической активацией клеток с повышением функциональной активности. Установлены их взаимосвязи с клинико-функциональными проявлениями респираторной дисфункции, уровнем оксида азота, периодом, тяжестью и длительностью течения заболевания.
2. Показан дисбаланс в системе вазоактивных компонентов, регулирующих эндотелийзависимое звено гемодинамики, характеризующийся разнонаправленными изменениями уровня вазоконстрикторов и вазодилататоров на фоне алтерации эндотелиальной выстилки сосудов.
3. Раскрыты компенсаторно-приспособительные и дезадаптационные изменения клеток крови и структурно-функциональных особенностей сосудистого эндотелия.
4. Определены интегральные взаимосвязи между респираторной активностью легких, структурно-функциональными параметрами клеток крови и эндотелия при бронхиальной астме у детей, что позволило установить функциональные и биохимические маркеры персистирования воспаления в бронхолегочной системе.
5. Систематизированы патогенетические механизмы нарушений клеточно-эндотелиального комплекса у детей с бронхиальной астмой, их роль и место в общих изменениях гомеостаза при данном заболевании.
6. Определена информативная значимость исследуемых параметров для оценки периода и степени тяжести бронхиальной астмы, составлены оценочные формализованные таблицы для верификации периода и степени тяжести бронхиальной астмы.
7. Научно обоснована возможность эффективной коррекции нарушений структурно-функциональных свойств клеток крови и эндотелиальной дисфункции при сочетанном применении ингаляционных кортикостероидов и низкоинтенсивного лазерного излучения у детей с бронхиальной астмой.

Практическая значимость исследования

Предложен комплекс оценочных критериев морфометрических и биохимических характеристик клеток крови и функционального состояния сосудистого эндотелия, характеризующих степень тяжести бронхиальной астмы.

Разработаны формализованные таблицы с определением информационной ценности каждого маркера для диагностики периода и степени тяжести заболевания.

Разработаны дополнения к системе мероприятий, включающие диагностический и лечебный этапы, позволяющие верифицировать период, тяжесть заболевания и дифференцированно подходить к коррекции нарушений параметров клеток крови и эндотелия. Определены наиболее эффективные схемы лечения пациентов с бронхиальной астмой при наличии нарушений структурно-функциональных параметров клеток крови и эндотелиальной дисфункции, включающие комбинированную терапию, сочетающую применение ингаляционных кортикостероидов и низкоинтенсивного лазерного излучения.

Научные положения, выносимые на защиту

Изменения морфофункциональных параметров клеток крови и эндотелия, взаимосвязанные с выраженностью респираторной дисфункции и воспалительного процесса, детерминированные периодом, степенью тяжести и продолжительностью течения бронхиальной астмы, составляют основу межсистемных взаимодействий, определяющих кооперативный ответ клеток крови и эндотелиального звена регуляции системного кровотока.

Последовательность изменений структурно-функциональных параметров клеток крови и эндотелия, их взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания и тяжестью воспаления составляют основу их компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных изменений при бронхиальной астме у детей.

Разработанная система мероприятий, включающая диагностику степени тяжести и периода заболевания, позволяет дифференцировать подходы к терапии детей с бронхиальной астмой с учетом возможности коррекции выявленных нарушений структурно-функциональных параметров клеток крови и эндотелия.

Апробация работы

Результаты работы доложены на Межрегиональной конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Ярославль, 2002), Всероссийских конгрессах «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2002, 2003), II Всероссийском конгрессе по детской аллергологии (Москва, 2003), III, IV, V, VI Российских конгрессах «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2004, 2005, 2006, 2007), XI, XII, XVI Конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2007, 2008, 2012), IV Всероссийском конгрессе по детской аллергологии и иммунологии (Москва, 2011), XIII, XVI, XVII, XXII Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2003, 2006, 2007, 2012), II Съезде детских врачей Ивановской области (Иваново, 2013).

Реализация результатов работы

По результатам выполненных исследований опубликовано 45 научных работ, из которых 12 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Результаты исследований и вытекающие из них рекомендации используются в учебном процессе на кафедрах педиатрии и неонатологии ИПО; поликлинической педиатрии ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, реализованы в работе детского пульмонологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 268 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 356 источников, в том числе 252 отечественных и 104 иностранных. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 42 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация, объем и методы исследования

Для исследования отобрано 375 детей, больных БА, в возрасте от 6 до 14 лет в соответствии с критериями заболевания (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2012). В контрольную группу вошли 35 практически здоровых детей. Возрастной состав основных и контрольной групп был идентичен.

Работа проводилась в детском пульмонологическом отделении ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница».

На первом этапе обследования тщательно изучены данные медико-биологического, социально-гигиенического, респираторного и аллергологического анамнезов, дана оценка состояния больных, динамики клинических симптомов заболевания, функциональных показателей (клинический анализ крови, аллерготесты, кислотно-щелочное состояние, данные функции внешнего дыхания, рентгенограммы). Оценка вентиляционных нарушений осуществлялась с помощью спиро- и пикфлоуметрии. Система мукоцилиарного клиренса у детей изучалась по методу А. С. Власовой (1991).

Для решения клинических задач использована методологическая основа, определяющая объем и алгоритм комплексного обследования, которое включало изучение морфофункциональных параметров клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и сосудистого эндотелия на разных уровнях организации биологических систем: субклеточного, клеточного, органного и системного.

Морфометрические параметры эритроцитов исследовались на гематологическом анализаторе. Определялись количество эритроцитов, средний объем клеток, их диаметр, ширина распределения эритроцитов по объему, показатели насыщенности клеток гемоглобином (МСН, МСНС).

Поверхностная цитоархитектоника эритроцитов изучалась с помощью фазово-контрастной микроскопии (Козинец Г. И., Макарова В. А., 1998).

Эритрокинетические процессы исследовали по интенсивности суточного эритропоэза, гемолиза и средней продолжительности жизни эритроцитов методом созревания ретикулоцитов в единицу времени с последующим математическим расчетом показателей (Мосягина Е. Н., 1969).

Реологические характеристики красных клеток крови определяли по их деформируемости и агрегационной активности. Способность эритроцитов к деформации изучалась фильтрационным методом (Reid H. L. (1976) в модификации Шиляева Р. Р. с др. (1991)). Агрегацию определяли прямым оптическим методом (Chien S. et al., 1967; ICSH, 1988) с последующим расчетом среднего размера агрегата (СРА), показателя агрегации (ПА) и процента неагрегированных эритроцитов (ПНЭ).

Функциональное состояние тромбоцитов оценивалось гистохимическим методом по внутриклеточному содержанию биоаминов – серотонина и катехоламинов (Виноградов С. Ю., Диндяев С. В., 1988) и их агрегационной активности (Шитикова А. С., 1984).

О клеточном метаболизме лейкоцитов судили по активности ферментов: пероксидазы, α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), уровню гликогена в изучаемых клетках. Результаты получены с помощью количественного цитохимического метода (Петричук С. В., 2005).

Фракции фосфолипидов и холестерина в лейкоцитарных мембранах определяли при помощи тонкослойной хроматографии (Ростовцев В. Н., Резник Г. Е., 1982). Микровязкость мембран клеток характеризовало соотношение холестерин/фосфолипиды (ХС/ФЛ).

Интенсивность процессов пероксидации изучали по уровню малонилдильдегида в тромбоцитах и лейкоцитах (Yagi R., 1979); синтеза оксида азота – по содержанию продуктов окисления NO – нитрат- и нитрит-ионов (NO^3 -, NO^2 -) в различных средах: сыворотке крови и кровяных пластинках (Скуп Д., Уэст Д., 1979; Фланаган Р. Дж. и др., 1997).

Параметры, отражающие морфологическую целостность и функциональное состояние эндотелия, оценивались по степени десквамации интимы сосудов, вазоконстрикторному и вазодилатационному потенциалу крови, антитромбогенной и противосвертывающей активности эндотелиальной выстилки сосудов. Количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме определялось по методу J. Hladovec (1978).

Концентрацию эндотелина-1, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена в плазме, а также активность фактора

Виллебранда изучали методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе EL-808 («БИО-ТЕК Instruments Inc.», США). Уровень антитромбина III определяли на приборе «STA Compact» фирмы «Diagnostika Stago».

Концентрацию адениловых кислот в сыворотке: аденозинтрифосфатов (АТФ), аденозиндифосфатов (АДФ), аденозинмонофосфатов (АМФ), величину энергетического заряда устанавливали по методике Л. А. Гузиной и др. (1984), А. Я. Николаева (1989).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ EXCEL версия 7.0, «Statistica – v. 6 for Windows» («StatSoft Inc.», USA).

Рассчитывали следующие показатели: среднюю арифметическую (М), ошибку средней арифметической (m), t-критерий Стьюдента, коэффициенты ранговой корреляции (r). Оценка информативности изучаемых признаков и разработка формализованных информационных таблиц осуществлялась методом Вальда (Гублер Е. В., 1990).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Более половины обследованных (60,80%) были в возрасте 11–14 лет, 39,20% – 6–10 лет: 47% девочек и 53,0% мальчиков. Большинство детей страдали легкой персистирующей (37,6%) и среднетяжелой астмой (31,1%), интермиттирующая БА зарегистрирована у 19,2% больных, тяжелая – у 12,1%. При изучении клинических проявлений БА выявлено, что длительность заболевания у 25,90% пациентов не превышала двух лет, у 25,30% составляла от 3 до 4 лет, у 48,80% от начала заболевания прошло более 5 лет.

Результаты изучения социально-гигиенического, медико-биологического, респираторного и аллергологического анамнеза обследованных подтверждают роль в формировании данной патологии значительного числа эндогенных и экзогенных факторов, наиболее значимыми из которых являлись: отягощенный генеалогический анамнез (у 53,65%); неблагоприятное течение ante-, intra- и неонатального периодов (у 61,85%); пассивное курение (у 51,54%); плохие жилищно-бытовые условия (у 37,11%), прием лекарственных препаратов матерью во время беременности (у 44,44%).

Наиболее характерными изменениями вентиляции являлись отклонения объемных и скоростных показателей, признаки которых у значительного числа больных БА сохранялись и в период медикаментозной ремиссии. Максимальные изменения легочной вентиляции с преобладанием обструкции в дистальных отделах бронхиального дерева выявлены у детей с тяжелой БА и свидетельствовали о персистировании резистентной бронхиальной обструкции (Кочетова Е. В. и др., 2009; Kips J. C., 1999).

Анализ полученных данных показал, что развитие БА сопровождалось нарушением морфофункциональной организации клеток крови, которое было детерминировано периодом и тяжестью течения заболевания. Обострение БА характеризовалось снижением среднего диаметра эритроцита на фоне сохранения в референсном диапазоне значений среднего объема клетки, увеличением коэффициента вариации эритроцитометрической кривой.

Острая фаза заболевания характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) сокращением численности функционально полноценных дискоцитов ($70,1 \pm 1,1\%$), увеличением количества дегенеративных клеток с измененной структурой ($3,4 \pm 0,2\%$), повышением агрегационных свойств красных кровяных телец (ПА – $1,6 \pm 0,03$; СРА – $5,7 \pm 0,02$ усл. ед.; ПНЭ – $67,3 \pm 1,7\%$) и снижением деформируемости эритроцитов ($0,13 \pm 0,002$ усл. ед.).

Отмеченный дисморфизм красных клеток крови свидетельствовал, по-видимому, о глубоких морфофункциональных повреждениях и дестабилизации мембран эритроцитов, непосредственно влияя на их функциональную активность. Морфологически деформированные эритроциты, являясь функционально несостоятельными, по-видимому, обуславливают недостаточную эффективность функционирования адаптивных механизмов эритроцитарной системы, направленных на нивелирование гипоксии и улучшение гемотканевой перфузии.

Анализ пролиферативной активности клеток кроветворной системы выявил преобладание интенсивности гемолиза над эритропозом и снижение средней длительности жизни эритроцитов.

Показатели морфофункционального состояния эритроцитов в периоде обострения были детерминированы тяжестью БА. Легкая астма характеризовалась увеличением дегенеративных форм эритроцитов, стоматоцитов, дискоцитов с «гребнем» и деформирующей способности эритроцитов ($0,17 \pm 0,002$ усл. ед.), направленной на восстановление регионарной гемодинамики и тканевой перфузии, снижая тем самым агрегационную активность эритроцитов.

Выявленное нами преобладание эритропозитической активности крови над гемолизом, на наш взгляд, свидетельствовало о сохранении гемопоэтической функции костного мозга, направленном на поддержание адекватной энергообеспеченности гомеостазиологических превращений в системе эритрона. При среднетяжелом и тяжелом вариантах заболевания отмечено накопление морфологически неполноценных эритроцитов со сниженной деформируемостью и содержанием гемоглобина, а также усиленной агрегационной активностью (ПА – $1,4 \pm 0,01$ и $1,8 \pm 0,03$ усл. ед.; ПНЭ – $72,6 \pm 1,4$ усл. ед. и $66,5 \pm 2,2\%$). По всей видимости, нарушение гемоглобинсинтетических процессов в эритроне и поступление в кровоток качественно неполноценных дезэнергизированных («стрессовых») эритроцитов с пони-

женной резистентностью в результате неэффективного, «экстремального» эритропоэза и ускоренного старения красных клеток крови в связи с повышенной нагрузкой в условиях персистирующей гипоксемии приводило к усиленному разрушению зрелых эритроцитов периферической крови, преобладанию гемолиза над эритропоэзом и существенному уменьшению средней продолжительности жизни эритроцитов.

В ремиссию БА морфологическая неоднородность пула изучаемых клеток сохранялась и была максимально выражена у детей с тяжелой БА. Зарегистрировано повышение количества морфологически измененных клеток (дискоциты с «гребнем» – $3,4 \pm 0,6\%$, стоматоциты – $11,3 \pm 2,0\%$, дискоциты с выростом – $6,2 \pm 0,7\%$), высокие агрегационные свойства эритроцитов (ПА – $1,7 \pm 0,03$ усл. ед.; СРА – $5,8 \pm 0,03$ усл. ед.; ПНЭ – $71,1 \pm 2,1\%$), низкая деформируемость, интенсивное разрушение красных клеток крови на фоне снижения их продукции.

В периоде обострения отмечалось изменение цитохимического статуса лейкоцитарных клеток, о чем свидетельствовало достоверное повышение активности митохондриальных дегидрогеназ (α -ГФДГ – $0,194 \pm 0,004$ усл. ед.; СДГ – $0,165 \pm 0,004$ усл. ед.) в сравнении с контролем (α -ГФДГ – $0,12 \pm 0,008$ усл. ед.; СДГ – $0,104 \pm 0,006$ усл. ед.). В этих условиях ферментативная активность лейкоцитов отражает не только их функциональное состояние, но и показатели энергообеспечения тканей в целом, а также способность к эффективному иммунному ответу (Сухоруков В. С., 2004; Нарциссов Р. П., 1997). В лимфоцитах происходило снижение уровня гликогена, обусловленное, по видимому, высокой функциональной активностью этого пула клеток.

Доминирующее значение метаболической роли СДГ в митохондриях определяет ее более выраженную активацию в сравнении с α -ГФДГ и, вероятно, свидетельствует об активации митохондриальной дыхательной цепи, сопряженной с усилением процессов биологического окисления, интенсивным потреблением энергии, что требует увеличения скорости общего пути внутриклеточного метаболизма, приводящего к интенсивному расходованию АТФ и высокому риску снижения энергетического потенциала клеток. В свою очередь усиление потребления АТФ определяет повышение эффективности дыхания и фосфорилирования в митохондриях (дыхательный контроль), о чем свидетельствовал высокий энергетический заряд ($0,82 \pm 0,03$ ед.) в периоде обострения, несмотря на тенденцию к снижению концентрации АТФ и повышение уровня АМФ в сравнении с контролем.

В острую фазу заболевания регистрировалось увеличение коэффициента ХС/ФЛ лейкоцитов. Дисбаланс соотношения ХС/ФЛ в мембранах лейкоцитов может трансформировать обмен мембранных фосфолипидов в сторону увеличения образования липидных медиаторов воспаления, поддерживающих воспалительный процесс в респираторном тракте.

Выраженность и направленность изучаемых показателей находились в прямой зависимости от тяжести БА. Так, наибольшая степень дестабилизации цитомембранных процессов, в первую очередь перекисного окисления липидов, зарегистрирована при тяжелом варианте заболевания. На фоне двукратного снижения активности пероксидазы ($0,156 \pm 0,012$ усл. ед.) отмечалось значительное возрастание уровня МДА ($5,56 \pm 0,111$ нм/мл) в сравнении с легкой ($5,16 \pm 0,141$ нм/мл) и среднетяжелой астмой ($5,21 \pm 0,138$ нм/мл). Зарегистрировано максимальное увеличение активности СДГ ($0,189 \pm 0,007$ усл. ед.), которая, локализуясь исключительно в митохондриях, отражает работу митохондриальной дыхательной цепи, и ее активация свидетельствует о высокой интенсивности ферментативных реакций всего митохондриального кластера клетки (Петричук С. В., 2005). Жесткость мембран всех лейкоцитарных клеток при тяжелой астме также достигала максимальных значений.

Подобная направленность регистрировалась и в зависимости от давности заболевания. Наиболее выраженные изменения структурно-метаболических свойств лейкоцитов отмечались у детей при длительности заболевания более 5 лет. В этой группе на фоне достоверного ($p < 0,05$) снижения активности митохондриальных ферментов (СДГ – $0,081 \pm 0,005$ усл. ед., α -ГФДГ – $0,101 \pm 0,006$ усл. ед.) отмечено возрастание коэффициента ХС/ФЛ всех лейкоцитарных клеток, что потенцирует дисфункцию мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток, нарушение ионного транспорта и неполноценность развития иммунного ответа (Новицкий В. В. и др., 2004; Dumas D. et al., 1997).

Указанные сдвиги свидетельствовали о высокой скорости внутриклеточного метаболизма в лейкоцитарной системе и значительном риске перенапряжения и истощения энергообеспечивающих систем клетки в условиях нарастающей гипоксии. Несмотря на то что лимфоцитарные клетки относительно богаты окислительно-восстановительными ферментами и обладают преимущественно аэробным типом обмена, они являются чувствительными предикторами гемотканевой гипоксии.

Затяжной характер обострения характеризовался снижением активности СДГ и повышением α -ГФДГ, что свидетельствовало о снижении сукцинатзависимого дыхания в митохондриях, одного из основных компенсаторных метаболических путей при гипоксии. Этот процесс сопровождался пониженным выходом энергетического продукта в форме АТФ, отражая снижение интенсивности аэробного и усиление анаэробного окисления, являясь, по-видимому, адаптивной реакцией лейкоцитов к кислородной недостаточности (Скворцова В. И. и др., 2007; Кузьмичева Л. В. и др., 2007).

Сохраняющееся повышение уровня МДА в фазу ремиссии ($5,212 \pm 0,156$ нм/мл) указывает на замедленную нормализацию внутриклеточных биохимических процессов по сравнению с улучшением клинической симп-

томатики и является структурной базой повышенного потенциального риска развития воспаления даже при минимальном воздействии патологических агентов. Нормализации жесткости мембран в ремиссию заболевания также не происходило. Энергетическая активность основного гликолитического митохондриального фермента α -ГФДГ нормализовалась медленнее, чем СДГ, и не достигала контрольных значений.

Сохранение интенсивного энергетического обмена на клеточном уровне в этот период заболевания отражает высокую напряженность метаболизма в иммунокомпетентных клетках у детей, находящихся в межприступном периоде и готовых дать обострение (Лукьянов Л. Д., 2008; Петричук Л. П., 2007).

Тяжелая астма, аналогично острому периоду, сопровождалась наиболее выраженными изменениями изучаемых лейкоцитарных параметров. Наряду со сниженной активностью пероксидазы ($0,201 \pm 0,012$ усл. ед.) и повышенной концентрацией МДА в нейтрофилах ($5,01 \pm 0,132$ нм/мл) активность дегидрогеназ удерживалась на достаточно высоком уровне.

Нами показано, что в острый период заболевания у детей с БА выявляются изменения морфофункциональной стабильности тромбоцитов: активация перекисного окисления липидов (МДА – $2,80 \pm 0,08$ нмоль/мл), повышение коэффициента ХС/ФЛ мембран ($2,7 \pm 0,4$ усл. ед.), содержания в кровяных пластинках биоаминов: серотонина ($3,32 \pm 0,04$ усл. ед.), катехоламинов ($2,28 \pm 0,14$ усл. ед.) и ускорение их агрегации ($3,65 \pm 0,20$ с).

В результате активации тромбоцитов, выделения БАВ, формирования тромбоцитарных агрегатов усиливается сосудистая проницаемость и нарушается целостность стенки сосудов, что обуславливает развитие вазоконстрикции и, как следствие, уменьшение вентиляции.

При обострении легкой БА отмечено уменьшение удельного веса фосфолипидов в кровяных пластинках (ОФЛ – $32,44 \pm 1,1\%$). По мере увеличения активности воспалительного процесса нами отмечено нарастание гиперагрегационного синдрома и накопление серотонина и катехоламинов в клетках ($3,21 \pm 0,07$ и $1,92 \pm 0,06$ усл. ед.).

При обострении тяжелой БА усиление липоперекисных процессов в кровяных пластинках, лабильность структуры их мембран, увеличение содержания биоаминов и агрегации тромбоцитов достигали максимальных значений. Длительность заболевания более 5 лет также определяла наибольшую степень нарушений структурно-функциональных свойств тромбоцитов в сравнении с детьми, страдающими БА в течение 1–2 лет.

В фазе ремиссии изменения функциональных параметров: уровня МДА ($2,32 \pm 0,06$ нмоль/мл), нитрат-ионов ($0,49 \pm 0,02$ ммоль/л), серотонина ($2,43 \pm 0,06$ усл. ед.), катехоламинов ($1,44 \pm 0,06$ усл. ед.), коэффициента ХС/ФЛ ($1,8 \pm 0,1$ усл. ед.), скорости агрегации ($6,42 \pm 0,15$ с) – не достигали контрольных значений

В периоде ремиссии у детей с легкой персистирующей астмой регистрировался повышенный уровень МДА, серотонина в тромбоцитах и активации агрегации пластинок. В ремиссию среднетяжелой БА отклонения тромбоцитарных функций также имели место, за исключением содержания катехоламинов, уровень которых нормализовался. При тяжелой БА сохранялась высокая активность липоперекисных процессов в тромбоцитах, усиление накопления в них NO^{3-} , биоаминов, ригидность биомембран и ускоренная агрегация пластинок.

В периоде обострения БА нами выявлено изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток, о чем свидетельствовало нарушение их структуры и уровня медиаторов, синтезирующихся в эндотелии: повышение уровня эндотелина-1 ($1,3 \pm 0,02$ фм.), нитритов ($0,054 \pm 0,001$ ммоль/л), t-PA ($18,38 \pm 1,1$ нг/мл), ФВ ($185,4 \pm 21,2\%$), ингибитора активатора плазминогена ($8,29 \pm 2,1$ Ед./мл) и снижение уровня антитромбина III на фоне альтерации интимы сосудов и циркуляции высоких титров деквамированных эндотелиоцитов.

Максимальная степень десквамации эндотелия, активности фактора Виллебранда, синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: эндотелина-1, оксида азота и снижения выработки сосудистой стенкой антитромбина III, объективно отражающих степень альтерации эндотелия и, как следствие, высокий риск интрамурального или внутрисосудистого тромбоза, отмечена у больных с тяжелой астмой. Одной из основных причин активации фактора Виллебранда является деструкция эндотелиальных клеток и, вероятно, субэндотелия (основного его депо), что имеет значение не только для оценки степени нарушения его функции как предиктора эндотелиальной дисфункции, но и для определения тяжести и распространенности повреждения интимы сосудов в целом (Насонов Е. Л., Баранов А. А., 1998).

При длительности заболевания более 5 лет выраженная десквамация эндотелия ($17,09 \pm 1,2 \times 10^4/\text{л}$) сопровождалась интенсификацией эндотелийзависимого звена гемостаза – активацией фактора Виллебранда, ингибитора плазминогена ($17,4 \pm 1,4$ ЕД/мл), депрессией синтеза активаторов плазминогена ($3,2 \pm 0,5$ нг/мл) и антитромбина III, отражая, возможно, перенапряжение функциональных возможностей системы и последующее их истощение вследствие предшествующей длительной активации в условиях персистирования аллергического воспаления. Эндотелиальная дисфункция усугублялась накоплением в циркуляции эндотелина-1 ($1,2 \pm 0,04$ фм.) и высоким вазоконстрикторным потенциалом крови.

При достижении контроля заболевания исследуемые показатели при среднетяжелом и тяжелом вариантах БА не достигали референсных значений.

У больных со среднетяжелой астмой сохранялись интенсивная дезэндотелизация интимы сосудов и активация фактора Виллебранда на фоне выравнивания содержания эндотелина-1.

При тяжелой БА исследуемые показатели также не достигали контрольных значений: удерживалась повышенная десквамация интимы сосудов ($20,6 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$), сопряженная с высоким вазоконстрикторным потенциалом крови, обусловленным гиперпродукцией эндотелина-1, сниженной плазминовой активностью за счет уменьшения продукции сосудистой стенкой активатора плазминогена и увеличения секреции его ингибитора. Сопряженное повышение активности фактора Виллебранда и вовлечение в патологический процесс сложных многофакторных реакций эндотелийзависимого звена гемостаза и стимуляции фибрино- и тромбосинтеза сохранялись даже при отсутствии клинических проявлений заболевания.

При выяснении межсистемных функциональных взаимосвязей между изучаемыми показателями при БА мы отметили, что в динамике и по мере утяжеления процесса происходит образование одних связей и исчезновение других, подчеркивающее динамизм патологического процесса.

Зарегистрированы многообразные взаимозависимости между параметрами респираторной функции легких, активностью воспаления, структурно-функциональными параметрами клеток крови и эндотелия у детей с БА, количество, выраженность и направленность которых зависели от периода и тяжести патологического процесса.

Так, в периоде обострения легкой астмы обращали на себя внимание большое количество положительных корреляций между объемом форсированного выдоха (ОФВ1), являющегося одним из критериев тяжести БА, интенсивностью гемолиза ($r = +0,6$), отрицательные – с интенсивностью эритропоэза ($r = -0,3$) и показателем деформируемости ($r = -0,34$).

Уменьшение бронхиальной проходимости сопровождалось снижением активности пероксидазы ($r = +0,5$) и жесткости мембран лимфоцитов ($r = +0,9$), нарастанием активности митохондриальных энзимов ($r = -0,4$; $r = -0,5$) и процессов липопероксидации мембранных липидов ($r = -0,6$). Бронхиальная проходимость при легкой астме напрямую зависела от времени агрегации тромбоцитов, уровня фосфолипидов в их мембранах и обратно – от уровня биоаминов, нитрат-ионов в кровяных пластинках.

При обострении среднетяжелой астмы сохранялись взаимосвязи ОФВ1 с уровнем дегенеративных форм эритроцитов ($r = -0,7$), а также появлялись новые обратные зависимости с анизоцитозом ($r = -0,7$), концентрацией патологических форм эритроцитов (стоматоцитов – $r = -0,5$; эхиноцитов – $r = -0,4$), агрегации клеток ($r = -0,8$) и прямые корреляции с процентом неагрегированных эритроцитов ($r = +0,4$), содержанием дискоцитов ($r = +0,5$), средней длительностью жизни красных кровяных телец ($r = +0,5$). Изменение вектора направленности связи респираторной функции с показателями деформируемости красных клеток крови ($r = +0,8$), интенсивностью эритропоэза ($r = +0,4$) и гемолиза ($r = -0,7$) свидетельствовало о накоплении в цирку-

ляции эритроцитов с измененной морфологией, сниженными деформируемыми свойствами и резистентностью, высоким агрегационным потенциалом, который значительно возрастал параллельно активности воспаления и углубления обструктивных нарушений.

У детей этой группы функциональные взаимосвязи параметров бронхиальной проходимости и активности лейкоцитарных дегидрогеназ: пероксидазы ($r = +0,5$), α -ГФДГ ($r = -0,5$) – сохранялись, а сукцинатдегидрогеназы и активности перекисного окисления липидов – усиливались ($r = -0,7$ и $r = -0,7$ соответственно). Меняла свою направленность взаимосвязь с показателем жесткости мембран (ХС/ФЛ) лимфоцитов ($r = -0,7$), что, как мы полагаем, свидетельствовало о напряженном метаболизме мембранных липидов в условиях гипоксии, усугубляя диспропорцию мембранной citoархитектоники в условиях повышенной текучести биомембран клеток (Кузмичева Л. В., 2005). Появлялись отрицательные корреляции с параметрами жесткости мембран нейтрофилов ($r = -0,7$) и мононуклеаров ($r = -0,5$).

Снижение мембранной пластичности лейкоцитов у них находилось в прямой зависимости от активности митохондриальных дегидрогеназ: α -ГФДГ и СДГ и в обратной – от концентрации гликогена.

При среднетяжелом варианте заболевания также выявлялись отрицательные связи мукоцилиарного клиренса с активностью пероксидазы ($r = -0,56$) и положительные – с маркером перекисаации липидов – МДА ($r = +0,59$) и коэффициентом ХС/ФЛ лейкоцитов ($r = +0,38$). Наконец, при тяжелой астме на цилиарную активность оказывали значительное влияние процессы нарушения окислительного гомеостаза – снижение активности пероксидазы ($r = -0,91$) и накопление МДА ($r = +0,91$). Усиливалась взаимосвязь мукоцилиарного клиренса с активностью ферментов каскада продукции АТФ, что свидетельствовало о напряженной, но непродуктивной работе ресничек цилиарного эпителия и формировании у больных тяжелой астмой энергодинамической недостаточности.

У детей с тяжелой БА появлялись положительные корреляции маркера тяжести бронхиальной обструкции и морфометрических показателей красных клеток крови (среднего диаметра эритроцитов, их среднего объема и содержания гемоглобина в эритроците) ($r = +0,6$; $r = +0,5$ и $r = +0,4$ соответственно). При тяжелом варианте БА исчезали взаимосвязи параметров проходимости бронхов с активностью эритропоэза, что подтверждает дезадаптивный характер изменений в системе эритрона.

Результаты настоящего исследования показали взаимосвязь структурно-функциональных изменений клеток крови и эндотелия от особенностей течения патологического процесса, периода, проходимости бронхиального дерева, длительности заболевания, что свидетельствует об участии в патогенетических механизмах персистирования воспаления при БА нарушений морфофункционального статуса клеток крови и эндотелиальной дисфункции.

Многообразие отмеченных сдвигов, связанных с участием клеток в поддержании респираторной дисфункции и аллергического воспаления в бронхолегочной системе, позволило нам выделить адаптационные и дезадаптационные изменения, предпринять попытку определить характер этих реакций, комбинацию и порядок развертывания их в динамике патологического процесса, а также предложить схему кооперативного участия клеток в персистировании аллергического воспаления и регуляции бронхиальной реактивности.

Для оценки вариантов адаптации мы руководствовались следующими признаками: функциональной значимостью изучаемых параметров структуры и функции клеток крови и эндотелия, статистической значимостью их количественных различий, характером и направленностью корреляционных связей исследуемых морфофункциональных характеристик с критериями, отражающими активность воспалительного процесса и респираторную функцию, отвечающую за кислородную обеспеченность организма.

Анализ полученных данных показал, что с нарастанием тяжести заболевания изменения функциональной активности эритроцитов усугублялись, возрастала напряженность компенсаторных механизмов.

У детей в периоде обострения легкой астмы компенсаторно-приспособительные сдвиги характеризовались сохранением высокой функциональной способности эритроцитов к деформации, преобладанием эритропоэза над гемолизом. По-видимому, при легкой астме в условиях умеренного снижения бронхиальной проходимости и кратковременной гипоксии отмеченное нами компенсаторное напряжение эритропоэтической активности крови свидетельствовало о достаточно высоком уровне функционального резерва эритропоэза, направленного на поддержание эффективного энергообеспечения метаболических превращений в системе эритрона. Это подтверждалось наличием тесных функциональных взаимосвязей эритрокинетических и респираторных показателей проходимости бронхов. По мере утяжеления воспаления происходило фазовое изменение направленности эритрокинетики – увеличение интенсивности гемолиза и снижение эритропоэза при сокращении длительности жизни красных клеток крови, приобретающее дезадаптационный характер. Анализ функциональных взаимосвязей кинетики эритроцитов с активностью воспаления и бронхиальной проходимостью выявил преобладающее влияние на интенсивность эритропоэза вентиляционно-респираторных нарушений, а на гемолиз – активности воспалительного процесса. Это, по-видимому, свидетельствует о существовании триггерных механизмов, запускающих преждевременную гибель красных клеток крови в условиях персистирующего аллергического воспаления.

Повышение деформирующей способности эритроцитов при легких формах заболевания отражает реакции компенсации, направленные, на наш взгляд, на сохранение эффективной региональной гемодинамики и тканевой

перфузии, снижая агрегационный потенциал крови. При усилении воспалительного процесса в респираторном тракте происходит накопление в циркулирующей крови эритроцитов с измененной морфологией, сниженными деформирующими свойствами и резистентностью, высокими агрегационным потенциалом, который значительно возрастает по мере углубления obstructивных нарушений и активности воспаления, что рассматривается нами как срыв компенсаторного напряжения микрогемореологической системы при тяжелых формах заболевания. Прогрессирующий дисбаланс регуляторных систем и недостаточная эффективность гемотканевой перфузии являются патогенетической основой нарушений транскапиллярного и гемотканевого обмена, по всей видимости, определяя тяжесть течения заболевания.

В ремиссию среднетяжелой и тяжелой БА сохранение анизоцитоза свидетельствовало об ускоренной работе костно-мозгового кроветворения и, как мы полагаем, указывало на сохранение напряженности приспособительных механизмов, обеспечивающих адекватное функционирование кислородтранспортных систем организма.

В условиях формирования эритроцитарных агрегатов происходит компенсаторный сброс крови через артериовеноулярные шунты, обеспечивающий, с одной стороны, непрерывность кровотока в условиях патологической агрегации эритроцитов, а с другой – запустевание терминального капиллярного русла и снижение тканевой перфузии. Указанные обстоятельства могут потенцировать нарушение метаболического и гемодинамического гомеостаза с последующим ремоделированием в бронхолегочной системе, которое замыкает патологический порочный круг, влекущий за собой еще более значительные нарушения как транскапиллярного, так и тканевого обмена.

В отличие от эритроцитов, лейкоцитарные клетки изменяют интенсивность метаболических реакций лишь при выраженной степени активности воспалительного процесса. Так, повышение активности α -ГФДГ и СДГ при среднетяжелой и тяжелой астме свидетельствует о высокой интенсивности гликолитического превращения глюкозы, связанного с необходимостью энергетического обеспечения обменных реакций в активированных лейкоцитах. Эти изменения активности митохондриальных дегидрогеназ можно рассматривать как проявление компенсаторно-приспособительных механизмов, обусловленных необходимостью энергетического обеспечения обмена веществ и функциональных свойств лейкоцитов в изменяющихся условиях гомеостаза.

Наряду с этим уменьшение бронхиальной проходимости и гипоксия сопровождалась снижением активности пероксидазы, накоплением продуктов перекисного окисления липидов и увеличением жесткости мембран лейкоцитов. Интенсификация ПОЛ, повышение ригидности мембран, усиливают чувствительность клеток к цитолитическому действию активационного апоптоза лимфоцитов (Караулов А. В., Самойлова Н. Е., 2007) и способствуют генера-

ции слабодифференцированных лимфоцитарных клеток со сниженными функциональными возможностями, обеспечивающими пролонгацию воспаления в респираторном тракте, уменьшая скорость воздухопотока в дыхательных путях и замыкая патологический порочный круг (Караулов А. В., Самойлова Н. Е., 2007; Hodege S. J., Hodege D. L. et al., 2003).

В условиях нарастающей гипоксии и гиперпродукции NO^{3-} напряженный метаболизм мембранных липидов усугубляет их диспропорцию, благоприятствует усилению процессов ПОЛ и дестабилизации мембран, нарушению мембранной проницаемости, выделению биологически активных аминов и тканевым повреждениям, усугублению местного воспаления, сопровождающегося дефектами мембрано-рецепторного комплекса, изменением β_2 -адренергической рецепции клеток, гиперреактивностью бронхов и их обструкцией (Федосеев Г. Б., 1995; Чучалин А. Г., 2005; Кузмичева Л. В., 2005). Таким образом, активация ПОЛ ведет к глубоким нарушениям мембранной архитектоники, изменению физико-химических свойств липидного матрикса: снижению текучести и повышению его ригидности, что закономерно приводит к изменению внутриклеточного метаболизма и межклеточных лейкоцитарных взаимодействий.

При тяжелой астме можно выделить максимальное количество сопряженных связей метаболизма лейкоцитов с активностью аллергического воспаления, отражающих активное участие этих клеток в поддержании всех патогенетических звеньев воспалительного процесса. Однако определить, насколько эффективно участие описанных метаболических сдвигов в патогенетических и саногенетических механизмах заболевания, однозначно весьма сложно. Учитывая максимальную выраженность воспалительного процесса, пролонгированный характер выявленных изменений в периоде ремиссии, можно все-таки с большей долей уверенности говорить о срыве компенсаторного напряжения механизмов защиты и преобладании в указанных сдвигах факторов дезадаптации.

Анализ функциональной активности тромбоцитов выявил высокую степень участия этих клеток на всех этапах воспалительного процесса. У детей с легкой астмой пул изучаемых клеток находился в состоянии значительной функциональной активации. Накопление продуктов ПОЛ в тромбоцитах, изменение жесткости их мембран и трансмембранной проницаемости для биологических аминов (серотонина, катехоламинов) способствуют перестройке структурно-функциональных параметров цитоплазматических мембран тромбоцитов, которые не достигают пороговых величин, повышающих агрегационный потенциал тромбоцитов. Это позволяет нам расценивать морфологическую перестройку мембран кровяных пластинок в качестве компенсаторной реакции, нивелирующей чрезмерную активацию процессов липопероксидации, направленной на предотвращение нарушения структурной целостности кровяных пластинок и их функциональной активности.

Прогрессирование воспалительного процесса сопровождается накоплением в клетках высокотоксичных продуктов ПОЛ, перестройкой липидного окружения с преобладанием холестерина, изменением жесткости мембран тромбоцитов и накоплением в них биологических аминов, что влечет за собой гиперагрегацию кровяных пластинок и гиперпродукцию NO, усугубляющих выраженность хронического аллергического воспаления, отражая дезадаптивный характер выявленных отклонений. По всей видимости, избыточные концентрации оксида азота в условиях активации перекисного окисления липидов приобретают мембранотоксическое действие, еще в большей степени дестабилизируя мембраны, в том числе лизосомальные, приводя к тканевым повреждениям, усугублению воспаления, гиперреактивности бронхов и их обструкции.

Иммунное воспаление даже при минимальной активности сопровождается повреждением интимы сосудов и дисфункцией в системе эндотелийзависимого синтеза оксида азота, являющегося, с одной стороны, биологическим маркером аллергического воспаления и определяющим его активность, а с другой – фактором эндотелиальной релаксации, компенсирующим вазоспазм.

Активация воспаления сопровождалась повышением вазопрессорного потенциала крови за счет гиперпродукции эндотелина-1, поступлением в кровотоки у больных среднетяжелой астмой повышенных концентраций тканевого активатора плазминогена (t-РА), активацией плазминовой эндотелийзависимой (фибринолитической) системы в условиях гипоксии за счет интенсивного выброса в кровеносное русло индуктора плазминогена. Сопряженная с респираторными нарушениями и глубиной воспаления активация плазминовой системы отражает включение компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на предотвращение сдвигов микрогемодинамики и растворение тромбоцитарно-фибриновых агрегатов, интенсивно образующихся при нарушении целостности интимы сосудов и антитромбогенной способности эндотелия в результате снижения способности стенки сосудов к выработке антитромбина III.

Параллельно углублению воспалительных изменений в респираторном тракте на фоне усиливающейся альтерации интимы сосудов происходит лавинообразная активация эндотелийзависимого фактора гемостаза – фактора Виллебранда, который служит индикатором повреждения эндотелия, инициируя внешний путь активации тромбина и вовлечение в патологический процесс непосредственных участников гемокоагуляционного каскада – тромбоцитов, ускоренная агрегация которых и развивающаяся при этом реакция высвобождения из них биоаминов (серотонина, гистамина, катехоламинов), как мы полагаем, приводит к развитию ангиоспазма, повышению внутрисосудистой проницаемости и может усугублять имеющиеся нарушения эндотелиального гомеостатического баланса.

Усугубляли имеющиеся нарушения разнонаправленные изменения активности плазминовой системы. Снижение синтеза противосвертывающих медиаторов, по нашему мнению, указывает на уменьшение чувствительности эндотелия в условиях хронического дефицита кислорода к гипоксическим стимулам, приводящим к выбросу в кровоток из сосудистой стенки плазминогена и повышению уровня общего фибринолиза, характерного для интактного эндотелия.

При выделении из активированных клеток биологически активных веществ, эндотелина и провоспалительных медиаторов в участках легких со сниженным кровотоком возможно развитие бронхоконстрикции с последующим ремоделированием бронхов, что, по нашему убеждению, может служить основой персистирующего течения патологического процесса.

Сохранение в периоде медикаментозной ремиссии признаков эндотелиальной дисфункции: усиленной десквамации интимы сосудов, высокого вазоконстрикторного потенциала и сниженной плазминовой активности крови, сопряженных с выраженностью воспаления, позволило нам отнести указанные изменения к дезадаптационным и трактовать их как один из патогенетических механизмов персистирования хронического воспаления в бронхолегочной системе.

Изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток при среднетяжелой и тяжелой астме характеризуется закономерным усилением их адгезивных свойств, рекрутированием и локальным скоплением лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в очаге воспаления, возрастанием прокоагулянтной активности крови и запуском цитокинового каскада, являющихся узловыми моментами иммунного воспаления, отражающими преобладание дезадаптационных реакций и пролонгирующими патологический процесс в респираторном тракте.

Для диагностики БА очевидна важность выявления интегральных факторов, способствующих более точной верификации периода и тяжести заболевания. Такую возможность дают разработанные нами на основе метода последовательного анализа Вальда формализованные таблицы комплексной оценки степени тяжести БА у детей.

Наиболее информативными диагностическими признаками тяжести заболевания наряду с общепринятыми критериями являются: время агрегации тромбоцитов, уровень активатора плазминогена, циркулирующих эндотелиоцитов, эндотелина-1, активность фактора Виллебранда и СДГ в лейкоцитах.

Нами изучена эффективность различных терапевтических комплексов БА у детей с включением в базисную терапию низкоинтенсивного инфракрасного излучения. Пациенты первой группы (13 детей с БА) в качестве базисной терапии получали ингаляционный кортикостероид будесонид в умеренных дозах (стандартная терапия) и β_2 -агонист короткого действия. Вторую группу составили дети, получавшие комбинированный препарат, содержащий ИКС, будесонид и пролонгированный β_2 -агонист формотерол

(комбинированная терапия). Третья группа представлена пациентами, в комплекс лечения которых наряду со стандартной терапией (ИКС – будесонид и β_2 -агонист короткого действия) было включено низкоинтенсивное инфракрасное излучение в импульсном режиме. Курс лечения – 10 сеансов. Выбор этого метода продиктован, прежде всего, противовоспалительным действием, влиянием на клеточные мембраны, функцию внутриклеточных ферментов, состояние системы микроциркуляции и гемостаз низкоинтенсивного лазерного излучения.

Клиническое обследование проводили ежедневно, определяя клинический индекс (КИ). Комплекс лабораторно-инструментального обследования осуществлялся перед началом терапии, затем через две, три и четыре недели лечения.

Симптомы обострения быстрее ликвидировались у детей второй и третьей групп, у которых на 4-й день отмечалось более значительное (на 30%) снижение КИ, чем у пациентов первой группы, и более быстрое выравнивание основных характеристик бронхиальной проходимости.

Позитивные изменения морфометрических эритроцитарных показателей отмечены нами у пациентов всех наблюдаемых групп. Однако наибольшее увеличение показателя деформируемости эритроцитов и уменьшение анизоцитоза отмечено у детей на фоне лазеротерапии. Нормализация содержания морфологически измененных клеток зарегистрирована нами лишь у детей третьей группы через 4 недели наблюдения. Показатель агрегации эритроцитов в первой и второй группах был на 16% выше, чем в третьей. Таким образом, ни один из видов базисной терапии (первая и вторая группы) не приводил к полному восстановлению морфофункционального статуса красных клеток крови. Наиболее выраженные положительные изменения свойств лейкоцитов были получены у детей второй группы. Отмечалось повышение активности пероксидазы, снижение α -ГФДГ и СДГ на фоне сохранения высокого значения ХС/ФЛ лимфоцитов.

У детей второй и третьей групп агрегационная активность тромбоцитов, уровень МДА и NO^{3-} в кровяных пластинках также быстрее выравнивались в сравнении с первой группой. Итогом нормализации эритроцитарных и тромбоцитарных параметров у этих пациентов явилось восстановление эндотелийзависимых характеристик (эндотелина-1 и циркулирующих эндотелиоцитов).

Таким образом, проведенное нами исследование позволило раскрыть сопряженное участие клеток крови и сосудистого эндотелия с позиций межклеточных коопераций в реализации персистирующего аллергического воспаления в респираторном тракте, установить их взаимосвязь, обосновать и дополнить комплекс диагностических и лечебных мероприятий, показать эффективность применения комбинированной терапии и сочетанного применения ингаляционных кортикостероидов с низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением у детей с БА.



Патогенетические механизмы участия клеток крови и эндотелия в персистировании аллергического воспаления и респираторной дисфункции у детей с бронхиальной астмой

ВЫВОДЫ

1. Развитие бронхиальной астмы характеризуется разнонаправленными изменениями морфофункционального профиля эритроцитов, детерминированными периодом и тяжестью заболевания. Обострение заболевания сопровождается морфологической дезорганизацией красных клеток крови в виде микроцитоза, сфероуляции, измененной клеточной архитектоники и накопления патологических форм клеток, сниженной деформируемостью, повышенной агрегацией, нарушением эритрокинетического равновесия. В ремиссию бронхиальной астмы сохранение морфологической неоднородности эритроцитарного пула, гиперагрегационного синдрома и нарушенных процессов эритрокинетики, наиболее значимых у пациентов с тяжелым течением заболевания, способствуют пролонгированию патологического процесса в респираторном тракте.
2. При бронхиальной астме имеет место нарушение метаболических, структурно-функциональных свойств лейкоцитов, детерминированных периодом и тяжестью патологического процесса, важнейшими из которых являются: повышение активности дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы), жесткости мембран и концентрации малонового диальдегида, снижение активности пероксидазы и уровня гликогена в лимфоцитах. Максимально выраженные отклонения регистрируются у детей с тяжелой астмой и длительностью заболевания более 5 лет.
3. Обострение бронхиальной астмы сопровождается изменениями морфофункциональных свойств тромбоцитов: увеличением агрегационной активности, внутриклеточного содержания биоаминов (катехоламинов и серотонина), нитрат-ионов, процессов липопероксидации в кровяных пластинках и жесткости тромбоцитарных биомембран. Отмеченные изменения зависят от степени тяжести и периода заболевания; при тяжелом течении и стаже заболевания более 5 лет пул изучаемых клеток находился в состоянии максимальной активации.
4. Изменение функционального состояния эндотелия зависит от периода и тяжести бронхиальной астмы. При обострении заболевания имеют место усиленная десквамация интимы сосудов, активация фактора Виллебранда, нарушение синтеза эндотелийзависимых вазорегулирующих медиаторов: повышение уровня эндотелина-1, нитрит-ионов, тканевого активатора плазминогена на фоне сниженной антитромбогенной активности сосудистой стенки и синтеза ингибитора плазминогена, максимально выраженные при тяжелой астме.

5. Наличие взаимосвязей эндотелиальной дисфункции (альтерация интимы сосудов, высокий вазоспастический потенциал крови, сниженная антитромбогенная активность сосудов), структурно-функциональных отклонений клеток крови с респираторной активностью легких и маркером аллергического воспаления подтверждает патогенетическую роль выявленных отклонений в регуляции бронхиальной гиперреактивности и персистировании воспаления в респираторном тракте.
6. Характер изменений структурно-функциональных параметров клеток крови и эндотелия свидетельствует о том, что часть из них носит компенсаторно-приспособительный характер, а часть – дезадаптационный. К компенсаторно-приспособительным можно отнести: сферуляцию эритроцитов, повышение интенсивности суточного эритропоэза, активности митохондриальных дегидрогеназ в лейкоцитах, уровня эндотелиального фактора релаксации, концентрации тканевого активатора плазминогена. А к дезадаптационным – увеличение образования эритроцитов с измененной архитектоникой, дегенеративных форм красных клеток крови, агрегационной активности и гемолиза красных кровяных телец, накопление малонового диальдегида, повышение жесткости мембран клеток крови, накопление биоаминов в тромбоцитах, повышение агрегационной активности кровяных пластинок, усиление десквамации эндотелия, продукции эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена, активности фактора Виллебранда, снижение средней концентрации и среднего содержания гемоглобина, продолжительности жизни эритроцитов, активности пероксидазы лейкоцитов и выработки антитромбина III. По мере увеличения тяжести заболевания происходило нарастание дезадаптационных и уменьшение компенсаторно-приспособительных изменений.
7. Параметры, отражающие морфофункциональное состояние и метаболическую активность клеток крови и эндотелия, имеют высокую информативную значимость для верификации периода и степени тяжести бронхиальной астмы, что дает возможность использовать их как для дифференцированного подхода к лечебным мероприятиям, так и для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.
8. Терапия ингаляционными кортикостероидами в комбинации с низкоинтенсивным лазерным излучением в периоде обострения заболевания оказывает нормализующее влияние на структурно-функциональные параметры клеток крови и эндотелия, что сочетается с более быстрым и выраженным купированием симптомов бронхиальной обструкции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенный комплекс диагностических исследований морфофункциональных параметров клеток крови и эндотелия рекомендуется использовать наряду с общепринятыми клиническими и функциональными методами для диагностики периода и степени тяжести бронхиальной астмы.
2. Для оценки периода и тяжести бронхиальной астмы рекомендуется использование формализованных таблиц с определением информативной ценности показателей структурно-функциональных свойств клеток крови и сосудистого эндотелия.
3. Для объективной верификации степени тяжести заболевания целесообразно использовать наиболее информативные маркеры: время агрегации тромбоцитов, жесткость мембран кровяных пластинок, содержание в них нитрат-ионов, серотонина, катехоламинов, уровень ингибитора активатора плазминогена, эндотелина-1, тканевого активатора плазминогена, циркулирующих эндотелиоцитов и активность сукцинатдегидрогеназы в лейкоцитах.
4. В комплексной терапии у детей с бронхиальной астмой для коррекции эндотелиальной дисфункции, оптимизации морфофункциональных параметров клеток крови и достижения контроля симптомов заболевания показано применение комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

1. Характеристика отдельных компонентов сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
2. Состояние микроциркуляции при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин, Е. Н. Андрианова, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 7–12.
3. Пат. 2265854 Российская Федерация, 7 G 01 N 33/86 Способ диагностики степени тяжести периода обострения бронхиальной астмы у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, Ю. А. Линькова; заявитель и патентообладатель: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская

- государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (РУ). – № 2003130444/15; заявл. 14.04.03;опубл. 10.12.05, Бюл. № 34 (II ч.). – 1 с.
4. Особенности изменений параметров метаболизма плазматических мембран лейкоцитов и перекисного окисления липидов при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, О. В. Кузнецова, Л. Б. Воронина // Медицинский альманах. – 2011. – № 6 (19). – С. 199–201.
 5. Изменения свойств тромбоцитов и показателей гемостаза при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина, С. В. Диндяев // Казанский медицинский журн. – 2011. – № 4. – С. 566–568.
 6. Особенности метаболических свойств лейкоцитов при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Т. Г. Решетова [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 44–47.
 7. Глазова, Т. Г. Морфофункциональное состояние эритроцитов при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Н. С. Побединская // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 19–23.
 8. Структурно-функциональные изменения эритроцитарной системы при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Н. С. Побединская, Р. М. Ларюшкина // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 45–48.
 9. Структурно-метаболический статус и функциональные свойства эндотелия при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина, Н. С. Побединская // Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 125–127.
 10. Участие клеток крови и эндотелия в компенсаторно-приспособительных и дезадаптационных реакциях при бронхиальной астме у детей [Электронный ресурс] / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина, Н. С. Побединская // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/113-11246>.
 11. Анализ эффективности различных терапевтических комплексов при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Н. С. Побединская, Р. М. Ларюшкина // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 56–57.
 12. Особенности вазоактивной и антитромбогенной функции эндотелия у детей с бронхиальной астмой / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина, Н. С. Побединская // Врач-аспирант. – 2014. – №1 (62). – С. 18–22.

Прочие публикации

13. Коагулофибринолитическое и сосудисто-тромбоцитарное звенья гемостаза при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин [и др.] // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» : матер. конгр. – М., 2002. – С. 281.
14. Роль тромбоцитов в механизмах хронического аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, Ю. А. Линькова, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Пульмонология. – 2002. – Прил. – С. 94.
15. Значение отклонений циркулирующих эндотелиоцитов и биологически активных веществ в персистенции воспаления при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Пульмонология. – 2002. – Прил. – С. 94.
16. Особенности коагулофибринолитического и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза при atopической бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин [и др.] // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева. – М. ; Иваново, 2002. – С. 135–137.
17. Оценка изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, Ю. А. Линькова, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2002. – Т. 2, прил. № 1. – С. 80–81.
18. Отклонения уровня биологически активных веществ при бронхиальной астме у детей / Ю. А. Линькова, Р. М. Ларюшкина, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2002. – Т. 2, прил. № 1. – С. 80–81.
19. Значение отклонений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Р. М. Ларюшкина, Ю. А. Линькова, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Второй Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» : матер. конгр. – М., 2003. – С. 99.
20. Применение курантила в коррекции отклонений тромбоцитарного звена гемостаза при atopической бронхиальной астме у детей / Ю. А. Линькова, Р. М. Ларюшкина, **Т. Г. Глазова** [и др.] // 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2003. – С. 93.
21. Роль изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Р. М. Ларюшкина, Ю. А. Линькова, **Т. Г. Глазова** [и др.] // 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2003. – С. 81.

22. Сравнительная эффективность применения курантила и инфракрасного лазерного излучения в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей / **Т. Г. Глазова** Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин [и др.] // Проблемы раннего выявления, профилактики и терапии atopических заболеваний у детей : сб. тез. II Всероссийского конгресса по детской алергологии. – М., 2003. – С. 46.
23. Отклонения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза как один из факторов персистирувания алергического воспаления при бронхиальной астме у / Р. М. Ларюшкина, **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин [и др.] // Проблемы раннего выявления, профилактики и терапии atopических заболеваний у детей : сб. тез. II Всероссийского конгресса по детской алергологии. – М., 2003. – С. 46.
24. Коагуляционное и сосудисто-тромбоцитарное звенья гемостаза в генезе персистирующего течения бронхиальной астмы у детей / Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2005. – Т. 10, прил. – С. 45–52.
25. Морфометрические и функциональные характеристики тромбоцитов при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : матер. 4-го Рос. конгр. – М., 2005. – С. 232.
26. Роль отклонений сосудистого звена гемостаза в персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Р. М. Ларюшкина, **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : матер. 4-го Рос. конгр. – М., 2005. – С. 232.
27. Сравнительная эффективность различных медикаментозных комплексов в коррекции микрогемодициркуляторных нарушений при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин, Е. Н. Андрианова, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Вестн. педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – Т. 3, № 1, – С. 45–49.
28. Состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме у детей / Е. Н. Андрианова, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // 16-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. – СПб., 2006. – № 136. – С. 35.
29. Влияние различных медикаментозных комплексов на показатели капиллярного кровотока при бронхиальной астме у детей / Е. Н. Андрианова, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // 16-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. – СПб, 2006. – № 136. – С. 35.
30. Морфофункциональные свойства тромбоцитов при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, **Т. Г. Глазова** А. И. Рывкин [и др.] // 16-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. – СПб, 2006. – № 136. – С. 40.

31. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2006. – Т. 11, № 3–4. – С. 54–59.
32. Показатели эндотелиальной системы при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин [и др.] // 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. – Казань, 2007. – № 136. – С. 52.
33. Клеточный тромбоцитарный потенциал в персистенции хронического аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин [и др.] // 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. – Казань, 2007. – № 137. – С. 52.
34. Роль клеточных тромбоцитарных реакций в персистенции хронического аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : матер. IV Рос. конгр. – М., 2007. – С. 153.
35. Роль эндотелиальной дисфункции в персистирующем течении бронхиальной астмы у детей Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : матер. IV Рос. конгр. – М., 2007. – С. 169.
36. Роль тромбоцитарных клеток крови в персистенции хронического аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, **Т. Г. Глазова** [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии : сб. матер. XI Конгресса педиатров России. – М., 2007. – С. 388.
37. Клеточный тромбоцитарный гомеостаз при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии : сб. матер. XII Конгресса педиатров России. – М., 2008. – С. 83.
38. Глазова, Т. Г. Состояние эндотелиальной системы при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин // Актуальные проблемы педиатрии : сб. матер. XII Конгресса педиатров России. – М., 2008. – С. 82.
39. Роль отклонений сосудисто-тромбоцитарного потенциала в персистенции бронхиальной астмы у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2008. – Т. 13, № 1–2. – С. 31–33.
40. Глазова, Т. Г. Структурно-функциональные свойства эритроцитов и плазменно-коагуляционный гемостаз при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 6–12.

41. Морфофункциональные параметры эритроцитов и плазменно-коагуляционный гемостаз при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина [и др.] // Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания / под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. – М., 2012. – С. 85.
42. Метаболическая активность клеток крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты) при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина [и др.] // Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания / под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. – М., 2012. – С. 82.
43. Морфофункциональное состояние эндотелия при atopической бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина [и др.] // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2012. – С. 169.
44. Функциональная активность эндотелия при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина [и др.] // Сборник материалов II Съезда детских врачей Ивановской области. – Иваново, 2013. – С. 25–27.
45. Структурно-метаболический статус тромбоцитов при бронхиальной астме у детей / **Т. Г. Глазова**, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина [и др.] // Морфологические аспекты социально значимых заболеваний. Научные чтения, посвященные памяти заслуженного работника здравоохранения Российской федерации, профессора О. Н. Нечаевой. – Иваново, 2013. – С. 12–14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	бронхиальная астма
МДА	малоновый диальдегид
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФЛ	общие фосфолипиды тромбоцитов
ПА	показатель агрегации
ПНЭ	процент неагрегированных эритроцитов
ПСВ	пиковая скорость выдоха
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СРА	средний размер агрегата
ФЛ	фосфолипиды
ХС	холестерин
t-РА	тканевой активатор плазминогена
α-ГФДГ	α-глицерофосфатдегидрогеназа

ГЛАЗОВА Татьяна Геннадьевна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
КЛЕТОК КРОВИ И ЭНДОТЕЛИЯ
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 14.03.2014. Формат 60×84 1/16.
Печ. л. 2,0. Усл. печ. л. 1,86. Тираж 100 экз.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России
153012, Иваново, Шереметевский просп., д. 8